

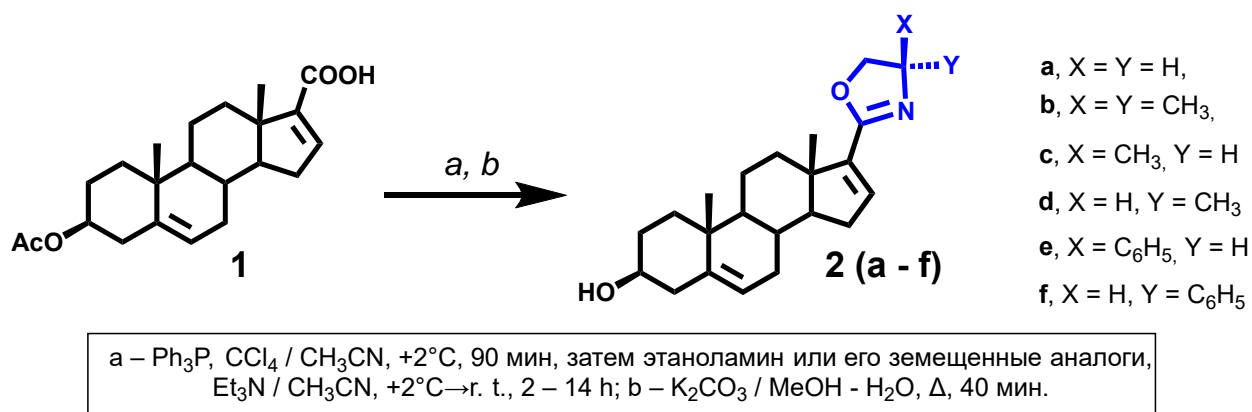
## I.2. Противоопухолевые лекарственные средства

### **Новое противоопухолевое фармакологическое вещество – мизолакрон**

*Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича (Москва)*

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто диагностируемое и второе по распространенности онкологическое заболевание мужчин, характеризующееся высоким уровнем андрогенов, повышенной экспрессией андрогеновых рецепторов (АР), наличием сплайс-вариантов АР и мутантных форм рецепторов и соответствующих белков-корегуляторов; а также множественными нарушениями взаимодействия сигнального пути АР с другими сигнальными путями клетки. Осложненные формы РПЖ (кастрационно-резистентный рак предстательной железы – КРРПЖ) характеризуются повышением экспрессии АР и синтезом мутантных форм АР со сниженной специфичностью к лигандам, что приводит к множественной лекарственной устойчивости злокачественного новообразования. В связи с этим поиск новых структур, способных подавлять активность самих андрогеновых рецепторов (в том числе его мутантных вариантов) и связанных с ним сигнальных путей, является важной фундаментальной задачей, имеющей практическое значение.

Ранее в лаборатории синтеза физиологически активных соединений ИБМХ было синтезировано 46 гибридов 21-норпрегнена с различными гетероциклическими заместителями, исследована их биологическая активность и найдена корреляция структура–биологическая активность для данного класса соединений. Полученные данные позволили предположить, что замена 21-норпрегненового скаффолда на андростеновый позволит значительно повысить противораковую активность соединений. В связи с этим была синтезирована серия новых производных андростена, содержащих в своем составе оксазолиновый цикл с различными заместителями (рис. 1).



**Рисунок 1** – Схема синтеза оксазолиновых производных андростена.

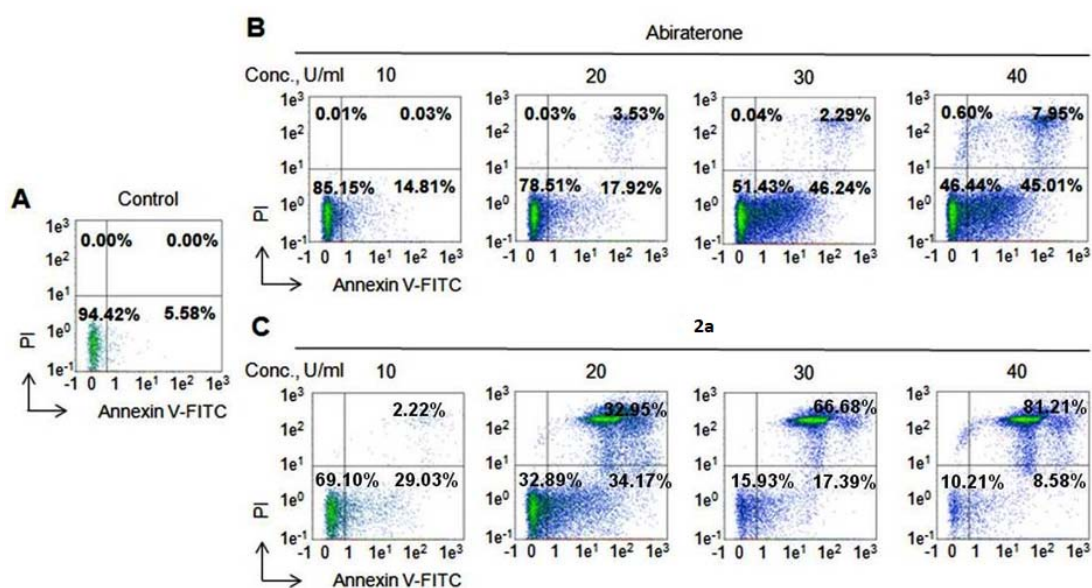
Соединения были исследованы на антипролиферативную активность в культурах андроген-зависимых (LNCaP) и андроген-независимых (PC-3) клеток карциномы простаты (табл. 1).

**Таблица 1** – Антипролиферативный эффект соединений 2(a-f)

Соединение	2a	2b	2c	2d	2e	2f	абиратерон
LNCaP, IC <sub>50</sub> (μM)	2.2 ± 0.6	2.7 ± 0.5	2.7 ± 0.3	2.9 ± 0.5	9.0 ± 2,1	3.0 ± 0.5	13.6 ± 4.9
PC-3, IC <sub>50</sub> (μM)	2.3 ± 0.6	5.1 ± 1.0	11.6 ± 2.5	21.4 ± 3.0	36.0 ± 4.1	6.7 ± 1.8	17.2 ± 5.2

Наибольшую активность проявило соединений, не имеющее заместителей в оксазолиновом цикле, которое назвали мизолакроном.

Для мизолакрона был исследован проапоптотический эффект в культуре клеток PC-3. Мизолакрон проявлял дозозависимую цитотоксическую активность и постепенно снижал долю живых клеток (до 10,21±2,03% при 40 мкМ), что хорошо согласуется с результатами МТТ-теста. Мизолакрон был более токсичным (69,10 ± 3,83% живых клеток), чем абиратерон (84,49 ± 2,16% живых клеток), даже при самой низкой концентрации 10 мкМ. Снижение доли живых клеток было связано с увеличением доли апоптотических и мертвых клеток (рис. 2).



**Рисунок 2** – Влияние абиратерона и мизолакрона на апоптоз клеток PC-3

**Руководители работы** – к.х.н. В.А. Золотцев, д.б.н., проф. А.Ю. Мишарин, исполнители – А.М. Корольчук, А.С. Латышева.

**Публикации:**

A.S. Latysheva, V.A. Zolottsev, A.V. Veselovsky, K.A. Scherbakov, G.E. Morozovich, D.D. Zhdanov, R.A. Novikov, A.Y. Misharin, Oxazolinyl derivatives of androst-16-ene as inhibitors of CYP17A1 activity and prostate carcinoma cells proliferation: Effects of substituents in oxazolinyl moiety, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* - 2023 – V. 230 - 106280

**Гидроксамовые кислоты с бициклическим пинановым остовом как эпигенетические и метаболические регуляторы: многообещающие вещества при множественной лекарственной устойчивости**

*Институт физиологически активных веществ  
ФИЦ ПХФ и МХ РАН (Черноголовка)*

Хорошо известно, что опухолевые клетки используют широкий спектр адаптационных механизмов для формирования и поддержания резистентности к противоопухолевым препаратам, что делает актуальным определение перспективных методов лечения для решения проблемы преодоления множественной лекарственной устойчивости. Гидроксамовые кислоты, будучи био-