

Исследование соединений группы на каркасе тиафена, пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-4(5H)-она и 1,2,4-оксодиазола на селективную цитотоксичность против опухолевых клеток

Научный руководитель – Сковорцов Дмитрий Александрович

Колчанова Анастасия Юрьевна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: anastasia.kolchanova@yandex.ru

Рак — одна из основных причин смертности в мире. Большое внимание уделяется изучению низкомолекулярных соединений для открытия новых химиотерапевтических веществ при борьбе со злокачественными новообразованиями [1].

Была проанализирована в высокопроизводительном формате коллекция новых по критерию эволюционной новизны [2] химических соединений на избирательную цитотоксичность в сокультурах клеток злокачественной и доброкачественной этиологий (FCST) [3]. Из данной коллекции соединения группы F835/424, основанной на каркасе тиафена, пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-4(5H)-она и 1,2,4-оксодиазола, показали селективное действие на раковые клетки молочной железы MCF7 в сокультуре MCF10A/MCF7 в широком диапазоне концентраций ($5 \cdot 10^{-2}$ – $2,5 \cdot 10^{-5}$ мг/мл), однако не ингибировали ее полностью.

Группа соединений F835/424 была исследована на селективную токсичность для опухолевых клеток при помощи теста по Моссмону (MTT тест) [4] на монокультурах: MCF7, HEK293T, A549, VA13. Показано, что препараты селективны против раковых MCF7, по сравнению с клетками нераковой этиологии VA13 ($SI_{(593)_{VA13/MCF7}} > 24,40$). Получено, что молекулы не действуют избирательно на быстроделющиеся клетки (HEK293T).

Проведен MTT тест на панели клеточных линий рака молочной железы, включающих в себя трижды негативные клеточные линии (MDAMB231, MCF10A) и клетки (MCF7 и BT474), экспрессирующие рецепторы эстрогена (ER+). Соединения влияли на эстроген-экспрессирующие клеточные линии ($SI_{MCF10A/MCF7} = 13,87$; $SI_{MCF10A/BT474} = 11,62$). Обнаружено, что молекулы группы F835/424 обладают тиафеновыми группировками в своей структуре, которые характерны для антиэстрогеновых препаратов.

Для одного препарата (576) из этой группы и ряда антиэстрогеновых препаратов использовалась расширенная панель клеточных линий на MTT, включающая в себя MCF7, BT474, MDAMB231, MCF10A, VA13 и PC3. Соединения селективны для MCF7, BT474, однако не являются классическими антиэстрогеновыми препаратами в связи с различающимися паттернами токсичности в монокультурах.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 22-14-00099.

Источники и литература

- 1) Jaffee, E. M. et al. (2017) Future cancer research priorities in the USA: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol.* 18, e653–e706
- 2) Ivanenkov, Y. A., Zagribelnyy, B. A. and Aladinskiy, V. A. (2019) Are we opening the door to a New Era of medicinal chemistry or being collapsed to a chemical singularity? *J. Med. Chem., American Chemical Society (ACS)* 62, 10026–10043

- 3) Skvortsov, D. A., Kalinina, M. A., Zhirkina, I. V., Vasilyeva, L. A., Ivanenkov, Y. A., Sergiev, P. V. and Dontsova, O. A. (2021) From Toxicity to Selectivity: Coculture of the Fluorescent Tumor and Non-Tumor Lung Cells and High-Throughput Screening of Anticancer Compounds. *Front. Pharmacol.* 12, 713103
- 4) Mosmann, T. (1983) Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods* 65, 55–63