

Синтез и цитотоксическая активность новых аналогов комбретастина А-4 на клетках эпидермоидной карциномы человека А431

Научный руководитель – Щербаков Александр Михайлович

Сальникова Диана Игоревна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

E-mail: dianasalnikova08@yandex.ru

Сальникова Д.И.⁽¹⁾, Щербаков А.М.⁽¹⁾, Маркосян А.И.⁽²⁾, Ядыков А.В.⁽³⁾, Ширинян В.З.⁽³⁾

⁽¹⁾ *Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина, Москва, Россия. E-mail: alex.scherbakov@gmail.com*

⁽²⁾ *Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии, Ереван, Армения. E-mail: ashotmarkosyan@gmail.com*

⁽³⁾ *Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского, Москва, Россия. E-mail: antonyadykovsbegunt@mail.ru*

Введение. Эпидермоидная карцинома человека - злокачественная опухоль, развивающаяся из среднего слоя эпидермиса, вторая по частоте встречаемости после базальноклеточного рака среди всех немеланомных новообразований кожи. Цель: получение новых аналогов комбретастина А-4, оценка их антипролиферативной активности.

Материалы и методы. Клетки эпидермоидной карциномы человека А431 получены из АТСС. Применён МТТ-тест (72 ч роста с соединениями).

Результаты. Получены 14 новых аналогов комбретастина А-4 (СА-4). Антипролиферативная активность соединений оценена на линии клеток эпидермоидной карциномы человека А431. 11 соединений показали высокую активность с $IC_{50} = 1,2-11,4 \mu M$, значения IC_{50} остальных соединений были выше $15 \mu M$. Наиболее активным оказалось соединение МА-6620 ((*E*)-2-(3-гидрокси-4-метоксистирил)-3*H*-спиро[бензо[*h*]хинозолин-5-1'-циклогексан]-4(6*H*)-он) с $IC_{50} = 3,0 \mu M$. Облучение МА-6595 ((*E*)-2-(3,4,5-триметоксистирил)хинозолин-4(3*H*)-он) в течение 5 ч УФ светом ($\lambda = 365 \text{ nm}$) приводило к изомеризации (соотношение *E* и *Z* изомеров $\approx 1.25:1$), смесь изомеров (Yad-496) оказалась активнее исходного соединения в 1,4-10 раз в зависимости от концентрации препарата. Соединение Yad-496, показавшее значительный антипролиферативный потенциал на клетках А431, выбрано в качестве лидерного. Для Yad-496 $IC_{50} = 1,2 \mu M$. Выполнен поиск потенциальных мишеней с помощью базы SwissTargetPrediction [1, 2]. Возможные мишени для новых аналогов СА-4 - лиганд-зависимые ионные каналы, ионные потенциал-зависимые каналы, киназы, протеазы и рецепторы, сопряжённые с G-белком.

Выводы. Продемонстрировано ингибирующее действие новых фотоактивируемых аналогов СА-4 на рост клеток эпидермоидной карциномы человека А431. Соединение Yad-496, показавшее микромолярные значения активности, выбрано лидерным для дальнейших экспериментов. При финансовой поддержке РНФ, проект 18-13-00308.

Источники и литература

- 1) Daina A., Michielin O., Zoete V. Nucleic Acids Research, V. 47, Issue W1, 2 July 2019, P. W357–W364: <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- 2) Gfeller D., Michielin O., Zoete V. Bioinformatics, V. 29, Issue 23, 1 December 2013, P. 3073–3079: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt540>