

**Репрограммирование опухоль-ассоциированных макрофагов с помощью CpG-олигонуклеотида, нековалентно загруженного на магнитные наночастицы оксида железа**

**Научный руководитель – Семкина Алевтина Сергеевна**

**Лазарева Полина Антоновна**

*Студент (специалист)*

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,  
Москва, Россия

*E-mail: polizara@yandex.ru*

Опухоль-ассоциированные макрофаги (ОАМ) - клетки опухолевого микроокружения, активно участвующие в развитии злокачественных новообразований [1]. Выделяют M1-провоспалительную и M2-противовоспалительную субпопуляции ОАМ. Во многих видах рака индекс  $M1/M2 > 1$  коррелирует с благоприятным исходом заболевания, тогда как индекс меньше 1 связан с негативным прогнозом [2]. Поэтому существует подход, заключающийся в реполяризации M2 ОАМ в M1, например, с помощью агонистов TLR, в частности CpG-олигонуклеотидов. Однако введение свободного CpG приведет к неспецифическому действию на все клетки иммунной системы. Поэтому была сформулирована гипотеза, согласно которой использование системы доставки на основе магнитных наночастиц (МНЧ) увеличит специфичность и эффективность действия CpG.

На первом этапе были синтезированы МНЧ оксида железа. Методом термического разложения были получены ядра маггемита, которые покрывались человеческим сывороточным альбумином (ЧСА). Затем частицы модифицировали гуанидином (Гуа) для увеличения их дзета-потенциала, необходимого для дальнейшей нековалентной загрузки CpG. Гидродинамический диаметр комплекса МНЧ-ЧСА-Гуа@CpG составил 42 нм, дзета-потенциал -24 мВ. Ёмкость загрузки CpG составила около 7%. Токсичность препаратов исследовали МТТ-тестом. С помощью конфокальной микроскопии было доказано эффективное накопление МНЧ-ЧСА-Гуа@CpG в макрофагах. Методом проточной цитофлуориметрии на модели ОАМ, выделенных из легочных метастазов, образованных у мышей в результате развития подкожной опухоли 4Т1, с окраской на маркеры CD86 (M1) и CD206 (M2) была доказана большая эффективность МНЧ-ЧСА-Гуа@CpG по сравнению со свободным CpG. Отношение CD86+ к CD206+ макрофагам составило 3:1 и 1.8:1, соответственно. *In vivo* терапия препаратов на модели опухоли СТ26 показали, что введение свободного CpG приводило к полной элиминации опухолей у 85% животных. МНЧ с CpG также замедляли скорость роста опухолей, однако только на протяжении курса лечения.

В итоге, были получены МНЧ, загруженные CpG, показавшие выраженный реполяризационный эффект в условиях *in vitro*. Данные *in vivo* подтверждают терапевтический потенциал препарата, но требуют дополнительных исследований.

### **Источники и литература**

- 1) Valkenburg K. C. Targeting the tumour stroma to improve cancer therapy / K. C. Valkenburg, A. E. de Groot, K. J. Pienta // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2018. – Vol. 15. – № 6. – P. 366-381.
- 2) Evaluating the Polarization of Tumor-Associated Macrophages Into M1 and M2 Phenotypes in Human Cancer Tissue: Technicalities and Challenges in Routine Clinical Practice / S. D. Jayasingam, M. Citartan, T. H. Thang [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2020. – Vol. 9. – P. 1512.