

Перепрофилирование дигоксина, метопролола, эналаприла и нитроксилина для терапии опухолей кроветворной системы

Научный руководитель – Лесовая Екатерина Андреевна

Смирнова Д.И.¹, Максимова В.П.², Жидкова Е.М.³, Лылова Е.С.⁴, Лесовая Е.А.⁵

1 - МИРЭА - Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий, Кафедра биотехнологии и промышленной фармации, Москва, Россия, *E-mail: dasha-sm98@mail.ru*; 2 - Московский государственный университет тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия, *E-mail: lavarvar@gmail.com*; 3 - Московский государственный университет тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия, *E-mail: zhidkova_em@mail.ru*; 4 - МИРЭА - Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий, Кафедра биотехнологии и промышленной фармации, Москва, Россия, *E-mail: e.s.lylova@gmail.com*; 5 - Московский государственный университет тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия, *E-mail: katerrina11@gmail.com*

Введение

Опухоли кроветворной системы (ОКС) - группа гематологических заболеваний, включающих в себя злокачественные новообразования лимфатической ткани и костного мозга, к которым относится около 8% от всех онкологических заболеваний [3]. Одна из ключевых проблем лечения ОКС - возникновение резистентности к химиотерапии, а также полное отсутствие ответа на лечение у некоторых пациентов [2], в связи с чем постоянно ведется разработка новых противоопухолевых лекарств. Эффективной альтернативой разработки новых препаратов является перепрофилирование лекарственных средств неонкологической направленности с известным профилем токсичности [1].

Цель данного исследования - изучение противоопухолевого действия кардиологических препаратов дигоксина, метопролола, дигоксина и антибиотика нитроксилина на различных моделях ОКС.

Материалы и методы

Препараты для исследования были отобраны из базы данных проекта ReDO («The Repurposing Drugs in Oncology»). В качестве моделей ОКС использовали клетки лимфомы Namalva, клетки хронического миелолейкоза K562, клетки множественной миеломы NCI-H929 и RPMI8226. Цитотоксический эффект определяли с помощью МТТ-теста. Влияние лекарств на клеточный цикл анализировали методом проточной цитометрии с окрашиванием PI.

Результаты

При исследовании цитотоксического эффекта дигоксина и нитроксилина были определены концентрации, при которых наблюдали 50% гибель клеток (IC50), которые составили 0.1 мкМ и 209 мкМ для Namalva, 0.04 мкМ и 10 мкМ для K562, 0.09 мкМ и 76.3 мкМ для NCI-H929, 0.02 мкМ и 10.6 мкМ для RPMI8226. Для метопролола и эналаприла значений IC50 достигнуто не было.

Анализ клеточного цикла показал, что дигоксин и нитроксилин индуцируют рост популяции клеток в фазе SubG1 (соответствующей поздним стадиям апоптоза) в линии Namalva в 3.4 и 4.6 раза при концентрациях 0.1 мкМ и 78 мкМ, а также увеличение клеток в фазе SubG1 в линии NCI-H929 в 5.2 и 7.8 раза при концентрациях 20 нМ и 78 мкМ, соответственно.

Заключение

Препараты нитроксилин и дигоксин проявляют цитотоксическое действие на моделях ОКС, что согласуется с индукцией апоптоза данными препаратами в клетках лимфомы и

множественной миеломы. Поскольку выявление цитотоксического и проапоптотического эффекта соединений принято рассматривать как противоопухолевую активность препарата в системе *in vitro*, перепрофилирование данных препаратов для терапии ОКС является перспективным для дальнейших исследований.

Работа поддержана грантом РФФ № 17-75-20124.

Источники и литература

- 1) Савинкова А. В. и др. Варианты и перспективы перепрофилирования лекарственных препаратов для использования в терапии онкологических заболеваний // Сибирский онкологический журнал. 2018. Т. 17. No. 3. С. 77-87.
- 2) Pillozzi S. et al. Chemotherapy resistance in acute lymphoblastic leukemia requires hERG1 channels and is overcome by hERG1 blockers // Blood. 2011. Т. 117. No. 3. С. 902-914.
- 3) <https://www.lls.org/http%3A/llsorg.prod.acquia-sites.com/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview/facts-and-statistics>