

НОВЫЙ АКТИВАТОР СИГНАЛЬНОГО ПУТИ STING: СИНТЕЗ, ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Садовская Я.О.¹, Каримова А.О.¹, Солопова О.Н.¹, Гусев Д.В.¹, Мишина А.В.^{1,2}, Московцев А.А.^{1,2}

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, Москва

²ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва

Сигнальный путь «cGAS-STING» (Stimulator of interferon genes; стимулятор интерфероновых генов) вовлечен в развитие широкого спектра заболеваний, включая аутоиммунные заболевания и рак [1]. Активация этого пути запускает выработку интерферонов I типа, которые обладают выраженным противоопухолевым действием.

Цель работы: поиск соединений, превосходящих известные активаторы STING по противоопухолевому действию и способности индуцировать интерферон-бета, для разработки новых иммунобиологических противоопухолевых препаратов.

В результате проведенной работы получен новый перспективный агонист STING — изопропиловый эфир 5,6-диметокси-γ-оксобензо[b]тиофен-2-бутановая кислота (SAD-2). Проведена оценка его биологической активности в сравнении с известным агонистом STING - MSA-2 в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [2]. Показано, что SAD-2 сильнее подавляет пролиферацию опухолевых клеточных линий *in vitro* при сокультивировании с иммунными клетками человека в сравнении с MSA-2, а также эффективнее индуцирует экспрессию гена интерферона-бета на клеточной линии THP-1 [3]. Проведена оценка переносимости и противоопухолевой активности нового соединения SAD-2 в сравнении с известным агонистом MSA-2 на мышинной модели C57Bl/6J. Показано, что при удовлетворительной переносимости, параметр торможения роста опухоли для SAD-2 выше по сравнению с MSA-2, однако продолжительность жизни оказалась выше у мышей, получавших MSA-2, что может быть связано с большей токсичностью SAD-2 и требует дальнейшего изучения систем доставки SAD-2 в опухоль. В настоящее время разрабатывается система направленной доставки активаторов STING к опухолевым узлам.

Литература

1. Schmitz, C.R.R., cGAS-STING pathway as a potential trigger of immunosenescence and inflammaging // *Frontiers in immunology*. 2023. № 14.
2. Pan B.S. An orally available non-nucleotide STING agonist with antitumor activity // *Science*. 2020. Т. 369. №. 6506. С. eaba6098.
3. Патент № 2811736 РФ, МПК C07D 333/64 [2006.01], A61K 31/381 [2006.01], A61P 35/00 [2006.01]. Новое химическое соединение, стимулирующее продукцию интерферона-бета человека путем активации сигнального пути STING, и способ его получения: № 2023129160: заявл. 10.11.2023; опубл. 16.01.2024 / Солопова О.Н., Гусев Д.В. 10 с.

Источники финансирования. Исследование является частью НИОКТР «Разработка нового класса противоопухолевых препаратов, основанных на таргетной стимуляции сигнального пути STING в злокачественных новообразованиях».