

ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТА TDP1 КАК ЭФФЕКТИВНЫЕ АГЕНТЫ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Волчо К.П.,^a Лузина О.А.,^a Захаренко А.Л.,^b Хоменко Т.М.,^a Саломатина О.В.,^a Суслов Е.В.,^a
Захарова О.Д.,^b Рейниссон Й.,^b Лаврик О.И.,^b Салахутдинов Н.Ф.^a

^aНовосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 9
e-mail: volcho@nioch.nsc.ru

^bИнститут химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения
Российской академии наук, 630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 8

^cSchool of Chemical Sciences, The University of Auckland, New Zealand, 1142, Auckland, 23 Symond Street

Тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (TDP1) является важным ферментом системы репарации ДНК. В частности, TDP1 играет ключевую роль в удалении повреждений ДНК, возникающих в результате действия ингибиторов топоизомеразы 1 (Topo1), клинически важных противоопухолевых агентов, снижая эффективность их действия. Можно ожидать, что совместное применение ингибиторов TDP1 и противоопухолевых препаратов, нацеленных на ингибирование Topo1, значительно повысит эффективность последних и будет способствовать преодолению лекарственной устойчивости.

Нами проведены систематические исследования по направленному дизайну новых ингибиторов TDP1 на основе природных соединений различных структурных типов, включая кумарины, монотерпеноиды, холевые и усниновую кислоты. В результате, нами обнаружен целый ряд новых ингибиторов TDP1, в том числе и превосходящих по активности все опубликованные ранее ингибиторы.

Продемонстрирована способность найденных ингибиторов TDP1 многократно усиливать цитотоксичность топотекана, клинически важного ингибитора Topo1, в отношении опухолевых линий клеток в *in vitro* экспериментах. Впервые показано, что совместное применение ингибитора TDP1 и топотекана приводит к резкому усилению противоопухолевого и антиметастатического действия в экспериментах *in vivo*.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о формировании нового типа противоопухолевых препаратов на основе ингибиторов фермента TDP1.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ.