

## ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ ЦИКЛИНЗАВИСИМЫХ КИНАЗ НА ОСНОВЕ ИМИДАЗОЛ-4-N-АЦЕТАМИДА

Гандалипов Э.Р.<sup>1</sup>

Научный руководитель – доктор мед. наук, Штиль А. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Университет ИТМО

gandalipov@scamt-itmo.ru

### Введение

Циклинзависимые киназы (CDK), в частности CDK2, играют ключевую роль в регуляции клеточного цикла и транскрипции, являясь потенциальными мишенями в таргетной терапии онкологических заболеваний [1]. Однако применение многих известных ингибиторов широкого спектра (например, клинического кандидата РНА-793887) сопряжено с высокой общей токсичностью, в частности с тяжелыми поражениями печени [2]. В то же время высокоселективные CDK2 ингибиторы в последнее время показали себя как потенциально эффективные и более безопасные таргетные препараты в *in vitro* экспериментах (например, INX-315) [3]. В связи с этим разработка новых соединений, обладающих высокой противоопухолевой эффективностью и приемлемым профилем безопасности, остается актуальной научной задачей. Данная работа посвящена вопросам исследования эффективности и потенциальной специфичности новосинтезированных ингибиторов CDK2 п4 и п6 по отношению к широкому спектру клеточных линий.

### Основная часть

В рамках данного исследования изучена активность новых соединений п4 и п6 на основе производных имидазол-4-N-ацетамида, дизайн которых основывался на модификации структуры РНА-793887 с целью снижения гепатотоксичности. Оценка ингибирующей способности в бесклеточных системах подтвердила, что соединения-лидеры обладают субмикромольным сродством к комплексу CDK2-циклин Е.

Ключевым этапом работы стало *in vitro* исследование биологической активности синтезированных производных на широкой панели опухолевых клеток человека, в том числе на линиях рака яичников (SKOV-3, OVCAR-3, OV-90, UWB1.289) и нейробластомы (IMR-32, Kelly), поскольку именно для данной группы заболеваний характерна повышенная активность CDK2 [4].

Установлено, что соединения проявляют выраженную цитотоксичность в низких микромольных концентрациях (от 0,5 до 10 мкМ). Дальнейший анализ механизмов клеточного ответа показал, что противоопухолевый эффект обусловлен остановкой клеточного цикла в фазе G1/S, подтвержденной окрашиванием BrdU, и последующей индукцией апоптоза, что подтверждается активацией соответствующих апоптотических маркеров.

Принципиально важным результатом является то, что при терапевтически значимых концентрациях рабочего окна 0,5—10 мкМ соединения не продемонстрировали цитотоксического воздействия на незлокачественные клетки человека (эмбриональные фибробласты легкого и мезенхимальные стволовые клетки). Однако представленные данные показали также наличие токсичности на верхней границе концентрационного диапазона для мононуклеаров периферической крови человека, что, впрочем, свойственно для всех ингибиторов активности CDK2.

### Выводы

Новые производные имидазол-4-N-ацетамида п4 и п6 представляют собой перспективный класс ингибиторов CDK2, демонстрирующих противоопухолевую активность на широком спектре клеточных линий, в первую очередь рака яичников и нейробластомы. Способность соединений вызывать G1/S-арест и запускать апоптоз в злокачественных клетках при сохранении жизнеспособности здоровых тканей свидетельствует о высоком потенциале данного скаффолда для дальнейшей разработки безопасных и эффективных таргетных препаратов.

### Литература

1. Malumbres M., Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: A changing paradigm // *Nature Reviews Cancer*. 2009. Vol. 9, no. 3. P. 153–166. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc2602>.
2. A first in man, phase I dose-escalation study of PHA-793887, an inhibitor of multiple cyclin-dependent kinases (CDK2, 1 and 4) reveals unexpected hepatotoxicity in patients with solid tumors / C. Massard, J.-C. Soria, D. A. Anthony [et al.] // *Cell Cycle*. 2011. Vol. 10, no. 6. P. 963–970. DOI: 10.4161/cc.10.6.15075.
3. INX-315, a selective CDK2 inhibitor, induces cell cycle arrest and senescence in solid tumors / C. Dietrich, A. Trub, A. Ahn [et al.] // *Cancer Discovery*. 2024. Vol. 14, no. 3. P. 446–467. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-23-0954>.
4. Fang D., Huang S., Su S. B. Cyclin E1-CDK 2, a potential anticancer target // *Aging (Albany NY)*. 2016. Vol. 8, no. 4. P. 571–572. <https://doi.org/10.18632/aging.100946>.