

Антинеопластический кандидат в лекарственные средства KFU-07

Общая информация

- **Терапевтическая область:** антинеопластические препараты (АТС группа L01)
- **Тип:** синтетическое низкомолекулярное соединения.
- **Лекарственная форма:** для перорального или внутривенного применения.
- **Степень разработки:** завершена исследовательская фаза, начаты доклинические исследования.

Проблема

Большинство существующих противораковых препаратов и средств, которые находятся на стадии разработки, нацелены на уничтожение опухолевых клеток, а не на их излечение. Известно, что переключение общего метаболизма с окислительного фосфорилирования на гликолиз, который является фундаментальным свойством раковых клеток (эффект Варбурга), связано с увеличением выделения активных форм кислорода (АФК). Это объясняется тем, что с увеличением метаболизма глюкозы, увеличивается перенос электронов от НАДФН через пентозофосфатный цикл, как и от глутатион-S-трансферазы с участием глутатион редуктазы, что приводит к изменениям в окислительно-восстановительном гомеостазе, который характеризуется повышенным уровнем восстанавливающих агентов (в частности, глутатиона). Этот механизм ведет к увеличенному фосфорилированию на уровне субстратов и к нарушению баланса между окислительным фосфорилированием и гликолизом. Можно сделать вывод, что нарушенный окислительно-восстановительный гомеостаз является ключевой особенностью опухолевых клеток, которая инициирует каскад изменений, который в свою очередь приводит к злокачественному превращению клетки. Таким образом, восстановление активности внутриклеточных ферментов, вовлеченных в митохондриальный гомеостаз, которое приводит к нормализации окислительно-восстановительного гомеостаза, представляет собой многообещающий подход в лечении рака. Подобная терапия не убивает раковые клетки, но лечит их.

Решение

KFU-07 – это первое в своем классе средство, которое модулирует митохондриальный окислительно-восстановительный гомеостаз, нарушенный в раковых клетках. Такой механизм до сих пор не был описан в литературе. Лечение данным препаратом приводит к метаболическому, протеомному и геномному перепрограммированию раковых клеток, обуславливая их переход в неагрессивные и доброкачественные формы.

Фармакологический профиль

Влияние на митохондриальный окислительно-восстановительный гомеостаз. В дозе 12.5 мкМ, KFU-07: (а) увеличивает активность глутатион пероксидазы в раковых клетках линии MCF-7 на 60%; (б) снижает активность комплекса НАДН:убихинон оксидоредуктазы на 67% после 49 дней инкубации; (в) увеличивает активность II комплекса митохондриальной дыхательной цепи клеток MCF-7 на 100% начиная с 7-го дня инкубирования и до конца эксперимента (49-й день); (г) увеличивает активность цитохром с-оксидазы начиная с 21-го дня инкубирования с максимальным 100-кратным усилением на 35-й день; (д) увеличивает митохондриальный потенциал клеток MCF-7 на 59% и 73% на 35-й и 48-й день соответственно; (е) уменьшает уровень АФК на 20% на 49-й день.

Клеточный цикл и апоптоз. Инкубирование раковых клеток линии MCF-7 с KFU-07 (12.5 мкМ) не приводит к значительным различиям в распределении по фазам клеточного цикла и не инициирует апоптоз.

Чувствительность к доксорубину. Длительное инкубирование раковых клеток линии MCF-7 с KFU-07 (12.5 мкМ) в течение 35 дней увеличивает их чувствительность к доксорубину в 1.8 раза, при инкубировании в течении 48 дней в 1.9 раза, во время периода пост-наблюдения через 48 дней – в 2.8 раза.

Маркеры злокачественности. После инкубирования раковых клеток MCF-7 с KFU-07 в течение 49 дней, экспрессия 37 опухолевых маркеров прекратилась, в то же время активировалась экспрессия белков антиоксидантных систем и дыхательной цепи митохондрий.

Противоопухолевая активность *in vivo*. Высокая противоопухолевая активность была показана на модели ксенографтов рака молочной железы на мышах и на модели ксенографтов карциномы желудка в передней камере глаза кролика. Наблюдалась 100% выживаемость животных в экспериментальной группе, с 2-5-кратным уменьшением массы активно пролиферирующих опухолей (мышь) и отсутствием опухолевых клеток в графте (кролик).

Острая токсичность: мыши внутрибрюшинно LD₅₀ 86.5 мг/кг, перорально 720 мг/кг, крысы внутривенно 2.4 мг/кг.

Все исследования были проведены в Научно-образовательном центре фармацевтики Казанского федерального университета. НОЦ – это современный научный центр, сконцентрированный на открытии и исследовании инновационных препаратов. Все исследования были проведены в соответствии со стандартами надлежащей лабораторной практики GLP.

Технология производства

Разработан эффективный метод производства высокочистого (>99%) KFU-07, не требующий хроматографической очистки ни на одном из этапов.

Интеллектуальная собственность

Все поисковые и доклинические исследования, связанные с данным проектом, ведутся в режиме ноу-хау. Права на интеллектуальную собственность будут защищены на российском и ключевых международных рынках.

Рынок

Глобальный рынок противораковых препаратов: годовые продажи >\$130 млрд. в 2017, ожидаемый совокупный среднегодовой темп роста 7%. Российский рынок противораковых препаратов: годовые продажи > \$1 млрд. в 2017 году, ожидаемый совокупный среднегодовой темп роста >10%. Конкурентные аналоги KFU-07, действующие по схожему механизму отсутствуют как на рынке, так и в разработке.

План развития

2019-2021 – доклинические исследования.
2021-2025 – I-III фазы клинических исследований.
2026-2027 – начало производства и продаж в России.

Продажи

Продажа зарубежной лицензии: общая стоимость сделки может достигать \$50-300 млн. в зависимости от стадии проекта.

Производство и продажи в России и в странах Евразийского экономического содружества: через 3-4 года после начала продаж планируется занять до 5% (в \$) локального рынка противораковых препаратов.

Контактная информация

К.В. Балакин, Научно-образовательный центр фармацевтики, Казанский (Приволжский) федеральный университет.
Тел. (моб.): +7 (966) 119-4454, e-mail: kvbalakin@gmail.com