

Липофильные аналоги нуклеозидов как перспективные средства для комбинированной химиотерапии опухолей

Научный руководитель – Дреничев Михаил Сергеевич

Иванов Георгий Анатольевич

Аспирант

Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН, Москва, Россия

E-mail: georgyivanovk423@gmail.com

Липофильные аналоги нуклеозидов как перспективные средства для комбинированной химиотерапии опухолей

Г.А. Иванов 1, М.С. Дреничев 1, Н.С. Дырхеева 2, А.Л. Захаренко2, Чепанова А.А.2, Чернышова И.А. 2, О.И. Лаврик 2

Аспирант 2 года

1Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, улица Вавилова 32, Москва, Россия

2Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

E-mail: georgyivanovk423@gmail.com

В клинической онкологии используются около 100 противоопухолевых препаратов, большинство из которых оказывают токсическое действие на незараженные клетки. С другой стороны системы репарации ДНК противостоят действию агентов, повреждающих ДНК, поэтому в первую очередь терапевтический эффект препаратов зависит от эффективности систем репарации ДНК в раковых клетках. Поэтому поиск ферментов репарации ДНК относится к перспективным направлениям современной фармакологии и является одним из путей повышения эффективности терапии онкологических заболеваний.

Для этих целей были синтезированы липофильные (бензоильные и изопропилиденовые) нуклеозидные аналоги, а также их ациклические аналоги, содержащие одну или две ацетиленовые группы, полученные по реакциям Соногаширы и Ходкевича-Кадио. Полученные соединения были протестированы на ингибиторную активность в отношении ферментативной системы ПАРП-1 [1] и Tdp1 [2,3]. Впервые в ряду полученных соединений были выявлены структуры с активностью, находящуюся в микромолярном (1-8 μM) и субмикромолярном диапазонах ($[\text{U}+02\text{C}2] 1\mu\text{M}$), и обладающие низкой цитотоксичностью ($\text{CC}_{50} > 50 \text{ мрМ}$), что делает перспективной разработку на их основе новых прототипов лекарственных средств, направленных на проведение комбинированной терапии опухолей.

Работа выполнена благодаря финансовой поддержке гранта РФФИ «18-29-09037 мк».

Литература

- 1) D.V. Ferraris, Evolution of Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 (PARP-1) Inhibitors. From Concept to Clinic // Journal of Medicinal Chemistry Perspective. 2010, №53(12), 4561-4584.
- 2) E.J. Brettrager, R.C.A.M van Waardenburg, Targeting Tyrosyl-DNA phosphodiesterase I to enhance toxicity of phosphodiester linked DNA-adducts // Cancer Drug Resistance. 2019, №2, 1153-1163.
- 3) A. L. Zakharenko, M. S. Drenichev, N. S. Dyrkheeva et al, Inhibition of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 by Lipophilic Pyrimidine Nucleosides // Molecules. 2020, №25, 3694.