

Разработка бифункциональных противоопухолевых препаратов – производных гидроксамовой кислоты

*Толичева О. А.¹, Осипов В. Н.², Колотаев А. В.², Вартамян А. А.³,
Хоченков Д. А.³, Балаев А. Н.⁴, Трашков А. П.^{1, 5, 6},
Коневега А. Л.^{1, 5, 6}, Хачатрян Д. С.²*

¹ *Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова
НИЦ «Курчатовский институт», Гатчина, Россия*

² *Институт химических реактивов и особо чистых химических веществ
НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия*

³ *Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина
Минздрава РФ, Москва, Россия*

⁴ *АО «Фарм-Синтез», Москва, Россия*

⁵ *Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,
Москва, Россия*

⁶ *Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,
Санкт-Петербург, Россия*

Несмотря на развитие ранней диагностики злокачественных новообразований, техники и тактики оперативного удаления опухолей и их метастазов и увеличение количества противоопухолевых препаратов с различными механизмами действия, результаты терапии онкологических заболеваний в большинстве случаев остаются на неприемлемо низком уровне [1]. Основным методом лечения онкологических больных на сегодняшний день является химиотерапия. Синтез и поиск новых противоопухолевых агентов, направленных сразу на несколько мишеней, является перспективным направлением научных исследований. Объединение нескольких фармакофорных групп в одной молекуле позволяет получить более широкий и, возможно, принципиально новый спектр противоопухолевой активности и снизить вероятность возникновения лекарственной устойчивости у онкологических пациентов.

Гистондеацетилазы (HDACs) – группа ферментов, удаляющих ацетильные группы от гистонов и, таким образом, регулирующих экспрессию генов. Ингибиторы HDACs (HDACi) индуцируют гиперацетилирование гистонов, приводя к замедлению роста, повышению иммуногенности, дифференцировке и гибели опухолевых клеток [2, 3]. Также HDACi демонстрируют выраженный синергичный эффект при комбинировании с другими противоопухолевыми препаратами [4]. Среди применяемых в клинической практике HDACi широкое распространение получили производные гидроксамовой кислоты.

В данной работе были исследованы 57 синтезированных нами новых гибридных соединений гидроксамовой кислоты, содержащих фрагменты хинозалинового цикла – как потенциальных ингибиторов HDACs, так и

обладающие антиангиогенными свойствами. Были оценены: влияние на перекисное окисление липидов гомогената мозга крыс, способность хелатировать ионы металлов переменной валентности, влияние на ферментативную активность HDAC I и II классов, антиангиогенные и цитотоксические свойства. В результате анализа были сконструированы соединения с оптимизированной структурой, из которых после расширенных биологических испытаний будет выявлено наиболее активное соединение и подготовлено для дальнейших доклинических испытаний.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-11-2018-172 от 03.12.18. Уникальный идентификатор проекта RFMEFI62418X0051).

1. Трашков А. П. Влияние меглюмина акридоацетата на развитие экспериментальной аденокарциномы толстой кишки и опухоль-ассоциированных изменений системы крови у мышей линии BALB/c / А. П. Трашков, А. Л. Коваленко, Е. И. Дрогомирецкая, Я. Д. Бараков, М. Г. Хотин, А. А. Калатанова, А. А. Кравцова, Е. А. Пушкина, А. Г. Васильев // Патогенез. – 2019. – Т. 17. – № 2. – С. 51–61.
2. West A.C., Johnstone R.W. New and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment // The Journal of clinical investigation. – 2014. – V. 124. – No. 1. – P. 30–39.
3. West A.C., Smyth M.J., Johnstone R.W. The anticancer effects of HDAC inhibitors require the immune system // Oncoimmunology. – 2014. – V. 3. – No. 1. – P. e27414.
4. Arrighetti N. Drug Combinations with HDAC Inhibitors in Antitumor Therapy. Crit. Rev. Oncog. – 2015. – IF 2.58.