

NO-донорный агент для терапии онкологических заболеваний

Резюме Синтезированы опытные образцы и проведены предварительные доклинические исследования: исследована токсичность и терапевтическая эффективность *in vitro* (10 линий опухолевых клеток человека различного гистогенеза). Создано малое инновационное предприятие ООО «ФармаНит», выполнен проект Фонда содействия развитию инноваций.

Стадия разработки УГТ 3 – Аналитическая апробация концепции

Ключевые слова противоопухолевые препараты, химиотерапия опухолей

Наличие результатов интеллектуальной деятельности Патент РФ № 2687269 от 13.05.2019

Краткое описание Соединение- донор NO, низкотоксичное (установлено по действию на клетки линии Vero: IC50 составляет 359.80мкМ). Подавляет рост опухолевых клеток HeLa, не влияя на нормальные клетки FetMSC. Выявлены три типа раковых клеток, наиболее чувствительных соединению – донору NO: клетки карциносаркомы Hs578T, аденокарциномы прямой кишки человека Caco2 и инвазивной гормонозависимой *erbB2*-амплифицирующей карциномы протоков молочной железы BT-474, а также, (их IC50 составляет 275.30; 240.89 и 202.71 мкМ, соответственно). Наибольший эффект NO-донорного агента оказывает на клетки глиобластомы A-172: IC50 для этих клеток почти на три порядка ниже, чем для клеток Vero, и составляет около 400 нм и в 500-1500 раз ниже по сравнению с клетками других типов, включая нормальные клетки. Соединение является умеренно токсичным в соответствии с ГОСТом 12.1.007–76.

Преимущество и назначение Разработка противоопухолевых препаратов. По характеру цитотоксичности схож с применяемыми в клинике противоопухолевыми агентами - комплексами платины (цисплатина и сатраплатина), но в 10 раз менее токсичен.
Терапия инфаркта миокарда

Области применения Химиотерапия опухолей

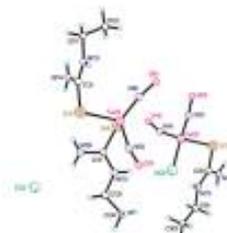


Голосов Евгений
Витальевич
Зам. Директора, к.ф.-
м.н.
Тел. +7(49652)
2-16-02
golosov@icp.ac.ru



Противоопухолевая активность нитрозильного комплекса железа с N'-этилтиомочевинной:

- ❑ Разработан оптимальный метод получения нитрозильного комплекса железа с N'-этилтиомочевинной.
- ❑ Установлено, что растворимость комплекса в воде в стандартных условиях составляет 4,1 г/100 мл, что в 1,6 раза выше, чем Цисплатин. Сатраплатин в воде не растворяется.
- ❑ Экспериментально определены количества NO, генерируемого комплексом в физиологических растворах: установлено, что комплекс является более эффективным донором NO для медицинского применения по сравнению с другими водорастворимыми ДНКЖ и пролонгировано выделяет NO в необходимом для подавления роста опухолевых клеток диапазоне концентраций.
- ❑ Получены экспериментальные данные, подтверждающие стабильность комплекса в виде поликристаллического порошка в заданных условиях хранения (при T=+1-10 °C).
- ❑ Показана повышенная усваиваемость комплекса на примере взаимодействия с белком плазмы (бычий альбумин) в отличие от Цисплатина и Сатраплатина.
- ❑ Исследована цитотоксичность комплекса на культуре нормальных клеток - линии Vero (клетки эпителия почки африканской зеленой мартышки). Установлено, что комплекс является низкотоксичным соединением (IC50 359.80мкМ).
- ❑ Исследована цитотоксичность комплекса на 8 культурах опухолевых клеток человека различного происхождения:
 эпидермоидная карцинома A431
 гелатоклеточная карцинома HepG2
 аденокарцинома прямой кишки Caco2
 аденокарцинома протоков поджелудочной железы PANC-1
 опухоль мозга - глиобластома A-172
 инвазивная гормоннезависимая карцинома протоков молочной железы BT-20
 инвазивная гормонзависимая erbB2-амплифицирующая карцинома протоков молочной железы BT-474
 карциносаркома молочной железы Hs578T



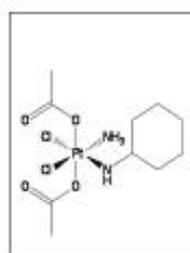
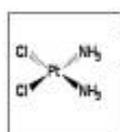
Культура	IC50, мМ
Vero	359.80±14.94
A431	412.84±35.76
BT-20	393.62±10.56
HepG2	356.07±8.30
BT-474	202.71±9.25*
Hs578T	275.30±22.88*
Caco2	240.89±5.43*
PANC-1	638.95±17.62
A-172	0.41±0.15*

*различия статистически значимы при уровне значимости α = 0,05



Цитотоксичность комплекса, цисплатина и сатраплатина для клеток A-172 и FetMSC[†]:

Соединение	Доза IC50, мкМ	
	A-172	FetMSC
Комплекс с N'Этилтиомочевинной	0.41	359.80
Цисплатин	2.52	3.53
Сатраплатин	3.72	6.23



- ❑ для нормальных клеток FetMSC комплекс проявляет низкую токсичность по сравнению с Цисплатином и Сатраплатином.
- ❑ для клеток глиобластомы комплекс более токсичен, чем Цисплатин и Сатраплатин.
- ❑ если клетки FetMSC в 1.4-1.8 раза менее чувствительны к действию Цисплатина и Сатраплатина, чем клетки A-172, то для комплекса различия в чувствительности опухолевых и нормальных клеток значительны и составляют почти четыре порядка величины.

По своему противоопухолевому потенциалу для терапии глиобластомы комплекс значительно превосходит препараты сравнения – Цисплатин и Сатраплатин.

[†]FetMSC (эмбриональные мезенхимальные стволовые клетки человека) – неиммортиализованные фибробластоподобные клетки, полученные из косного мозга 5-6-недельного эмбриона.