

Новые тип фотосенсибилизаторов для ФДТ на основе цианоарилпорфиразиновых макроциклов с потенциалом адьювантных агентов тераностики, способных существенно повысить эффективность противоопухолевой терапии.

Институт Металлоорганической Химии им. Г. А. Разуваева РАН

В ИМХ РАН синтезирован и исследован широкий ряд цианоарилпорфиразинов с разнообразными периферийными ароматическими группами.

Установлено, что полученные структуры под действием света способны претерпевать мощный перенос заряда, вызывающий искажение структуры молекулы флуорофора и запускающий внутримолекулярное движение отдельных ее фрагментов. При этом в средах с низкой вязкостью значительная часть энергии возбуждения расходуется, что приводит к сильному падению интенсивности флуоресценции и времени жизни возбужденного состояния такого флуорофора. Таким образом, синтезированные цианоарилпорфиразины перспективны как чувствительные сенсоры локальной вязкости. Поскольку ФДТ сопровождается сильным возрастанием внутриклеточной вязкости, использование цианоарилпорфиразинов в качестве фотосенсибилизаторов позволяет осуществлять оптический контроль ФДТ в режиме реального времени, что является важным шагом в направлении персонализированной медицины.

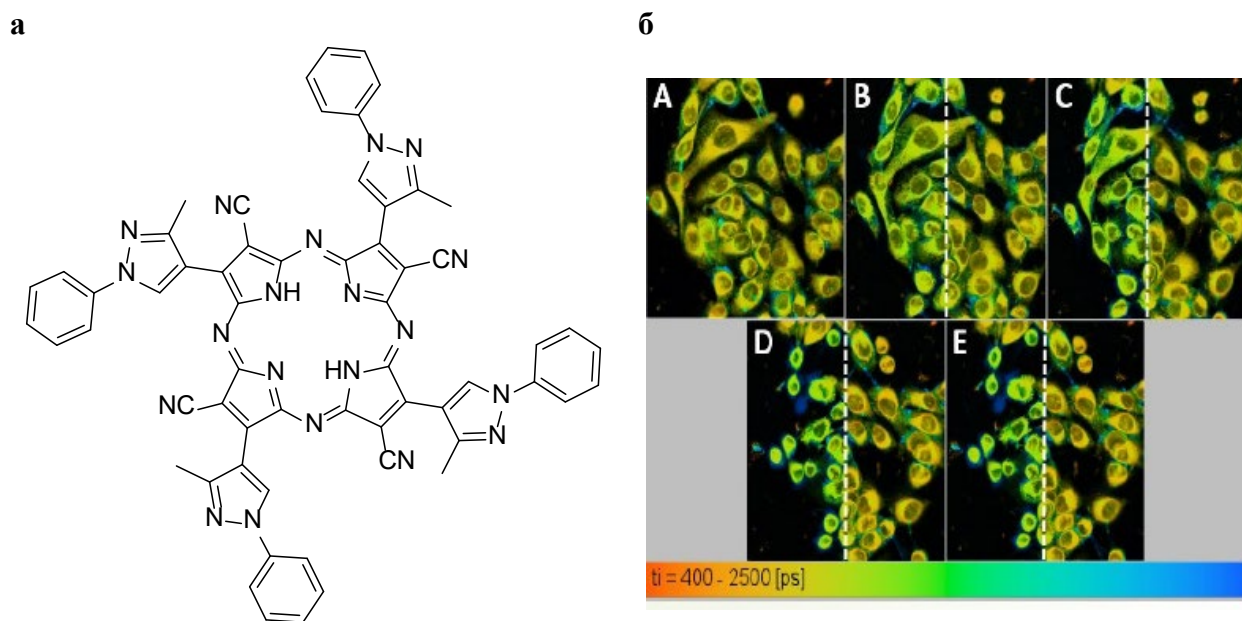


Рис. 1. а- структура цианоарилпорфиразина; б - FLIM - изображение клеток линии A431, картированное по величине времени жизни флуоресценции, (А)-до ФДТ, (В,С,Д, Е) - 5, 15, 30 и 45 минут после ФДТ, пунктирная линия разделяет облученную (справа) и необлученную (слева) части образца.

Наличие сильных электрофилов (CN групп), а также повышенная реакционная способность двойных между циано и арильной группами в пиррольных фрагментах обрамления цианоарилпорфиразинов обуславливают высокую вероятность химического взаимодействия биполярных фрагментов с внутриопухолевыми биотиолами (цистеином, глутатионом, а также связанными с ними ферментами), используемыми раковыми клетками для выживания. Проведенный анализ продуктов взаимодействия порфиразинов с цистеином подтвердил предположения о возможности химическом блокировании тиольных групп электрофильными фрагментами обрамления макроциклов.

Исследования *in vitro* и *in vivo* совместно с Институтом биологии и биомедицины при ННГУ (Нижний Новгород) и Институтом исследований рака в Генте (Бельгия), показали, что раковые клетки после индуцирования клеточной гибели посредством фотодинамического воздействия с использованием синтезированных цианоарилпорфиразинов являются эффективными агентами профилактической вакцинации, успешно предотвращающими развитие опухолей.

Таким образом, разработанные тетрапиррольные макрогетероциклы являются мощными индукторами иммуногенной клеточной смерти и могут быть эффективно применены в качестве агентов ФДТ рака.

Руководитель: к.х.н. Клапшина Л.Г. Исполнители: к.х.н. Лермонтова С.А., к.х.н. Любова Т.С.

Публикации:

[1] I.V. Balalaeva, T.A. Mishchenko, V.D. Turubanova, N.N. Peskova, N.Y. Shilyagina, V.I. Plekhanov, S.A. Lermontova, L.G. Klapshina, M.V. Vedunova, D.V. Krysko. Cyanoarylporphyrazines with High Viscosity Sensitivity: A Step towards Dosimetry-Assisted Photodynamic Cancer Treatment // **Molecules**. 2021, 26, 5816. <https://doi.org/10.3390/molecules26195816>

[2] V.D. Turubanova, T.A. Mishchenko, I.V. Balalaeva, I. Efimova, N.N. Peskova, L.G. Klapshina, S.A. Lermontova, C. Bachert, O. Krysko, M.V. Vedunova, D.V. Krysko. Novel porphyrazine based photodynamic anti-cancer therapy induces immunogenic cell death // **Scientific Reports**. 2021 11:7205. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86354-4>

[3] B.V. Parakhonskiy, N.Yu. Shilyagina, O.I. Gusliakova, A.B. Volovetskiy, A.B. Kostyuk, I.V. Balalaeva, L.G. Klapshina, S.A. Lermontova, V. Tolmachev, A. Orlova, D.A. Gorin, G.B. Sukhorukov, A.V. Zvyagin, A method of drug delivery to tumors based on rapidly biodegradable drug-loaded containers. // **Applied Materials Today**. 2021, 25, 101199. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2021.101199>

[4] E.L. Krasnopeeveva, E.Yu. Melenevskaya, L.G. Klapshina, N.Yu. Shilyagina, I.V. Balalaeva, N.N. Smirnov, M.A. Smirnov, A.V. Yakimansky. Poly(methacrylic Acid)-Cellulose Brushes as Anticancer Porphyrazine Carrie. // **Nanomaterials**. 2021, 11, 1997. <https://doi.org/10.3390/nano11081997>