

УДК 547.1

КАРБОРАНСОДЕРЖАЩИЕ НУКЛЕОЗИДЫ В ПРОТИВООПУХЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Ирбаева Салида

salidairbaeva@gmail.com

Студент 3 курса кафедры Химия, факультета естественных наук ЕНУ им. Л.Н.Гумилева,
Астана, Казахстан,
Научный руководитель – Жатканбаева Ж.К., к.х.н., доцент

Аннотация: В данной работе обобщены опубликованные в литературе данные о карборансодержащих нуклеозидов для противоопухолевой терапии. В обзоре приведены современные знания их потенциального применения для бор-нейтронозахватной терапии и уделялось внимание на их возможное включение в геномную ДНК.

Ключевые слова: карбораны, карборансодержащие нуклеозиды, фармакофор, противоопухолевая активность, бор-нейтронозахватная терапия.

Карбораны представляет собой молекулярный кластер углерод-бор (*C-B*). Он обладает особыми физическими и химическими свойствами, что может служить новым типом фармакофора для разработки новых лекарств.

Ряд общих свойств карборанов поддается использованию в медицине: их термическая и химическая стабильность в различных средах позволяет им накапливаться во многих биологических системах без деградации; проявляют низкую токсичность; их липофильный и сильно гидрофобный характер, возникающий из-за гидридной природы связей бор-водород (*B-H*), выгоден в различных биомедицинских применениях; содержание бора намного выше, чем в классических борорганических соединениях, что обеспечивает эффективное средство доставки изотопа ^{10}B к клеткам-мишеням для бор-нейтронозахватной терапии [1, 945стр.].

Наиболее распространенным типом кластеров бора в медицинской химии являются икосаэдрические дикарбадодекарбораны. Основываясь на относительном положении двух атомов углерода в кластере, икосаэдрические клосо-карбораны можно разделить на три изомера: орто-карборан ($1,2\text{-C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{12}$), мета-карборан ($1,7\text{-C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{12}$), и пара-карборан ($1,12\text{-C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{12}$), и все они могут быть деборированы с образованием их нидо-форм. Связи *B-B* и *C-B* образуют 12 вершин и имеют длину $1,8\text{Å}$. Карбораны иногда считают неорганическими бензолами из-за их сильно делокализованной электронной структуры и гидрофобных свойств. Применение вышеназванных карборанов и их производных в области противоопухолевых исследований в основном включает бор-нейтронозахватную терапию

(БНЗТ), в качестве двойных сенсбилизаторов БНЗТ/фотодинамической терапии и в качестве противораковых лиганд.

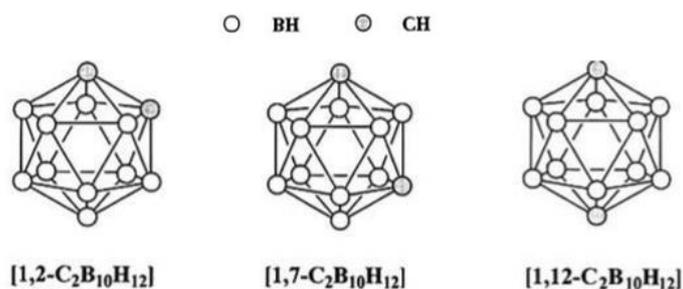
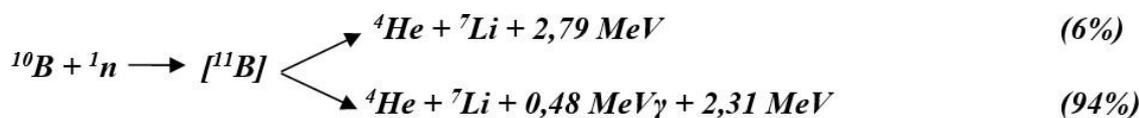


Рисунок 1. Структура икосаэдрических клозо-карборанов [2].

Концепция БНЗТ, предложенная Г.Л.Лохером в 1936 г., основана на реакции изотопа ¹⁰B с тепловым нейтроном. Схема механизма реакции БНЗТ приведена ниже [3]:



При бор-нейтронозахватной терапии первым этапом является селективное накопление ¹⁰B-содержащих соединений в раковых клетках, которые можно облучать низкоэнергетическими и безвредными тепловыми нейтронами. Атомы ¹⁰B распадаются на α-частицы и ядра лития, образуя частицы с высокой линейной передачей энергии (рис. 2). Если ¹⁰B-содержащие соединения накапливаются в раковых клетках, облучение тепловыми нейтронами будет избирательно уничтожать опухоли в условиях БНЗТ. Поэтому очень важно избирательно доставлять большие количества ¹⁰B-содержащих соединений в раковые клетки, а не в здоровые клетки.

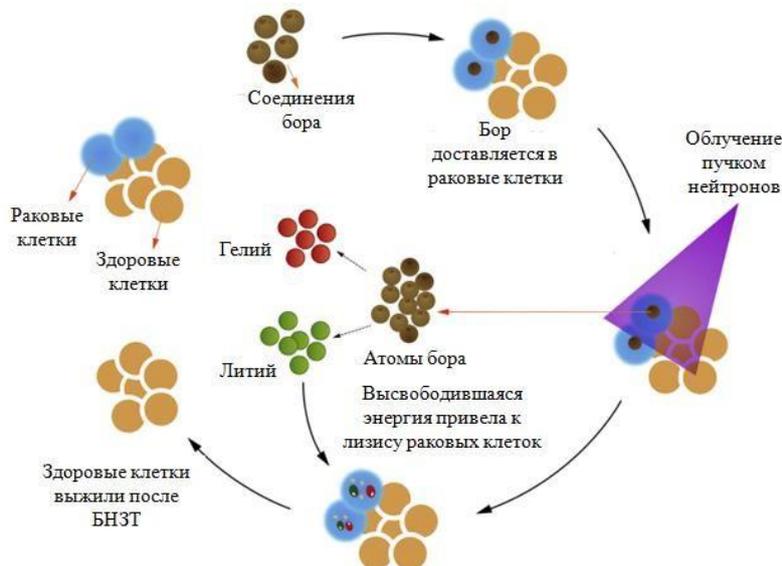


Рисунок 2. Схематическая иллюстрация уничтожения раковых клеток БНЗТ [4].

Только два борсодержащих соединения, (L)-4-дигидроксиборилфенилаланин (BPA) и меркаптоундекагидро-клозо-додекарборат натрия (BSH), в настоящее время доступны в качестве агентов БНЗТ для клинического применения. Это может быть связано с низкой селективностью в отношении раковых клеток, за исключением опухолей головного мозга, а также рака головы и шеи [2]. Они активно транспортируются в клетки, но не обладают селективностью по типу клеток и распределяются внутри клетки случайным образом. Следовательно, для цитотоксичности вызванная поглощением нейтронов, требуется

довольно большое количество бора [5].

Доставка и селективное накопление бора в раковых клетках являются основными препятствиями, замедляющими клиническое использование БНЗТ. Поскольку повреждение ДНК, вызванное облучением, является основной причиной гибели раковых клеток и включение борсодержащих нуклеотидов в ДНК клеток может значительно повысить эффективность БНЗТ.

Нуклеозиды, несущие кластеры бора, изучались как подход к улучшению поглощения бора опухолями, в основном клетками глиомы [6].

Исследования цитотоксичности, показывают селективное противоопухолевое действие некоторых соединений, что может позволить им функционировать как цитотоксические агенты, как и носители бора для БНЗТ. Многие нуклеозиды, которые содержат карборанзамещенные уридиновые или урациловые группы, обладают интересными свойствами. Например, Барт и Солоуэй показали, что 2'-О-(*o*-карбораниметил)уридин (1) накапливается в глиомных опухолях F98 у крыс в концентрации в 13 раз превышающей концентрацию в нормальной ткани головного мозга [7].

Противораковые исследования 5'-*o*-карборанилурацил нуклеозидов (2) и (3) выявили высокую токсичность ($IC_{50} = 2-4$ мМ) в отношении клеток мышиноного лейкоза P-388, L1210, MBL-2, меланомы B16 и саркомы MethA; (2) не токсичен в отношении клеток глиомы крысы 9L и человека U-251.

Исследования цитотоксичности (2) и 5'-*o*-карборанилксилофуранозилурацила (4) показали высокую переносимость у мышей. Фармакокинетическое исследование (2) указывает на то, что он накапливается в больших количествах в головном мозге [8].

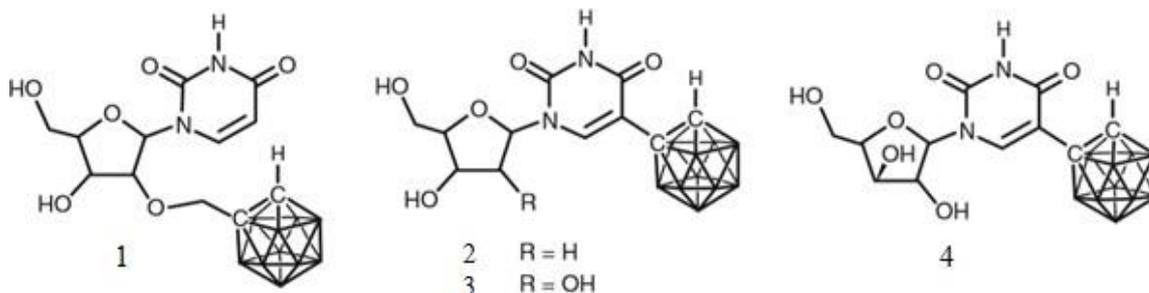


Рисунок 3. Карборанилзамещенные уридиновые или урациловые группы [1].

Вдобавок, *o*-карборансодержащие бензолактамы прочно связываются с протеинкиназой С и производные *o*-карборанилфталимида эффективно модулируют фактор некроза опухоли альфа ($TNF-\alpha$) [9]. Было обнаружено, что феноксианилиды (5) как и *o*-карборанильные бензоксазолы и диарил производные являются мощными ингибиторами процесса накопления протеинов, индуцированные гипоксией (HIF)-1 α в клетках HeLa, тем самым блокируя рост опухоли, не влияя на экспрессию HIF-1 в м-РНК. Это позволяет предположить, что соединения этого типа могут иметь потенциал в качестве противоопухолевых агентов.

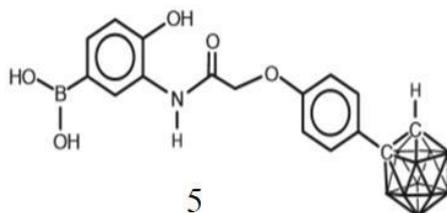


Рисунок 4. *o*-карборанилфеноксианилид[1].

Было подсчитано, чтобы убить раковую клетку при разумно достижимых потоках нейтронов нужно случайное внутриклеточное распределение $\sim 10^9$ атомов ^{10}B [13]. Конкретное воздействие на ДНК как на наиболее чувствительный клеточный компартмент обещает значительно уменьшить это количество, особенно для опухолей, поражающих почти

полностью постмитотические органы и ткани. Однако для достижения этой цели предстоит преодолеть ряд препятствий, включая использование новых подходов как скрининг *insilico* и комбинаторная химия.

В настоящее время не существует методов скрининга множественных борсодержащих нуклеозидов на предмет их включения в ДНК живых клеток. Решением этой проблемы может быть использование комбинаторной химии, которая позволит синтезировать мириады борсодержащих нуклеозидов, которые можно использовать для обработки культивируемых клеток человека, чтобы позволить самим клеткам идентифицировать, какие борсодержащие нуклеозиды могут быть обработаны и встраиваются в ДНК.

Природа борсодержащих нуклеотидов, включенных в ДНК, может быть определена с помощью жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (ЖХ/МС) и синтезирована в больших масштабах для дальнейшего исследования. В частности, необходимы дополнительные исследования, чтобы понять стабильность встроенных борсодержащих нуклеотидов в ДНК, поскольку модифицированные нуклеотиды, вероятно, будут эффективно удаляться из ДНК системами репарации. Для повышения эффективности БНЗТ необходимы дальнейшие исследования. Только способность концентрировать бор в геномной ДНК контролируемым образом может раскрыть весь потенциал БНЗТ в лечении рака.

Список использованных источников:

1. Russel N. Grimes. Carboranes, 2016, Vol. 3.
2. V.I. Bregadze, I.B. Sivaev and S.A. Glazun. Polyhedral Boron Compounds as Potential Diagnostic and Therapeutic Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2006, Vol. 6, No. 2 77 p.
3. Locher, G.L. Am. J. Roentgenol. Radium Ther., 1936, 36, 1.
4. Yu Chen, Fukuan Du, Liyao Tang, Jinrun Xu, Yueshui Zhao, Xu Wu, Mingxing Li, Jing Shen, Qinglian Wen, Chi Hin Cho, and Zhangang Xiao. Carboranes as unique pharmacophores in antitumor medicinal chemistry, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8807988/#abs0015title>
5. Barth RF, Mi P, Yang W. Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer. *Cancer Commun (Lond)* 2018;38:35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6006782/>
6. Bregadze VI, Sivaev IB. Polyhedral boron compounds for BNCT. In: Hosmane NS, editor. *Boron Science: New Technologies and Applications*. Boca Raton: CRC Press; 2011. pp. 181–207.
7. Astheimer, R. J.; Sneddon, L. G. *Inorg. Chem.* 1983, 22, 1928.
8. Leites, L. A.; Vinogradova, L. E. *J. Organomet. Chem.* 1977, 125, 37.
9. Plotkin, J. S.; Astheimer, R. J.; Sneddon, L. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 4155.
10. Corcoran, E. W., Jr.; Sneddon, L. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 7793.
11. Li, T.; Hamdi, J.; Hawthorne, M. F. *Bioconjugate Chem.* 2006, 17, 15.
12. Barth RF, Zhang Z, Liu T. A realistic appraisal of boron neutron capture therapy as a cancer treatment modality. *Cancer Commun (Lond)* 2018;38:36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6006699/>
13. Haushalter, R. C.; Rudolph, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 7080.
14. Dmitry O Zharkov, Anna V Yudkina, Tim Riesebeck, Polina S Loshchenova, Evgeny A Mostovich, and Grigory L Dianov. Boron-containing nucleosides as tools for boron-neutron capture therapy. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8569357/>