

УДК 57.085.23

Мультикиназные ингибиторы: пересмотр терапевтической концепции для борьбы с трудноизлечимыми видами рака

Шестовская М.В.

(Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики)

Научный руководитель – д-р мед.наук, доцент Штиль А.А.
(ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России)

Консультант – канд.биол.наук, Духинова М.В.

(Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики)

Проект связан с разработкой противоопухолевой терапии на основе мультикиназных ингибиторов. Синтезированное нами соединение - таргетный препарат нового поколения, блокирующий сразу несколько возможных путей развития опухоли.

Введение.

Успех таргетной онкотерапии берет начало от Иматиниба, ингибитора Vcr-Abl, разработанного в 1990-х годах. С того времени в клиническую практику было внедрено целое поколение новых эффективных противоопухолевых препаратов разнонаправленного действия. Однако уникальность таргетной терапии является также ее недостатком вследствие «неограниченной» пластичности опухолевых клеток в их избегании цитотоксических сигналов при подавлении индивидуальной мишени.

Основная часть.

Активация обходных механизмов выживания и формирование лекарственной устойчивости является многофакторным процессом и зависит от разнообразных эпигенетических механизмов. Подобная комплексность затрудняет, в первую очередь, лечение химиорезистентных форм рака, таких как рак почек, поджелудочной или щитовидной желез, малочувствительным к инактивации одной мишени. Основываясь на «молекулярном портрете» карциномы толстой кишки, в котором ключевую роль играют циклин-зависимые протеинкиназы (CDK), в сотрудничестве с ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), мы разработали новый органический каркас (ОК) (формула в настоящий момент патентуется), показали его способность образовывать стабильные комплексы с несколькими CDK *in silico* и выявили анти-CDK активность ОК *in vitro*.

Выводы.

При низких концентрациях ОК вызывает гибель ряда клеточных линий карциномы толстой кишки, в том числе с устойчивостью, обусловленной нокаутом гена-онкосупрессора p53. Паттерны изменений клеточного цикла и клеточной гибели (т.е. фазовое распределение, расщепление каспазы и поли-(АТФрибозо)-полимераза) в клетках карциномы дикого типа и p53-нокаутированных клетках различались. Эффективные концентрации разработанного соединения, необходимые для уничтожения клеток карциномы поджелудочной железы Panc-1, были на порядок больше, чем для клеточных линий карциномы толстой кишки. Эти данные позволяют предположить, что мишени, отличные от CDK, ингибируемые ОК, являются функциональными в клетках рака поджелудочной железы. Наши результаты вновь подтверждают важность использования лекарственных препаратов разнонаправленного действия для более эффективной противоопухолевой терапии.

Шестовская М.В. (автор)

Подпись

Духинова М.В. (консультант)

Подпись