НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ СИСТЕМЫ РЕПАРАЦИИ ДНК КАК КОМПОНЕНТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

**К.П. Волчо¹, А.Л. Захаренко², Т.М. Хоменко¹, О.А. Лузина¹,
О.В. Саломатина¹, Е.В. Суслов¹, Й. Рейниссон³, О.И. Лаврик²,
Н.Ф. Салахутдинов¹**

¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
Россия, 630090 г. Новосибирск, проспект академика Лаврентьева, 9.

²Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Россия, 630090 г. Новосибирск, проспект академика Лаврентьева, 8.

³School of Pharmacy, Keele University, Keele, United Kingdom.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-136

E-mail: volcho@nioch.nsc.ru

Тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) является важным ферментом системы репарации ДНК, играющим, в частности, ключевую роль в удалении повреждений ДНК, возникающих в результате действия ингибиторов топоизомеразы 1 (Торo1), таких как камптотecin и его аналоги, снижая эффективность их противоопухолевого действия.

Таким образом, применение противоопухолевых препаратов, особенно нацеленных на ингибирование Торo1, совместно с ингибиторами Tdp1 может значительно повысить эффективность противоопухолевой терапии.

Нами проведены систематические исследования по направленному дизайну ингибиторов Tdp1 на основе природных соединений различных структурных типов, включая монотерпеноиды, холевые кислоты, усниновую кислоту, кумарины и другие. В результате, в каждом типе производных природных соединений нами обнаружен целый ряд новых ингибиторов Tdp1, в том числе и превосходящих по активности все опубликованные ранее ингибиторы.

Впервые продемонстрирована способность найденных ингибиторов Tdp1 многократно усиливать цитотоксичность ингибиторов Торo1 в отношении опухолевых линий клеток и, что особенно важно, усиливать противоопухолевое и антиметастатическое действие топотекана, клинически используемого ингибитора Торo1, в экспериментах *in vivo*.

Таким образом, найдены высокоэффективные ингибиторы фермента Tdp1, высокоперспективные для применения в комплексной терапии онкологических заболеваний.

Исследование поддержано грантом РФФ № 19-13-00040