



**Histona deacetilāzes inhibitori  
jauna tipa gēnu aktivitātes korigētāji  
jeb ceļš uz **Belinostat**  
(2000.-2014.)**



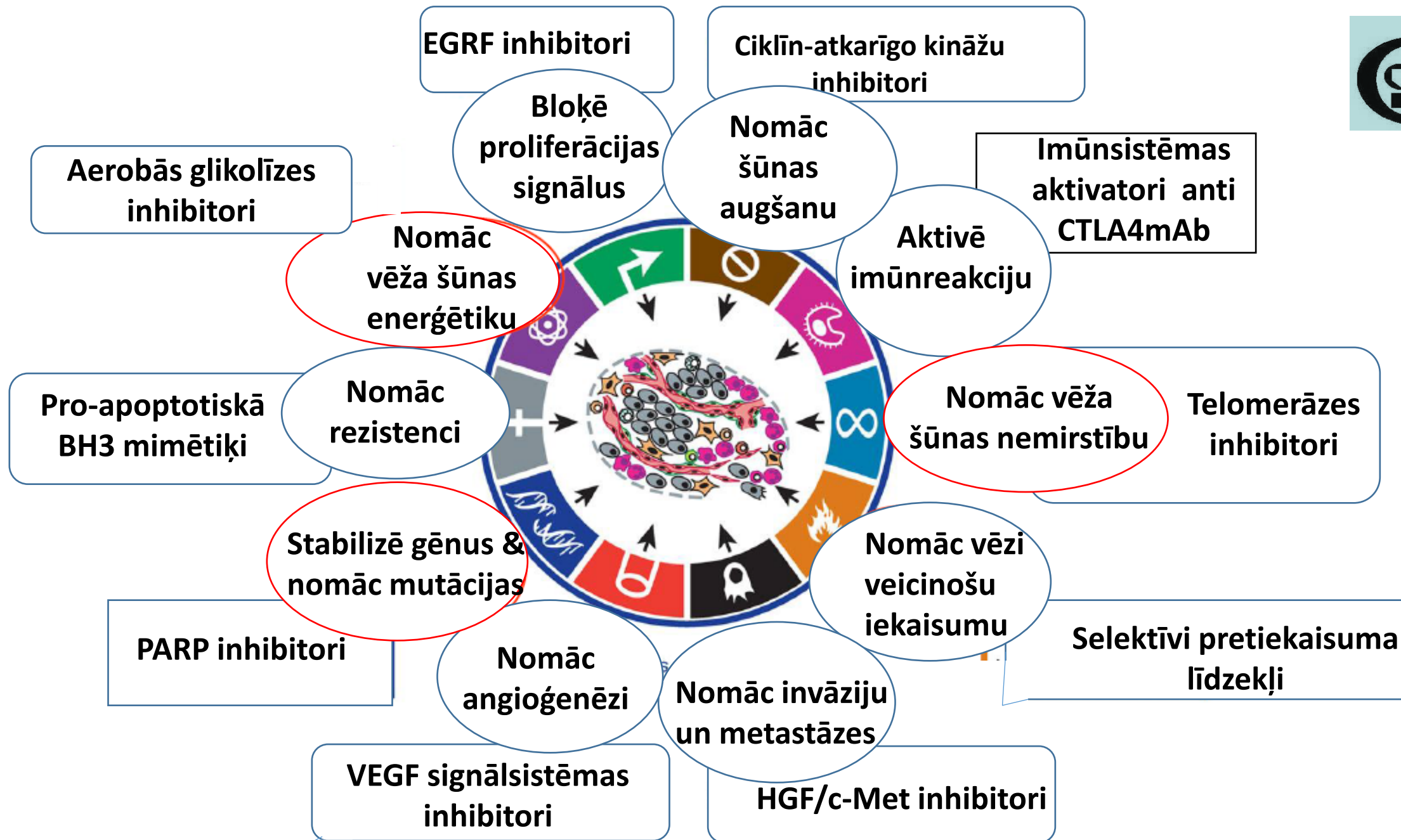
LZA, 2015.gada 19.janvāris

Vai tiešām zinātnieki domā, ka zina, kā rodas vēzis un kā to ārstēt tā, lai audzējs ietu bojā, bet pacients - nē?





**Kādus iedarbības veidus uz audzēja šūnām pretvēža zāļu radīšanai izmantoja citviet pasaulē, pirms OSI uzsāka pētījumus, kas noveda pie Belinostat radīšanas?**





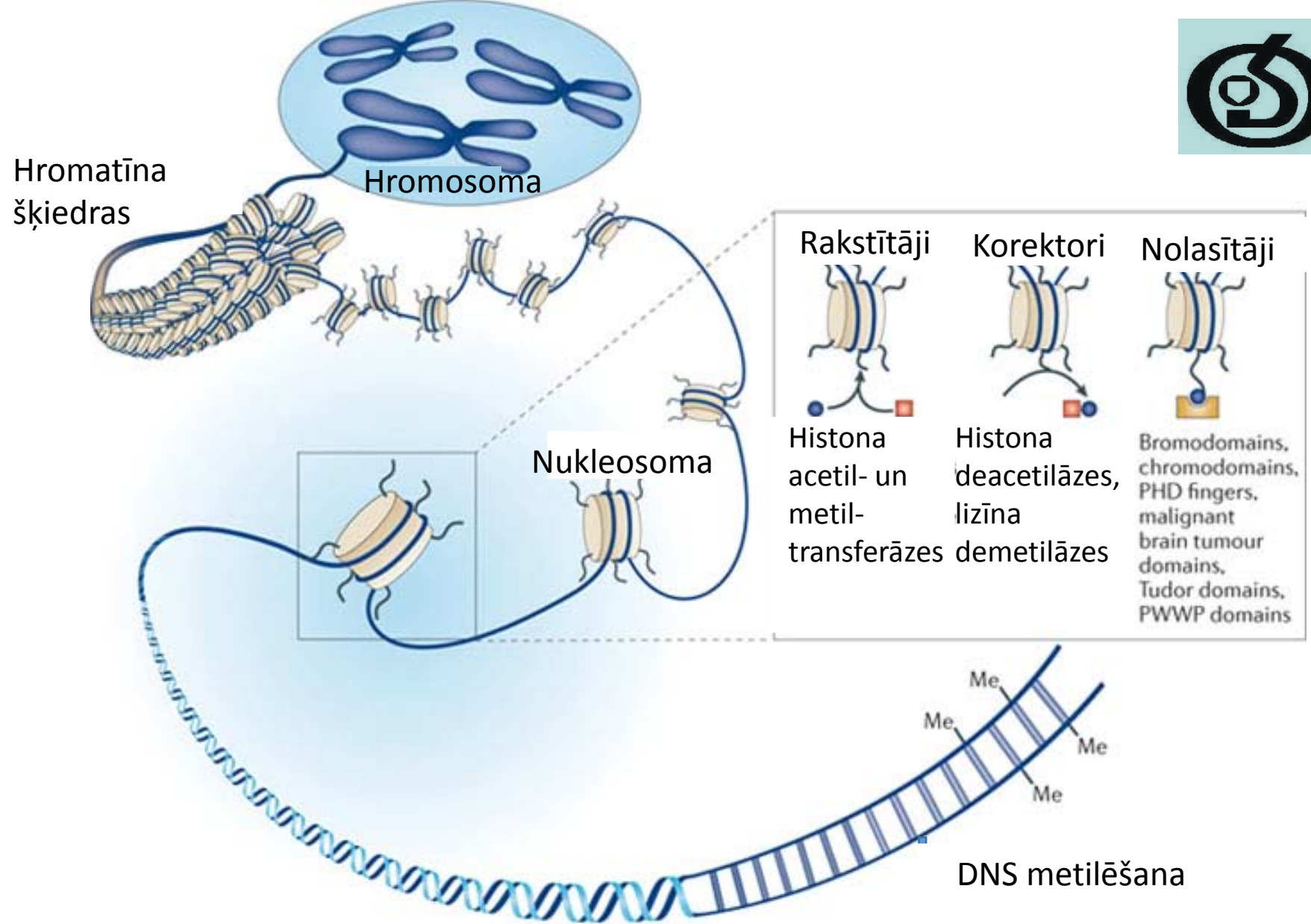
**Bija nepieciešama jauna pieeju vēža ārstēšanā:  
nevis sabojāt gēnus ar pretvēža zālēm, bet  
pārņemt kontroli pār informācijas ierakstīšanas,  
korigēšanas, nolasīšanas un izmantošanas  
mehānismiem audzēja šūnās!**

**Bet kā to izdarīt?**

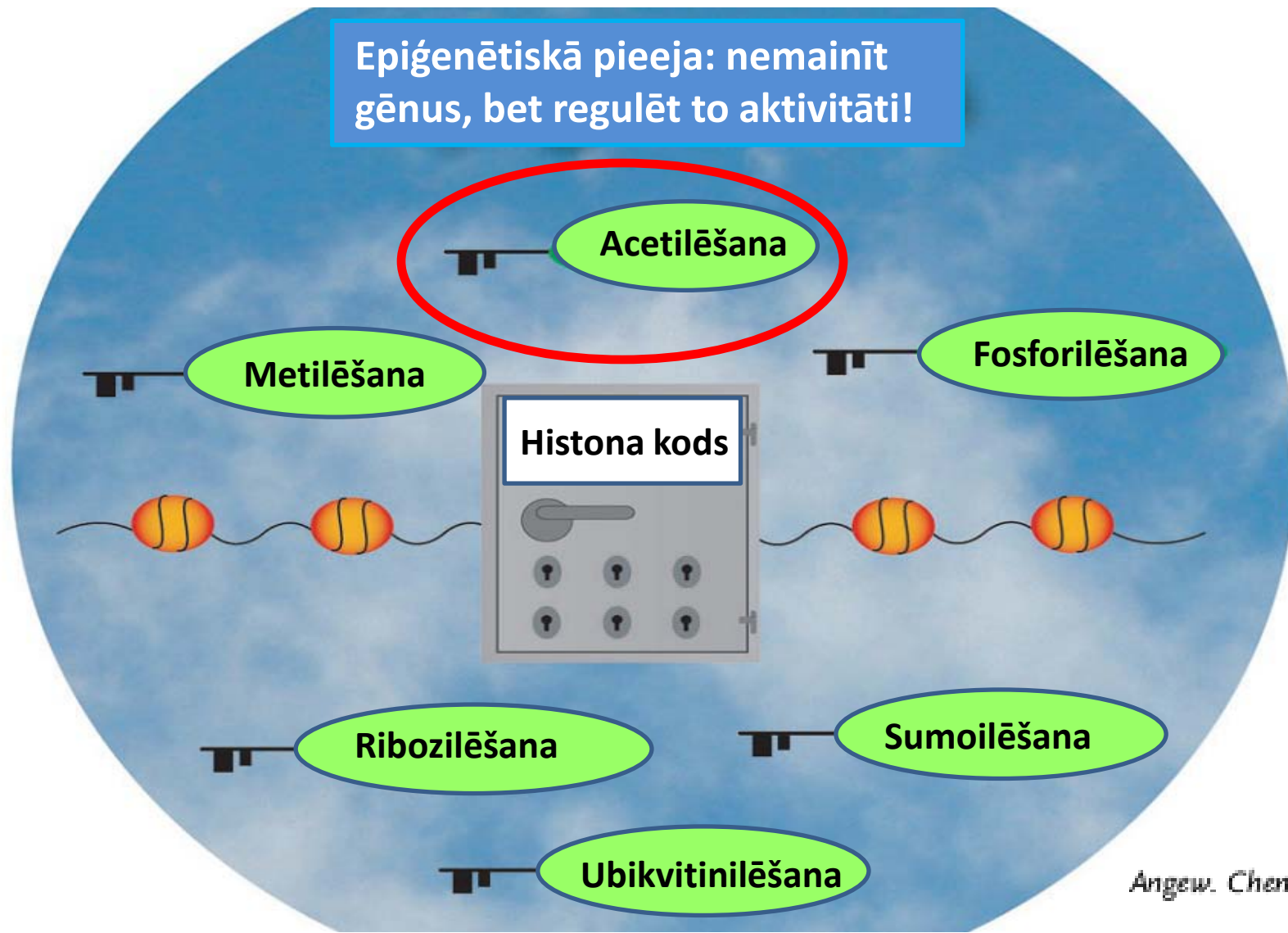


Gēni ir «iepakoti»  
histonos olbaltumvielu  
«apvalciņos» un tos  
var nolasīt vai izmainīt  
tikai, ja «apvalciņu»  
atver!

Gēnu aktivitātes  
regulācijas komandu  
«rakstītāju»,  
«korigētāju» un  
«nolasītāju» kontrole -  
jauna pieeja pretvēža  
preparātu  
meklējumiem !



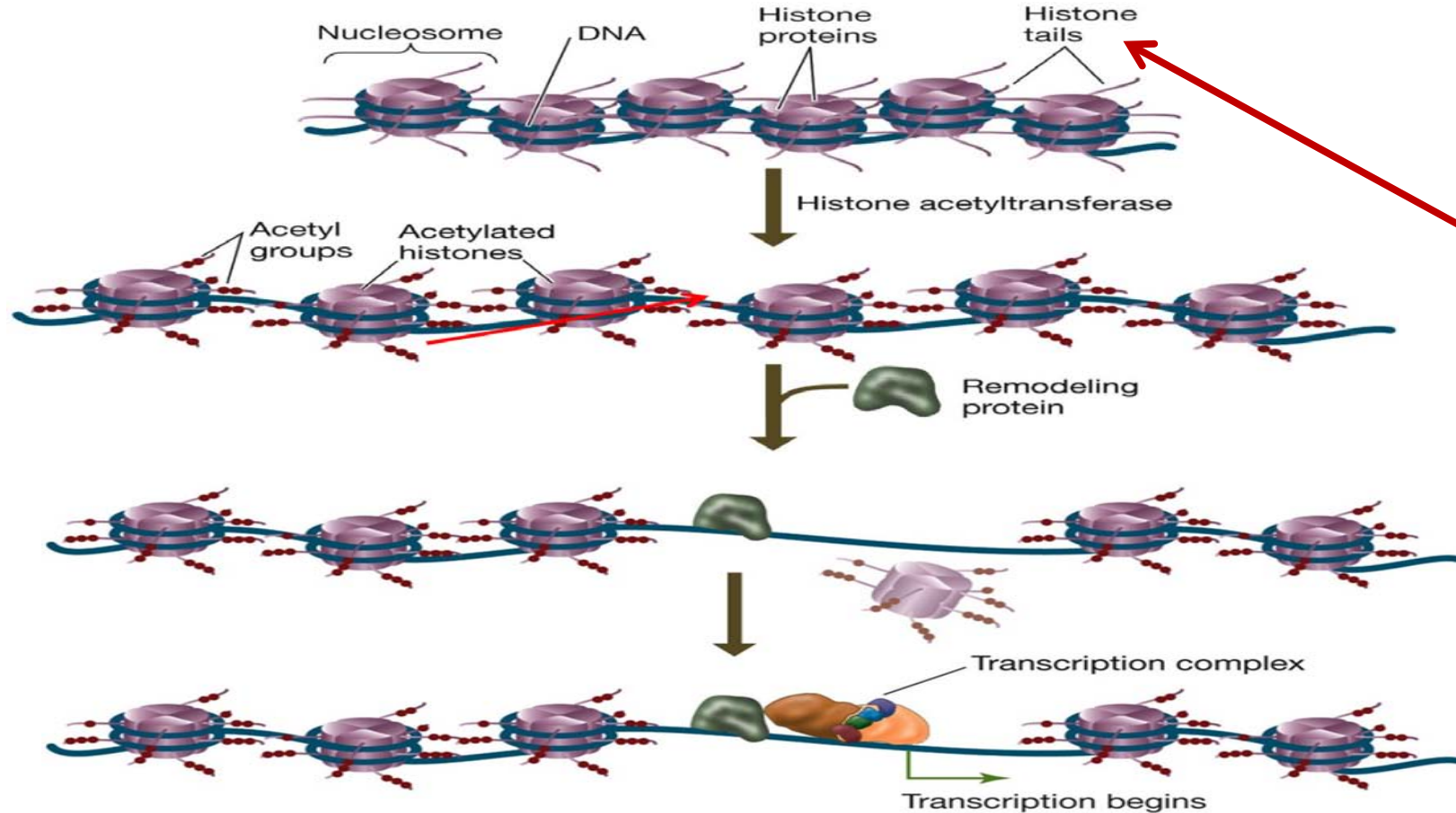
Kādas gēnu ķīmiskās pārvērtības jeb «komandas» ietekmēt vēža šūnas spēju nolasīt histonos iepakoto ģenētisko informāciju un vairoties?



# Kā HDAC regulē gēnu ekspresiju?



- Nukleosomās DNS un histoni ir cieši «salipuši» un RNS polimerāzes nevar informāciju nolasīt
- Katram histonam ir «aste» ar pozitīvi lādētu N-gala aminoskābi, kas pievelkās negatīvi lādētajām aminoskābēm, apsedzot DNS
- **Acetilēšana** šo lādiņu neitralizē, DNS atkailinās un var tikt nolasīta
- **Deacetilēšana** nukleosomas atgriež sākumstāvoklī, un vēža šūna nevar dalīties





# Ar ko tas sākās?



1999. gadā OSI ieradās Dr. P.Finns (Prolifix, Oksforda, Anglija), kurš vēlējās izmēģināt jaunu pieeju vēža šūnas gēnu aktivitātes kontrolei – histona deacetilāzes inhibīciju.

Šim nolūkam bija nepieciešamas patentspējīgas vielas, kas efektīvi bloķētu histona deacetilēšanu

**Pēc Oksfordas zinātnieku pasūtījuma 1999. gadā OSI iesaistījās histona deacetilāžu (HDAC) inhibitoru meklējumos, izgudrojot un sintezējot vairākus simtus jaunu molekulu**

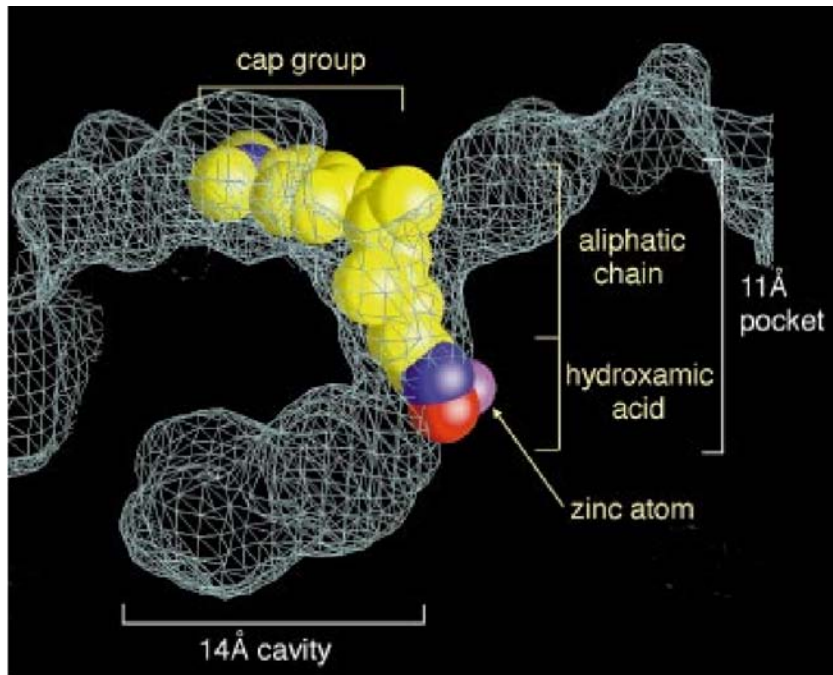
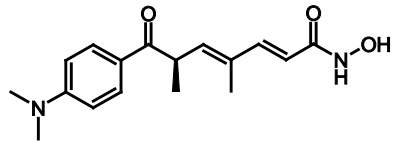


# Pirmā histona deacetilāzei līdzīgā proteīna kristāliskā struktūra (HDAC inhibitors SAHA un (R)-trichostatīnu A aktīvajā centrā)

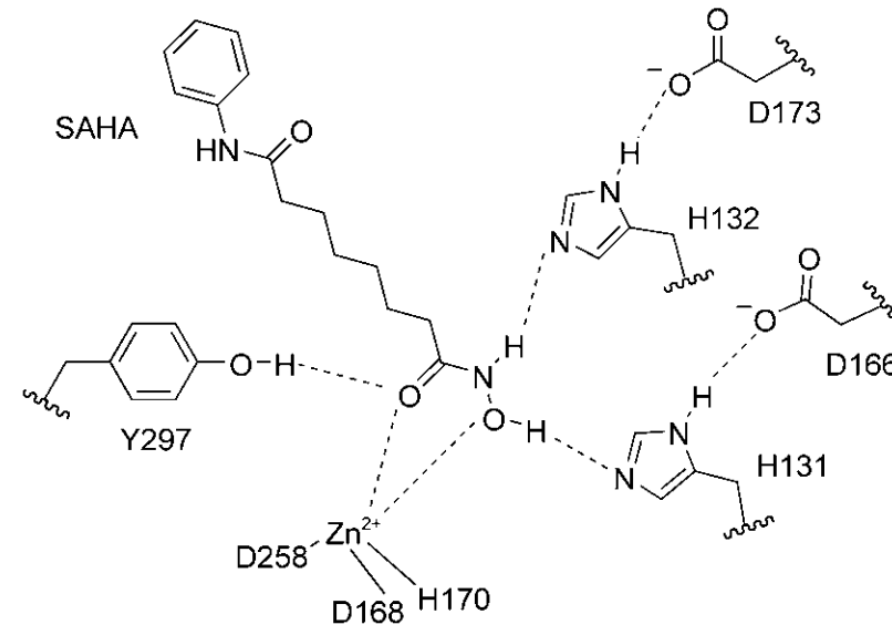
NATURE | VOL 401 | 9 SEPTEMBER 1999 | 188

## Structures of a histone deacetylase homologue bound to the TSA and SAHA inhibitors

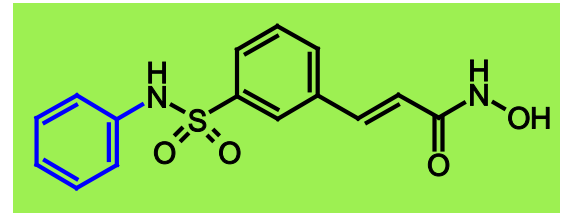
Michael S. Finnin\*, Jill R. Donigian†, Alona Cohen†, Victoria M. Richon‡, Richard A. Rifkind‡, Paul A. Marks‡, Ronald Breslow§ & Nikola P. Pavletich\*



## HDAC inhibitoru farmakoforie elementi



# Ilgais ceļš uz Belinostat - pirmo Latvijas molekulu ASV zāļu tirgū



- Jau 1999. – 2000. gada mijā gadiem OSI zinātnieku grupa (I.Kalviņš, E.Loža, K.Dikovska) kopā ar Dr. P.Finnu (Oksforda) izdomāja un OSI uzsintezēja savienojumus ar HDAC inhibēšanai piemērotām struktūrām, tostarp arī augsti efektīvo HDAC inhibitoru Belinostat



- Projekta pasūtītāji un finansētāji *Prolifix* (vēlāk *Topotarget*) noskaidroja, ka Belinostat nanomolārās koncentrācijās bloķē HDAC1, HDAC 2, HDAC 3 un HDAC6 izoformas
- Pēc ilgstošas preparāta eksperimentālās un klīniskās izpētes Belinostats tika atļauts T-šūnu limfomas lietošanai ASV **2014. gada jūlijā.**



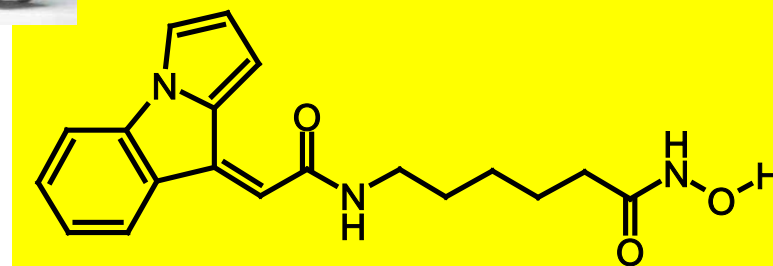
- **Šobrīd Belinostats tiek pētīts klīnikā ASV un ES vēl 11 citu vēža formu ārstēšanai, un ir sagaidāms, ka šis preparāts glābs neskaitāmu cilvēku dzīvības daudzviet pasaulē!!!**



# Aktīvākais OSI savienojums HDAC inhibitoru rindā nomāc vēzi 2nM koncentrācijā, ko iegūst 679 mg vielas izšķīdinot 1000 000 l ūdens!!!



$IC_{50} = 2 \text{ nM}$





**Vēl cīņa ar vēzi nav galā, bet ieraudzīt gaismu tuneļa galā  
palīdz arī Latvijas Organiskās sintēzes institūta zinātnieki!**



**Paldies par uzmanību!**