**Комплексообразование тербия-161 с селективно направленным лигандом простатического специфического мембранного антигена**

***Фуркина Е.Б.,1,2 Моисеева А.Н.,1 Петров С.А.,2 Успенская А.А.,2 Мачулкин А.Э.2***

*Аспирант 4 г./о.*

*1Национальный Исследовательский Центр*

*«Курчатовский Институт», Москва, Россия*

*2Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,*

*химический факультет, Москва, Россия*

*E-mail:* *furkina-k@yandex.ru*

Одним из наиболее перспективных радионуклидов для терапии является 161Tb (T1/2=6,89 дней). Благодаря оптимальному периоду полураспада и энергии бета-излучения, а также испусканию Оже-электронов, он обладает более сильным терапевтическим эффектом в сравнении с 177Lu, который применяется при лечении онкологических и нейроэндокринных опухолей, в том числе опухолей предстательной железы – одному из самых распространенных по заболеваемости среди мужчин типов онкологии. Белковым маркером данного заболевания является простатический специфический мембранный антиген (ПСМА) за счет сверхэкспрессии в злокачественных клетках. Создание высокоселективных конъюгатов к ПСМА на основе мочевины с хелатирующими 161Tb агентами открывает возможность высокоэффективного лечения рака предстательной железы с малым количеством побочных эффектов в сравнении с классической химиотерапией. В настоящее время работы с 161Tb в мире находятся на стадии доклинических испытаний.

Целью данной работы являлось исследование возможности связывания тербия с недавно разработанным конъюгатом на основе хелатирующего агента DOTA и высокоселективного лиганда на основе мочевины с пептидным линкером, направленным на ПСМА [1]. Структура лиганда взятого за основу была разработана с учетом исследований, показавших, что введение в структуру пептидного линкера, позволяет улучшать биологическую активность за счет взаимодействия с воронкообразным туннелем ведущий в активный центр белка-мишени. В качестве конъюгата сравнения был взят литературный конъюгат PSMA-617-DOTA. В рамках представленной работы проводили синтез комплексов тербия с DOTA-TATE, PSMA-617-DOTA и PS-610-DOTA в одинаковых условиях для сравнения количества тербия, связываемого в комплекс, а также скорости связывания. Затем проводился синтез комплекса PS-610-DOTA-Tb с варьированием различных условий (pH, температура, концентрация лиганда). Количество свободного и связанного тербия контролировалось методом тонкослойной хроматографии с помощью сканера бета-излучения «Гамма-Скан». В качестве подвижной фазы использовали раствор 0,1 М цитрата натрия в воде. Оптимальными условиями является концентрация лиганда 10-4 моль/л, температура 80 ˚С и pH 4. В данных условиях степень связывания тербия в комплекс близка к 100% через 15 минут после начала реакции.

**Литература**

1. A. E. Machulkin, R. R. Shafikov, A. A. Uspenskaya et al. Synthesis and biological evaluation of psma ligands with aromatic residues and fluorescent conjugates based on them // Journal of Medicinal Chemistry. 2021. Vol. 64, no. 8. P. 4532–4552.
2. A. A. Uspenskaya, E. A. Nimenko, R. R. Shafikov et al. Optimization of the dipeptide motifs in the psma ligands linker structure: synthesis and in vitro evaluation // Medicinal Chemistry Research. 2023.no. 32. P. 32–37.