ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ КАК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ: НОВЫЙ КЛАСС СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

**А.И. Хамидуллина¹, М.А. Ястребова¹, А.В. Брутер¹,
Е.А. Варламова¹, Н. Хаммуд², О.А. Кучур³, В.В. Татарский¹,
И. Ронинсон⁴, А.А. Штиль^{5,6}**

¹Институт биологии гена Российской академии наук,
119334, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, 34/5.

²Московский физико-технический институт,
141701, Россия, г. Долгопрудный, Институтский переулок, 9.

³Химико-биологический кластер, университет ИТМО,
191002, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, 9.

⁴Университет штата Южная Каролина, 29208, США, г. Коламбия, 715 Sumter Street.

⁵Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина,
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, 24.

⁶Химический факультет Московского государственного университета
им. М.В.Ломоносова, 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-60

E-mail: shtilaa@yahoo.com

Среди механизмов транскрипции генов особая роль принадлежит перепрограммированию, осуществляемому циклинзависимыми протеинкиназами 8 и 19 (CDK8/19) в составе мультибелкового комплекса Mediator. Этот механизм функционирует только в конкретных условиях и не является универсальным; во взрослом организме ингибирование CDK8/19 не вызывает общерезорбтивную токсичность, что делает фармакологические блокаторы CDK8/19 перспективными для конкретных ситуаций в терапии опухолей. Селективное ингибирование CDK8/19 вызывает гибель клеток острого миелоидного лейкоза при отсутствии повреждения неопухолевых клеток. В комбинации с современными мишень-направленными (таргетными) препаратами ингибиторы CDK8/19 усиливают гибель клеток хронического миелоидного лейкоза и рака молочной железы. Сочетание ионизирующего облучения с ингибированием CDK8/19 позволяет повысить эффективность лучевого воздействия.

В присутствии ингибиторов CDK8/19 наблюдается замедление становления фенотипов лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Установление молекулярных механизмов действия антагонистов перепрограммирования транскрипции позволит этим соединениям занять уникальное место в лечебных протоколах – как в монотерапии, так и в комбинациях с другими воздействиями.