

СИСТЕМА НА ОСНОВЕ СВЕТОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ НОСИТЕЛЕЙ ДЛЯ ИЗМЕНЕНИЯ ФЕНОТИПА ИММУННЫХ КЛЕТОК

Михайлова Л.В.¹

Научный руководитель – д.ф.-м.н., в.н.с. Зюзин М.В.¹

¹Университет ИТМО

lidia.mikhailova@metalab.ifmo.ru

Работа выполнена в рамках темы НИР №624130 «Разработка фундаментальных основ технологий и материалов для современных нанофотонных устройств».

Введение

Макрофаги, клетки иммунной системы, играют ключевую роль в регуляции иммунных процессов. По своей функции они разделяются на провоспалительные (M1) и противовоспалительные (M2). В опухолевом окружении обычно наблюдается преобладание макрофагов M2 фенотипа, так называемых опухолеассоциированных макрофагов (TAM), которые способствуют росту опухоли, метастазированию и подавлению иммунной реакции организма на заболевание. Традиционные методы репрограммирования TAM с использованием агонистов стимулятора генов интерферона (STING) обычно ограничены системной токсичностью, быстрым выведением из кровотока и отсутствием пространственно-временного контроля [1]. Несмотря на доказанную эффективность STING-активации в индуцировании смены фенотипа M2 на M1 [2], для успешного клинического применения требуется разработка улучшенных систем доставки, способных обеспечить контролируемое высвобождение.

Основная часть

Разработанная система представляет собой светочувствительные полимерные носители двух размеров: микронного (Mic, 4,1 мкм) и субмикронного (Sub, 0,7 мкм). Эти носители были синтезированы методом послойного нанесения полиэлектролитов (Layer-by-Layer), внутрь стенок которых были запакрованы золотые наностержни (AuNRs). Такой подход к созданию носителей обеспечил фототермическую чувствительность носителей с одновременной загрузкой агониста STING. Носители вводились внутритуморально для их поглощения клетками.

Воздействие импульсами ближнего инфракрасного (БИК) лазера с длиной волны 976 нм и мощностью 1035 мВт/см² вызвало нагрев носителей до температур в диапазоне 40–43°C. Это привело к локальным разрушениям оболочки носителей и высвобождению 60% AgST в течение первых суток. В результате этого произошла цитозольная доставка AgST, что инициировало синтез цитокинов и поляризацию макрофагов M2 в M1 фенотип. Это выражалось в увеличении экспрессии маркера CD86+ до 85–88% *in vitro* и снижении количества опухолеассоциированных макрофагов (TAM) до 28% *in vivo* на модели меланомы B16-F10.

Выводы

Разработанная система обеспечивает неинвазивное перепрограммирование TAM в M1 фенотип *in situ*, демонстрируя потенциал для иммунотерапии меланомы и других солидных опухолей, характеризующихся дисбалансом M1/M2-фенотипов. Полученные результаты могут быть интегрированы в терапевтические схемы, включающие ингибиторы контрольных точек (PD-1/PD-L1) или химиотерапевтические агенты, с целью достижения долгосрочной ремиссии. После успешной валидации в

экспериментальных моделях данная технология имеет перспективы внедрения в клиническую практику.

Литература

1. Wang Q. et al. STING agonism reprograms tumor-associated macrophages and overcomes resistance to PARP inhibition in BRCA1-deficient models of breast cancer //Nature Communications. – 2022. – Т. 13. – №. 1. – С. 3022.
2. Lin Z. et al. Targeting tumor-associated macrophages with STING agonism improves the antitumor efficacy of osimertinib in a mouse model of EGFR-mutant lung cancer //Frontiers in immunology. – 2023. – Т. 14. – С. 1077203.