

Jaunu pretvēža līdzekļu meklējumi reto audzēju terapijai

Reinis Vilšķersts^{1,2}, *Melita Vidējā*¹, *Ludmila Jackeviča*^{1,2},
*Daina Zicāne*³, *Inese Mieriņa*³, *Baiba Zvejniece*^{2,4},
*Kristīne Voļska*¹, *Maija Dambrova*¹, *Māris Turks*³

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Farmācijas ķīmijas katedra, Latvija

² Latvijas Organiskās sintēzes institūts

³ Rīgas Tehniskā universitāte, Latvija

⁴ Latvijas Universitāte

Ievads. Reto audzēju prevalence ir zemāka nekā pieci gadījumi uz 10 000 cilvēku. Salīdzinot ar biežāk sastopamajiem audzējiem, pacientiem ar retajiem audzējiem trīs gadu dzīvildze ir par 20 % īsāka. Sliktāka vispārējā prognoze un samazinātā dzīvildze varētu būt skaidrojama ar nepietiekamām diagnostikas iespējām un piemērotas terapijas neesamību, tāpēc jaunu zāļu vielu meklējumi reto audzēju ārstēšanai ir aktuāla tēma. Mūsdienās ~ 50 % no pretaudzēju zālēm ir dabas izcelsmes vielas vai to pussintētiskie analogi. Betulīns un tā oksidētā forma betulīnskābe ir dabā sastopami triterpēna atvasinājumi, kas spēj samazināt dažādu audzēju attīstību un augšanu.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Pētījuma mērķis bija pārbaudīt betulīnskābes un tās jaunsintezēto sintētisko atvasinājumu citotoksisko aktivitāti reto audzēju šūnās.

Betulīnskābes un 24 jaunsintezēto betulīnskābes atvasinājumu citotoksiskā aktivitāte tika pārbaudīta *in vitro*, izmantojot četras reto audzēju šūnu līnijas: divu veidu neuroblastomas (Neuro2a; N1E-115), osteosarkomas (K7M2wt) un glioblastomas (NG108-15) šūnu līnijas. Lai noskaidrotu pētāmo vielu ietekmi normālās šūnās, tika izmantotas mioblastu (C2C12) un fibroblastu (3T3) šūnu līnijas. Šūnas ar pētāmajiem savienojumiem tika inkubētas 48 stundas, un inkubācijas beigās dzīvo šūnu daudzums tika noteikts, izmantojot MTT testu.

Rezultāti. Iegūtie rezultāti parādīja, ka betulīnskābei ir izteikta citotoksiskā aktivitāte neuroblastomas un glioblastomas šūnās. Inkubācija ar betulīnskābi samazināja Neuro2a, NG108-15 un N1E-115 šūnu daudzumu par 50 % attiecīgi šādās koncentrācijās – 10 ± 6 , 9 ± 4 un 6 ± 4 $\mu\text{mol/l}$. Osteosarkomas šūnās (K7M2wt) betulīnskābe uzrādīja vājāku citotoksisko aktivitāti ($\text{IC}_{50} = 44 \pm 10$ $\mu\text{mol/l}$). Betulīnskābe uzrādīja citotoksisko aktivitāti arī C2C12 ($\text{IC}_{50} = 16 \pm 12$ $\mu\text{mol/l}$) un 3T3 ($\text{IC}_{50} = 22 \pm 12$ $\mu\text{mol/l}$) šūnās. No jaunsintezētajiem savienojumiem visizteiktāko citotoksisko aktivitāti audzēja šūnās uzrādīja savienojums IRR-140, kura citotoksiskā aktivitāte bija līdzvērtīga betulīnskābes aktivitātei. Savienojumi ZT-124H un DZ-108 uzrādīja izteiktu citotoksisko aktivitāti Neuro2a un NG108-15 šūnās un mazāku citotoksisko aktivitāti normālās šūnās, salīdzinot ar betulīnskābi.

Secinājumi. Iegūtie rezultāti parāda, ka betulīnskābei un tās atvasinājumiem ir izteikta citotoksiskā aktivitāte reto audzēju šūnās.

Pētījums tika finansiāli atbalstīts no sadarbības projekta RTU/RSU-15.