

## Успешная химеризация антител, распознающих опухолевый антиген PRAME

Научный руководитель – Мисюрин Всеволод Владимирович

*Мисюрин Всеволод Андреевич*

*Выпускник (специалист)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия

*E-mail: vsevolod.misyurin@gmail.com*

**Введение.** PRAME относится к так называемым раково-тестикулярным белкам, для которых в норме характерна экспрессия в половых клетках, и частая спонтанная экспрессия в опухолевых клетках [1]. Белок PRAME увеличивает скорость пролиферации опухолевой клетки, снижает чувствительность к химиопрепаратам и блокирует её дифференцировку [2]. Неудивительно, что в случае экспрессии PRAME у больных существенно ухудшается прогноз, что наблюдается, например при раке молочной железы, раке почек и лимфопролиферативных заболеваниях [3, 4]. Интересно, что PRAME расположен не только внутри опухолевой клетки, но также на её поверхности, что позволяет использовать его как мишень для применения терапевтических моноклональных антител [5]. Поскольку PRAME не экспрессируется нормальными клетками, антитела не окажут на них эффекта, вследствие чего препарат будет безопасным [5]. Подобные антитела ещё не разрабатывались, но мы предполагаем, что они могут быть использованы для лечения PRAME-позитивных больных онкологическими заболеваниями.

**Цель.** Разработать моноклональные антитела для терапии PRAME-экспрессирующих опухолевых клеток.

**Материалы и методы.** Линия HT29 (колоректальный рак), экспрессирующая ген PRAME, PRAME-негативная линия WI-38 (эмбриональные фибробласты), трансфицированная контрольным вектором и WI-38-PRAME, трансфицированная вектором для экспрессии гена PRAME. Данные клетки инкубировались в течение двух суток с мышинным антителом 5D3, полученным ранее [6], а также химерным антителом 5D3-xi, специально для данной работы созданным на основе мышинового антитела. Показатели цитотоксичности антител были определены при помощи клеточного ридера xCELLigence. В качестве контрольного антитела использовался ритуксимаб (химерное антитело, распознающее антиген CD20). Для анализа данных использовался критерий Уилкоксона.

**Результаты.** Так, при концентрации антител 5D3 или 5D3-xi 100 мкг/мл медиана скорости роста составила 87% и 88%, соответственно, что было статистически значимо меньше по сравнению с контролем ( $p < 0,0001$  для каждого из антител). Скорость роста клеток WI-38-PRAME при инкубировании как с 5D3, так и с 5D3-xi составила 95% относительно контроля ( $p = 0,003$  для каждого из антител). Скорость роста клеток линии WI-38, трансфицированной контрольным вектором, при инкубировании с антителами значимо не изменилась.

**Заключение.** Созданные нами антитела против антигена PRAME обладают цитостатическим эффектом, наблюдаемым при их инкубировании с PRAME-экспрессирующими клетками. Химерные обладают тем же эффектом, что и мышинные. Таким образом, процесс химеризации не повлиял на способность антител распознавать эпитоп PRAME, но сделал структуру антитела менее иммуногенной, и, следовательно, более пригодной к применению в клинической практике.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (уникальный идентификатор проекта RFMEFI60418X0204)

**Источники и литература**

- 1) Ikeda, H., Lethe, B., Lehmann F. et al. Characterization of an antigen that is recognized on a melanoma showing partial HLA loss by CTL expressing an NK inhibitory receptor // Immunity. 1997, №6(2). p. 199-208.
- 2) Мисюрин, В.А., Калениченко, Д.В., Рудакова, А.А. и др. Проблема химиорезистентности PRAME-экспрессирующей клетки меланомы и способ ее преодоления с помощью бортезомиба // Успехи молекулярной онкологии. 2018. №5(4). с. 131–4.
- 3) Мисюрин, В.А. Прогностическое значение экспрессии гена PRAME при солидных опухолях // Иммунология. 2018. №39(1). с. 67-73.
- 4) Мисюрин, В.А. Клиническое значение экспрессии гена PRAME при онкогематологических заболеваниях // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2018. №11(1). с. 26–33.
- 5) Мисюрин, В.А. Теория и практика иммунотерапии, направленной против антигена PRAME // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2018. №11(2). с. 138–49.
- 6) Лыжко, Н.А., Мисюрин, В.А., Финашутина, Ю.П. и др. Проявление цитостатического эффекта моноклональных антител к белку PRAME // Российский биотерапевтический журнал. 2016. №15(4). с. 53-58.