

Российская академия медицинских наук
Сибирское отделение
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ



**ИММУНОПАТОГЕНЕЗ И ИММУНОТЕРАПИЯ
ОСНОВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА:
ОТ ЭКСПЕРИМЕНТА К КЛИНИКЕ**

**Материалы 8-й отчетной конференции
НИИКИ СО РАМН**

Под редакцией
академика РАМН, профессора, д-ра мед. наук В. А. Козлова
и профессора, д-ра мед. наук С. В. Сениниова

Scientific report 2011
Research Institute of Clinical Immunology Siberian Branch
of Russian Academy of Medical Sciences

Новосибирск
2011

**ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛГЕТЕРОАЛКАНКАРБОНОВЫХ
КИСЛОТ – КЛАСС ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ,
ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ СОЗДАНИЯ
ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ**

Колесникова О. П.

НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск

Актуальной задачей иммунофармакологии является создание иммунотропных препаратов, способных избирательно тормозить/активировать функции Th1/Th2 клеток и тем самым изменять баланс продуцируемых цитокинов. На основании скрининга иммунотропной активности более 60 соединений, производных солей арилгетероалканкарбоновых кислот, в ряду трис-(2-гидроксиэтил)аммониевых солей производных индоллил-3-тиоуксусной кислоты выявлены наиболее эффективные соединения под пифром ВМ-7-02 и ВМ-2-84. Доклинические исследования субстанции ВМ-7-02 выявили иммунодепрессивные свойства, сравнимые с эффектами азатиоприна, в экспериментальных моделях Т-зависимой активации В-клеток. Изучение морфометрических показателей лимфоидных органов выявило, что действие вещества наиболее заметно в отношении В-клеточного звена иммунной системы: во вторичных лимфоидных органах примерно в два раза уменьшается количество плазматических клеток, представляющих зрелую субпопуляцию В-лимфоцитов, достоверно уменьшается площадь фолликулов белой пульпы и размеры В-зависимых зон селезенки. Подавление В-клеточного звена иммунитета подтверждается данными о способности соединения *in vivo* изменять баланс Th1/Th2 ответа за счет ингибции Th2 и стимуляции Th1-клеток, что приводит к иммунологическому ответу с антиаллергическим эффектом. Виллим-42, зарегистрированное торговое название препарата, созданного на основе соединения ВМ-7-02, обладает свойствами иммунодепрессанта – подавляет Th2-зависимую продукцию антител В-лимфоцитами, продукцию IgE в экспериментальных моделях. По эффективности Виллим-42 не уступает азатиоприну, но вызывает иммунодепрессивный эффект в дозе на порядок ниже относительно LD₅₀ чем азатиоприн. Иммунодепрессант Виллим-42 относительно малотоксичный препарат, обладает малой способностью к кумуляции, не угнетает кроветворение, не обладает побочным нефро- и гепатотоксическим действием известных иммунодепрессантов циклоспорина А и азатио-

пина. Наличие у производных арилгетероалканкарбоновых кислот таких свойств, как малотоксичность, выраженные антипролиферативные свойства за счет «ареста» клеток в фазе цикла G_0+G_1 , присутствие в структуре этих соединений индола, индуцибельной активности в отношении гена цитохрома P4501A1 позволяет предполагать использование арил гидрокарбонового рецептора (AhR) как новой молекулярной мишени для поиска оригинальных иммуоактивных соединений. Данные о новых фармакологических мишенях для производных арилгетероалканкарбоновых кислот, связанных с активацией AhR и соответственно с процессами клеточной пролиферации, регуляции клеточного цикла, позволят подойти к избирательному синтезу селективных регуляторов иммунных функций.

DERIVATIVES ARYLHETEROALKANECARBOCYCLIC ACIDS – A CLASS OF CHEMICAL COMPOUNDS, LOOKING TO CREATE A NEW GENERATION OF IMMUNOMODULATORS

Kolesnikova O. P.

Research Institute of Clinical Immunology SB RAMS, Novosibirsk, Russia

An urgent task is to create immunofarmacology immunotropic agents capable of selectively inhibit/enable functions Th1/Th2 cells and thus alter the balance of cytokines produced. Based on the screening immunotropic activity more than 60 compounds, derivatives of salts arylheteroalkanecarboicyclic acids in the series of tris-(2-hydroxyethyl)ammonium salts derivatives of indole-3-thioacetate identify the most effective compounds under the code of BM-7-02 and BM-2-84. Preclinical studies of substance BM-7-02 revealed the immunosuppressive properties that are comparable with the effects of azathioprine in experimental models of T-dependent activation of B cells. The study of morphometric parameters of lymphoid organs revealed that the action of a substance is most noticeable in respect of B-cell component of the immune system: the secondary lymphoid organs approximately two times reduced the number of plasma cells, subpopulation of mature B-lymphocytes, significantly reduced the area of white pulp follicles and sizes B-dependent areas of spleen. Suppression of B-cell immunity is confirmed by the ability of compounds *in vivo* alter the balance of Th1/Th2 response by inhibition of Th2 and Th1-cell stimulation, which leads to the immunological response to anti-allergic effect. Vilim-42, registered trade name of the drug, created on the basis of compound BM-7-02, possesses the properties of immunosuppressant - suppresses Th2-dependent antibody production of B-lymphocyte, production of IgE in experimental models. On the effectiveness of Vilim-42 is not inferior to azathioprine, but causes immunosuppressive effects in a dose an order of magnitude lower relative to LD_{50} , than azathioprine. Immunosuppressant

Vilim-42 relatively low toxic drug, has a low potential for accumulation, does not inhibit the formation of blood, has no side-nephro-and hepatotoxic effect of known immunosuppressive drugs cyclosporin A and azathioprine. The presence of derivatives arylheteroalkanecarboxylic acid properties such as low toxicity, expressed anti-proliferative properties due to "arrest" of cells in cycle phase $G_0 + G_1$, the presence in the structure of these compounds, indole, inducible activity against cytochrome P4501A1 gene suggests the use of aryl hydrocarbon receptor (AhR) as a new molecular target for the search of the original immunoactive compounds. Data on new pharmacological targets for the derivatives arylheteroalkanecarboxylic acids, associated with activation of AhR and, accordingly, with the processes of cell proliferation, cell cycle regulation, will go to the polling synthesis selective regulators of immune functions.