(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202390284 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.25

(22) Дата подачи заявки
2021.07.07

(51) Int. Cl. ***A61K 33/40*** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C01B 15/12 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)

(54) ПРОТИВОРАКОВАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕРБОРАТНЫХ СОЛЕЙ

(31) **PCT/CA2020/050950**
(32) **2020.07.09**
(33) **CA**
(86) **PCT/CA2021/050932**
(87) **WO 2022/006673 2022.01.13**

(71) Заявитель:
АЛИЯ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ИНК. (CA)

(72) Изобретатель:
Далан Алтай Бурак (CA), Сахын Фикреттин, Джебеджы Эмре, Байрак Омер Фарук (TR)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение направлено на перборатные соли, такие как тетрагидрат пербората натрия, и их применения в качестве противораковых средств. Изобретение также направлено на фармацевтические композиции, содержащие перборатные соли. Изобретение также направлено на способы подавления или снижения экспрессии одного или более генов в раковой клетке или опухолевой клетке.

202390284 A1

202390284 A1

ПРОТИВОРАКОВАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕРБОРАТНЫХ СОЛЕЙ

Область изобретения

[0001] Данное раскрытие относится к области противораковой терапии. В частности, раскрытие относится к перборатным солям, композициям, содержащим вышеуказанное, и их применениям в качестве противораковых средств.

Предшествующий уровень техники

[0002] Рак представляет собой общее название разных заболеваний, которые приводят к непрерывному росту и делению клеток в организме из-за нарушения механизмов контроля. Десять свойств, которые отличают раковые клетки от нормальных клеток, включают: способность синтезировать факторы роста, в которых они нуждаются, устойчивость к сигналам, которые ограничивают их рост, способность уклоняться от путей контролируемой клеточной гибели, способность делиться неограниченно, способность образовывать сеть кровеносных сосудов, которые могут их питать, способность образовывать метастазы и внедряться в другие ткани и органы через кровеносные сосуды, устойчивость к способности уклоняться от системы, повышение уровня опухолевого воспаления, неправильных метаболических путей, и нестабильный геном, который открыт к мутациям (Hanahan & Weinberg, 2011).

[0003] Рак представляет собой второе среди наиболее смертельных заболеваний после сердечно-сосудистых заболеваний, причем рак легкого вызывает наибольшее количество смертей среди всех типов рака. Хирургические, радиотерапевтические и/или химиотерапевтические способы обычно используются в качестве видов лечения рака, при этом каждый имеет переменные уровни эффективности, зависящие от типа рака.

[0004] Для видов лечения, в которых используется химиотерапия, даже наиболее эффективные химиотерапевтические лекарственные средства не могут устранить рак полностью и лишь служат для продления жизни пациента. Кроме того, химиотерапевтические лекарственные средства воздействуют не только на раковые клетки. Химиотерапевтические лекарственные средства могут быть нацелены на раковые клетки, например, посредством использования «заинтересованности» раковых клеток в сахаре, но это не предотвращает поступление в здоровые клетки. В результате, химиотерапии имеют много побочных эффектов, таких как рвота, головокружение, потеря веса, лихорадка, пониженные показатели крови и кровотечение. Данные побочные эффекты представляют собой только некоторые из

23 известных побочных эффектов 250 химиотерапевтических лекарственных средств, поддержанных NCI (от англ. National Cancer Institute – Национальный институт онкологии). Кроме того, побочные эффекты существующих химиотерапевтических лекарственных средств варьируют от пациента к пациенту.

[0005] Таким образом, остается необходимость в альтернативных видах лечения для лечения разных раковых заболеваний для устранения рака или продления жизни пациента.

Краткое изложение сущности изобретения

[0006] В одном аспекте согласно настоящему раскрытию предложен способ снижения генной экспрессии одного или более генов в раковой клетке или опухолевой клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством перборатной соли, где один или более генов выбраны из группы, состоящей из Паксиллина (PXN – от англ. Paxillin), Винкулина (VCL – от англ. Vinculin), TLN1, TNS2, RHOA, CDC42, KRAS, CCN2, C-Met и BIRC5.

[0007] В некоторых воплощениях один или более генов представляет собой PXN. В некоторых воплощениях один или более генов представляет собой VCL. В некоторых воплощениях один или более генов представляет собой TLN1. В некоторых воплощениях один или более генов представляет собой TNS2. В некоторых воплощениях один или более генов представляет собой RHOA. В некоторых воплощениях один или более генов представляет собой CDC42. В некоторых воплощениях один или более генов представляет собой KRAS. В некоторых воплощениях один или более генов представляет собой CCN2. В некоторых воплощениях один или более генов представляет собой C-met. В некоторых воплощениях один или более генов представляет собой BIRC5 (сурвивин).

[0008] В разных воплощениях клетка характеризуется повышающей регуляцией пути EGF/EGFR (от англ. epidermal growth factor/ epidermal growth factor receptor – эпидермальный фактор роста/ рецептор эпидермального фактора роста), по сравнению с нормальными клетками. В некоторых воплощениях раковая или опухолевая клетка представляет собой раковую клетку мочевого пузыря, раковую клетку кости, опухолевую клетку головного мозга, раковую клетку молочной железы, раковую клетку шейки матки, раковую клетку толстой и прямой кишки, раковую клетку эндометрия, раковую клетку желудка (аденокарцинома), раковую клетку лейкоза, раковую клетку печени, раковую клетку легкого, раковую клетку лимфомы, раковую клетку ротовой полости, раковую клетку яичника, раковую клетку

поджелудочной железы, раковую клетку предстательной железы, раковую клетку почки, раковую клетку кожи или раковую клетку щитовидной железы. В некоторых воплощениях раковая или опухолевая клетка представляет собой раковую клетку легкого, раковую клетку поджелудочной железы, клетку хордомы, раковую клетку молочной железы или клетку аденокарциномы. В некоторых воплощениях раковая или опухолевая клетка представляет собой раковую клетку легкого. В некоторых воплощениях раковая или опухолевая клетка представляет собой раковую клетку поджелудочной железы. В некоторых воплощениях раковая или опухолевая клетка представляет собой клетку хордомы.

[0009] В еще одном аспекте согласно настоящему раскрытию предложена фармацевтическая композиция, содержащая перборатную соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или адъювант. Фармацевтическая композиция может содержать эффективное количество перборатной соли. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать химиотерапевтическое средство, такое как Цисплатин и/или 5-фторурацил.

[0010] В еще одном аспекте согласно настоящему раскрытию предложена перборатная соль для применения в лечении рака. Например, эффективное количество перборатной соли для применения в лечении рака. Согласно настоящему раскрытию дополнительно предложена комбинация, содержащая эффективное количество перборатной соли и химиотерапевтическое средство, такое как Цисплатин и/или 5-фторурацил.

[0011] В еще одном аспекте согласно настоящему раскрытию предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту перборатной соли. Например, способ включает введение субъекту эффективного количества перборатной соли. Способ может дополнительно включать введение субъекту химиотерапевтического средства, такого как Цисплатин и/или 5-фторурацил.

[0012] В еще одном аспекте согласно настоящему раскрытию предложена фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество перборатной соли и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или адъювант.

[0013] В еще одном аспекте согласно настоящему раскрытию предложено эффективное количество перборатной соли для применения в лечении рака. Рак может представлять собой рак легкого, рак поджелудочной железы, хордому, рак молочной железы или аденокарциному. Например, рак может представлять собой мелкоклеточный рак легкого. Также предложена комбинация, содержащая эффективное количество перборатной соли и химиотерапевтическое средство.

[0014] В еще одном аспекте согласно настоящему раскрытию предложено применение перборатной соли для лечения рака у субъекта. Например, применение эффективного количества перборатной соли для лечения рака у субъекта. Перборатная соль может находиться в комбинации с химиотерапевтическим средством, таким как Цисплатин и/или 5-фторурацил.

[0015] В еще одном аспекте согласно настоящему раскрытию предложено применение перборатной соли в получении лекарственного средства для лечения у субъекта рака. Например, применение эффективного количества перборатной соли в получении лекарственного средства для лечения рака у субъекта. Перборатная соль может находиться в комбинации с химиотерапевтическим средством, таким как Цисплатин и/или 5-фторурацил.

[0016] В некоторых воплощениях перборатная соль может находиться в водной форме или форме присоединения растворителя. Перборатные соли могут быть ассоциированы с нестехиометрическим количеством растворителя, воды и/или буфера. Растворитель может представлять собой, например, фармацевтически приемлемый растворитель. В некоторых воплощениях перборатная соль может иметь общую формулу $XBO_3 \cdot nH_2O$ (n = 1 - 6). В некоторых воплощениях перборатная соль представляет собой тетрагидрат перборатной соли.

[0017] Перборатная соль может представлять собой соль металла группы 1 или группы 2 (например, где X представляет собой ион металла группы 1 или группы 2). В некоторых воплощениях перборатная соль может представлять собой соль металла группы 1. В некоторых воплощениях перборатная соль может представлять собой соль перборат натрия, соль перборат калия или соль перборат лития. В некоторых воплощениях перборатная соль представляет собой соль перборат натрия, например, имеющую формулу $NaBO_3 \cdot nH_2O$ (n = 1 - 6). В некоторых воплощениях перборатная соль представляет собой тетрагидрат пербората натрия.

[0018] В разных воплощениях рак характеризуется повышающей регуляцией пути EGF/EGFR, по сравнению с нормальными клетками. В разных воплощениях рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак кости, рак головного мозга, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой и прямой кишки, рак эндометрия, рак желудка (аденокарцинома), хордому, рак печени, рак легкого, лимфому, рак ротовой полости, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак почки, рак кожи, рак щитовидной железы или лейкоз. В некоторых воплощениях рак представляет собой рак легкого, рак поджелудочной железы, хордому, рак молочной железы или аденокарциному. В некоторых воплощениях рак представляет собой рак легкого, такой как мелкоклеточный рак легкого. В некоторых

воплощениях рак представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых воплощениях рак представляет собой хордому.

[0019] Перборатная соль может быть предоставлена в дозировке по меньшей мере примерно 0,05 мг/кг/сутки. Перборатная соль может быть предоставлена в дозировке от примерно 0,05 мг/кг/сутки до примерно 10 мг/кг/сутки. Перборатная соль может быть предложена в дозировке вплоть до примерно 115 мг/кг/сутки.

[0020] В еще одном аспекте согласно настоящему раскрытию предложен способ снижения генной экспрессии одного или более генов в раковой клетке или опухолевой клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством перборатной соли, где один или более генов вовлечены в сигнальные пути клетки, выбранные из группы, состоящей из: пути клеточного цикла, пути репликации ДНК, сигнального пути EGF/EGFR, пути фокальной адгезии-PI3K-AKT, пути фокальной адгезии, сигнального пути G-белка, сигнального пути дисрегуляции Hippo-Merlin, сигнального пути MAPK, пути, опосредованного актиновым цитоскелетом, сигнального пути TGF-бета (от англ. transforming growth factor beta - трансформирующий фактор роста бета) и сигнального пути WNT.

[0021] Один или более генов могут представлять ген, участвующий в пути клеточного цикла, такой как один или более генов, выбранных из группы, состоящей из: ANAPC5, ANAPC11, CCNA2, CCNB1, CCNB2, CCNB3, CCND3, CCNE1, CCNE2, CDC20, CDC23, CDC25A, CDC25B, CDC25C, CDC45, CDC6, CDC7, CDK1, CDK2, CDK4, CDKN2A, CDKN2C, CUL1, E2F1, E2F2, E2F3, HDAC1, HDAC2, MCM2, MCM3, MCM4, MCM5, MCM6, MCM7, MYC, ORC1, ORC6, PCNA, PLK1, PTTG1, RAD21, RBL1, RBX1, BUB1, BUB3, SKP2, SMC1A, STAG1, TFDP1, TGFB1, TTK, YWHAB и YWHAG.

[0022] Один или более генов могут представлять собой ген, участвующий в пути репликации ДНК, такой как один или более генов, выбранных из группы, состоящей из: CDC6, CDC7, CDK2, CDT1, GMNN, MCM10, MCM2, MCM3, MCM4, MCM5, MCM6, MCM7, PCNA, POLA2, POLD2, POLD3, POLE, POLE2, RFC2, RFC3, RFC4, RPA2, RPA3 и PRIM1.

[0023] Один или более генов могут представлять собой ген, участвующий в пути EGF/EGFR, такой как один или более генов, выбранных из группы, состоящей из: AP2S1, ARHGEF1, AURKA, E2F1, INPP5D, MYBL2, NEDD4, PCNA, PEBP1, PIK3R1, PLCE1, PRKCB, RAF1, RALB, RALBP1, RPS6KA1, RPS6KA3, SHC1 и STMN1.

[0024] Один или более генов могут представлять собой ген, участвующий в пути фокальной адгезии, такой как один или более генов, выбранных из группы,

состоящей из: ANGPT2, CDC37, COL3A1, EIF4E, EIF4E2, ELAVL1, EPHA2, EPOR, FGF18, FGF2, FGFR1, GNB2, GNG4, GNG10, GNG12, HSP90AA1, HSP90AB1, HSP90B1, IKBKG, IRS1, ITGB3, LAMA1, LAMB1, LAMC3, PIK3R1, PPP2CA, PPP2CB, PPP2R1A, PPP2R1B, PPP2R3C, RAB11B, RAF1, SLC2A3, TBC1D1, THBS1, ITGB3, LAMA1, LAMB1, THBS1, LAMC3, SHC1, SHC4, STYK1, PRKCB, ACTN1, ACTN4, FLNA, ZYX, VASP, VCL, PARVB, PARVA, RHOA, PIK3R1, PPP1CA, PPP1, PPP1CC, MYL9, MYL12B, MYLK, ACTB, ACTG1, PAK4, CCND3, BIRC3 и RAF1.

[0025] Один или более генов могут представлять собой ген, участвующий в пути G-белка, такой как один или более генов, выбранных из группы, состоящей из: AKAP5, AKAP8, AKAP9, GNB2, GNG4, GNG10, GNG12, GNAI2, PDE7A, PRKAR1B, RRAS, CALM1, GNA12, ARHGEF1, RHOA, PRKCH, PRKD3 и PRKCQ.

[0026] Один или более генов могут быть выбраны из гена, участвующего в пути Hippo, такого как один или более генов, выбранных из группы, состоящей из: AJUBA, CD44, EPHA2, FGFR1, FOXM1, ITGB3, LATS2, MYC, NF2, PAK4, PPP1CA, PPP1CC, PRKAR1B, RBX1 и TEAD4.

[0027] Один или более генов могут представлять собой ген, участвующий в пути MAPK/ERK, такой как один или более генов, выбранных из группы, состоящей из: ARRB1, CASP3, CDC25B, DUSP6, DUSP9, ECSIT, FGF18, FGF2, FGFR1, FLNA, GNA12, HSPA1A, HSPA1B, HSPA2, HSPA8, IKBKG, MAP2K3, MAP2K6, MAP2K7, MAP3K11, MAPK11, MYC, NFKB1, PLA2G4E, PPP5C, PPP5D1, RAF1, RASGRP1, RPS6KA3, RRAS, STMN1 и TGFB1.

[0028] Один или более генов могут представлять собой ген, участвующий в пути, опосредованном актиновым цитоскелетом, такой как один или более генов, выбранных из группы, состоящей из: ACTB, ACTG1, ACTN1, ARHGEF1, ARPC5, FGF18, FGF2, FGFR1, GNG12, MSN, MYH10, MYLK, PAK4, PIK3R1, RAF1, RHOA, RRAS, TMSB4X и VCL.

[0029] Один или более генов могут представлять собой ген, участвующий в сигнальном пути TGF-бета, такой как один или более генов, выбранных из группы, состоящей из: CCNB2, CDK1, CITED1, CUL1, EID2, FOXP3, HDAC1, ITGB3, MAP2K6, MMP1, MYC, PARD6A, PIK3R1, RAF1, RBL1, RBX1, RHOA, SHC1, SIK1, TERT, TFDP1, TGFB1, TGFB1I1, THBS1, TRAP1, WWP1 и ZEB2.

[0030] Один или более генов могут представлять собой ген, участвующий в сигнальном пути WNF, такой как один или более генов, выбранных из группы, состоящей из: CAMK2G, CCND3, CTBP1, CTNNB1, GPC4, LRP6, MYC, PLAU, PRICKLE1, PRKCB, RHOA, ROR2, SFRP1, VANGL1, WNT5A и WNT5B.

[0031] Химиотерапевтическое средство может включать: Алтретамин; Бендамустин; Бусульфан; Карбоплатин; Кармустин; Хлорамбуцил; Цисплатин; Циклофосфамид; Дакарбазин; Ифосфамид; Ломустин; Мехлорэтамин; Хлорметин; Мелфалан; Оксалиплатин; Темозоломид; Тиотепа; Трабектедин; Кармустин: Ломустин; Стрептозоцин; Азацитидин; 5-фторурацил (5-FU); 6-меркаптопурин (6-MP); Капецитабин (Xeloda); Кладрибин; Клофарабин; Цитарабин (Ara-C); Децитабин; Флоксуридин; Флударабин; Гемцитабин (Gemzar); Гидроксимочевину, Метотрексат; Неларабин; Пеметрексед (Alimta); Пентостатин; Пралатрексат; Тиогуанин; комбинацию трифлуридина/типирацила; Даунорубицин; Доксорубицин; Эпирубицин; Идарубицин; Валрубицин; Блеомицин; Дактиномицин; Митомицин-С; Митоксантрон; Иринотекан; Топотекан; Этопозид (VP-16); Митоксантрон; Тенипозид; Кабазитаксел; Доцетаксел; Nab-паклитаксел; Паклитаксел; Винбластин; Винкристин; Винорелбин; Преднизон; Метилпреднизолон; Дексаметазон; Триоксид мышьяка; Аспарагиназу; Эрибулин; Гидроксимочевину; Иксабепилон; Митотан; Омацетаксин; Пегаспаргазу; Прокарбазин; Ромидепсин; Вориностат, Ралтитрексед или любые их комбинации. В некоторых воплощениях химиотерапевтическое средство включает Цисплатин. В некоторых воплощениях химиотерапевтическое средство включает 5-фторурацил.

[0032] Другие аспекты и признаки настоящего изобретения станут очевидными обычным специалистам в данной области при обзоре следующего описания конкретных воплощений изобретения совместно с прилагаемой формулой изобретения.

Краткое описание графических материалов

[0033] В графических материалах, которые иллюстрируют воплощения изобретения,

[0034] На **Фиг. 1** показано действие тетрагидрата пербората натрия на пути гибели клеток DMS114 (клеток мелкоклеточного рака легкого). NC (от англ. negative control): отрицательный контроль, SPT (от англ. sodium perborate tetrahydrate): тетрагидрат пербората натрия.

[0035] На **Фиг. 2** показано действие тетрагидрата пербората натрия на пути гибели клеток MRC5 (клетки здорового легкого). NC: отрицательный контроль, SPT: тетрагидрат пербората натрия.

[0036] На **Фиг. 3A** и **3B** показано действие тетрагидрата пербората натрия на выживаемость клеток DMS114 и MRC5.

[0037] На **Фиг. 4A – 4F** показаны воздействия тетрагидрата пербората натрия на выживаемость клеток хордомы (CH22, JHC7, UM-Chor1, MUG-Chor1, U-CH1) и нормальных клеток (NPH).

[0038] На **Фиг. 5A – 5C** показаны воздействия тетрагидрата пербората натрия на выживаемость клеток поджелудочной железы (PSN1, BxPC3 и ASPC).

[0039] На **Фиг. 6** показано действие тетрагидрата пербората натрия на уровни экспрессии генов Паксиллина, Винкулина и Талина-1 в клеточной линии DMS114. NC: отрицательный контроль, SPT: тетрагидрат пербората натрия.

[0040] На **Фиг. 7** показано действие тетрагидрата пербората натрия на уровни экспрессии генов RhoA и Cdc42 в клеточной линии DMS114. NC: отрицательный контроль, SPT: тетрагидрат пербората натрия.

[0041] На **Фиг. 8** показано действие лечения тетрагидратом пербората натрия на уровни экспрессии генов пролиферации CYR61, MKI67, PCNA, CTGF, E2F4 и TP53 в клеточной линии MRC-5. Столбик с левой стороны для каждого гена представляет собой NC: отрицательный контроль и столбик с правой стороны для каждого гена представляет собой SPT: обработка тетрагидратом пербората натрия.

[0042] На **Фиг. 9A** и **9B** показано действие тетрагидрата пербората натрия на уровни экспрессии генов KRAS, CCN2, C-Met и BIRC5 в клеточной линии DMS114 и уровни экспрессии гена BIRC5 в клеточной линии MRC5. NC: отрицательный контроль, SPT: тетрагидрат пербората натрия.

[0043] На **Фиг. 10A** и **10B** вместе представляют собой схематичную диаграмму, показывающую путь клеточного цикла. Гены, чей уровень экспрессии снижен в два раза или более, показаны в заштрихованных серых рамочках. Волнистые линии, выделенные жирным шрифтом, показывают, что диаграмма разбита на Фиг. 10A и 10B.

[0044] Фиг. 11 представляет собой схематичную диаграмму, показывающую путь репликации ДНК. Гены, чей уровень экспрессии снижен в два раза или более, показаны в заштрихованных серых рамочках.

[0045] Фиг. 12A и **12B** вместе представляют собой схематичную диаграмму, показывающую сигнальный путь EGF/EGFR. Гены, чей уровень экспрессии снижен в два раза или более, показаны в заштрихованных серых рамочках. Волнистые линии, выделенные жирным шрифтом, показывают, что диаграмма разбита на Фиг. 12A и 12B.

[0046] Фиг. 13A и **13B** вместе представляют собой схематичную диаграмму, показывающую путь фокальной адгезии-PI3K-AKT. Гены, чей уровень экспрессии снижен в два раза или более, показаны в заштрихованных серых рамочках.

Волнистые линии, выделенные жирным шрифтом, показывают, что диаграмма разбита на Фиг. 13A и 13B.

[0047] Фиг. 14A и **14B** вместе представляют собой схематичную диаграмму, показывающую путь фокальной адгезии. Гены, чей уровень экспрессии снижен в два раза или более, показаны в заштрихованных серых рамочках. Волнистые линии, выделенные жирным шрифтом, показывают, что диаграмма разбита на Фиг. 14A и 14B.

[0048] Фиг. 15 представляет собой схематичную диаграмму, показывающую сигнальный путь G-белка. Гены, чей уровень экспрессии снижен в два раза или более, показаны в заштрихованных серых рамочках.

[0049] Фиг. 16 представляет собой схематичную диаграмму, показывающую сигнальный путь дисрегуляции Hippo-Merlin. Гены, чей уровень экспрессии снижен в два раза или более, показаны в заштрихованных серых рамочках.

[0050] Фиг. 17A и **17B** вместе представляют собой схематичную диаграмму, показывающую сигнальный путь MAPK. Гены, чей уровень экспрессии снижен в два раза или более, показаны в заштрихованных серых рамочках. Волнистые линии, выделенные жирным шрифтом, показывают, что диаграмма разбита на Фиг. 17A и 17B.

[0051] Фиг. 18A и **18B** вместе представляют собой схематичную диаграмму, показывающую путь, опосредованный актиновым цитоскелетом. Гены, чей уровень экспрессии снижен в два раза или более, показаны в заштрихованных серых рамочках. Волнистые линии, выделенные жирным шрифтом, показывают, что диаграмма разбита на Фиг. 18A и 18B.

[0052] Фиг. 19A и **19B** вместе представляют собой схематичную диаграмму, показывающую сигнальный путь, опосредованный TGF-бета. Гены, чей уровень экспрессии снижен в два раза или более, показаны в заштрихованных серых рамочках. Волнистые линии, выделенные жирным шрифтом, показывают, что диаграмма разбита на Фиг. 19A и 19B.

[0053] Фиг. 20A и **20B** вместе представляют собой схематичную диаграмму, показывающую сигнальный путь WNT. Гены, чей уровень экспрессии снижен в два раза или более, показаны в заштрихованных серых рамочках. Волнистые линии, выделенные жирным шрифтом, показывают, что диаграмма разбита на Фиг. 20A и 20B.

[0054] Фиг. 21A и **21B** представляют собой изображения SEM клеток DMS114 в начале обработки тетрагидратом пербората натрия и после 3 суток обработки, соответственно.

[0055] Фиг. 22A и **22B** представляют собой изображения SEM клеток MRC5 в начале обработки тетрагидратом пербората натрия и после 3 суток обработки, соответственно.

[0056] На **Фиг. 23A-C** показана жизнеспособность клеток мелкоклеточного рака легкого (DMS114) через 24 часа, 48 часов и 72 часа после обработки тремя разными производными бора: борная кислота (Фиг. 23A), пентагидрат пентабората натрия (Фиг. 23B) и тетрагидрат пербората натрия (Фиг. 23C).

[0057] На **Фиг. 24** показано действие тетрагидрата пербората натрия на выживаемость клеток PSN-1 (клеточная линия аденокарциномы поджелудочной железы) через 24 ч, 48 ч и 72 ч после обработки. Концентрация EC_{50} (полумаксимальная эффективная концентрация) составляет 7,5 мкг/мл. NC: отрицательный контроль, SPT: тетрагидрат пербората натрия.

[0058] На **Фиг. 25** показано действие цисплатина на выживаемость клеток PSN-1 через 24 ч, 48 ч и 72 ч после обработки. Концентрация EC_{50} составляет 2 мМ. NC: отрицательный контроль.

[0059] На **Фиг. 26** показано действие 5-фторурацила (5-FU) на выживаемость клеток PSN-1 через 24 ч, 48 ч и 72 ч после обработки. Концентрация EC_{50} составляет 13 мМ. NC: отрицательный контроль, SPT: тетрагидрат пербората натрия.

[0060] На **Фиг. 27** показано действие комбинации тетрагидрата пербората натрия (4 мкг/мл) и цисплатина на выживаемость клеток PSN-1 через 24 ч, 48 ч и 72 ч после обработки. Концентрация EC_{50} 5-FU составляет 1 мМ. NC: отрицательный контроль, SPT: тетрагидрат пербората натрия.

[0061] На **Фиг. 28** показано действие комбинации тетрагидрата пербората натрия (4 мкг/мл) и 5-фторурацила (5-FU) на выживаемость клеток PSN-1 через 24 ч, 48 ч и 72 ч после обработки. Концентрация EC_{50} 5-FU составляет 6,5 мМ. NC: отрицательный контроль, SPT: тетрагидрат пербората натрия.

Подробное описание

[0062] В контексте настоящего раскрытия разные термины использованы в соответствии с тем, что подразумевается под обычным значением данных терминов.

[0063] Данное раскрытие частично основано на открытии того, что перборатные соли можно использовать для снижения или уменьшения уровня генной экспрессии одного или более генов в раковой клетке или опухолевой клетке. Один или более генов могут быть выбраны из группы, состоящей из PXN, VCL,

TLN1, TNS2, RHOA, CDC42, KRAS, CCN2, C-Met и BIRC5. Один или более генов могут участвовать в сигнальном пути клетки, который представляет собой путь клеточного цикла, путь репликации ДНК, сигнальный путь EGF/EGFR, путь фокальной адгезии-PI3K-AKT, путь фокальной адгезии, сигнальный путь G-белка, сигнальный путь дисрегуляции Hippo-Merlin, сигнальный путь MAPK, путь, опосредованный актиновым цитоскелетом, сигнальный путь, опосредованный TGF бета, или сигнальный путь WNT. В разных воплощениях перборатные соли, как описано в данном документе, можно использовать в получении лекарственного средства или композиции для лечения рака.

[0064] В дополнительных аспектах раскрытия использованы композиции, содержащие перботатную соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или адъювант. Также предложены способы лечения рака. Такие способы могут включать введение перборатной соли или композиции перборатной соли или эффективного количества перборатной соли или композиции перборатной соли субъекту, нуждающемуся в этом. Композиции, способы и применения, включающие перборатные соли, как описано в данном документе, могут находиться в комбинации с одним или более химиотерапевтическими средствами.

[0065] *Перборатные соли*

[0066] Термин «перборатная соль» относится к соединению общей формулы $XBO_3.nH_2O$, где X представляет собой элемент - металл, и n – представляет собой целое число от 0 до 6. Для гидратированной перборатной соли, n представляет собой целое число от 1 до 6.

[0067] В некоторых воплощениях элемент – металл может представлять собой элемент – металл группы 1, такой как литий, натрий, калий, рубидий, цезий или франций. Например, элемент – металл может представлять собой литий, натрий или калий. В некоторых воплощениях элемент металл может представлять собой натрий.

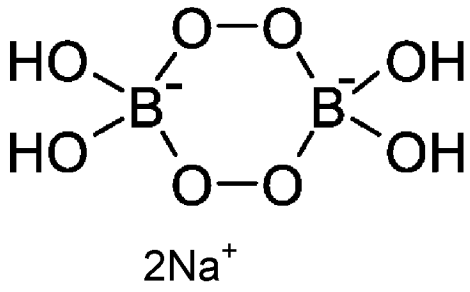
[0068] В альтернативных воплощениях элемент – металл может представлять собой элемент – металл группы 2, такой как магний, кальций, стронций, барий или радий.

[0069] Перборатная соль может быть водной (например, XBO_3). Перборатная соль может представлять собой моногидрат, дигидрат, тригидрат или тетрагидрат. В некоторых воплощениях перборатная соль представляет собой соль моногидрат. В некоторых воплощениях перборатная моль представляет собой соль дигидрат. В некоторых воплощениях перборатная соль представляет собой соль тригидрат. В

некоторых воплощениях перборатная соль представляет собой соль тетрагидрат. В некоторых воплощениях перборатная соль представляет собой сольват.

[0070] Перборатные соли содержат перборатный анион $[(B(OH)_2OO)_2]^{2-}$, состоящий из ядра –B-O-O-B-O-O– с двумя гидроксильными группами, присоединенными к каждому атому бора. Воплощения перборатных солей, как описано, включают все возможные стереохимические альтернативы, включая те, которые проиллюстрированы или описаны в данном документе. Например, кольцо может принимать конформацию «кресла», см. Формулу (Ia):

(Ia)



[0071] Перборат натрия может быть изготовлен в результате взаимодействия $Na_2B_4O_7$ с гидроксидом натрия (NaOH) с получением метабората натрия $NaBO_2$, который может затем вступать в реакцию с пероксидом водорода с получением гидратированного пербората натрия.

[0072] Стоимость сырья перборатных солей (тетрагидрата и других) составляет приблизительно 350 долларов США/тонна. Сырье, требуемое для синтеза перборатных солей, имеется в изобилии в природе, и они легко синтезируются, по сравнению с другими противораковыми лекарственными средствами. Перборатные соли являются стабильными и имеют относительно большой срок годности, по сравнению с другими химиотерапевтическими лекарственными средствами. Они являются подходящими кандидатами для включения в системы доставки лекарственных средств, которые могут быть сконструированы для нацеливания на «труднодоступные» раковые клетки, например, перборатные соли могут быть легко покрыты полиэтиленгликолем или быть загружены в липосомы или другие типы носителей для целевой доставки, такие как наночастицы.

[0073] В то время как в настоящем раскрытии приводится в пример применение пербората натрия в качестве противоракового средства, в данной области известно, что другие перборатные соли имеют похожие физические

свойства и, вследствие этого, как ожидают, имеют похожие физиологические и фармакинетические свойства.

[0074] *Токсичность перборатов*

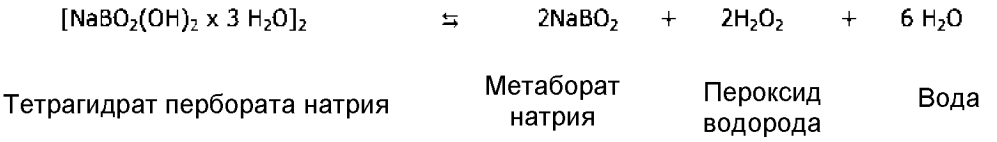
[0075] Перборaты имеют долгую историю безопасного применения в чистящих продуктах, содержащих отбеливатель, например, моющих средствах для стирки и моющих средствах для машинной мойки посуды, и, как известно, обладают низкой токсичностью через пероральный, ингаляционный и чрескожный пути воздействия у человека. Кроме того, растворы пербората натрия классифицированы как нецитотоксические (Masetti, 2018).

[0076] Собственно бор представляет собой минерал, обнаруженный в пищевых продуктах, таких как орехи, и обычно воспринимается как медицинская добавка в случае патологических состояний, таких как дефицит бора, менструальные спазмы и остеоартрит. Бор регулирует метаболизм кальция, калия и магния в организме и ассоциирован с надлежащим ростом и развитием костей (Dessordi, 2017; Meacham, 1995). Бор также представляет собой известный пищевой консервант. Показано, что поглощение вплоть до 18 мг бора ежедневно у взрослых не вызывает никаких побочных эффектов (Murray, 1995). Также показано, что гомеостаз бора в системах млекопитающих выделяется через мочевыводящие пути в пределах 96 часов (Toxicological Review Of Boron And Compounds, CAS No. 7440-42-8).

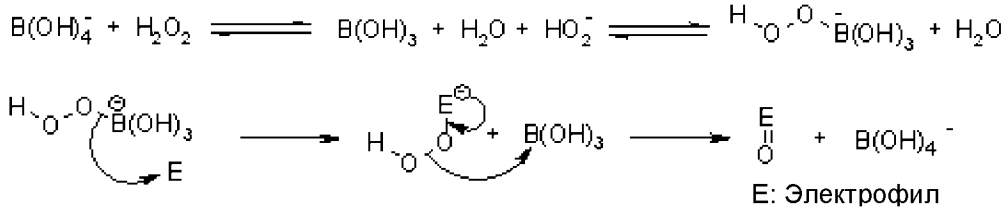
[0077] В то время как перборaты являются предшественниками борной кислоты в организме, биологические эффекты и профили токсикологии борной кислоты и других производных бора заметно отличаются как в случае животных, так и человека (Białek, 2019; Reproductive and General Toxicology of some Inorganic Borates and Risk Assessment for Human Beings, 1995; SCCS/1249/09, 2010; SCCS/1345/10, 2010). Разница в биологической активности подтверждается Фиг. 23A-C (Пример 7), указывающими на то, что в такой же биологической модели тетрагидрат пербората натрия значимо менее токсичен, чем борная кислота и пентагидрат пентабората натрия.

[0078] В организме человека тетрагидрат пербората натрия подвергается множеству реакций. Например, тетрагидрат пербората натрия может диссоциировать до пероксида водорода, метабората натрия и воды (см. Схему I) или пероксида водорода и бората натрия (бура). Пероксид водорода далее деградирует до воды и кислорода. Однако, ЯМР (Ядерный магнитный резонанс) и рамановская спектрометрия показывают, что в разбавленном растворе существует равновесие, который еще содержит анионы пероксобората, и что данные

соединения пероксобората могут доставлять анион гидропероксида при более низком pH, чем при использовании H_2O_2 (Схема II; A. McKillop, W. R. Sanderson, *Tetrahedron*, 1995, 51, 6145-6166). Кроме того, некоторые бораты не метаболизируютя вовсе, и тот факт, что пербораты могут быть выявлены в моче, указывает на то, что некоторые пербораты не превращаются в борную кислоту в организме (Reproductive and General Toxicology of some Inorganic Borates and Risk Assessment for Human Beings, 1995; Large-scale human metabolic phenotyping and molecular epidemiological studies via 1H NMR spectroscopy of urine investigation of borate preservation - PMID: 19453167).

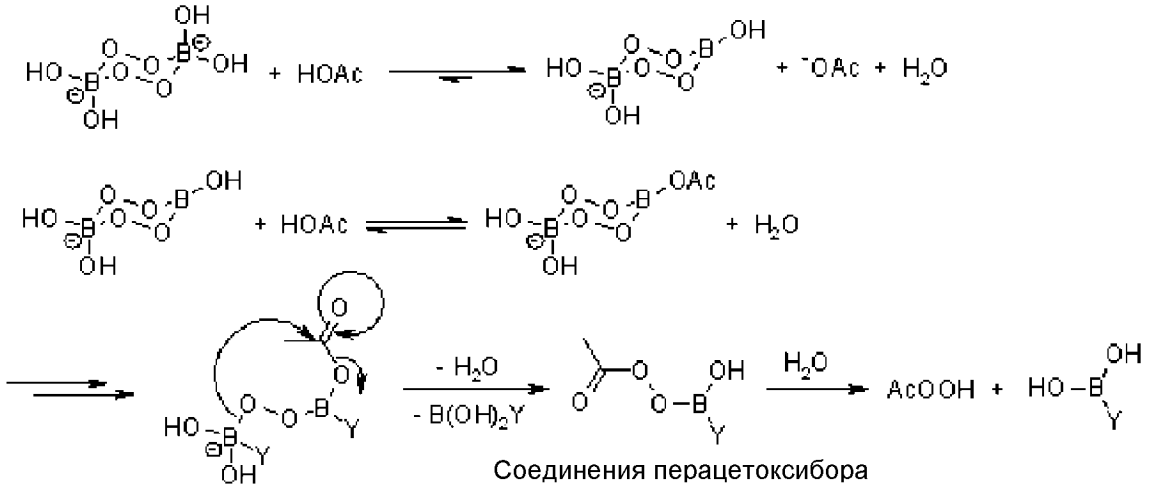


(Схема I)



(Схема II)

[0079] Перборат натрия также вступает в реакцию с уксусной кислотой в организме (Схема III; A. McKillop, W. R. Sanderson, *Tetrahedron*, 1995, 51, 6145-6166).



(Схема II)

[0080]

[0081] Как показано на Фиг. 3A, тетрагидрат пербората натрия показывает максимальный эффект, оказываемый на клетки DMS114, в пределах 1 суток. Более конкретно, видеоанализ клеток DMS114, обработанных тетрагидратом пербората натрия, показал, что максимальный эффект, оказываемый на выживаемость клеток, наблюдали в пределах 18 часов (см. Пример 3). Таким образом, избыточное количество перборатных солей, используемых в лечении рака, будет легко удалено из организма после достижения противораковой активности. Видеоанализ также показал, что тетрагидрат пербората натрия остановил движение клеток DMS114, близко к 100%, с предотвращением, вследствие этого, возможного метастазирования раковой клетки

[0082] Видеоанализ клеток MRC5, обработанных тетрагидратом пербората натрия, также показал, что повреждение здоровых клеток только демонстрировало деление и передвижение данных клеток, и данные эффекты исчезали, когда бор удаляется из окружающей среды (см. Пример 3). На Фиг. 3B показано, что перборатные соли не вызывают постоянного повреждения здоровых клеток при концентрациях от 125 мкг/мл до 625 мкг/мл.

[0083] Исследования токсикологии, проводимые на крысах, также подтвердили, что тетрагидрат пербората натрия не обладал значимой токсичностью в отношении здоровых тканей (см. Таблицу 2).

[0084] *Противораковая активность*

[0085] Обнаружили, что перборатные соли обладают значимой токсичностью в отношении раковых клеточных линий, с минимальной токсичностью в отношении здоровых клеточных линий (см. Фиг. 1-9). Например, обнаружили, что перборатные соли неожиданно являются эффективными в селективном уничтожении раковых клеток, предотвращении деления и размножения раковых клеток, движении и миграции в другие ткани и органы и предотвращении присоединения раковых клеток, уже присутствующих в организме, к тканям и органам.

[0086] Наблюдали следующие противораковые активности, но они не являются единственно возможными:

- Снижение экспрессии (блокирование) белков фокальной адгезии - Паксиллина, Винкулина, Талина-1, с предотвращением, вследствие этого, метастазирования (см. Фиг. 6);

- Снижение экспрессии белков семейства Rho RhoA и CDC42, с предотвращением, вследствие этого, пролиферации, метастазирования и адгезии (см. Фиг. 7);

- Снижение экспрессии гена KRAS, предшественника онкогена, который вызывает мутации в раковых клетках и позволяет раковым клеткам уклоняться от апоптоза (см. Фиг. 9A);

- Снижение экспрессии гена CCN2, предотвращение, вследствие этого, деления, васкуляризации и миграции раковых клеток (см. Фиг. 9A);

- Снижение экспрессии генов сурвивина (BIRC5) и C-Met, которые обычно предотвращают уклонение раковых клеток от апоптоза (см. Фиг. 9A); и

- Понижающая регуляция сигнальных путей клетки, включающих следующие: путь клеточного цикла, путь репликации ДНК, сигнальный путь EGF/EGFR, сигнальный путь фокальной адгезии-PI3K-Akt-mTOP, путь фокальной адгезии, сигнальный путь G-белка, сигнальный путь Hippo-Merlin, сигнальный путь MAPK, путь, опосредованный актиновым цитоскелетом, сигнальный путь TGF-бета, сигнальный путь WNT (см. Фиг. 10-20).

[0087] Также обнаружили, что введение перборатной соли в комбинации с химиотерапевтическим средством значимо снижало концентрацию химиотерапевтического средства, требуемого для достижения противоракового эффекта (см. Фиг. 24-28).

[0088] Термин «снижение экспрессии гена», иначе известный как сайленсинг гена, нокдаун гена или подавление экспрессии гена, будет сразу понятен специалистам в данной области как обозначающий любое действие, которое делает ген неактивным или менее активным. Например, ген, экспрессия которого подавлена в два раза, означает, что указанный ген обладает половиной своего обычного уровня активности. Способы измерения активности гена будут известны специалистам в данной области. Например, измерение экспрессии гена может быть достигнуто посредством количественного определения уровней продукта гена, который часто представляет собой белок (например, вестерн-блоттинг, ELISA (от англ. enzyme-linked immunosorbent assay - твердофазный иммуноферментный анализ)) или посредством измерения уровней мРНК или ДНК (например, Нозерн-блот, микрочипы). Интересно, также обнаружили, что перборатные соли повышали уровень экспрессии сурвивина в здоровых клетках (см. Фиг. 9B).

[0089] В то время как существующие противораковые лекарственные средства обычно оказывают одно действие (например, подавление деления), применение перборатных солей может оказывать множество противораковых действий одновременно, давая быстрые и эффективные результаты, без или с минимальными побочными эффектами, по сравнению с современными видами лечения.

[0090] *Фармацевтические композиции*

[0091] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут включать фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или адъювант, для достижения композиции, используемой качестве лекарственной формы. Фармацевтическая композиция может быть изготовлена для введения перорально, внутривенно, внутрибрюшинно, ректально, внутримышечно или подкожно. В некоторых воплощениях фармацевтические композиции изготовлены для перорального применения.

[0092] Фармацевтические композиции согласно изобретению могут находиться в разных формах, в частности, в форме, выбранной из группы, включающей таблетки, капсулы, пилюли, сиропы, суспензии, растворы, порошки, гранулы, эмульсии, микросферы и инъецируемые растворы и твердые липидные наночастицы, в частности, твердые липидные наночастицы.

[0093] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть использованы отдельно или в комбинации с другими биологически активными ингредиентами. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, отдельно или в комбинации с другими активными ингредиентами, может быть введена субъекту в одной дозе или множестве доз на всем протяжении временного периода. В разных воплощениях перборатные соли могут быть использованы в качестве предварительного лечения или совместного лечения рака у субъекта. В некоторых воплощениях перборатные соли могут быть изготовлены в фармацевтической композиции в комбинации с химиотерапевтическим средством. В некоторых воплощениях перборатные соли могут быть введены в комбинации с химиотерапевтическим средством. В некоторых воплощениях введение перборатной соли с химиотерапевтическим средством является одновременным. В некоторых воплощениях введение перборатной соли с химиотерапевтическим средством является последовательным.

[0094] *Дозировки*

[0095] Термин «эффективное количество» перборатной соли или фармацевтической композиции, содержащей перборатную соль, включает терапевтически эффективное количество или профилактически эффективное количество. Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, эффективному, при дозировках и для периодов времени, необходимому для достижения желательного терапевтического результата, такого как сниженная пролиферация раковых клеток, увеличенная продолжительность жизни или увеличенная ожидаемая продолжительность жизни. Терапевтически эффективное

количество может варьировать в соответствии с факторами, такими как патологическое состояние, возраст, пол и масса субъекта и способность перборатной соли вызывать желательный ответ у субъекта. Схемы дозировки можно регулировать с предоставлением оптимального терапевтического ответа. Терапевтически эффективное количество также представляет собой количество, при котором терапевтически полезные эффекты превосходят любые токсичные или вредные эффекты композиции. Фраза «профилактически эффективное количество» относится к количеству, эффективному, при необходимых дозировках и периодах времени, для достижения желательного профилактического результата, такого как предотвращение или предотвращение прогрессирования рака. Обычно, профилактическая доза используется у субъектов до или на более ранней стадии заболевания. Способы определения снижения или устранения рака или опухолевых клеток хорошо известны в данной области и не нуждаются в повторении в данном документе.

[0096] Следует отметить, что значения дозировки могут варьировать с тяжестью патологического состояния, подлежащего облегчению. Для какого-либо конкретного субъекта конкретные схемы дозировки могут быть отрегулированы во времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным суждением индивида, вводящего или контролирующего введение композиций. Количество композиции может варьировать в соответствии с факторами, такими как состояние при заболевании, возраст, пол и масса субъекта. Схемы дозирования можно регулировать для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Например, можно вводить один единственный болюс, несколько разделенных доз можно вводить со временем, или дозировка может быть пропорционально снижена или увеличена, как показано требованиями терапевтической ситуации. Может быть преимущественным изготавливать композиции в единичной дозированной форме для удобства введения и однородности дозировки.

[0097] В некоторых воплощениях «эффективное количество»» перборатной соли относится к дозировке по меньшей мере примерно 0,05 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 0,1 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 0,125 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 0,15 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 0,2 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 0,25 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 0,5 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 1 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере

примерно 2 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 3 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 4 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 5 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 6 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 7 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 10 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 20 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 30 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 40 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 50 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 60 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 70 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 80 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 90 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять по меньшей мере примерно 100 мг/кг/сутки.

[0098] Дозировка может составлять от примерно 0,05 мг/кг/сутки до примерно 15 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять от примерно 0,1 мг/кг/сутки до примерно 10 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять от примерно 0,125 мг/кг/сутки до примерно 8 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять от примерно 0,05 мг/кг/сутки до примерно 7 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять от примерно 0,05 мг/кг/сутки до примерно 5 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять от примерно 10 мг/кг/сутки до примерно 20 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять от примерно 10 мг/кг/сутки до примерно 50 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять от примерно 20 мг/кг/сутки до примерно 50 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять от примерно 20 мг/кг/сутки до примерно 70 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять от примерно 10 мг/кг/сутки до примерно 120 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять от примерно 50 мг/кг/сутки до примерно 120 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять от примерно 50 мг/кг/сутки до примерно 70 мг/кг/сутки. Дозировка может составлять от примерно 70 мг/кг/сутки до примерно 120 мг/кг/сутки.

[0099] Дозировка может составлять вплоть до примерно 0,25 мг/кг/сутки, вплоть до примерно 0,5 мг/кг/сутки, вплоть до примерно 1 мг/кг/сутки, вплоть до примерно 2 мг/кг/сутки, вплоть до примерно 4 мг/кг/сутки, вплоть до примерно 5 мг/кг/сутки, вплоть до примерно 6 мг/кг/сутки, вплоть до примерно 7 мг/кг/сутки, вплоть до примерно 8 мг/кг/сутки, вплоть до примерно 10 мг/кг/сутки или вплоть до примерно 15 мг/кг/сутки. В некоторых воплощениях дозировка тетрагидрата пербората натрия может составлять вплоть до примерно 50 мг/кг/сутки. В некоторых воплощениях дозировка тетрагидрата пербората натрия может составлять вплоть

до примерно 70 мг/кг/сутки. В некоторых воплощениях дозировка тетрагидрата пербората натрия может составлять вплоть до примерно 115 мг/кг/сутки.

[00100] В некоторых воплощениях перборатные соли, как описано в данном документе, можно использовать в комбинации с другими способами лечения. Например, перборатные соли могут быть использованы в качестве неоадъювантной (до), адъюнктной (во время) и/или адъювантной (после) терапии в комбинации с другими терапиями, известными обычному специалисту в данной области. Как обсуждается выше, перборатные соли могут быть введены в комбинации с химиотерапевтическим средством. В некоторых воплощениях нетоксичная дозировка перборатной соли используется в комбинированном лечении, например, вплоть до примерно 115 мг/кг/сутки тетрагидрата пербората натрия, вплоть до примерно 70 мг/кг/сутки или вплоть до примерно 15 мг/кг/сутки. В некоторых воплощениях эффективная дозировка химиотерапевтического средства по меньшей мере на 30% ниже, чем стандартная дозировка химиотерапевтического средства. В некоторых воплощениях эффективная дозировка химиотерапевтического средства по меньшей мере на 40% ниже, чем стандартная дозировка химиотерапевтического средства. В некоторых воплощениях эффективная дозировка химиотерапевтического средства по меньшей мере на 50% ниже, чем стандартная дозировка химиотерапевтического средства. В некоторых воплощениях дозировка химиотерапевтического средства представляет собой дозу EC_{50} или ниже. В некоторых воплощениях дозировка перборатной соли представляет собой дозу, которая не уничтожает раковую клетку. Таким образом, специалисту будет понятно, что такая доза перборатной соли, которая используется в комбинированном лечении, будет зависеть от рака, подлежащего лечению.

[00101] Перборатные соли могут быть введены субъекту. В том виде, в котором он используется в данном документе, термин «субъект» может представлять собой человека, примата, не являющегося человеком, крысу, мышь, корову, лошадь, свинью, овцу, собаку, кошку и т.д. У субъекта могут подозревать наличие или нахождение в группе риска наличия рака. Способы диагностики раковых заболеваний известны обычным специалистам в данной области.

[00102] *Рак легкого*

[00103] Рак легкого подразделяют на два подтипа: мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого. Приблизительно 85% случаев рака легкого представляют собой немелкоклеточные раковые заболевания легкого и 15% представляют собой мелкоклеточные раковые заболевания легкого. Клетки мелкоклеточного рака легкого гораздо более агрессивны, чем другой тип, поскольку

они обладают способностью к быстрому делению, и они могут легко образовывать метастазы в других тканях, особенно головном мозге, кости и лимфе, через кровеносные сосуды (Nana-Sinkam & Powell, 2013). Хирургические, радиотерапевтические и химиотерапевтические способы обычно используются в лечении рака легкого. В случаях немелкоклеточного рака легкого с более легким прогнозом, чем в случае мелкоклеточного рака легкого, ингибиторы тирозинкиназ (такие как акситиниб и цедираниб), низкомолекулярные ингибиторы (такие как cl-994 и цисплатин) и моноклональные антитела (такие как бевацизумаб и фигитумумаб) используют для лечения (Lemjabbar-Alaoui et al., 2015). При мелкоклеточном раке легкого обычно используют низкомолекулярные ингибиторы, такие как цисплатин и этопозид. Однако, несмотря на данные виды лечения, 98% пациентов с мелкоклеточным раком легкого умирают за 5 лет (Jackman & Johnson, 2005).

[00104] Настоящее раскрытие демонстрирует, что перборатные соли могут представлять собой эффективное лечение от разных раковых заболеваний легкого и обладают минимальной токсичностью в отношении здоровой ткани легкого.

[00105] *Рак поджелудочной железы*

[00106] Рак поджелудочной железы является одним из наиболее распространенных типов рака, и показатель смертности за 5 лет составляет 95% (Jackman & Johnson, 2005). Рак поджелудочной железы, который имеет 2 подвида: экзокринный и эндокринный, вызывает смерть 500 тысяч людей каждый год. Рак поджелудочной железы является наиболее быстро распространяющимся раком в организме. Известно, что он образует метастазы в тканях кости, головного мозга, печени и легкого (Simon et al., 2018). При раке поджелудочной железы хирургическое вмешательство проводят, если возможно, перед химиотерапевтическим лечением. Наиболее широко используемыми химиотерапевтическими лекарственными средствами в случае рака поджелудочной железы являются гемицитабин и 5-фторурацил (Zhang & Yang, 2020).

[00107] Настоящее раскрытие демонстрирует, что перборатные соли могут представлять собой эффективное лечение от рака поджелудочной железы и обладать минимальной токсичностью в отношении здоровой ткани.

[00108] *Хордома*

[00109] Несмотря на то, что это редкий тип рака, хордома, является агрессивной опухолью кости, которая, как полагают, происходит из эктопических остатков хорды в эмбриональный период, встречающихся на осевом скелете, с высоким риском рецидива и локальных метастазов. Ее наблюдают на скате и осевом скелете (Chugh et al., 2007). Для хордом радикальное хирургическое

вмешательство является предпочтительным в качестве основного способа лечения, поскольку хордомы устойчивы к химиотерапии и лучевой терапии (Carrabba et al., 2008). 5-летняя выживаемость при хордоме составляет примерно 30-50% (Golden & Small, 2019).

[00110] Настоящее раскрытие показывает, что перборатные соли могут быть эффективным лечением от хордомы и обладают минимальной токсичностью в отношении здоровой ткани.

[00111] *Путь клеточного цикла*

[00112] Путь клеточного цикла относится к фазам деления клетки. Для того, чтобы клетка делилась и размножалась, данный путь должен работать эффективно. Обнаружили, что перборатные соли могут подавлять многие гены в данном пути и, вследствие этого, предотвращать деление раковых клеток. Гены, участвующие в пути клеточного цикла, чья экспрессия, как обнаружено, снижается в два раза и больше после лечения перборатной солью, включают: ANAPC5, ANAPC11, CCNA2, CCNB1, CCNB2, CCNB3, CCND3, CCNE1, CCNE2, CDC20, CDC23, CDC25A, CDC25B, CDC25C, CDC45, CDC6, CDC7, CDK1, CDK2, CDK4, CDKN2A, CDKN2C, CUL1, E2F1, E2F2, E2F3, HDAC1, HDAC2, MCM2, MCM3, MCM4, MCM5, MCM6, MCM7, MYC, ORC1, ORC6, PCNA, PLK1, PTTG1, RAD21, RBL1, RBX1, BUB1, BUB3, SKP2, SMC1A, STAG1, TFDP1, TGFB1, TTK, YWHAB и YWHAG (см. Фиг. 10A и 10B). С другой стороны, обнаружено, что экспрессия генов пролиферации CYR61, MKI67, PCNA, CTGF, E2F4 и TP53 в здоровых (MRC5) клетках не подавлялась перборатными солями (см. Фиг. 8).

[00113] *Путь репликации ДНК*

[00114] Для деления клетки должны сначала осуществить репликацию своей ДНК. Блокирование пути для репликации ДНК предотвращает деление и размножение раковой клетки. Обнаружено, что перборатные соли могут предотвращать деление раковых клеток посредством снижения уровней экспрессии генов, участвующих в пути репликации ДНК. Гены, участвующие в пути репликации ДНК, чья экспрессия, как обнаружена, снижается в два раза и больше после лечения перборатной солью, включают: CDC6, CDC7, CDK2, CDT1, GMNN, MCM10, MCM2, MCM3, MCM4, MCM5, MCM6, MCM7, PCNA, POLA2, POLD2, POLD3, POLE, POLE2, RFC2, RFC3, RFC4, RPA2, RPA3 и PRIM1 (см. Фиг. 11).

[00115] *Сигнальный путь EGF/EGFR*

[00116] Сигнальный путь, опосредованный рецептором эпидермального фактора роста (EGFR), регулирует рост, дифференцировку, миграцию, присоединение и выживаемость клеток. Нарушение в данном пути предотвращает

рост, дифференцировку, миграцию, прилипание и выживаемость раковых клеток. Обнаружено, что перборатные соли ингибируют функцию пути EGF посредством подавления экспрессии генов в данном пути. Гены, участвующие в сигнальном пути EGF/EGFR, чья экспрессия, как обнаружили, снижилась в два раза и больше после лечения перборатной солью, включают: AP2S1, ARHGEF1, AURKA, E2F1, INPP5D, MYBL2, NEDD4, PCNA, PEBP1, PIK3R1, PLCE1, PRKCB, RAF1, RALB, RALBP1, RPS6KA1, RPS6KA3, SHC1 и STMN1 (см. Фиг. 12A и 12B).

[00117] Путь EGF/EGFR подвергается повышающей регуляции при многих раковых заболеваниях, включая раковые заболевания мочевого пузыря, раковые заболевания кости, опухоли головного мозга, раковые заболевания молочной железы, раковые заболевания шейки матки, раковые заболевания толстой и прямой кишки, раковые заболевания эндометрия, раковые заболевания желудка (аденокарциномы), раковые заболевания печени, раковые заболевания легкого, лимфомы, раковые заболевания ротовой полости, раковые заболевания яичника, раковые заболевания поджелудочной железы, раковые заболевания предстательной железы, раковые заболевания почки, раковые заболевания кожи, раковые заболевания щитовидной железы и лейкозы. Таким образом, перборатные соли, как раскрыто в данном документе, которые ингибируют функцию пути EGF/EGFR посредством подавления экспрессии генов в данном пути, могут быть использованы для лечения данных раковых заболевания посредством понижающей регуляции пути EGF/EGFR.

[00118] *Путь фокальной адгезии*

[00119] Данный путь позволяет клеткам перемещаться, например, позволяет раковым клеткам образовывать метастазы в результате отделения от одной ткани и присоединения к другой. Обнаружено, что перборатные соли предотвращают передвижение и метастазирование раковых клеток за счет подавления экспрессии многих генов в данном пути. Фиг. 13A и 13B представляют собой карту пути, показывающую гены, участвующие в пути фокальной адгезии. На Фиг. 14A и 14B показан путь фокальной адгезии и его связь с сигнальным путем PI3K-AKT-mTOR. Гены, участвующие в пути фокальной адгезии, чья экспрессия, как обнаружено, снижилась в два раза и больше после лечения перборатной солью, включают: ANGPT2, CDC37, COL3A1, EIF4E, EIF4E2, ELAVL1, EPHA2, EPOR, FGF18, FGF2, FGFR1, GNB2, GNG4, GNG10, GNG12, HSP90AA1, HSP90AB1, HSP90B1, IKBKG, IRS1, ITGB3, LAMA1, LAMB1, LAMC3, PIK3R1, PPP2CA, PPP2CB, PPP2R1A, PPP2R1B, PPP2R3C, RAB11B, RAF1, SLC2A3, TBC1D1, THBS1 and ITGB3, LAMA1, LAMB1, THBS1, LAMC3, SHC1, SHC4, STYK1, PRKCB, ACTN1, ACTN4, FLNA, ZYX,

VASP, VCL, PARVB, PARVA, RHOA, PIK3R1, PPP1CA, PPP1CC, MYL9, MYL12B, MYLK, ACTB, ACTG1, PAK4, CCND3, BIRC3 и RAF1 (см. Фиг. 13A, 13B, 14A и 14B).

[00120] *Сигнальный путь G-белка*

[00121] Данный путь представляет собой путь передачи сигнала, который позволяет путям внутри клетки работать с внешним стимулом. Нарушение порядка в данном пути нарушит сигнализацию раковых клеток и будет ингибировать их функции, такие как деление, движение и рост. Обнаружено, что перборатные соли снижают уровень экспрессии многих генов в данном пути. Гены, участвующие в сигнальном пути G-белка, чья экспрессия, как обнаружено, снижается в два раза и больше после лечения перборатной солью, включают: AKAP5, AKAP8, AKAP9, GNB2, GNG4, GNG10, GNG12, GNAI2, PDE7A, PRKAR1B, RRAS, CALM1, GNA12, ARHGEF1, RHOA, PRKCH, PRKD3 и PRKCQ (см. Фиг. 15).

[00122] *Сигнальный путь дисрегуляции Hippo-Merlin*

[00123] Данный путь связан с пролиферацией клеток и их апоптозом. Нарушение порядка в данном пути будет предотвращать деление и размножение раковых клеток. Обнаружено, что перборатные соли нарушают уровень экспрессии многих генов в данном пути. Гены, участвующие в сигнальном пути G-белка, чья экспрессия, как обнаружено, снижилась в два раза и больше после лечения перборатной солью, включают AJUBA, CD44, EPHA2, FGFR1, FOXM1, ITGB3, LATS2, MYC, NF2, PAK4, PPP1CA, PPP1CC, PRKAR1B, RBX1 и TEAD4 (см. Фиг. 16).

[00124] *Сигнальный путь MAPK*

[00125] Данный путь обеспечивает связь между стимулятором, который связывается с рецептором за пределами клетки, и клеточным ядром. Дефект в данном пути отрицательно влияет на многие функции, главным образом, деление клетки и клеточный цикл. Обнаружили, что перборатные соли снижают экспрессию многих генов в данном пути. Гены, участвующие в сигнальном пути MAPK, чья экспрессия, как обнаружено, снижена в два раза и больше после лечения перборатной солью, включают: ARRB1, CASP3, CDC25B, DUSP6, DUSP9, ECSIT, FGF18, FGF2, FGFR1, FLNA, GNA12, HSPA1A, HSPA1B, HSPA2, HSPA8, IKBKG, MAP2K3, MAP2K6, MAP2K7, MAP3K11, MAPK11, MYC, NFKB1, PLA2G4E, PPP5C, PPP5D1, RAF1, RASGRP1, RPS6KA3, RRAS, STMN1 и TGFB1 (см. Фиг. 17A и 17B).

[00126] *Путь, опосредованный актиновым цитоскелетом*

[00127] Данный путь представляет собой еще один основной путь, который обеспечивает передвижение клетки. Нарушение порядка в данном пути будет предотвращать передвижение раковой клетки и, в результате, предотвращать метастазирование и распространение. Обнаружили, что перборатные соли снижают

экспрессию многих генов в данном пути. Гены, участвующие в пути, опосредованном актиновым цитоскелетом, чья экспрессия, как обнаружили, снижена в два раза и больше после лечения перборатной солью, включают: ACTB, ACTG1, ACTN1, ARHGEF1, ARPC5, FGF18, FGF2, FGFR1, GNG12, MSN, MYH10, MYLK, PAK4, PIK3R1, RAF1, RHOA, RRAS, TMSB4X и VCL (см. Фиг. 18A и 18B).

[00128] *Сигнальный путь TGF-бета*

[00129] Данный путь представляет собой один из основных путей, который контролирует дифференцировку и рост клеток. Нарушение в данном пути будет предотвращать рост и дифференцировку раковых клеток. Обнаружено, что перборатные соли снижают уровень экспрессии многих генов в данном пути. Гены, участвующие в сигнальном пути TGF-бета, чья экспрессия, как было обнаружено, снижилась в два раза и больше после лечения перборатной солью, включают: CCNB2, CDK1, CITED1, CUL1, EID2, FOXP3, HDAC1, ITGB3, MAP2K6, MMP1, MYC, PARD6A, PIK3R1, RAF1, RBL1, RBX1, RHOA, SHC1, SIK1, TERT, TFDP1, TGFB1, TGFB1I1, THBS1, TRAP1, WWP1 и ZEB2 (см. Фиг. 19A и 19B).

[00130] *Сигнальный путь WNG*

[00131] Данный путь контролирует внутриклеточные сигнальные пути, которые начинаются со стимула, который связывается с клеточными рецепторами. Это один из путей, которые осуществляют контроль над плотностью, движением и миграцией клетки. Нарушение порядка в данном пути предотвращает продолжение клеткой своего существования и предотвращает ее деление и миграцию. Обнаружили, что перборатные соли снижают уровень экспрессии многих генов в данном пути. Гены, участвующие в сигнальном пути WNG, чья экспрессия, как было обнаружено, снижается в два раза и больше после лечения перборатной солью, включают: CAMK2G, CCND3, CTBP1, CTNNB1, GPC4, LRP6, MYC, PLAU, PRICKLE1, PRKCB, RHOA, ROR2, SFRP1, VANGL1, WNT5A и WNT5B (см. Фиг. 20A и 20B).

Примеры

[00132] Данные примеры иллюстрируют разные аспекты раскрытия, свидетельствуя о разных способах снижения уровня генной экспрессии одного или более генов в раковой или опухолевой клетке посредством приведения клетки в контакт с эффективным количеством перборатной соли. Выбранные примеры наглядно показывают преимущества, которые могут быть получены, по сравнению с альтернативными способами, и данные преимущества соответственно дают представление о конкретных воплощениях и не обязательно указывают на характеристики всех аспектах изобретения.

[00133] В том виде, в котором он используется в данном документе, термин «примерно» относится к отклонению приблизительно +/- 10% от данного значения. Следует понимать, что такое отклонение всегда включено в любое данное значение, предоставленное в данном документе, независимо от того, ссылаются ли на него конкретно или нет.

[00134] Пример 1 – Проточная цитометрия (Аннексин V)

[00135] Пути клеточной гибели анализировали, используя способ на основе Аннексина V, проводили посредством проточной цитометрии. В данном документе краситель Аннексин V используют для выявления клеток, вступающих на путь гибели – апоптоза (Sigma-Aldrich кат. №: 11858777001), в то время как краситель PI (от англ. Propidium Iodide - йодид пропидия) используют для выявления клеток, вступающих на путь гибели - некроза (Sigma-Aldrich кат. №: 11858777001).

[00136] *Способы*

[00137] Клетки выращивали в полных средах RPMI (дополненных 10%-ной фетальной телячьей сывороткой и 1%-ным пенициллином, стрептомицином, амфотерицином) в увлажненном инкубаторе CO_2 (80% влажность, 5% CO_2 и 37°C). При конфлюентности 70-80% клетки собирали, используя раствор Трипсина/ЭДТА (Этилендиаминтетрауксусная кислота). Спустя 3 суток обработки тетрагидратом пербората натрия (15 мкг/мл), клетки собирали и делили на 4 равные пробирки. Первая пробирка не содержала никакого красителя и ее использовали в качестве отрицательного контроля. Только краситель PI помещали во вторую пробирку, и некротические клетки выявляли. Аннексин V помещали в третью пробирку, и выявляли апоптозные клетки. В четвертой пробирке два красителя помещали вместе. Результаты анализировали и они показаны на Фиг. 1 и 2. На Фиг. 1 показано, что в контроле ~80% клеток DMS114 были живыми, спустя 3 суток, с ~15% клеток на ранней стадии апоптоза и ~5% клеток на поздней стадии апоптоза, тогда как в клетках, обработанных тетрагидратом пербората натрия, менее чем 5% клеток были живыми спустя 3 суток, с ~80% на ранней стадии апоптоза и ~10% на поздней стадии апоптоза. С другой стороны, более 90% клеток MRC5 были живыми в контроле, а также после обработки тетрагидратом пербората натрия, только с маленьким процентным содержанием (<5%) обработанных клеток, находящихся в некрозе. Было показано, что тетрагидрат пербората натрия эффективно уничтожает клетки мелкоклеточного рака легкого (DMS114), одновременно приблизительно в 5 раз меньше повреждая здоровые клетки (MRC5), чем раковые клетки.

[00138] Пример 2 – Анализ цитотоксичности

[00139] Восстановление MTS (MTS-тест (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2H-тетразолий)) проводили для анализа цитотоксического действия тетрагидрата пербората натрия на клетки легкого, хордомы и поджелудочной железы и нормальные клетки. В данном способе жизнеспособность клеток определяют через активность фермента – митохондриальной дегидрогеназы, который восстанавливает тетразолиевый краситель MTS до его нерастворимой формы формазан (максимум поглощения 490 нм в PBS (от англ. Phosphate buffered saline - фосфатно-солевой буферный раствор)).

[00140] *Способ*

[00141] Клетки подсчитывали и высевали в 96-луночные чашки для культивирования. Клетки BxPC3 и PSN-1 приводили в контакт в тетрагидратом пербората натрия в концентрациях 125 мкг/мл, 62,5 мкг/мл, 31,25 мкг/мл, 15,625 мкг/мл, 7,8125 мкг/мл и 3,90615 мкг/мл. Клетки DMS114 приводили в контакт с тетрагидратом пербората натрия в концентрациях 250 мкг/мл, 125 мкг/мл, 62,5 мкг/мл, 31,25 мкг/мл, 15,625 мкг/мл, 7,8125 мкг/мл и 3,90615 мкг/мл. Клетки ASPC и MRC5 приводили в контакт с тетрагидратом пербората натрия в концентрациях 500 мкг/мл, 250 мкг/мл, 125 мкг/мл, 62,5 мкг/мл, 31,25 мкг/мл, 15,625 мкг/мл. Клетки CH22, JHC7, UM-Chor1, MUG-Chor1, UCH1 и NPH приводили в контакт с тетрагидратом пербората натрия в концентрациях 500 мкг/мл, 250 мкг/мл и 125 мкг/мл. Положительный контроль включал 20%-ный диметилсульфоксид, и отрицательный контроль включал полные среды для роста. Высеваемые плотности выглядели следующим образом: DMS114: 20,000 клеток/лунка; MRC5: 5,000 клеток/лунка; CH22: 2,000 клеток/лунка; JHC7, UM-Chor1, MUG-Chor1, UCH1 и NPH: 5,000 клеток/лунка; PSN1: 10,000 клеток/лунка; BxPC3 и ASPC: 7,500 клеток/лунка. Эффект тетрагидрата пербората натрия на жизнеспособность клеток измеряли следующим образом. Среду для культивирования клеток отбрасывали, и 100 мкл раствора MTS (10%-ный раствор глюкозы и 1%-ный раствор MTS-PMS в PBS) добавляли в каждую лунку. После 1 часа инкубации в увлажненном инкубаторе проводили считывание значения поглощения для определения активности митохондриальной дегидрогеназы, и выживаемость клеток рассчитывали относительно отрицательного контроля.

[00142] Результаты показывают, что тетрагидрат пербората натрия был эффективен в снижении выживаемости клеток линий раковых клеток легкого, поджелудочной железы и хордомы, с минимальным воздействием на выживаемость клеток нормальных клеточных линий (см. Фиг. 3A и 3B, Фиг. 4A-4F и Фиг. 5A-5C).

[00143] Пример 3 – Видеоанализ движения и деления клеток

[0014] Клетки DMS114 и MRC5 из Примера 2 анализировали в течение 3-дневного периода обработки тетрагидратом пербората натрия. Примерно 20 фотографий клеток/час делали на протяжении периода 72 часа (3 суток). Полученные 1500 объединяли, создавая видео, которое использовали для наблюдения за действием пербората натрия, оказываемым на движение и деление клеток DMS114 и MRC5. Видеоанализ показал, что максимальный эффект, оказываемый на выживаемость клеток DMS114, достигался после 18 часов и что движение близкое к 100% клеток DMS114 останавливалось. Видеоанализ также показал, что тетрагидрат пербората натрия оказывал действие на замедление деления и клеток и движения здоровых клеток в некоторой степени, но что данные эффекты снижались сразу после удаления тетрагидрата перботата натрия из окружающей клеточной среды. На Фиг. 21A и 21B показаны клетки DMS114 в начале и в конце периода обработки 72 часа. На Фиг. 22A и 22B показаны клетки MRC в начале и в конце периода обработки 72 часа.

[00145] Пример 4 – Полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР в реальном времени)

[00146] Изменения в уровне экспрессии клеток, обработанных тетрагидратом пербората натрия в течение 3 суток, проводили, используя способ полимеразной цепной реакции. Используемые праймеры создавали посредством программного обеспечения Primer BLAST на NCBI (от англ. National Center for Biotechnology - национальный центр биотехнологии). После обработки тетрагидратом пербората натрия выделяли тотальную РНК клеток (Macherey-Nagel кат. №: 740955250), и из данной РНК проводили синтез кДНК (QIAGEN кат. №: 205313). Синтезированные кДНК смешивали со смесью SYBR Green (Biorad кат. №: 1725122) и требуемыми праймерами до конечного объема 10 мкл, и уровни экспрессии генов анализировали, используя устройство для ПЦР BIO-RADTM. Результаты показаны на Фиг. 6-9.

[00147] Пример 5 – Эксперимент на основе микрочипов

[00148] Клетки обрабатывали тетрагидратом пербората натрия в течение 3 суток, и изменения в уровнях экспрессии генов определяли посредством микрочипов. Гены и связанные с ними пути, подвергаемые воздействию, показаны на Фиг. 10-20. Гены, экспрессия которых снижалась в два раза или больше, по сравнению с контролем, показаны в серых заштрихованных рамочках на каждой карте пути. Гены, чья экспрессия была снижена меньше чем в два раза, показаны в рамочках с диагональными линиями.

[00149] Пример 6 – Токсикология у крыс

[00150] Крыс обрабатывали перорально варьирующими дозировками тетрагидрата пербората натрия, находящимися в интервале от 0,125 мг/кг/сутки до 8 мг/кг/сутки. После 32 суток, крыс умерщвляли, и их органы исследовали под микроскопом. Результаты гистопатологии не показали значимого повреждения органов (см. Таблицы 1 и 2, ниже).

Таблица 1: Ткани, подвергающиеся гистологии, и количество исследуемых крыс

№ Группы	**1**		**2**		**3**		**4**		**5**		**6**		**7**		**8**	
Обработка	Контроль		Тетрагидрат пербората натрия		Тетрагидрат пербората натрия		Тетрагидрат пербората натрия		Тетрагидрат пербората натрия		Тетрагидрат пербората натрия		Тетрагидрат пербората натрия		Тетрагидрат пербората натрия	
Доза обработки	0		0,125 мг/кг/сутки		0,25 мг/кг/сутки		0,5 мг/кг/сутки		1 мг/кг/сутки		2 мг/кг/сутки		4 мг/кг/сутки		8 мг/кг/сутки	
Время умерщвления (в сутках)	32		32		32		32		32		32		32		32	
Число крыс/группа	10 (5 M, 5 F)		10 (5 M, 5 F)		10 (5 M, 5 F)		10 (5 M, 5 F)		10 (5 M, 5 F)		10 (5 M, 5 F)		10 (5 M, 5 F)		10 (5 M, 5 F)	
Ткань	Исследуемое число	%	Исследуемое число	%	Исследуемое число	%	Исследуемое число	%	Исследуемое число	%	Исследуемое число	%	Исследуемое число	%	Исследуемое число	%
Легкое	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100
Печень	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100
Почка	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100
Селезенка	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100

Сердце	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100
Поджелудочная железа	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100
Толстый кишечник	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100
Тонкий кишечник	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100
Желудок	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100
Семенники	5/10	50	5/10	50	5/10	50	5/10	50	5/10	50	5/10	50	5/10	50	5/10	50
Скелетная мышца	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100
Кожа	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100
Матка	5/10	50	5/10	50	5/10	50	5/10	50	5/10	50	5/10	50	5/10	50	5/10	50
Язык	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100
Пищевод	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100

Таблица 2: Результаты гистопатологического исследования

№ Группы	1	2	3	4	5	6	7	8

Обработка	Контроль		Тетрагидрат пербората натрия		Тетрагидрат пербората натрия		Тетрагидрат пербората натрия		Тетрагидрат пербората натрия		Тетрагидрат пербората натрия		Тетрагидрат пербората натрия		Тетрагидрат пербората натрия	
Доза обработки	0		0,125 мг/кг		0,25 мг/кг		0,5 мг/кг		1 мг/кг		2 мг/кг		4 мг/кг		8 мг/кг/сутки	
Время умерщвления (в сутках)	32		32		32		32		32		32		32		32	
Число крыс/группа	10		10		10		10		10		10		10		10	
Ткани	Исследуемое число	%	Исследуемое число	%	Исследуемое число	%	Исследуемое число	%	Исследуемое число	%	Исследуемое число	%	Исследуемое число	%	Исследуемое число	%
Легкое																
В пределах нормы	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100
Не исследованы	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0
Отличающиеся или ненормаль	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0

ные																
Отек легких	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0
Лимфоцитарная инфильтрация	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0
№ группы	1		2		3		4		5		6		7		8	
Печень																
В пределах нормы	9/10	90	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100
Не исследованы	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0
Отличающиеся или ненормальные	1/10	10	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0
Ожирение	1/10	10	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0
Инфильтрация	1/10	10	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0
Почка																
В пределах нормы	9/10	90	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100
Не исследован	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0

ы																
Отличающиеся или ненормальные	1/10	10	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0
Отек	1/10	10	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0
Селезенка																
В пределах нормы	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100
Не исследованы	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0
Отличающиеся или ненормальные	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0
Сердце																
В пределах нормы	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100
Не исследованы	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0
Отличающиеся или ненормальные	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0

Поджелудочная железа																
В пределах нормы	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100
Не исследованы	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	10	0/10	0	0/10	10	0/10	0	0/10	0
Отличающиеся или ненормальные	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0
Кишечник, толстый																
В пределах нормы	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100
Не исследованы	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0
Отличающиеся или ненормальные	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0
Кишечник, тонкий																
В пределах нормы	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	9/10	90
Не исследован	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0

ы																
Отличающиеся или ненормальные	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	1/10	10
Энтерит															1/10	10
Желудок																
В пределах нормы	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100	10/10	100
Не исследованы	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0
Отличающиеся или ненормальные	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0

[00151] Пример 7 – Сравнение перборатных солей с борной кислотой и другими производными бора

[00152] Цитотоксическое действие борной кислоты, пентагидрата пентабората натрия и тетрагидрата пербората натрия на клетки мелкоклеточного рака легкого (DMS114) тестировали, используя способ, описанный в Примере 2, и результаты показаны на Фиг. 12A-C. EC_{50} (полумаксимальная эффективная концентрация; доза, которая уничтожает 50% клеток в популяции) составляет 1000 мкг/мл в случае борной кислоты, 1250 мкг/мл в случае пентагидрата пентабората натрия и 15 мкг/мл в случае тетрагидрата пербората натрия.

[00153] Данные эксперименты показывают, что биологические и цитотоксические действия борной кислоты и других производных бора, таких как пентагидрат пентабората натрия, не эквивалентны перборатным солям, таким как тетрагидрат пербората натрия.

[00154] Пример 8 – Перборатные соли в качестве комбинированных видов лечения

[00155] Цитотоксическое действие тетрагидрата пербората натрия, Цисплатина, 5-Фторурацила (5-FU) и их комбинаций на PSN-1 (линия клеток аденокарциномы поджелудочной железы) тестировали, используя способ, описанный в Примере 2. В соответствии с экспериментами по цитотоксичности, концентрация EC_{50} тетрагидрата пербората натрия составляет 7,5 мкг/мл (Фиг. 24), концентрация EC_{50} Цисплатина составляет 2 мМ (Фиг. 25), концентрация EC_{50} 5-Фторурацила составляет 13 мМ (Фиг. 26).

[00156] Неожиданно, обнаружили, что когда химиотерапевтические средства Цисплатин и 5-FU объединяли с нетоксичной дозой тетрагидрата пербората натрия (4 мкг/мл), значение EC_{50} Цисплатина снижалось с 2 мМ до 1 мМ (Фиг. 27), и значение EC_{50} 5-FU снижалось с 13 мМ до 6,5 мМ (Фиг. 28). Данные результаты демонстрируют, что в результате объединения тетрагидрата пербората натрия с одним или более химиотерапевтическими лекарственными средствами, эффективная концентрация химиотерапевтического средства может быть снижена.

[00157] Несмотря на то, что разные воплощениях изобретения раскрыты в данном документе, многие адаптации и модификации могут быть сделаны в объеме изобретения в соответствии с обычным общим знанием специалистов в данной области. Такие модификации включают замену известных эквивалентов для любого аспекта изобретения для достижения того же результата по существу таким же путем. Интервалы числовых значений включают числа, устанавливающие границы данного интервала. Слово «содержащий» используется в данном документе как

неограничивающий термин, по существу эквивалентный фразе «включающий, но не ограниченный», и слово «содержит» имеет соответствующее значением. В том виде, в котором они используются в данном документе, термины в единственном числе включают объекты ссылки во множественном числе, если контекстом явно не продиктовано иное. Таким образом, например, ссылка на «вещь» включает более чем одну такую вещь. Указание ссылок в данном документе не является допущением того, что такие ссылки являются предшествующим уровнем техники в отношении настоящего изобретения. Любой(ые) приоритетный(ые) документ(ы) и все публикации, включающие, но не ограниченные патентами и патентными заявками, приведенные в данном описании изобретения, включены в данный документ посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация была конкретно и в отдельности указана включенной посредством ссылки в данный документ, и как если бы была полностью изложена в данном документе. Изобретение включает все воплощения и варианты по существу, как описано ранее в данном документе, и со ссылкой на примеры и графические материалы.

[00158] Ссылки

Carrabba, Giorgio, Amir R. Dehdashti, and Fred Gentili. "Surgery for clival lesions: open resection versus the expanded endoscopic endonasal approach." *Neurosurgical focus* 25.6 (2008): E7.

Chugh, Rashmi, et al. "Chordoma: the nonsarcoma primary bone tumor." (2007).

Golden, Louis, and Juan E. Small. "Chordoma." *Neuroradiology*. Content Repository Only!, 2019. 226-232.

Hanahan, Douglas, and Robert A. Weinberg. "Hallmarks of cancer: the next generation." *cell* 144.5 (2011): 646-674.

Jackman, David M., and Bruce E. Johnson. "Small-cell lung cancer." *The Lancet* 366.9494 (2005): 1385-1396.

Lemjabbar-Alaoui, Hassan, et al. "Lung cancer: Biology and treatment options." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer* 1856.2 (2015): 189-210.

Murray, F. Jay. "A human health risk assessment of boron (boric acid and borax) in drinking water." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 22.3 (1995): 221-230.

Masetti, P. et al., “Cytotoxic potential of denture base and reline acrylic resins after immersion in disinfectant solutions”, *The Journal of Prosthetic Dentistry* (2018).

Dessordi, R. and Navarro, MA., “Boron action in bone health”, *Rheumatology and Orthopedic Medicine* (2017) 2(1): 1-3.

Meacham, S.L. et al., “Effect of boron supplementation on blood and urinary calcium, magnesium and phosphorus, and urinary boron in athletic and sedentary women”, *Am J Clin Nutr* (1995) 61:241-5.

Nana-Sinkam, Serge Patrick, and Charles A. Powell. "Molecular biology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines." *Chest* 143.5 (2013): e30S-e39S.

Simon, Ole, et al. "Pancreatic Cancer in the Year 2018-Room for Precision Medicine?." *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 143.15 (2018): 1109-1112.

Zhang, Z. K., and Y. M. Yang. "Current research status and progress in comprehensive diagnosis and treatment of pancreatic cancer in the era of targeted therapy." *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]* 58.1 (2020): 22.

M. Białek et al., “Selected physiological effects of boron compounds for animals and humans. A review”, *Journal of Animal and Feed Sciences*, (2019): 307-320.

“Reproductive and General Toxicology of some Inorganic Borates and Risk Assessment for Human Beings”, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC) Technical Report No. 63 (1995), ISSN-0773-8072-63.

European Commission, Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), *OPINION ON boron compounds*, SCCS/1249/09 (2010).

European Commission, Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), *OPINION ON sodium perborate and perboric acid*, SCCS/1345/10 (2010).

Smith et al., “Large-scale human metabolic phenotyping and molecular epidemiological studies via 1H NMR spectroscopy of urine investigation of borate preservation”, *Anal Chem*. 2009, 5;81(12):4847-56 - PMID: 19453167.

McKillop, A. and Sanderson, W. R., “Sodium perborate and sodium percarbonate: Cheap, safe and versatile oxidising agents for organic synthesis” *Tetrahedron* Volume 51, Issue 22, 29 May 1995, Pages 6145-6166.

Muzart, J., “Sodium Perborate and Sodium Percarbonate in Organic Synthesis”, *Thieme E-Journals*, 1995 (DOI: 10.1055/s-1995-4128).

McKillop, A. and Sanderson, W.R., “Sodium perborate and sodium percarbonate: further applications in organic synthesis” *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions*, 2000, 1 1(4):471-476 (doi:10.1039/A804579H).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения генной экспрессии одного или более генов в раковой клетке или опухолевой клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством перборатной соли, где один или более генов выбраны из группы, состоящей из PXN, VCL, TLN1, TNS2, RHOA, CDC42, KRAS, CCN2, C-Met и BIRC5.

2. Способ по п. 1, в котором один или более генов представляет собой PXN.

3. Способ по п. 1, в котором один или более генов представляет собой VCL.

4. Способ по п. 1, в котором один или более генов представляет собой TLN1.

5. Способ по п. 1, в котором один или более генов представляет собой TNS2.

6. Способ по п. 1, в котором один или более генов представляет собой RHOA.

7. Способ по п. 1, в котором один или более генов представляет собой CDC42.

8. Способ по п. 1, в котором один или более генов представляет собой KRAS.

9. Способ по п. 1, в котором один или более генов представляет собой CCN2.

10. Способ по п. 1, в котором один или более генов представляет собой C-met.

11. Способ по п. 1, в котором один или более генов представляет собой BIRC5.

12. Способ снижения генной экспрессии одного или более генов в раковой клетке или опухолевой клетке, включающий приведением клетки в контакт с эффективным количеством перборатной соли, где один или более генов участвуют в сигнальном пути клетки, где сигнальный путь клетки представляет собой путь клеточного цикла, путь репликации ДНК, сигнальный путь EGF/EGFR, путь фокальной адгезии-PI3K-AKT, путь фокальной адгезии, сигнальный путь G-белка, сигнальный путь дисрегуляции Hippo-Merlin, сигнальный путь MAPK, путь, опосредованный актиновым цитоскелетом, сигнальный путь TGF-бета и сигнальный путь WNT.

13. Способ по любому из п.п. 1-12, в котором перборатная соль представляет собой соль перборат натрия, соль перборат калия или соль перборат лития.

14. Способ по п. 13, в котором перборатная соль представляет собой $NaBO_3 \cdot nH_2O$ (n = 1 - 6).

15. Способ по любому из п.п. 1-14, в котором раковая или опухолевая клетка представляет собой раковую клетку легкого, раковую клетку поджелудочной железы, клетку хордомы, раковую клетку молочной железы или клетку аденокарциномы.

16. Способ по п. 15, в котором раковая или опухолевая клетка представляет собой клетку мелкоклеточного рака легкого.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество перборатной соли и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или адъювант.

18. Фармацевтическая композиция по п. 17, в которой перборатная соль представляет собой соль перборат натрия, соль перборат калия или соль перборат лития.

19. Фармацевтическая композиция по п. 17, в которой перборатная соль представляет собой $NaBO_3 \cdot nH_2O$ (n = 1 - 6).

20. Фармацевтическая композиция по п. 17, дополнительно содержащая химиотерапевтическое средство.

21. Фармацевтическая композиция по п. 20, в которой химиотерапевтическое средство включает одно или более из нижеследующего: Алтретамин; Бендамустин; Бусульфан; Карбоплатин; Кармустин; Хлорамбуцил; Цисплатин; Циклофосфамид; Дакарбазин; Ифосфамид; Ломустин; Мехлорэтамин; Хлорметин; Мелфалан; Оксалиплатин; Темозоломид; Тиотепа; Трабектедин; Кармустин: Ломустин; Стрептозоцин; Азацитидин; 5-фторурацил (5-FU); 6-меркаптопурин (6-MP); Капецитабин (Xeloda); Кладрибин; Клофарабин; Цитарабин (Ara-C); Децитабин; Флоксуридин; Флударабин; Гемцитабин (Gemzar); Гидроксимочевина, Метотрексат; Неларабин; Пеметрексед (Alimta); Пентостатин; Пралатрексат; Тиогуанин; комбинация трифлуридина/типирацила; Даунорубицин; Доксорубицин; Эпирубицин; Идарубицин; Валрубицин; Блеомицин; Дактиномицин; Митомицин-С; Митоксантрон; Иринотекан; Топотекан; Этопозид (VP-16); Митоксантрон; Тенипозид; Кабазитаксел; Доцетаксел; Nab-паклитаксел; Паклитаксел; Винбластин; Винкристин; Винорелбин; Преднизон; Метилпреднизолон; Дексаметазон;

Триоксид мышьяка; Аспарагиназа; Эрибулин; Гидроксимочевина; Иксабепилон; Митотан; Омацетаксин; Пегаспаргаза; Прокарбазин; Ромидепсин; Вориностат или Ралтитрексед.

22. Эффективное количество перборатной соли для применения в лечении рака.

23. Эффективное количество перборатной соли для применения по п. 22, где рак представляет собой рак легкого, рак поджелудочной железы, хордому, рак молочной железы или аденокарциному.

24. Эффективное количество перборатной соли для применения по п. 22, где рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого.

25. Эффективное количество перборатной соли для применения по п. 22, п. 23 или п. 24, где перборатная соль представляет собой соль перборат натрия, соль перборат калия или соль перборат лития.

26. Эффективное количество перборатной соли для применения по п. 25, где перборатная соль представляет собой $NaBO_3 \cdot nH_2O$ (n = 1 - 6).

27. Комбинация, содержащая эффективное количество перборатной соли по любому из п.п. 22-26 и химиотерапевтическое средство.

28. Комбинация по п. 27, в которой химиотерапевтическое средство включает одно или более из нижеследующего: Алтретамин; Бендамустин; Бусульфан; Карбоплатин; Кармустин; Хлорамбуцил; Цисплатин; Циклофосфамид; Дакарбазин; Ифосфамид; Ломустин; Мехлорэтамин; Хлорметин; Мелфалан; Оксалиплатин; Темозоломид; Тиотепа; Трабектедин; Кармустин: Ломустин; Стрептозоцин; Азацитидин; 5-фторурацил (5-FU); 6-меркаптопурин (6-MP); Капецитабин (Xeloda); Кладрибин, Клофарабин; Цитарабин (Ara-C); Децитабин; Флоксуридин; Флударабин; Гемцитабин (Gemzar); Гидроксимочевина, Метотрексат; Неларабин; Пеметрексед (Alimta); Пентостатин; Пралатрексат; Тиогуанин; комбинация трифлуридина/типирацила; Даунорубицин; Доксорубицин; Эпирубицин; Идарубицин; Валрубицин; Блеомицин; Дактиномицин; Митомицин-С; Митоксантрон; Иринотекан; Топотекан; Этопозид (VP-16); Митоксантрон; Тенипозид; Кабазитаксел; Доцетаксел; Nab-паклитаксел; Паклитаксел; Винбластин; Винкристин; Винорелбин; Преднизон; Метилпреднизолон; Дексаметазон; Триоксид мышьяка; Аспарагиназа; Эрибулин; Гидроксимочевина; Иксабепилон; Митотан; Омацетаксин; Пегаспаргаза; Прокарбазин; Ромидепсин; Вориностат или Ралтитрексед.

29. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества перборатной соли.

30. Способ по п. 29, в котором рак представляет собой рак легкого, рак поджелудочной железы, хордому, рак молочной железы или аденокарциному.

31. Способ по п. 29, в котором рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого.

32. Способ по п. 29, п. 30 или п. 31, в котором перборатная соль представляет собой соль перборат натрия, соль перборат калия или соль перборат лития.

33. Способ по п. 32, в котором перборатная соль представляет собой $NaBO_3 \cdot nH_2O$ (n = 1 - 6).

34. Способ по любому из п.п. 29-33, в котором перборатную соль вводят в дозе по меньшей мере примерно 0,05 мг/кг/сутки.

35. Способ по любому из п.п. 29-34, дополнительно включающий введение химиотерапевтического средства.

36. Способ по п. 35, в котором химиотерапевтическое средство включает одно или более из нижеследующего: Алтретамин; Бендамустин; Бусульфан; Карбоплатин; Кармустин; Хлорамбуцил; Цисплатин; Циклофосфамид; Дакарбазин; Изосфамид; Ломустин; Мехлорэтамин; Хлорметин; Мелфалан; Оксалиплатин; Темозоломид; Тиотепа; Трабектедин; Кармустин: Ломустин; Стрептозоцин; Азацитидин; 5-фторурацил (5-FU); 6-меркаптопурин (6-MP); Капецитабин (Xeloda); Кладрибин; Клофарабин; Цитарабин (Ara-C); Децитабин; Флоксуридин; Флударабин; Гемцитабин (Gemzar); Гидроксимочевина, Метотрексат; Неларабин; Пеметрексед (Alimta); Пентостатин; Пралатрексат; Тиогуанин; комбинация трифлуридина/типирацила; Даунорубицин; Доксорубицин; Эпирубицин; Идарубицин; Валрубицин; Блеомицин; Дактиномицин; Митомицин-С; Митоксантрон; Иринотекан; Топотекан; Этопозид (VP-16); Митоксантрон; Тенипозид; Кабазитаксел; Доцетаксел; Nab-паклитаксел; Паклитаксел; Винбластин; Винкристин; Винорелбин; Преднизон; Метилпреднизолон; Дексаметазон; Триоксид мышьяка; Аспарагиназа; Эрибулин; Гидроксимочевина; Иксабепилон; Митотан; Омацетаксин; Пегаспаргаза; Прокарбазин; Ромидепсин; Вориностат или Ралтитрексед.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ
измененная по ст. 34 PCT

1. Способ снижения генной экспрессии одного или более генов в раковой клетке или опухолевой клетке, включающий приведение указанной клетки в контакт с эффективным количеством перборатной соли, при этом указанные один или более генов выбраны из группы, состоящей из PXN, VCL, TLN1, TNS2, RHOA, CDC42, KRAS, CCN2, C-Met и BIRC5.

2. Способ снижения генной экспрессии одного или более генов в раковой клетке или опухолевой клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством перборатной соли, где один или более генов участвуют в сигнальном пути клетки, где сигнальный путь клетки представляет собой путь клеточного цикла, путь репликации ДНК, сигнальный путь EGF/EGFR, путь фокальной адгезии-PI3K-AKT, путь фокальной адгезии, сигнальный путь, опосредованный G-белком, сигнальный путь дисрегуляции Hippo-Merlin, сигнальный путь MAPK, путь, опосредованный актиновым цитоскелетом, сигнальный путь TGF-бета и сигнальный путь WNT.

3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором перборатная соль представляет собой соль перборат натрия, соль перборат калия или соль перборат лития.

4. Способ по п. 3, в котором перборатная соль представляет собой $NaBO_3 \cdot nH_2O$ (n = 1 - 6).

5. Способ по любому из п.п. 1-4, в котором раковая или опухолевая клетка представляет собой раковую клетку легкого, раковую клетку поджелудочной железы, клетку хордомы, раковую клетку молочной железы или клетку аденокарциномы.

6. Способ по п. 5, в котором раковая или опухолевая клетка представляет собой клетку мелкоклеточного рака легкого.

7. Фармацевтическая композиция для применения в лечении рака, причем указанная композиция содержит:

- противораковое средство, состоящее из эффективного количества перборатной соли или эффективного количества перборатной соли и химиотерапевтического средства; и
- фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или адъювант.

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, в которой перборатная соль представляет собой соль перборат натрия, соль перборат калия или соль перборат лития.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, в которой перборатная соль представляет собой $NaBO_3 \cdot nH_2O$ (n = 1 - 6).

10. Фармацевтическая композиция по п. 7, п. 8 или п. 9, в которой химиотерапевтическое средство включает одно или более из следующего: Алтретамин; Бендамустин; Бусульфан; Карбоплатин; Кармустин; Хлорамбуцил; Цисплатин; Циклофосфамид; Дакарбазин; Ифосфамид; Ломустин; Мехлорэтамин; Хлорметин; Мелфалан; Оксалиплатин; Темозоломид; Тиотепа; Трабектедин; Кармустин: Ломустин; Стрептозоцин; Азацитидин; 5-фторурацил (5-FU); 6-меркаптопурин (6-MP); Капецитабин (Xeloda); Кладрибин; Клофарабин; Цитарабин (Ara-C); Децитабин; Флоксуридин; Флударабин; Гемцитабин (Gemzar); Гидроксимочевина, Метотрексат; Неларабин; Пеметрексед (Alimta); Пентостатин; Пралатрексат; Тиогуанин; комбинация трифлуридина/типирацила; Даунорубицин; Доксорубицин; Эпирубицин; Идарубицин; Валрубицин; Блеомицин; Дактиномицин; Митомицин-С; Митоксантрон; Иринотекан; Топотекан; Этопозид (VP-16); Митоксантрон; Тенипозид; Кабазитаксел; Доцетаксел; Nab-паклитаксел; Паклитаксел; Винбластин; Винкристин; Винорелбин; Преднизон; Метилпреднизолон; Дексаметазон; Триоксид мышьяка; Аспарагиназа; Эрибулин; Гидроксимочевина; Иксабепилон; Митотан; Омацетаксин; Пегаспаргаза; Прокарбазин; Ромидепсин; Вориностат или Ралтитрексед.

11. Эффективное количество противоракового средства для применения в лечении рака, причем противораковое средство состоит из перборатной соли или комбинации перборатной соли и химиотерапевтического средства.

12. Эффективное количество перборатной соли для применения по п. 11, где рак представляет собой рак легкого, рак поджелудочной железы, хордому, рак молочной железы или аденокарциному.

13. Эффективное количество перборатной соли для применения по п. 11, где рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого.

14. Эффективное количество перборатной соли для применения по п. 11, п. 12 или п. 13, где перборатная соль представляет собой соль перборат натрия, соль перборат калия или соль перборат лития.

15. Эффективное количество перборатной соли для применения по п. 14, где перборатная соль представляет собой $NaBO_3 \cdot nH_2O$ (n = 1 - 6).

16. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества противоракового средства, состоящего из перборатной соли или перборатной соли и химиотерапевтического средства.

17. Способ по п. 16, в котором рак представляет собой рак легкого, рак поджелудочной железы, хордому, рак молочной железы или аденокарциному.

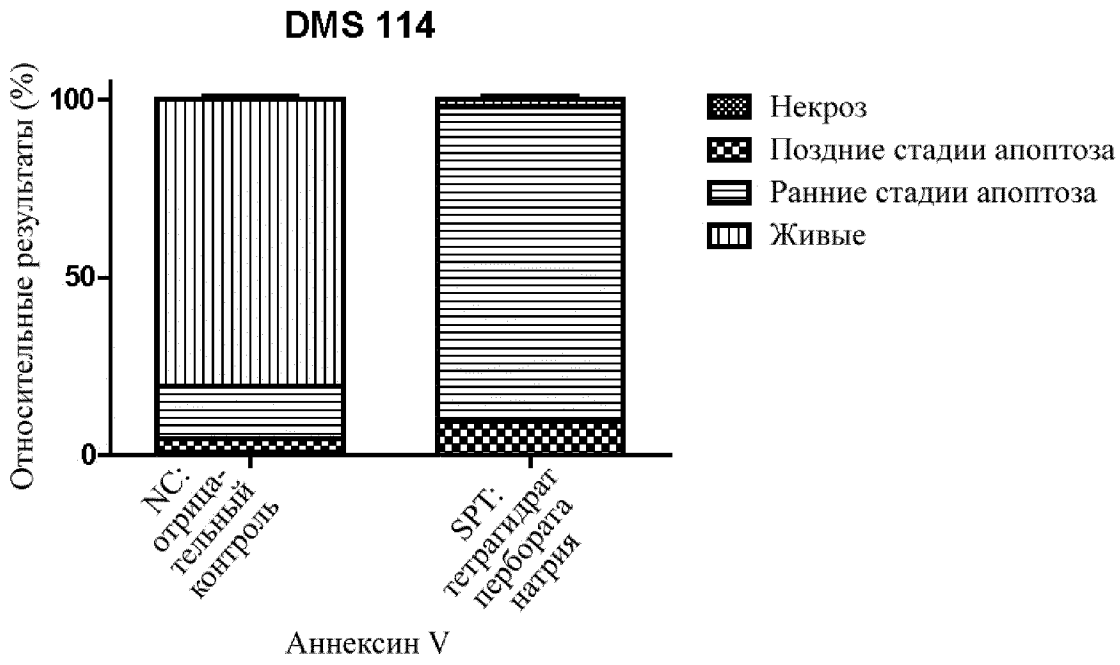
18. Способ по п. 16, в котором рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого.

19. Способ по п. 16, п. 17 или п. 18, в котором перборатная соль представляет собой соль перборат натрия, соль перборат калия или соль перборат лития.

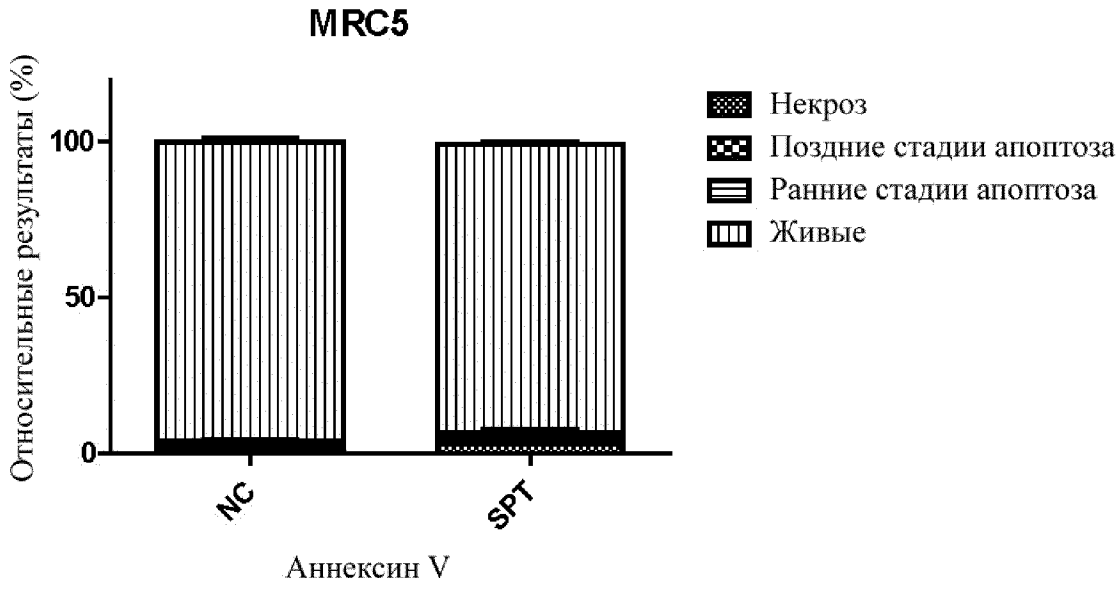
20. Способ по п. 19, в котором перборатная соль представляет собой $NaBO_3 \cdot nH_2O$ (n = 1 - 6).

21. Способ по любому из п.п. 16-20, в котором перборатную соль вводят в дозе по меньшей мере примерно 0,05 мг/кг/сутки.

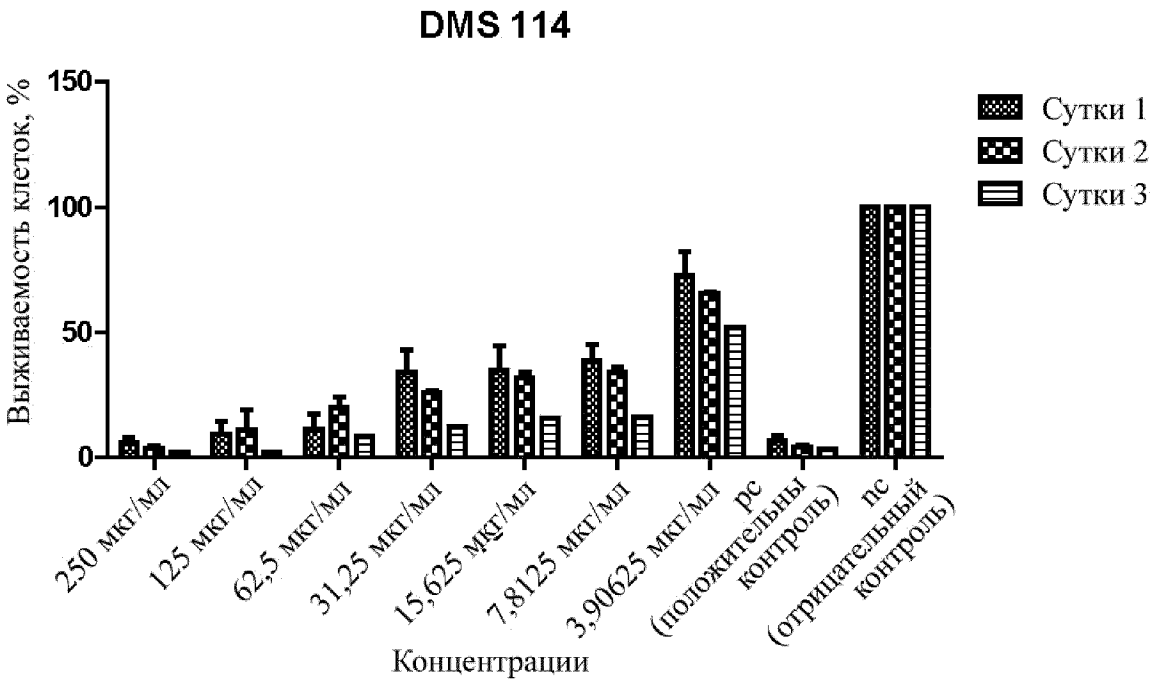
22. Способ по любому из п.п. 16-21, в котором химиотерапевтическое средство включает одно или более из нижеследующего: Алтретамин; Бендамустин; Бусульфан; Карбоплатин; Кармустин; Хлорамбуцил; Цисплатин; Циклофосфамид; Дакарбазин; Ифосфамид; Ломустин; Мехлорэтамин; Хлорметин; Мелфалан; Оксалиплатин; Темозоломид; Тиотепа; Трабектедин; Кармустин: Ломустин; Стрептозоцин; Азацитидин; 5-фторурацил (5-FU); 6-меркаптопурин (6-MP); Капецитабин (Xeloda); Кладрибин; Клофарабин; Цитарабин (Ara-C); Децитабин; Флоксуридин; Флударабин; Гемцитабин (Gemzar); Гидроксимочевина, Метотрексат; Неларабин; Пеметрексед (Alimta); Пентостатин; Пралатрексат; Тиогуанин; комбинация трифлуридина/типирацила; Даунорубицин; Доксорубицин; Эпирубицин; Идарубицин; Валрубицин; Блеомицин; Дактиномицин; Митомицин-С; Митоксантрон; Иринотекан; Топотекан; Этопозид (VP-16); Митоксантрон; Тенипозид; Кабазитаксел; Доцетаксел; Nab-паклитаксел; Паклитаксел; Винбластин; Винкристин; Винорелбин; Преднизон; Метилпреднизолон; Дексаметазон; Триоксид мышьяка; Аспарагиназа; Эрибулин; Гидроксимочевина; Иксабепилон; Митотан; Омацетаксин; Пегаспаргаза; Прокарбазин; Ромидепсин; Вориностат или Ралтитрексед.


DMS 114
Относительные результаты (%)
100
50
0
NC: отрица-тельный контроль
SPT: тетрагидрат пербората натрия
Некроз
Поздние стадии апоптоза
Ранние стадии апоптоза
Живые
Аннексин V

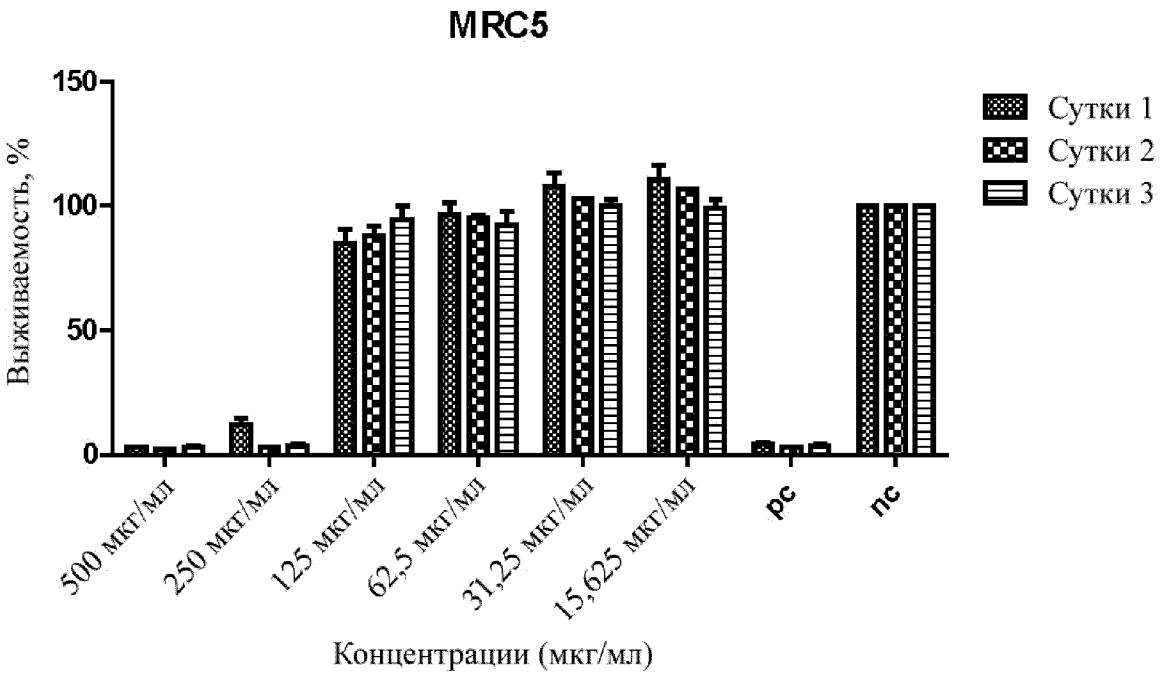
ФИГ. 1


MRC5
Относительные результаты (%)
100
50
0
NC
SPT
Некроз
Поздние стадии апоптоза
Ранние стадии апоптоза
Живые
Аннексин V

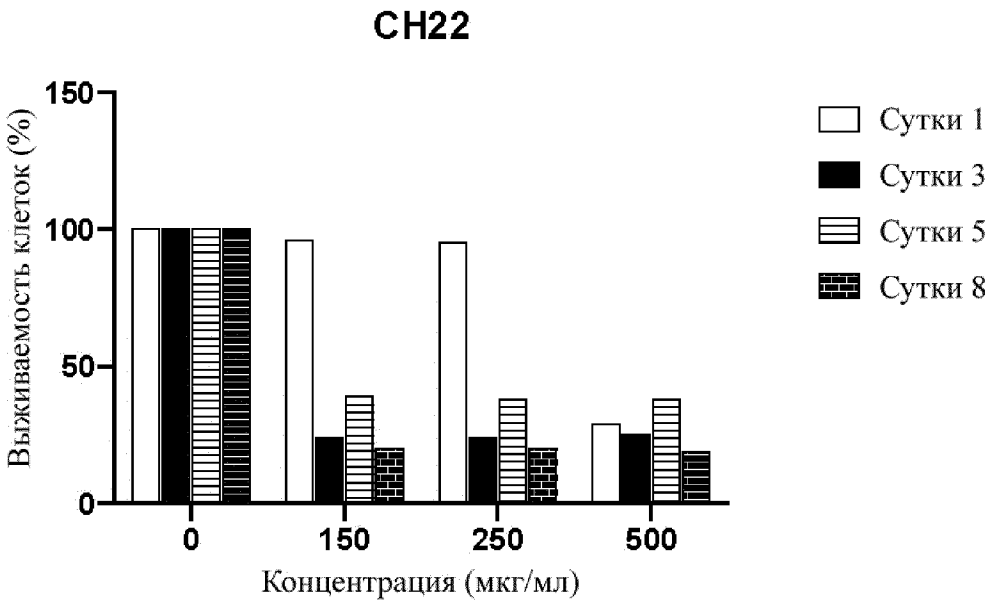
ФИГ. 2


DMS 114
Выживаемость клеток, %
150
100
50
0
Сутки 1
Сутки 2
Сутки 3
250 мкг/мл
125 мкг/мл
62,5 мкг/мл
31,25 мкг/мл
15,625 мкг/мл
7,8125 мкг/мл
3,90625 мкг/мл
pc (положительный контроль)
nc (отрицательный контроль)
Концентрации

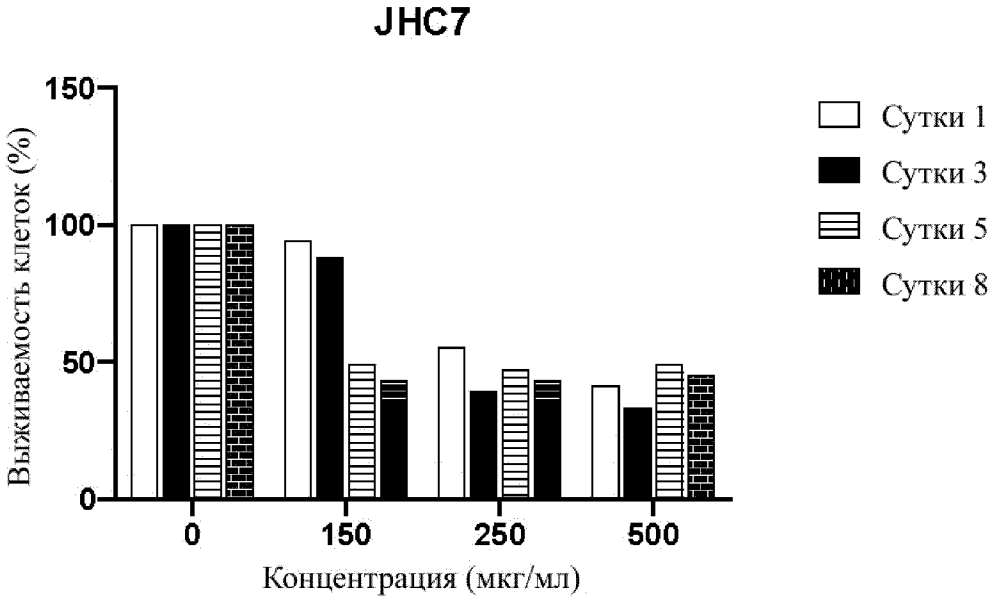
ФИГ. 3А


MRC5
Выживаемость, %
150
100
50
0
Сутки 1
Сутки 2
Сутки 3
500 мкг/мл
250 мкг/мл
125 мкг/мл
62,5 мкг/мл
31,25 мкг/мл
15,625 мкг/мл
pc
nc
Концентрации (мкг/мл)

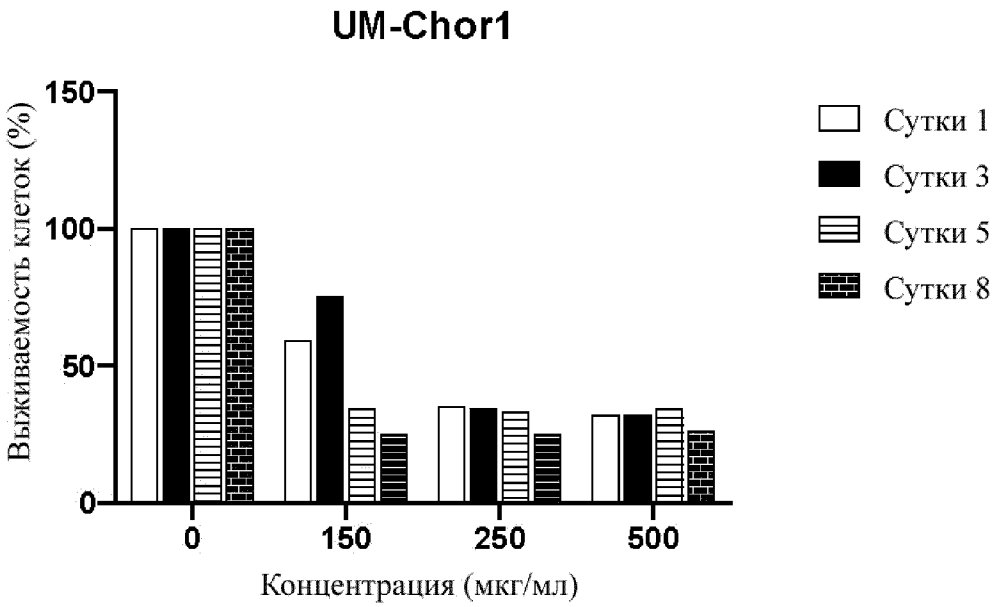
ФИГ. 3В


CH22
150
100
50
0
Выживаемость клеток (%)
0
150
250
500
Концентрация (мкг/мл)
Сутки 1
Сутки 3
Сутки 5
Сутки 8

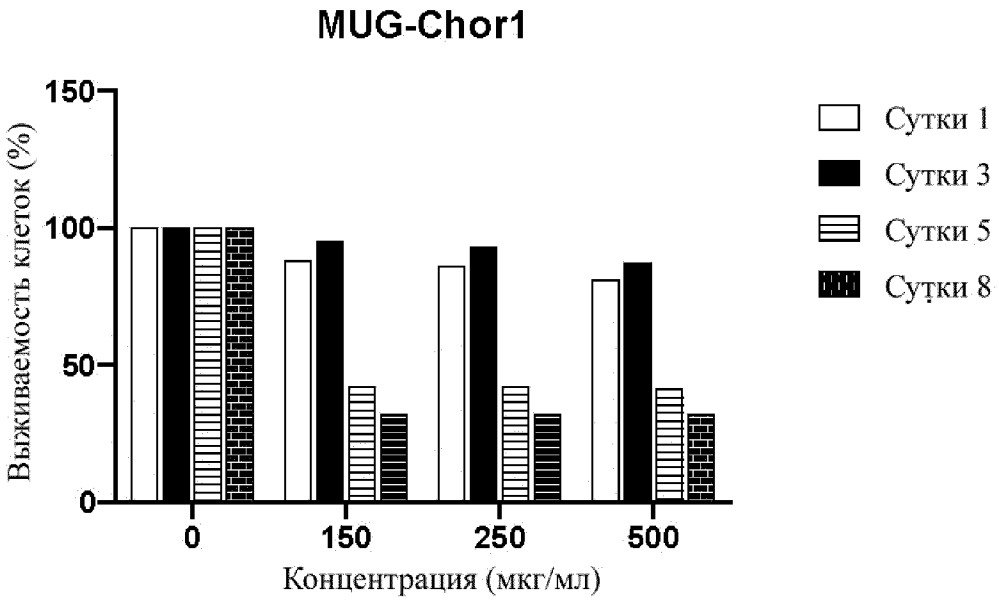
ФИГ. 4А


JHC7
150
100
50
0
Выживаемость клеток (%)
0
150
250
500
Концентрация (мкг/мл)
Сутки 1
Сутки 3
Сутки 5
Сутки 8

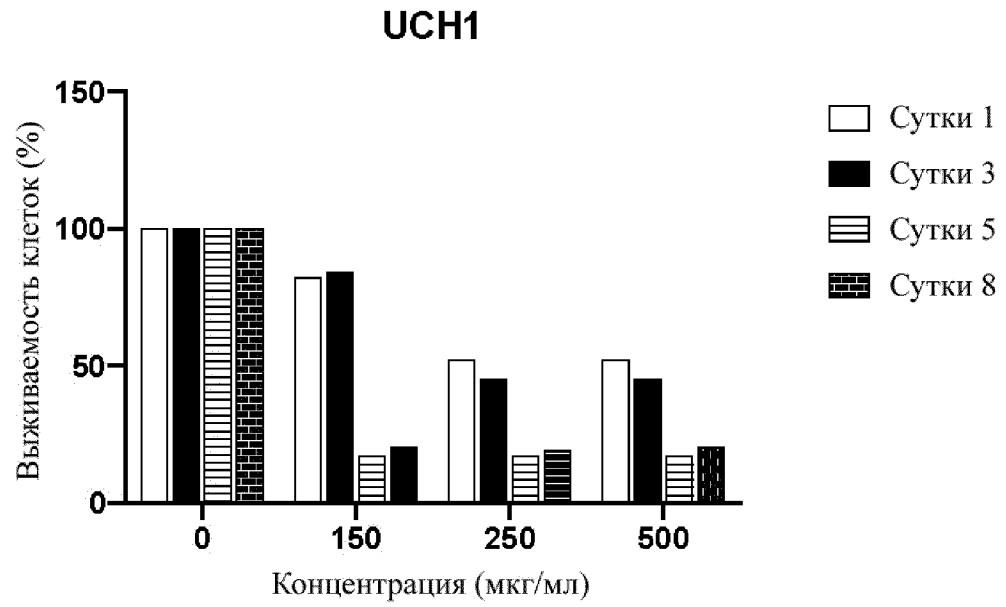
ФИГ. 4В


UM-Chor1
Выживаемость клеток (%)
150
100
50
0
0
150
250
500
Концентрация (мкг/мл)
Сутки 1
Сутки 3
Сутки 5
Сутки 8

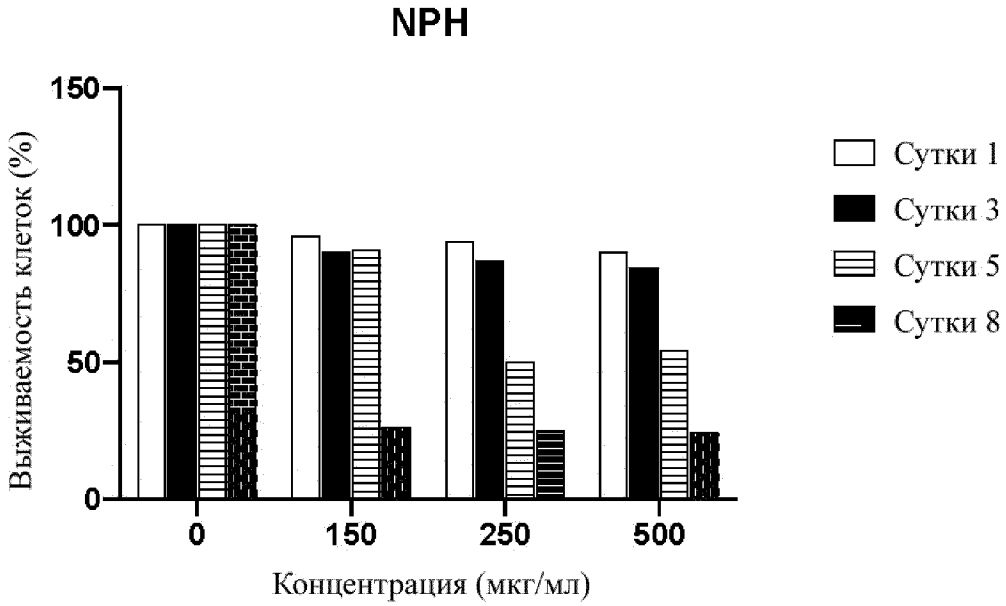
ФИГ. 4C


MUG-Chor1
Выживаемость клеток (%)
150
100
50
0
0
150
250
500
Концентрация (мкг/мл)
Сутки 1
Сутки 3
Сутки 5
Сутки 8

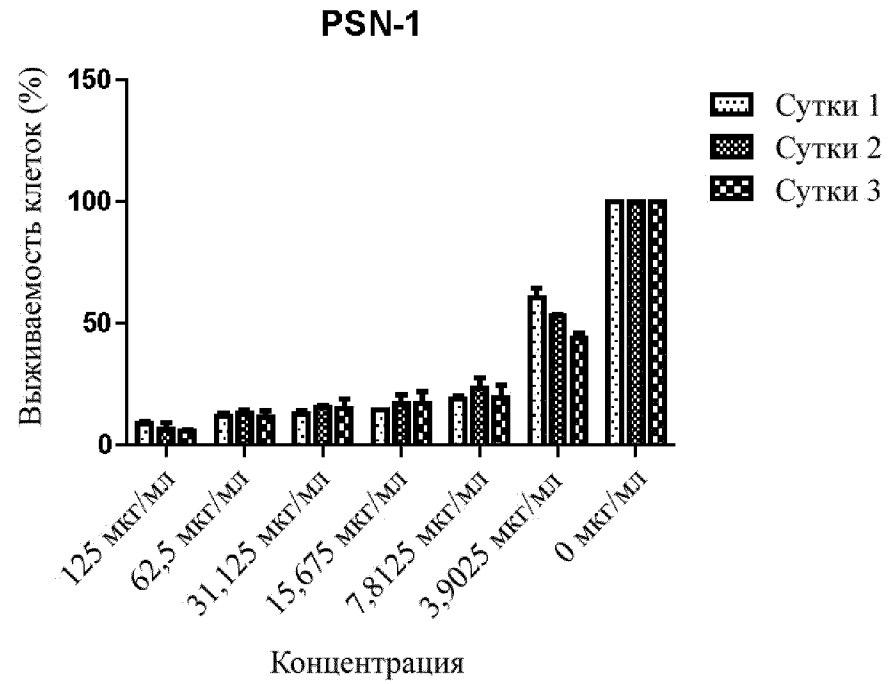
ФИГ. 4D


UCH1
150
100
50
0
Выживаемость клеток (%)
0
150
250
500
Концентрация (мкг/мл)
Сутки 1
Сутки 3
Сутки 5
Сутки 8

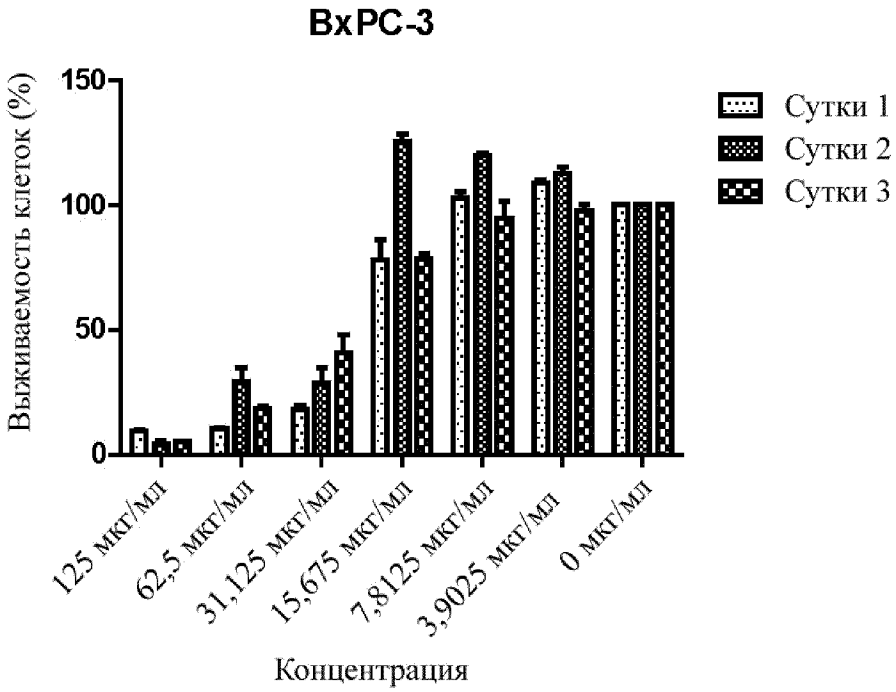
ФИГ. 4E


NPH
150
100
50
0
Выживаемость клеток (%)
0
150
250
500
Концентрация (мкг/мл)
Сутки 1
Сутки 3
Сутки 5
Сутки 8

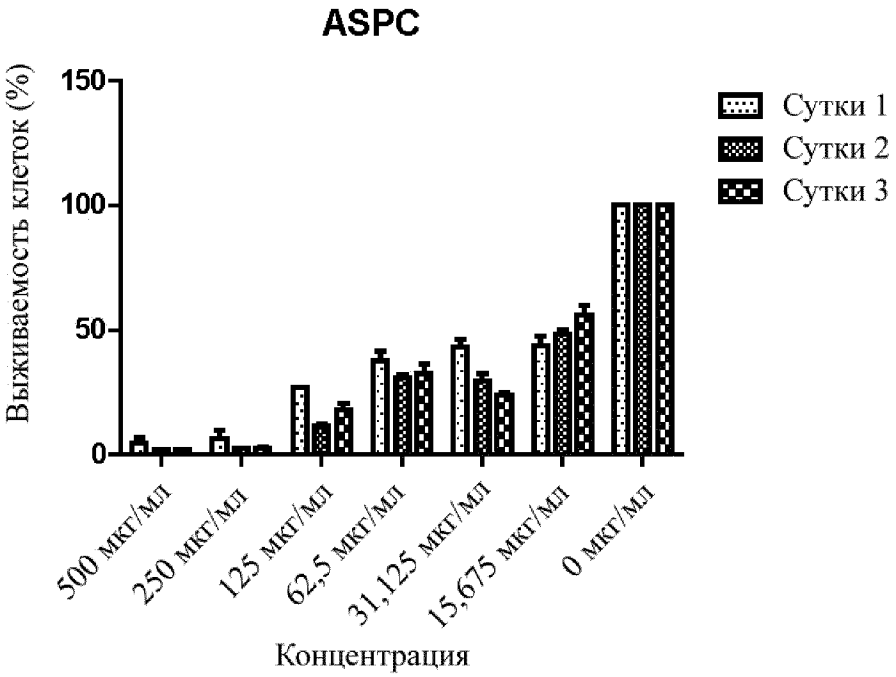
ФИГ. 4F


PSN-1
Выживаемость клеток (%)
150
100
50
0
Сутки 1
Сутки 2
Сутки 3
125 мкг/мл
62,5 мкг/мл
31,125 мкг/мл
15,675 мкг/мл
7,8125 мкг/мл
3,9025 мкг/мл
0 мкг/мл
Концентрация

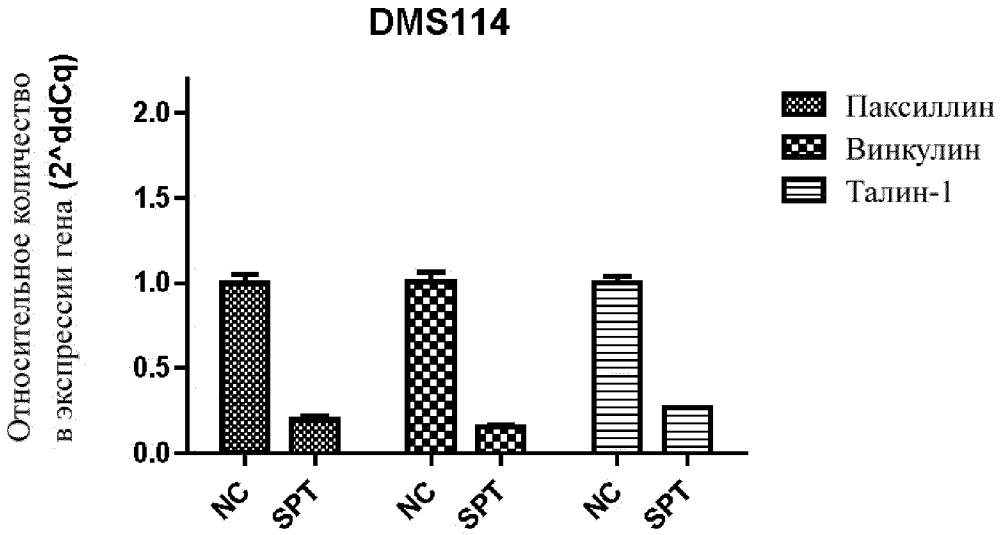
ФИГ. 5А


BxPC-3
Выживаемость клеток (%)
150
100
50
0
Сутки 1
Сутки 2
Сутки 3
125 мкг/мл
62,5 мкг/мл
31,125 мкг/мл
15,675 мкг/мл
7,8125 мкг/мл
3,9025 мкг/мл
0 мкг/мл
Концентрация

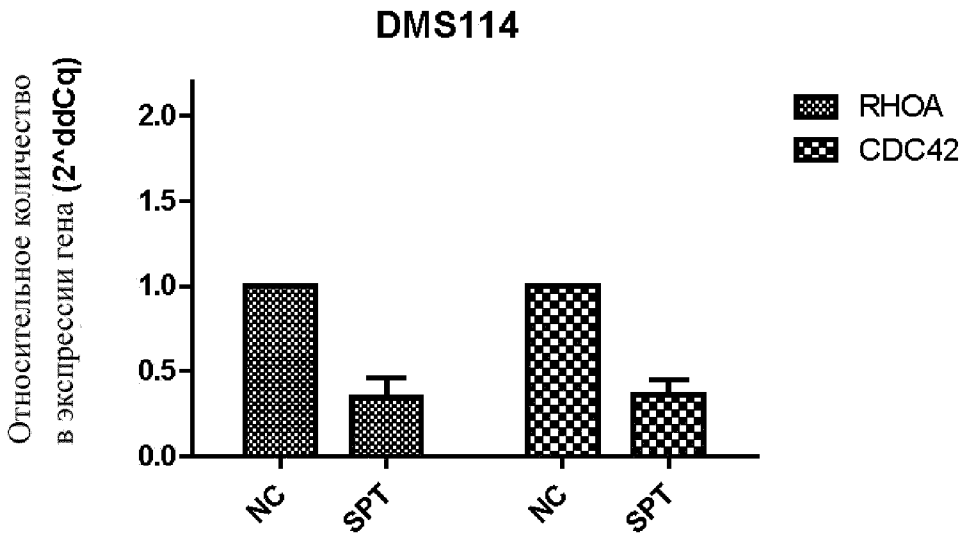
ФИГ. 5В


ASPC
Выживаемость клеток (%)
150
100
50
0
Сутки 1
Сутки 2
Сутки 3
500 мкг/мл
250 мкг/мл
125 мкг/мл
62,5 мкг/мл
31,125 мкг/мл
15,675 мкг/мл
0 мкг/мл
Концентрация

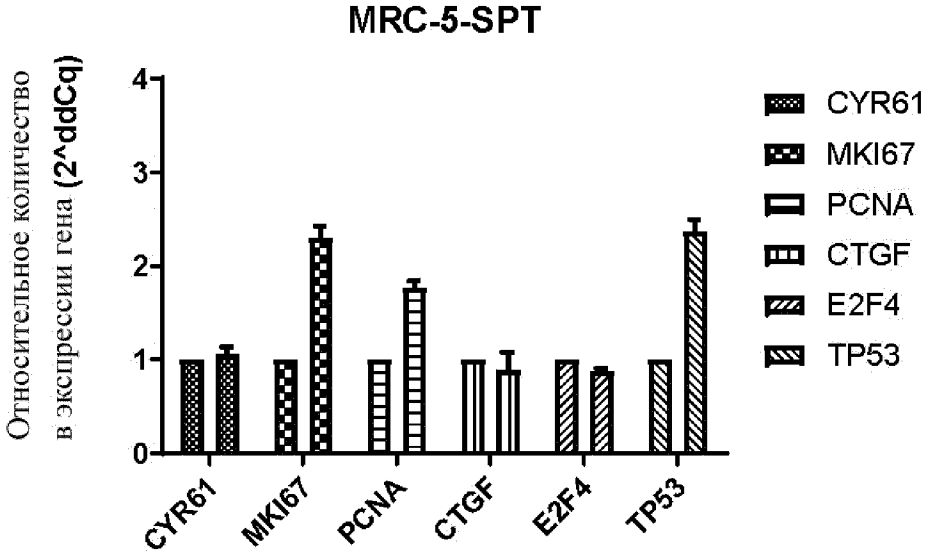
ФИГ. 5С


DMS114
Относительное количество в экспрессии гена (2^ddCq)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Паксиллин
Винкулин
Талин-1
NC
SPT
NC
SPT
NC
SPT

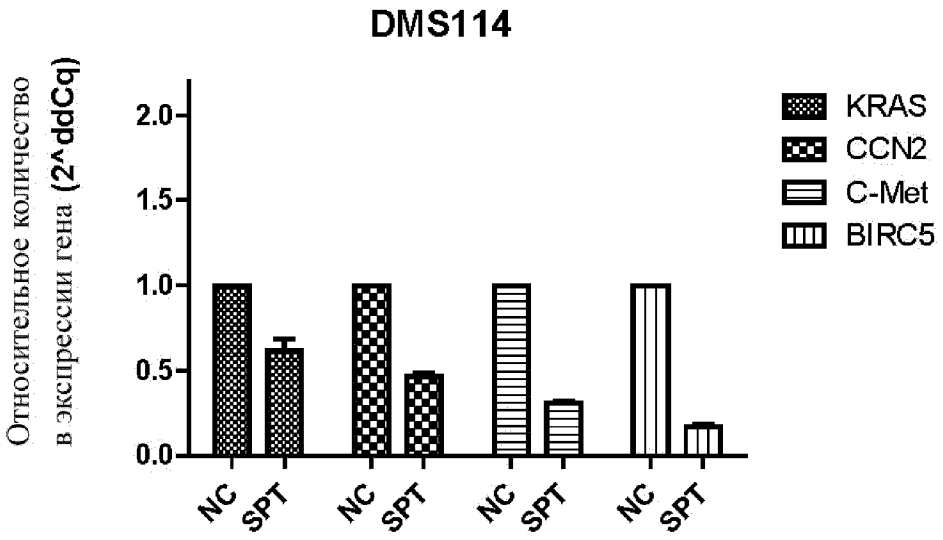
ФИГ. 6


DMS114
Относительное количество в экспрессии гена (2^ddCq)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
NC
SPT
NC
SPT
RHOA
CDC42

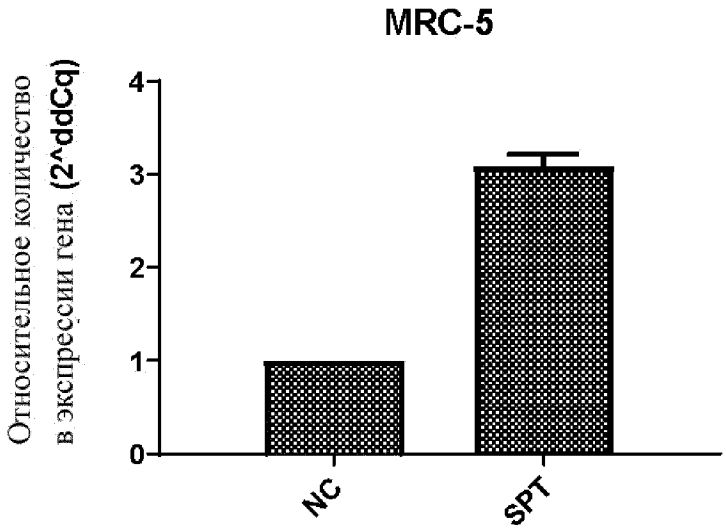
ФИГ. 7


MRC-5-SPT
Относительное количество в экспрессии гена (2^ddCq)
4
3
2
1
0
CYR61
MKI67
PCNA
CTGF
E2F4
TP53
CYR61
MKI67
PCNA
CTGF
E2F4
TP53

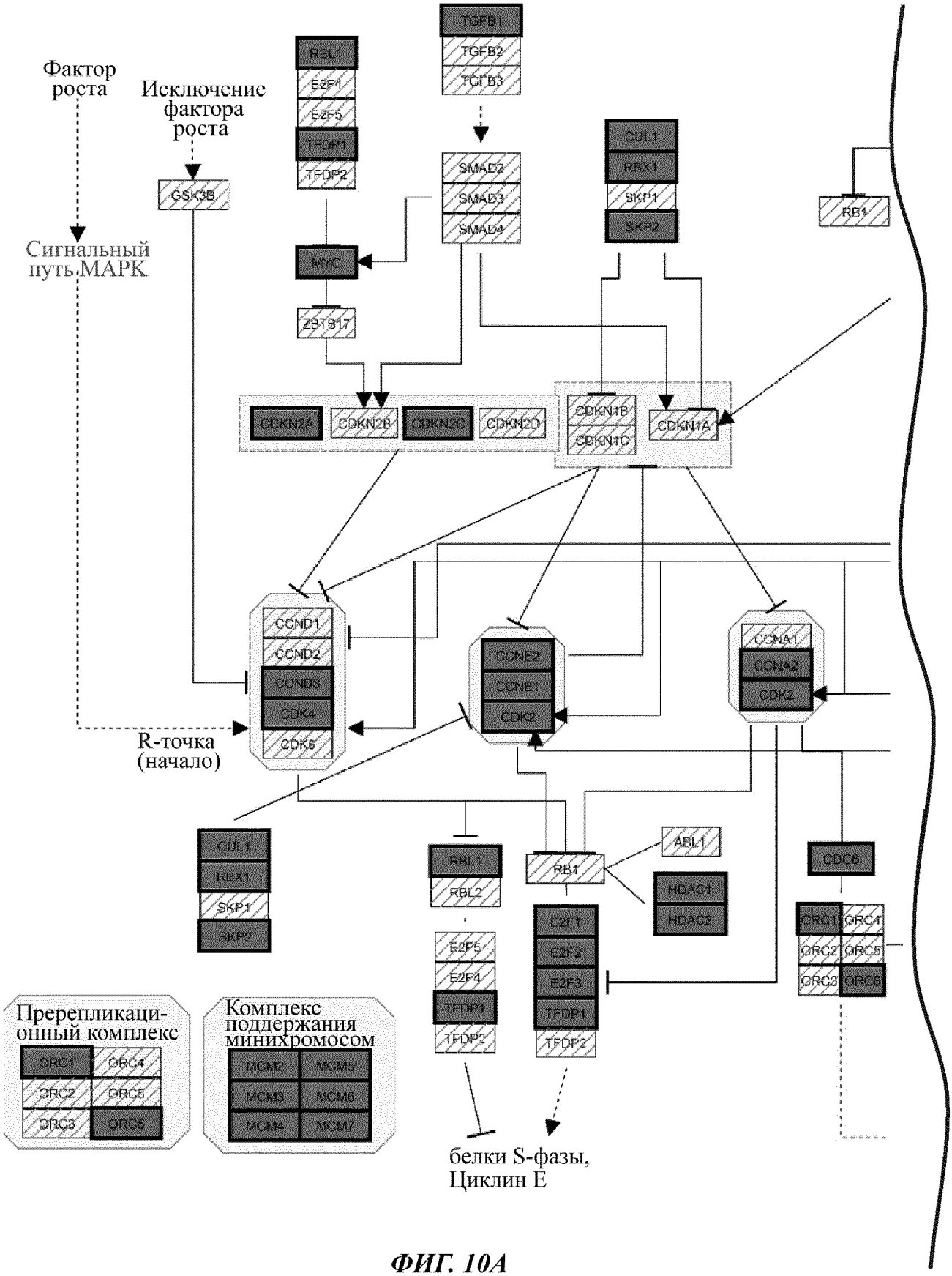
ФИГ. 8


DMS114
Относительное количество в экспрессии гена (2^ddCq)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
NC
SPT
NC
SPT
NC
SPT
NC
SPT
KRAS
CCN2
C-Met
BIRC5

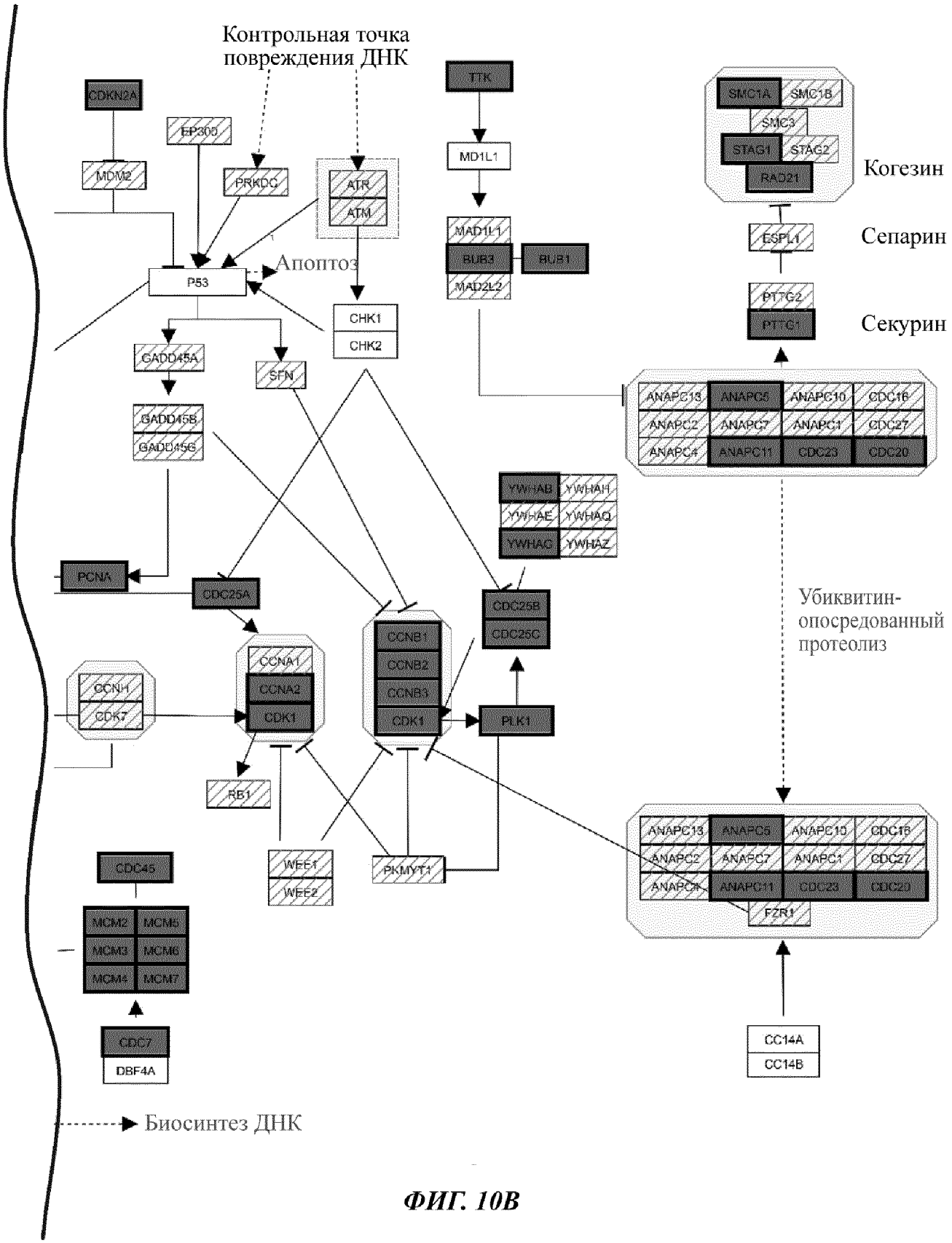
ФИГ. 9А


MRC-5
Относительное количество в экспрессии гена (2^ddCq)
4
3
2
1
0
NC
SPT

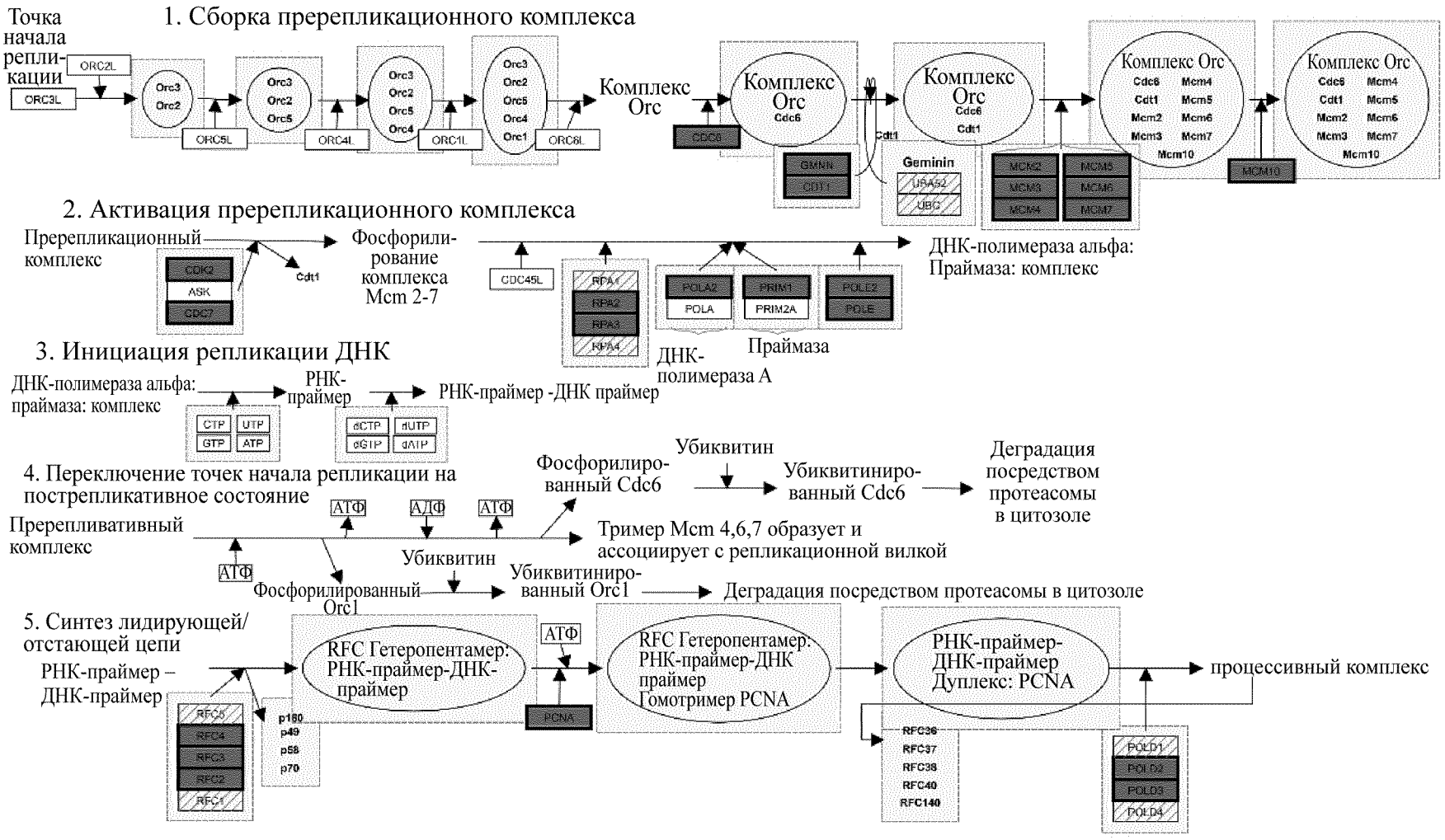
ФИГ. 9В


Фактор роста
Исключение фактора роста
Сигнальный путь MAPK
GSK3B
RBL1
E2F4
E2F5
TFDP1
TFDP2
TGFB1
TGFB2
TGFB3
SMAD2
SMAD3
SMAD4
MYC
ZBTB17
CUL1
RBX1
SKP1
SKP2
RB1
CDKN2A
CDKN2B
CDKN2C
CDKN2D
CDKN1B
CDKN1C
CDKN1A
CCND1
CCND2
CCND3
CDK4
CDK6
CCNE2
CCNE1
CDK2
CCNA1
CCNA2
CDK2
R-точка (начало)
CUL1
RBX1
SKP1
SKP2
RBL1
RBL2
RB1
ABL1
HDAC1
HDAC2
CDC6
E2F5
E2F4
TFDP1
TFDP2
E2F1
E2F2
E2F3
TFDP1
TFDP2
ORC1
ORC4
ORC2
ORC5
ORC3
ORC6
Препликационный комплекс
ORC1
ORC4
ORC2
ORC5
ORC3
ORC6
Комплекс поддержания минихромосом
MCM2
MCM5
MCM3
MCM6
MCM4
MCM7
белки S-фазы, Циклин E

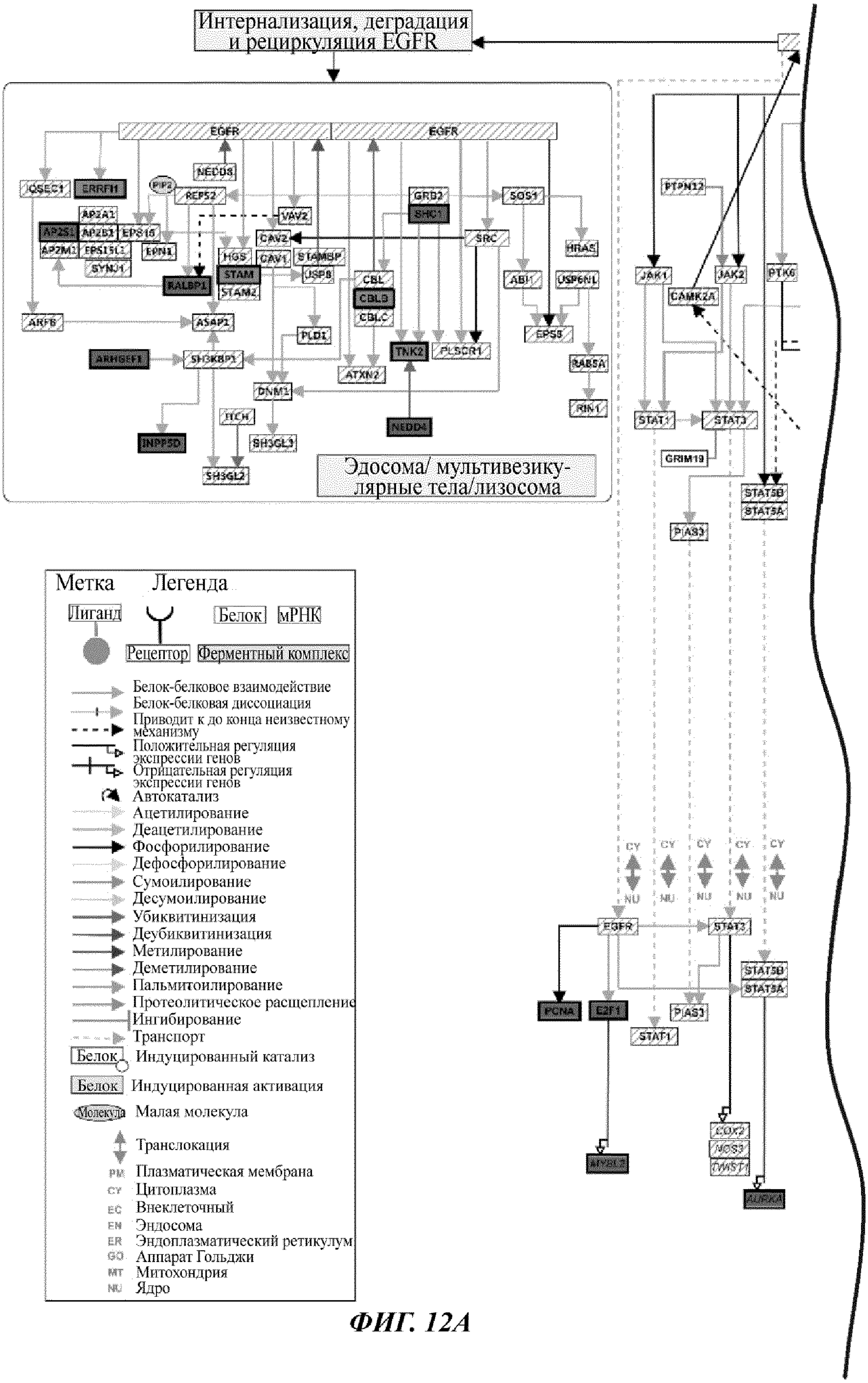
ФИГ. 10A


Контрольная точка повреждения ДНК
CDKN2A
MDM2
EP300
PRKDC
ATR
ATM
P53
Апоптоз
CHK1
CHK2
GADD45A
GADD45B
GADD45G
SFN
PCNA
CDC25A
CCNH
CDK7
CCNA1
CCNA2
CDK1
RB1
CCNB1
CCNB2
CCNB3
CDK1
PLK1
CDC25B
CDC25C
WEE1
WEE2
PKMYT1
CDC45
MCM2
MCM3
MCM4
MCM5
MCM6
MCM7
CDC7
DBF4A
Биосинтез ДНК
TTK
MD1L1
MAD1L1
BUB3
BUB1
MAD2L2
YWHAB
YWHAH
YWHAE
YWHAQ
YWHAG
YWHAZ
SMC1A
SMC1B
SMC3
STAG1
STAG2
RAD21
Когезин
ESPL1
Сепарин
PTTG2
PTTG1
Секурин
ANAPC13
ANAPC5
ANAPC10
CDC16
ANAPC2
ANAPC7
ANAPC1
CDC27
ANAPC4
ANAPC11
CDC23
CDC20
Убиквитин-опосредованный протеолиз
FZR1
CC14A
CC14B

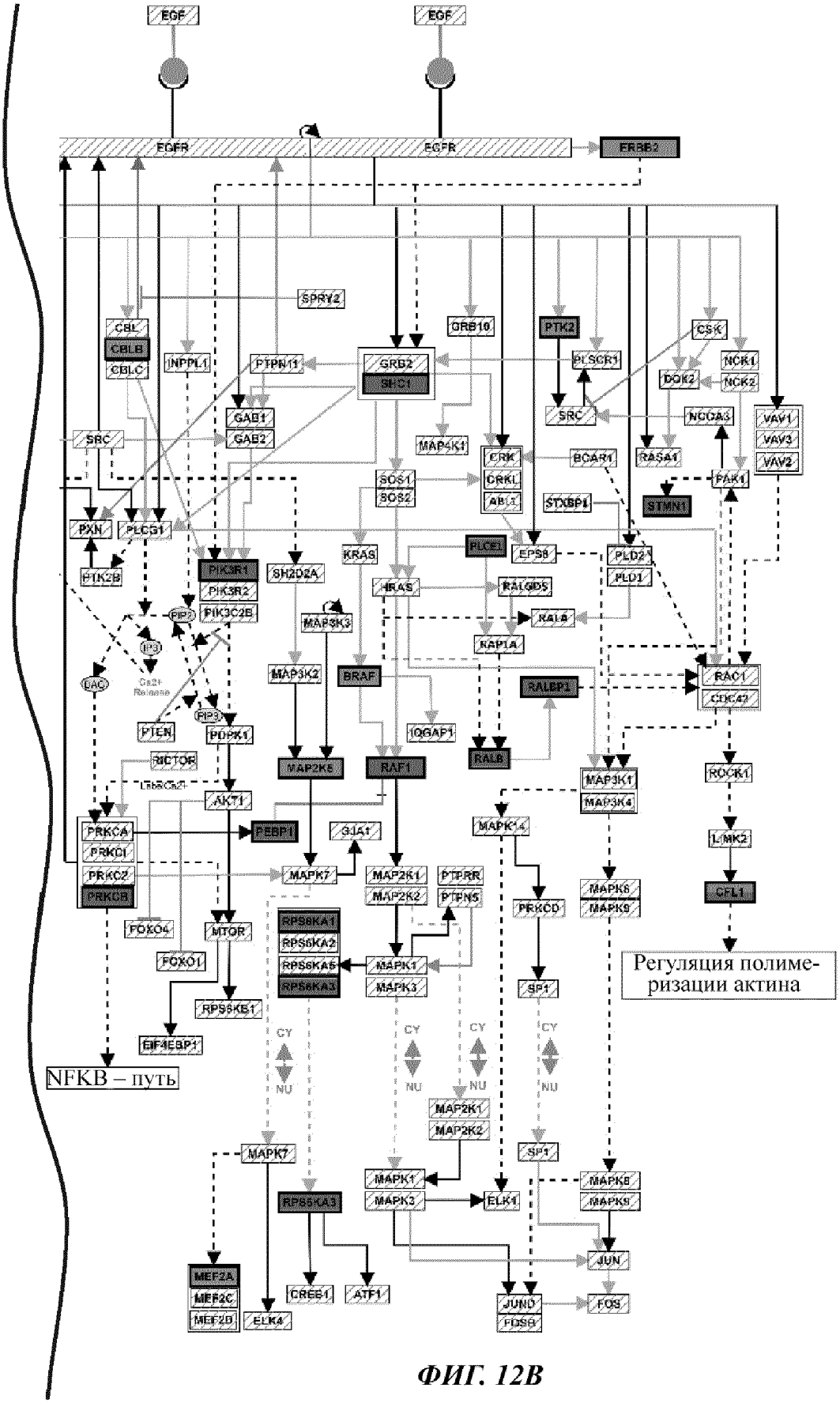
ФИГ. 10В


Точка начала репли-кации
1. Сборка пререпликационного комплекса
ORC2L
ORC3L
Orc3 Orc2
ORC5L
Orc3 Orc2 Orc5
ORC4L
Orc3 Orc2 Orc5 Orc4
ORC1L
Orc3 Orc2 Orc5 Orc4 Orc1
ORC6L
Комплекс Orc
Комплекс Orc Cdc6
CDC6
Cdt1
Комплекс Orc Cdc6 Cdt1
GMNN
CDT1
Geminin
UBA52
UBC
Комплекс Orc Cdc6 Cdt1 Mcm2 Mcm3 Mcm4 Mcm5 Mcm6 Mcm7
MCM2
MCM3
MCM4
MCM5
MCM6
MCM7
Комплекс Orc Cdc6 Cdt1 Mcm2 Mcm3 Mcm4 Mcm5 Mcm6 Mcm7 Mcm10
MCM10
2. Активация пререпликационного комплекса
Пререпликационный комплекс
CDK2
ASK
CDC7
Cdt1
Фосфорили-рование комплекса Mcm 2-7
CDC45L
RPA1
RPA2
RPA3
RPA4
POLA2
POLA
PRIM1
PRIM2A
POLE2
POLE
ДНК-полимераза альфа: Праймаза: комплекс
ДНК-полимераза А
Праймаза
3. Инициация репликации ДНК
ДНК-полимераза альфа: праймаза: комплекс
CTP
UTP
GTP
ATP
РНК-праймер
dCTP
dUTP
dGTP
dATP
РНК-праймер -ДНК праймер
4. Переключение точек начала репликации на пострепликативное состояние
Препливативный комплекс
АТФ
АДФ
АТФ
Фосфорилиро-ванный Cdc6
Убиквитин
Убиквитиниро-ванный Cdc6
Деградация посредством протеасомы в цитозоле
Тример Mcm 4,6,7 образует и ассоциирует с репликационной вилкой
АТФ
Убиквитин
Фосфорилированный Orc1
Убиквитиниро-ванный Orc1
Деградация посредством протеасомы в цитозоле
5. Синтез лидирующей/ отстающей цепи
РНК-праймер – ДНК-праймер
RFC5
RFC4
RFC3
RFC2
RFC1
p140
p49
p58
p70
RFC Гетеропентамер: РНК-праймер-ДНК-праймер
АТФ
PCNA
RFC Гетеропентамер: РНК-праймер-ДНК праймер Гомотример PCNA
RFC36
RFC37
RFC38
RFC40
RFC140
РНК-праймер-ДНК-праймер Дуплекс: PCNA
POLD1
POLD2
POLD3
POLD4
процессивный комплекс

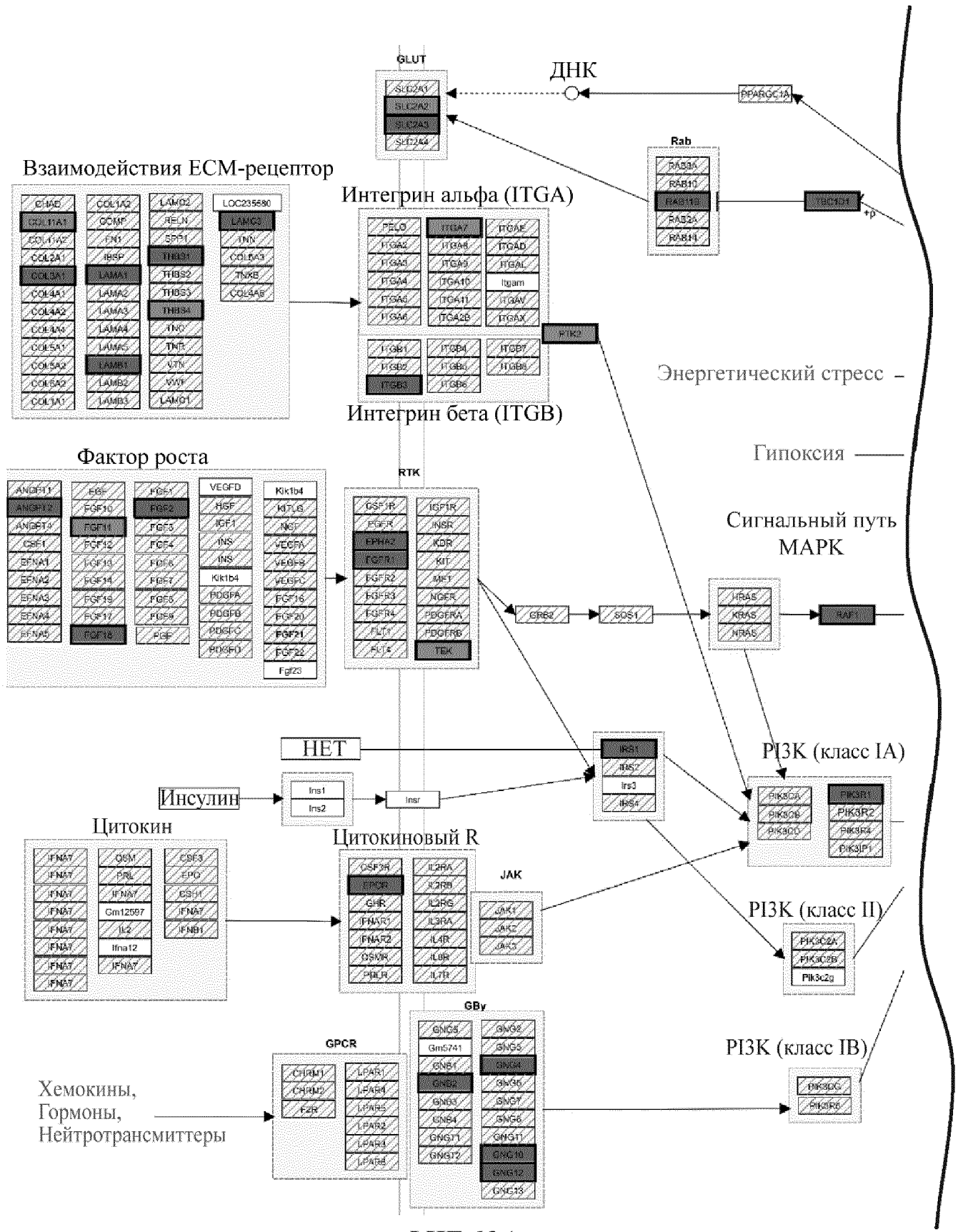
ФИГ. 11


Интернализация, деградация и рециркуляция EGFR
EGFR
EGFR
QSEC1
ERRFI1
PIP2
REPS2
NEDD8
GRB2
SOS1
AP2A1
AP2S1
AP2B1
EPS15
AP2M1
EPS15L1
EPN1
SYNJ1
VAV2
CAV2
CAV1
HGS
STAMBP
STAM
USP8
STAM2
SHC1
SRC
HRAS
CBL
CBLB
CBLC
ABI1
USP6NL
RALBP1
ARF6
ASAP1
PLD1
EPS8
ARHGEF1
SH3KBP1
TNK2
PLSCR1
ATXN2
RAB5A
DNM1
RIN1
ITCH
NEDD4
INPP5D
SH3GL3
SH3GL2
Эдосома/ мультивезикулярные тела/лизосома
PTPN12
JAK1
JAK2
PTK6
CAMK2A
STAT1
STAT3
GRIM19
STAT5B
STAT5A
PIAS3
CY
NU
EGFR
STAT3
STAT5B
STAT5A
PCNA
E2F1
PIAS3
STAT1
COX2
NOS3
TWIST1
MYBL2
AURKA
Метка
Легенда
Лиганд
Белок
мРНК
Рецептор
Ферментный комплекс
Белок-белковое взаимодействие
Белок-белковая диссоциация
Приводит к до конца неизвестному механизму
Положительная регуляция экспрессии генов
Отрицательная регуляция экспрессии генов
Автокатализ
Ацетилирование
Деацетилирование
Фосфорилирование
Дефосфорилирование
Сумоилирование
Десумоилирование
Убиквитинизация
Деубиквитинизация
Метилирование
Деметилирование
Пальмитоилирование
Протеолитическое расщепление
Ингибирование
Транспорт
Белок
Индуцированный катализ
Белок
Индуцированная активация
Молекула
Малая молекула
Транслокация
PM
Плазматическая мембрана
CY
Цитоплазма
EC
Внеклеточный
EN
Эндосома
ER
Эндоплазматический ретикулум
GO
Аппарат Гольджи
MT
Митохондрия
NU
Ядро

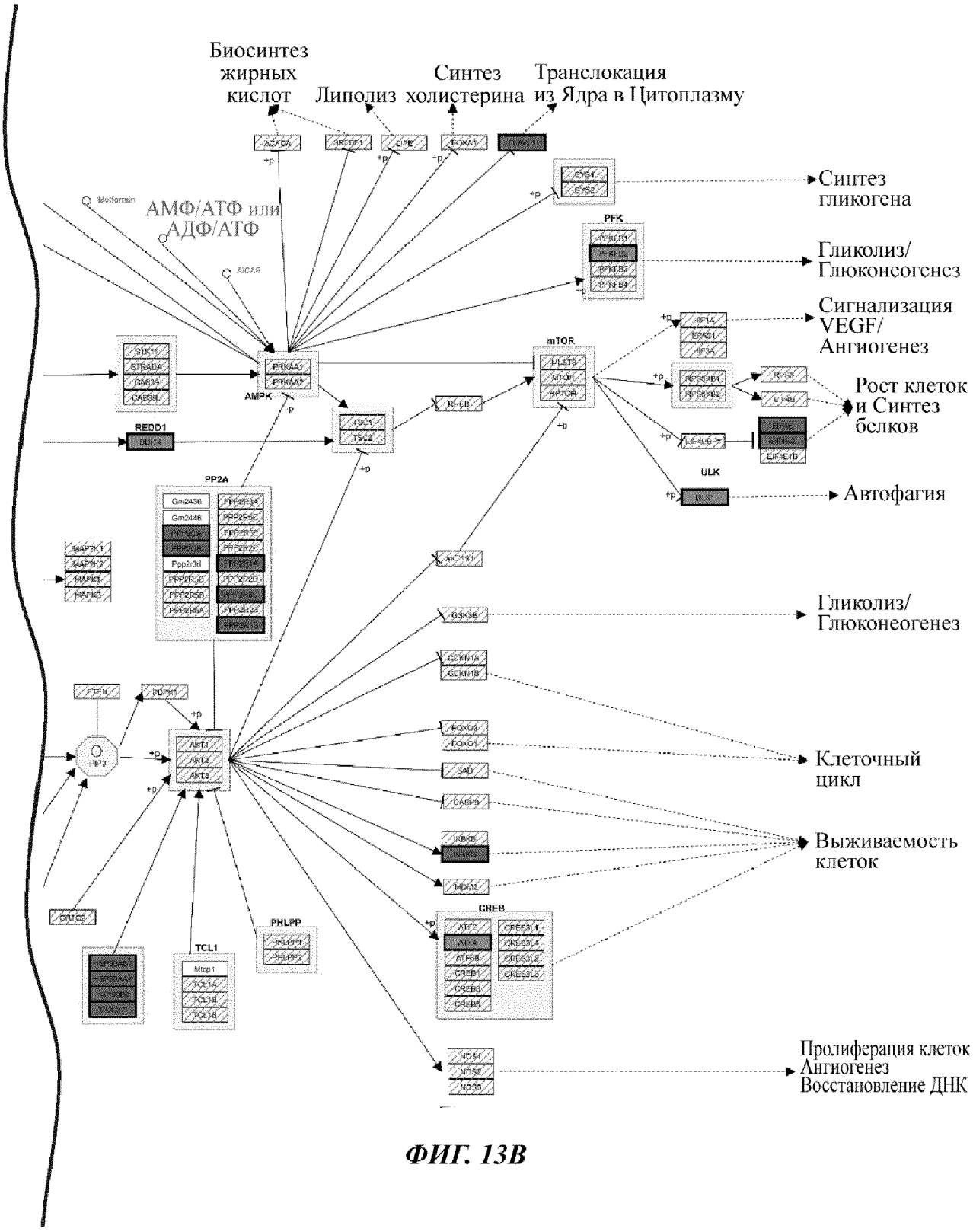
ФИГ. 12А


EGF
EGF
EGFR
EGFR
ERBB2
SPRY2
CBL
CBLB
CBLC
INPPL1
PTPN11
GRB2
SHC1
GRB10
PTK2
PLSCR1
CSK
NCK1
NCK2
DOK2
GAB1
GAB2
SRC
SRC
NCOA3
VAV1
VAV3
VAV2
MAP4K1
CRK
CRKL
ABL1
BCAR1
RASA1
PAK1
SOS1
SOS2
STXBP1
STMN1
PXN
PLCG1
PTK2B
PIK3R1
PIK3R2
PIK3C2B
SH2D2A
KRAS
PLCE1
EPS8
PLD2
PLD1
HRAS
RALGDS
RALA
RAP1A
PIP2
IP3
DAG
Ca2+ Release
MAP3K3
MAP3K2
BRAF
RALBP1
RAC1
CDC42
PIP3
PTEN
PDPK1
IQGAP1
RICTOR
MAP2K5
RAF1
RALB
MAP3K1
MAP3K4
ROCK1
LabeCa2+
AKT1
PRKCA
PRKCI
PRKC2
PRKCB
PEBP1
GJA1
MAPK14
LIMK2
MAPK7
MAP2K1
MAP2K2
PTPRR
PTPN5
PRKCD
MAPK8
MAPK9
CFL1
FOXO4
MTOR
FOXO1
RPS6KA1
RPS6KA2
RPS6KA5
RPS6KA3
MAPK1
MAPK3
SP1
Регуляция полимеризации актина
RPS6KB1
EIF4EBP1
NFKB – путь
CY
NU
MAP2K1
MAP2K2
MAPK7
SP1
MAPK1
MAPK3
ELK1
MAPK8
MAPK9
RPS6KA3
JUN
MEF2A
MEF2C
MEF2D
ELK4
CREB1
ATF1
JUND
FOSB
FOS

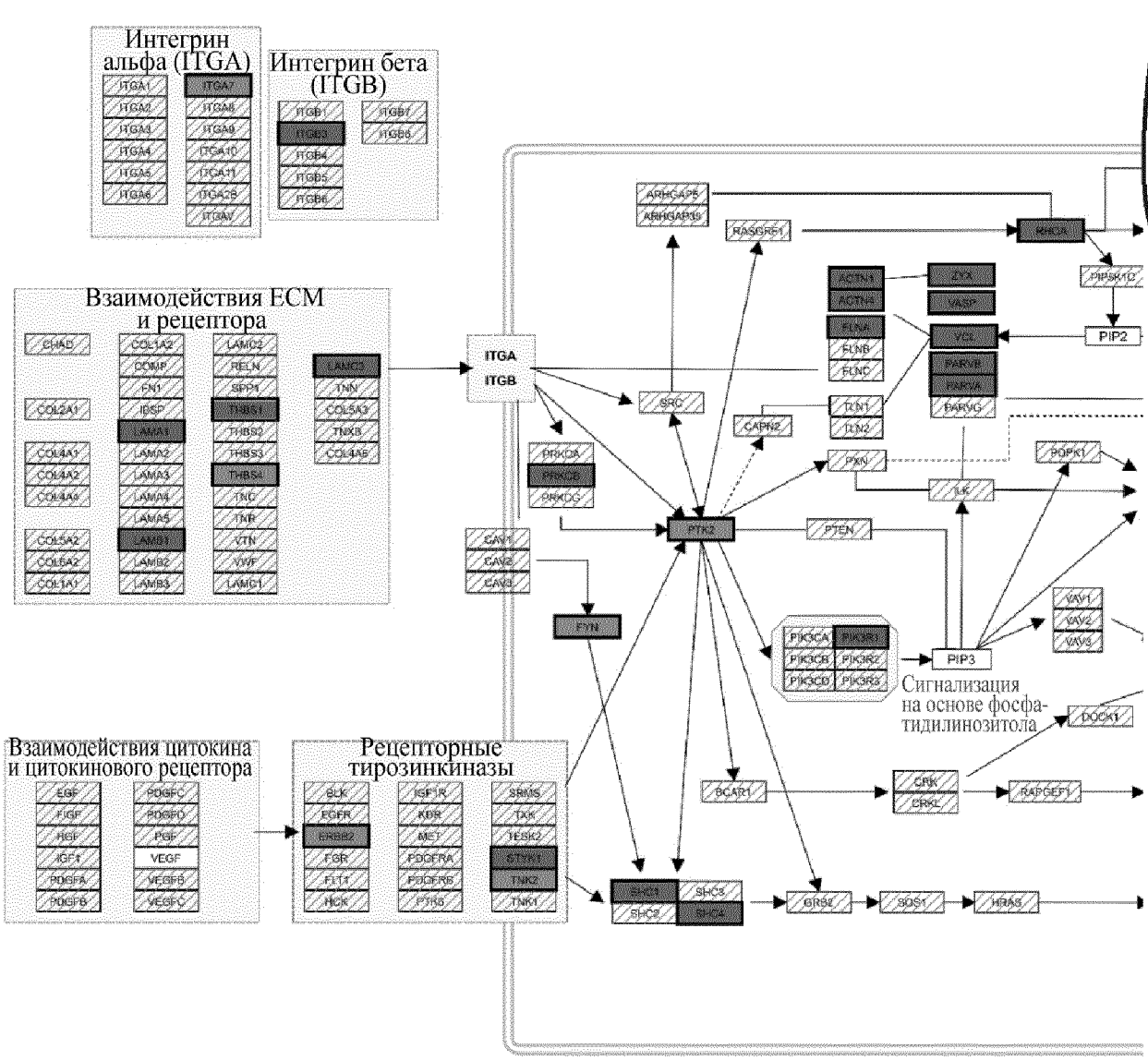
ФИГ. 12В


GLUT
ДНК
PPARGC1A
Rab
Взаимодействия ECM-рецептор
Интегрин альфа (ITGA)
Энергетический стресс
Интегрин бета (ITGB)
Гипоксия
Фактор роста
RTK
Сигнальный путь MAPK
НЕТ
PI3K (класс IA)
Инсулин
Цитокин
Цитокиновый R
JAK
PI3K (класс II)
GBγ
GPCR
PI3K (класс IB)
Хемокины,
Гормоны,
Нейтротрансмиттеры

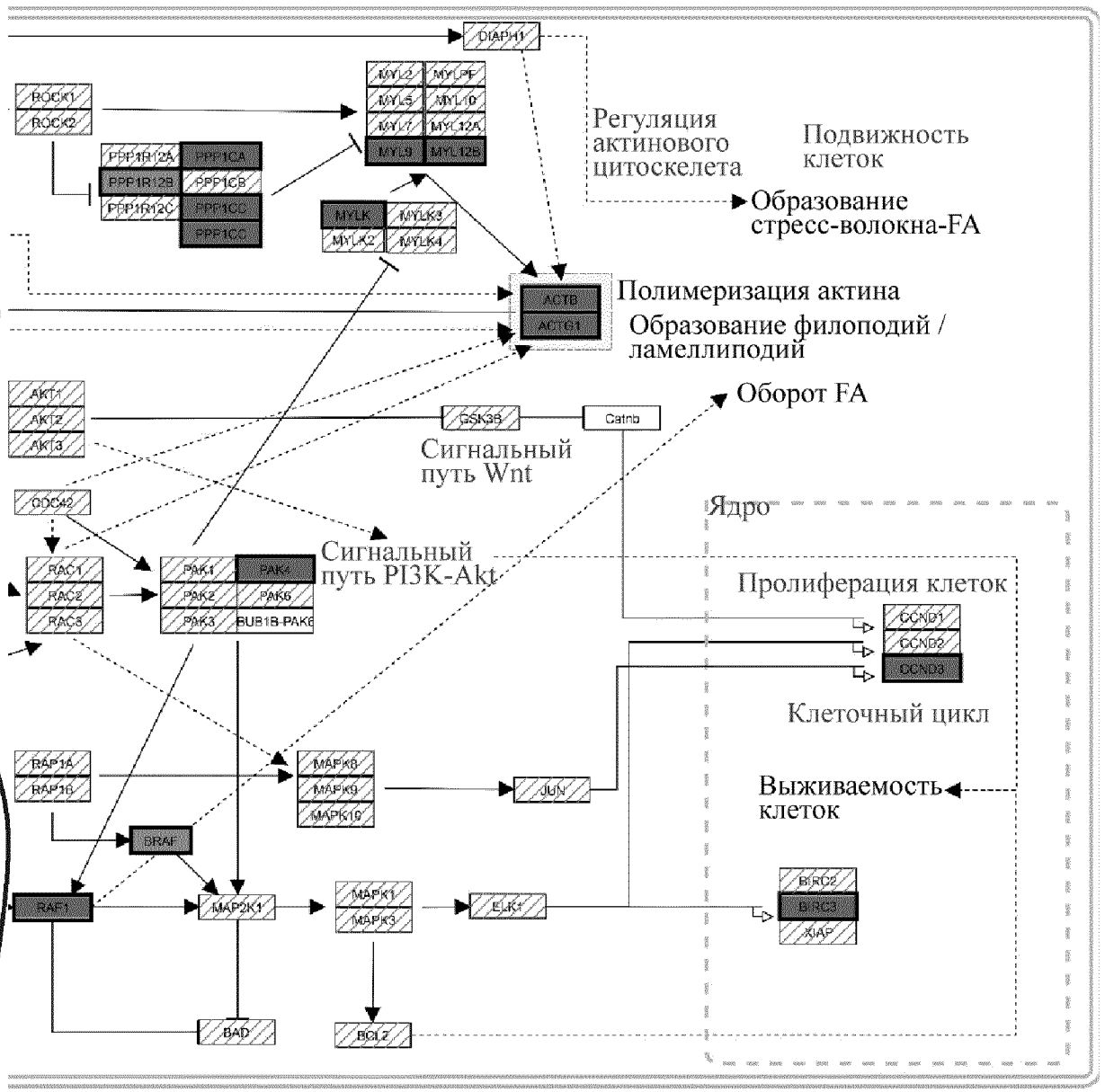
ФИГ. 13А


Биосинтез жирных кислот
Липолиз
Синтез холистерина
Транслокация из Ядра в Цитоплазму
Синтез гликогена
Гликолиз/ Глюконеогенез
Сигнализация VEGF/ Ангиогенез
Рост клеток и Синтез белков
Автофагия
Гликолиз/ Глюконеогенез
Клеточный цикл
Выживаемость клеток
Пролиферация клеток Ангиогенез Восстановление ДНК
Metformin
АМФ/АТФ или АДФ/АТФ
AICAR
AMPK
mTOR
PFK
PP2A
REDD1
ULK
CREB
PHLPP
TCL1

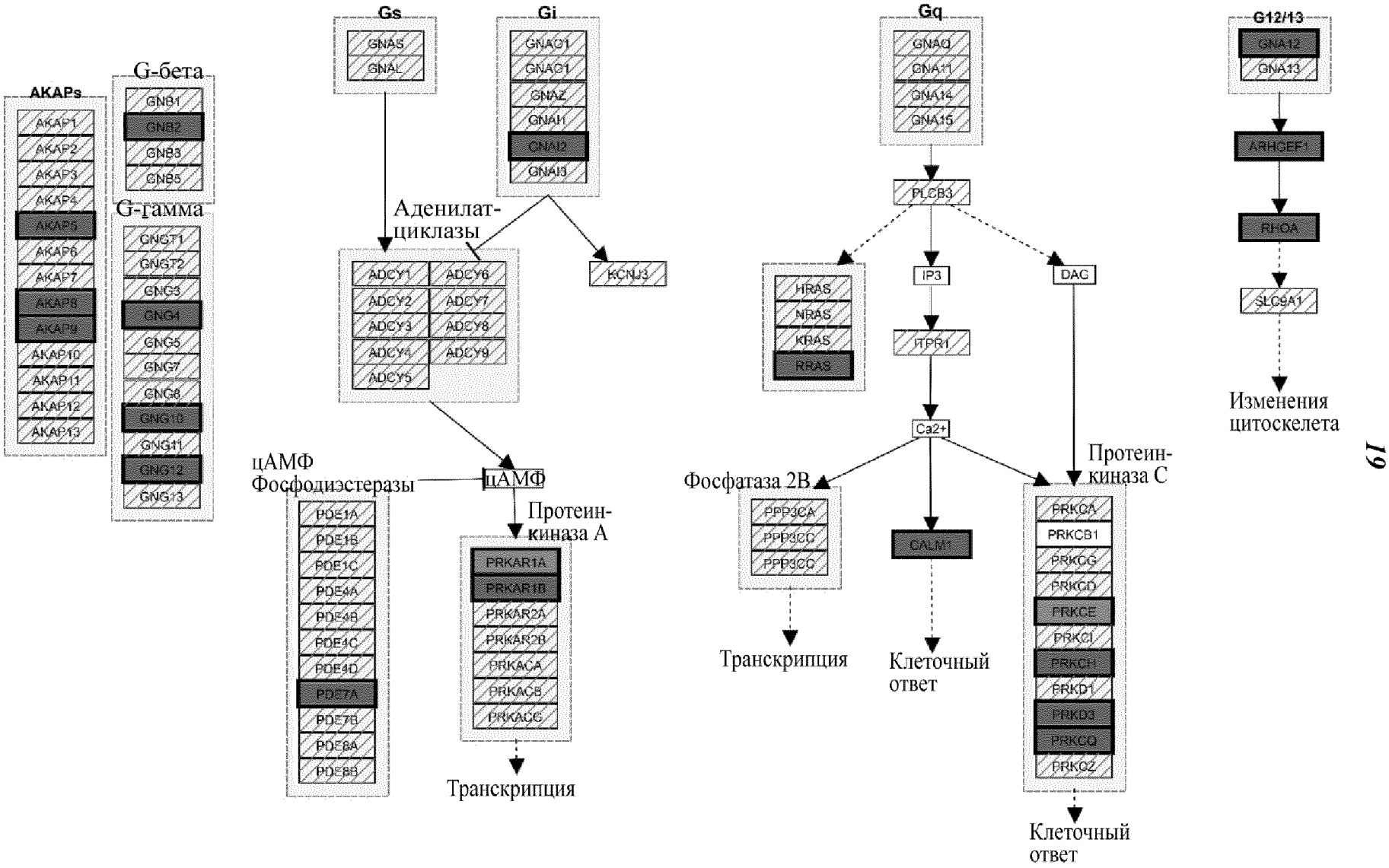
ФИГ. 13В


Интегрин альфа (ITGA)
ITGA1
ITGA2
ITGA3
ITGA4
ITGA5
ITGA6
ITGA7
ITGA8
ITGA9
ITGA10
ITGA11
ITGA2B
ITGAV
Интегрин бета (ITGB)
ITGB1
ITGB3
ITGB4
ITGB5
ITGB6
ITGB7
ITGB8
Взаимодействия ECM и рецептора
CHAD
COL2A1
COL4A1
COL4A2
COL4A4
COL5A2
COL6A2
COL1A1
COL1A2
COMP
FN1
IBSP
LAMA1
LAMA2
LAMA3
LAMA4
LAMA5
LAMB1
LAMB2
LAMB3
LAMC2
RELN
SPP1
THBS1
THBS2
THBS3
THBS4
TNC
TNR
VTN
VWF
LAMC1
LAMC3
TNN
COL5A3
TNXB
COL4A6
ITGA
ITGB
ARHGAP5
ARHGAP39
RASGRF1
RHCA
PIP5K1C
PIP2
ACTN1
ACTN4
FLNA
FLNB
FLNC
ZYX
VASP
VCL
PARVB
PARVA
PARVG
SRC
CAPN2
TLN1
TLN2
PRKCA
PRKCB
PRKCG
PXN
LK
POPK1
PTK2
PTEN
CAV1
CAV2
CAV3
FYN
PIK3CA
PIK3R1
PIK3CB
PIK3R2
PIK3CD
PIK3R3
PIP3
VAV1
VAV2
VAV3
Сигнализация на основе фосфатидилинозитола
DOCK1
BCAR1
CRK
CRKL
RAPGEF1
Взаимодействия цитокина и цитокинового рецептора
EGF
FGF
HGF
IGF1
PDGFA
PDGFB
PDGFC
PDGFD
PGF
VEGF
VEGFB
VEGFC
Рецепторные тирозинкиназы
BLK
EGFR
ERBB2
FGR
FLT1
HCK
IGF1R
KDR
MET
PDGFRA
PDGFRB
PTK6
SRMS
TXK
TESK2
STYK1
TNK2
TNK1
SHC1
SHC2
SHC3
SHC4
GRB2
SOS1
HRAS

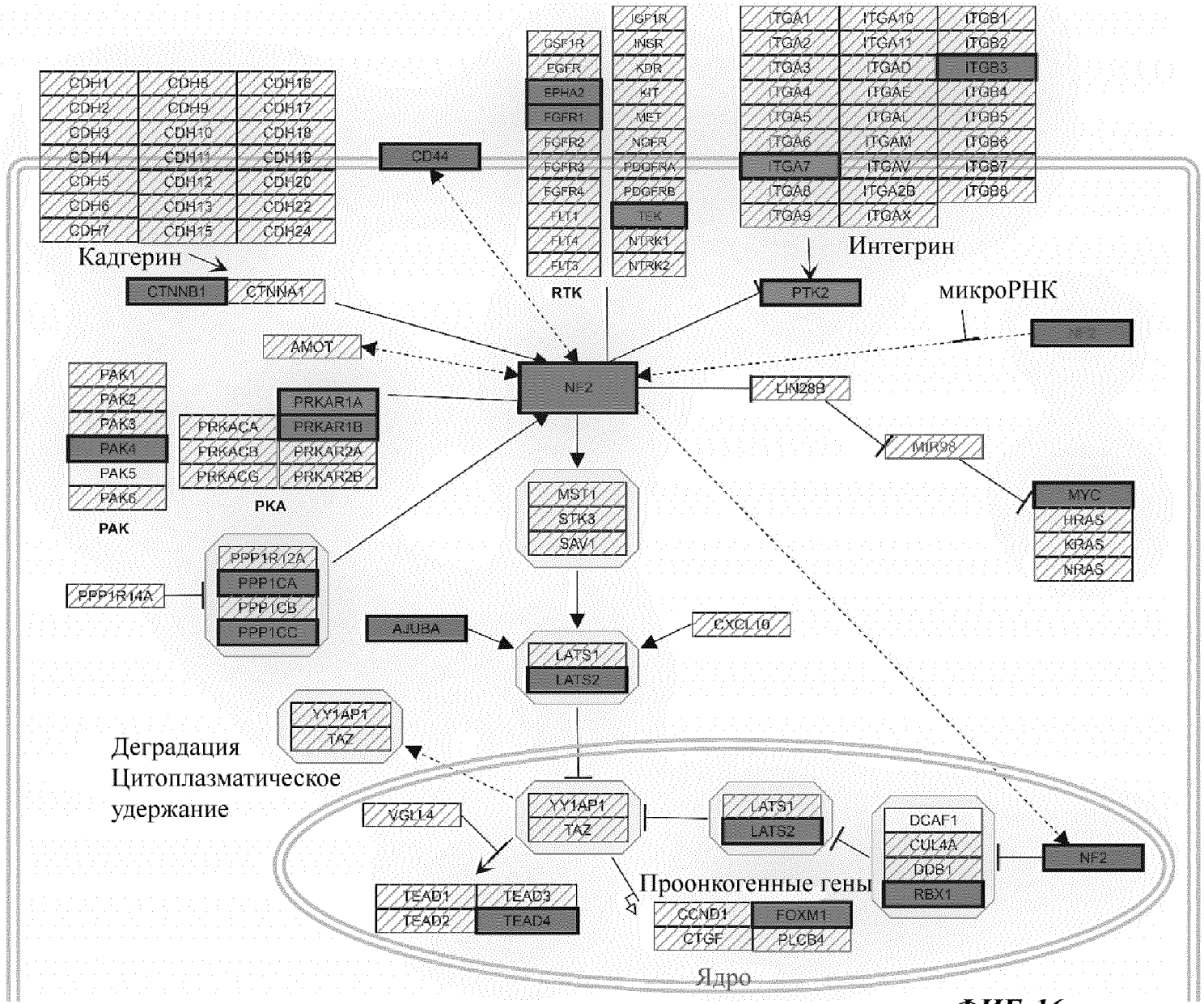
ФИГ. 14А


DIAPH1
ROCK1
ROCK2
MYL2
MYL5
MYL7
MYL9
MYL12A
MYL12B
PPP1R12A
PPP1R12B
PPP1R12C
PPP1CA
PPP1CB
PPP1CC
PPP1CC
MYLK
MYLK2
MYLK3
MYLK4
Регуляция актинового цитоскелета
Подвижность клеток
Образование стресс-волокна-FA
ACTB
ACTG1
Полимеризация актина
Образование филоподий / ламеллиподий
AKT1
AKT2
AKT3
GSK3B
Catnb
Оборот FA
Сигнальный путь Wnt
Ядро
CDC42
RAC1
RAC2
RAC3
PAK1
PAK2
PAK3
PAK4
PAK6
BUB1B-PAK6
Сигнальный путь PI3K-Akt
Пролиферация клеток
CCND1
CCND2
CCND3
Клеточный цикл
RAP1A
RAP1B
MAPK8
MAPK9
MAPK10
JUN
Выживаемость клеток
BRAF
RAF1
MAP2K1
MAPK1
MAPK3
ELK1
BIRC2
BIRC3
XIAP
BAD
BCL2

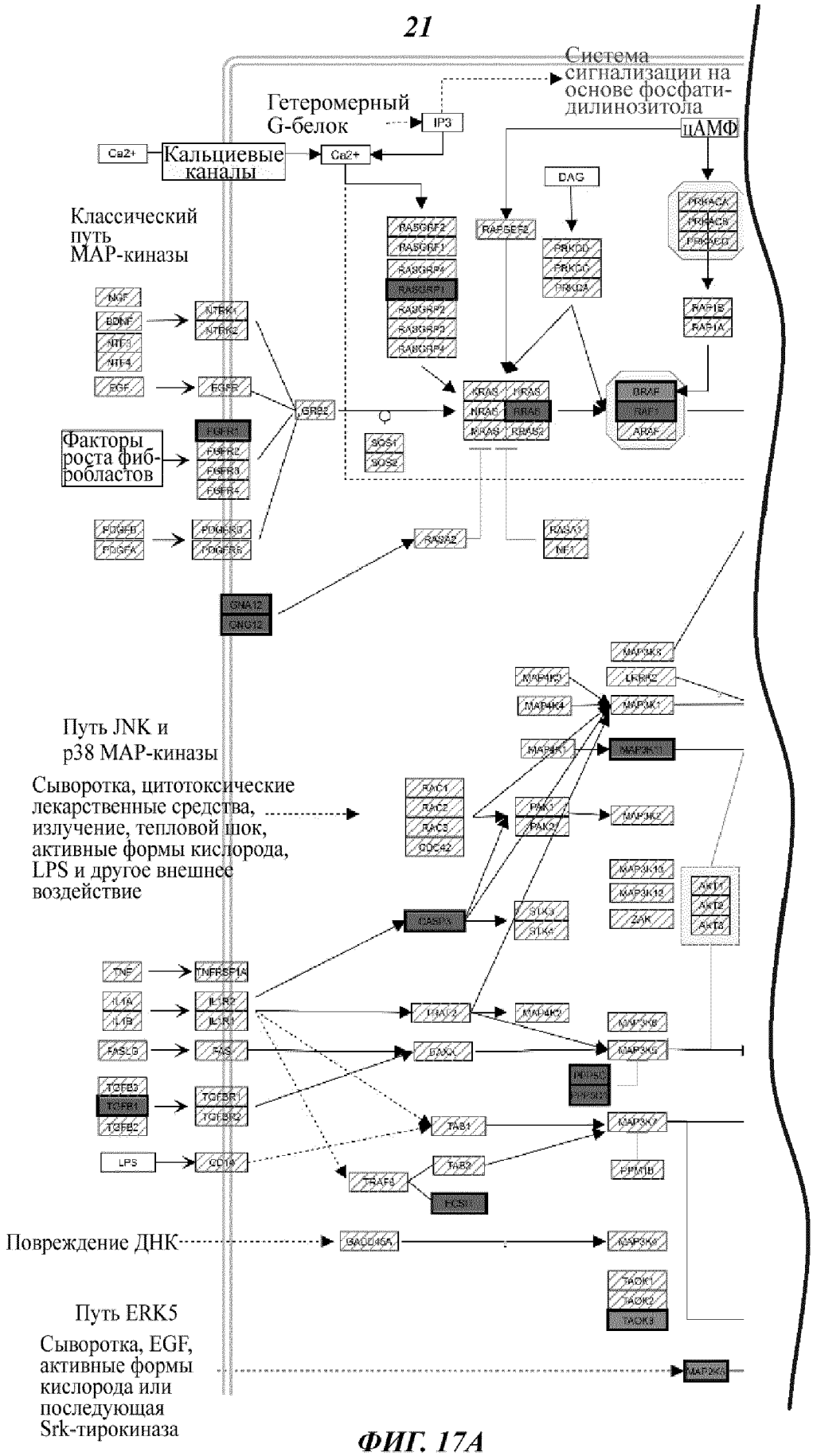
ФИГ. 14B


AKAPs
AKAP1
AKAP2
AKAP3
AKAP4
AKAP5
AKAP6
AKAP7
AKAP8
AKAP9
AKAP10
AKAP11
AKAP12
AKAP13
G-бета
GNB1
GNB2
GNB3
GNB5
G-гамма
GNGT1
GNGT2
GNG3
GNG4
GNG5
GNG7
GNG8
GNG10
GNG11
GNG12
GNG13
Gs
GNAS
GNAL
Gi
GNAO1
GNAO1
GNAZ
GNAI1
GNAI2
GNAI3
Аденилат-циклазы
ADCY1
ADCY2
ADCY3
ADCY4
ADCY5
ADCY6
ADCY7
ADCY8
ADCY9
KCNJ3
цАМФ
Фосфодиэстеразы
цАМФ
PDE1A
PDE1B
PDE1C
PDE4A
PDE4B
PDE4C
PDE4D
PDE7A
PDE7B
PDE8A
PDE8B
Протеин-киназа А
PRKAR1A
PRKAR1B
PRKAR2A
PRKAR2B
PRKACA
PRKACB
PRKACG
Транскрипция
Gq
GNAQ
GNA11
GNA14
GNA15
PLCB3
HRAS
NRAS
KRAS
RRAS
IP3
ITPR1
DAG
Ca2+
Фосфатаза 2B
PPP3CA
PPP3CC
PPP3CC
Транскрипция
CALM1
Клеточный ответ
Протеин-киназа С
PRKCA
PRKCB1
PRKCG
PRKCD
PRKCE
PRKCI
PRKCH
PRKD1
PRKD3
PRKCQ
PRKCZ
Клеточный ответ
G12/13
GNA12
GNA13
ARHGEF1
RHOA
SLC9A1
Изменения цитоскелета

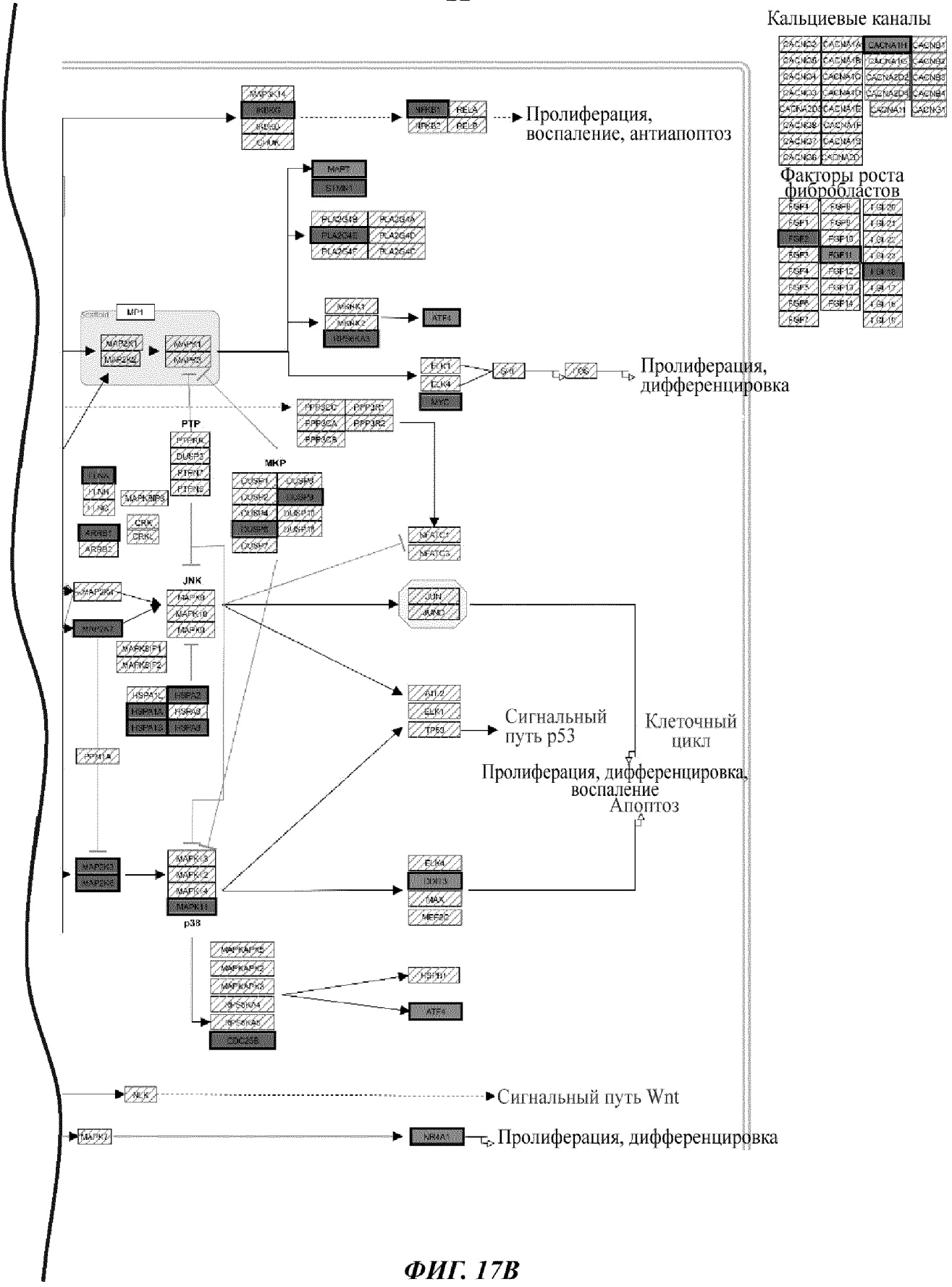
ФИГ. 15


CDH1
CDH2
CDH3
CDH4
CDH5
CDH6
CDH7
CDH8
CDH9
CDH10
CDH11
CDH12
CDH13
CDH15
CDH16
CDH17
CDH18
CDH19
CDH20
CDH22
CDH24
Кадгерин
CD44
CSF1R
EGFR
EPHA2
FGFR1
FGFR2
FGFR3
FGFR4
FLT1
FLT4
FLT3
IGF1R
INSR
KDR
KIT
MET
NGFR
PDGFRA
PDGFRB
TEK
NTRK1
NTRK2
RTK
ITGA1
ITGA2
ITGA3
ITGA4
ITGA5
ITGA6
ITGA7
ITGA8
ITGA9
ITGA10
ITGA11
ITGAD
ITGAE
ITGAL
ITGAM
ITGAV
ITGA2B
ITGAX
ITGB1
ITGB2
ITGB3
ITGB4
ITGB5
ITGB6
ITGB7
ITGB8
Интегрин
CTNNB1
CTNNA1
PTK2
микроРНК
AMOT
NF2
LIN28B
MIR98
MYC
HRAS
KRAS
NRAS
PAK1
PAK2
PAK3
PAK4
PAK5
PAK6
PAK
PRKACA
PRKACB
PRKACG
PRKAR1A
PRKAR1B
PRKAR2A
PRKAR2B
PKA
MST1
STK3
SAV1
PPP1R12A
PPP1CA
PPP1CB
PPP1CC
PPP1R14A
AJUBA
CXCL10
LATS1
LATS2
YY1AP1
TAZ
Деградация
Цитоплазматическое
удержание
VGLL4
TEAD1
TEAD2
TEAD3
TEAD4
Проонкогенные гены
CCND1
CTGF
FOXM1
PLCB4
DCAF1
CUL4A
DDB1
RBX1
Ядро

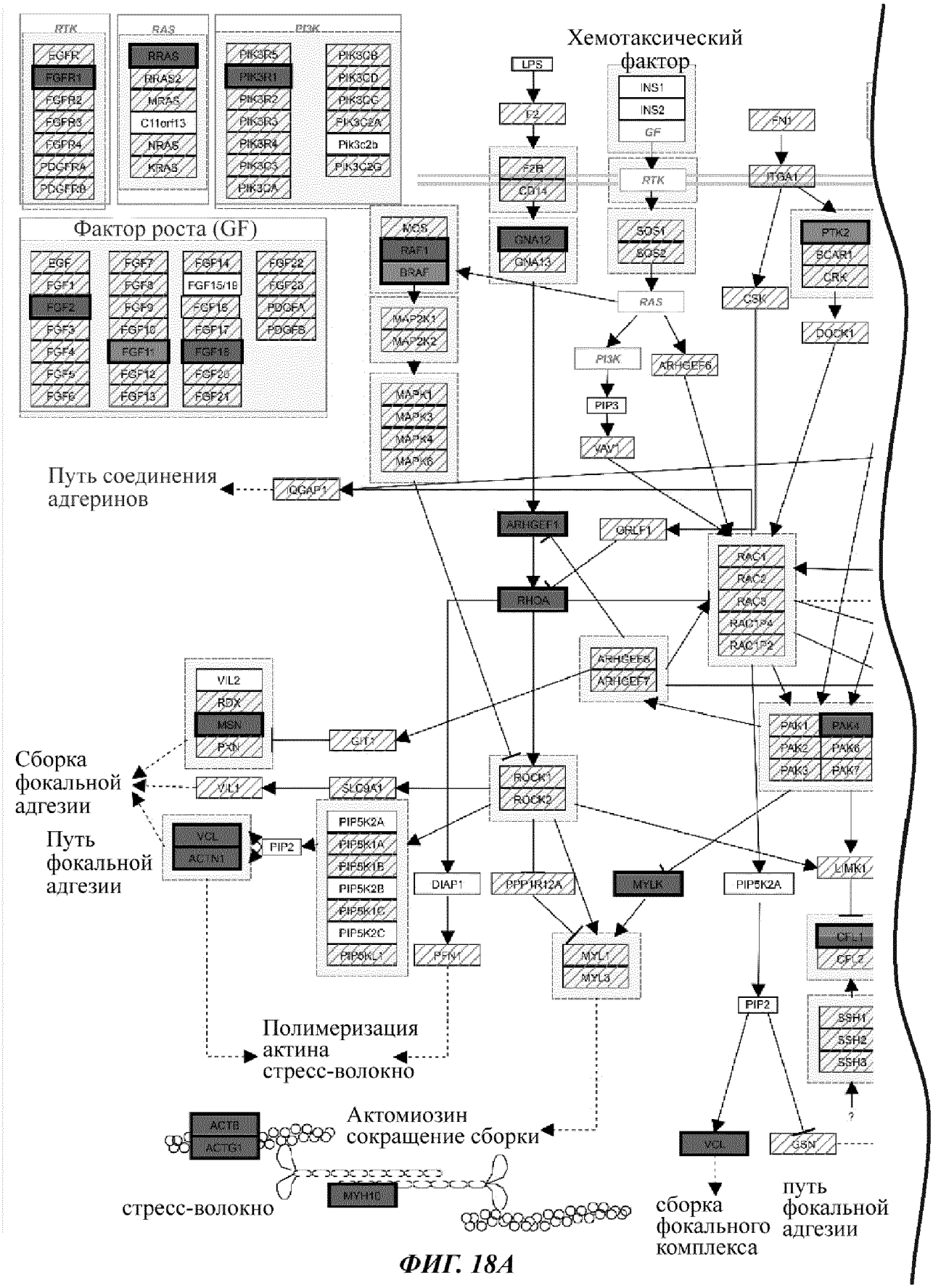
ФИГ. 16


Система сигнализации на основе фосфати-дилинозитола
Гетеромерный G-белок
IP3
цАМФ
Ca2+
Кальциевые каналы
Ca2+
DAG
Классический путь MAP-киназы
Факторы роста фиб-робластов
Путь JNK и p38 MAP-киназы
Сыворотка, цитотоксические лекарственные средства, излучение, тепловой шок, активные формы кислорода, LPS и другое внешнее воздействие
Повреждение ДНК
Путь ERK5
Сыворотка, EGF, активные формы кислорода или последующая Srk-тирокиназа

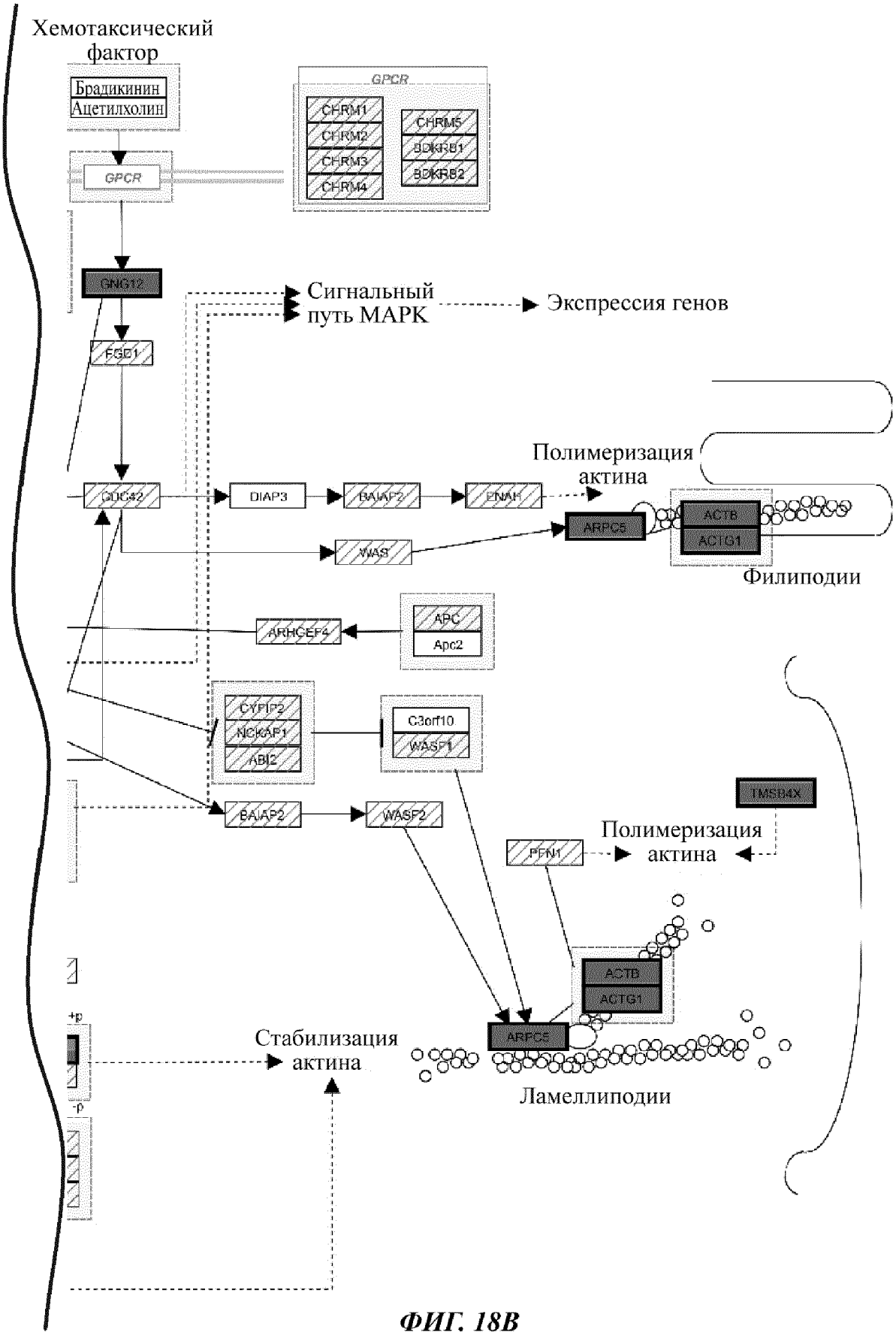
ФИГ. 17А


Кальциевые каналы
Факторы роста фибробластов
Пролиферация, воспаление, антиапоптоз
Пролиферация, дифференцировка
PTP
MKP
JNK
p38
Сигнальный путь p53
Клеточный цикл
Пролиферация, дифференцировка, воспаление
Апоптоз
Сигнальный путь Wnt
Пролиферация, дифференцировка

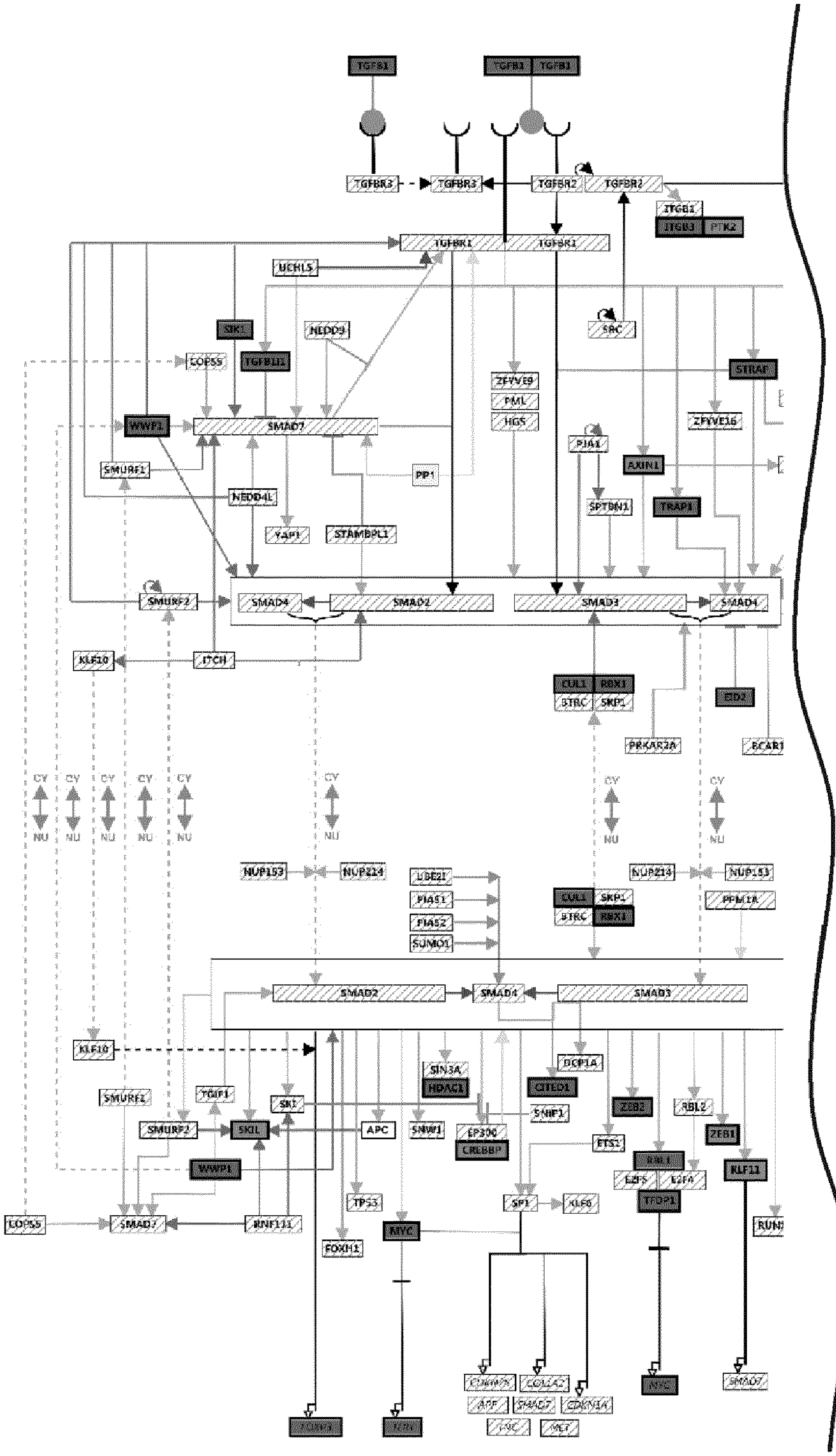
ФИГ. 17В


RTK
RAS
PI3K
EGFR
FGFR1
FGFR2
FGFR3
FGFR4
PDGFRA
PDGFRB
RRAS
NRAS2
MRAS
C11orf13
NRAS
KRAS
PIK3R5
PIK3R1
PIK3R2
PIK3R3
PIK3R4
PIK3CS
PIK3CA
PIK3CB
PIK3CD
PIK3CG
PIK3C2A
Pik3c2b
PIK3C2G
Фактор роста (GF)
EGF
FGF1
FGF2
FGF3
FGF4
FGF5
FGF6
FGF7
FGF8
FGF9
FGF10
FGF11
FGF12
FGF13
FGF14
FGF15/19
FGF16
FGF17
FGF18
FGF20
FGF21
FGF22
FGF23
PDGFA
PDGFB
Хемотаксический фактор
LPS
F2
F2R
CD14
GNA12
GNA13
INS1
INS2
GF
RTK
SOS1
SOS2
RAS
FN1
ITGA1
PTK2
BCAR1
CRK
CSK
DOCK1
MOS
RAF1
BRAF
MAP2K1
MAP2K2
MAPK1
MAPK3
MAPK4
MAPK6
PI3K
ARHGEF6
PIP3
VAV1
Путь соединения адгеринов
IQGAP1
ARHGEF1
GRLF1
RAC1
RAC2
RAC3
RAC1P6
RAC1P2
RHOA
ARHGEF6
ARHGEF7
VIL2
RDX
MSN
PXN
GIT1
PAK1
PAK4
PAK2
PAK6
PAK3
PAK7
Сборка фокальной адгезии
VIL1
SLC9A1
ROCK1
ROCK2
Путь фокальной адгезии
VCL
ACTN1
PIP2
PIP5K2A
PIP5K1A
PIP5K1B
PIP5K2B
PIP5K1C
PIP5K2C
PIP5KL1
DIAP1
PPP1R12A
MYLK
PIP5K2A
LIMK1
PFN1
MYL1
MYL3
CFL1
CFL2
PIP2
SSH1
SSH2
SSH3
Полимеризация актина стресс-волокно
ACTB
ACTG1
Актомиозин сокращение сборки
MYH10
стресс-волокно
VCL
GSN
сборка фокального комплекса
путь фокальной адгезии

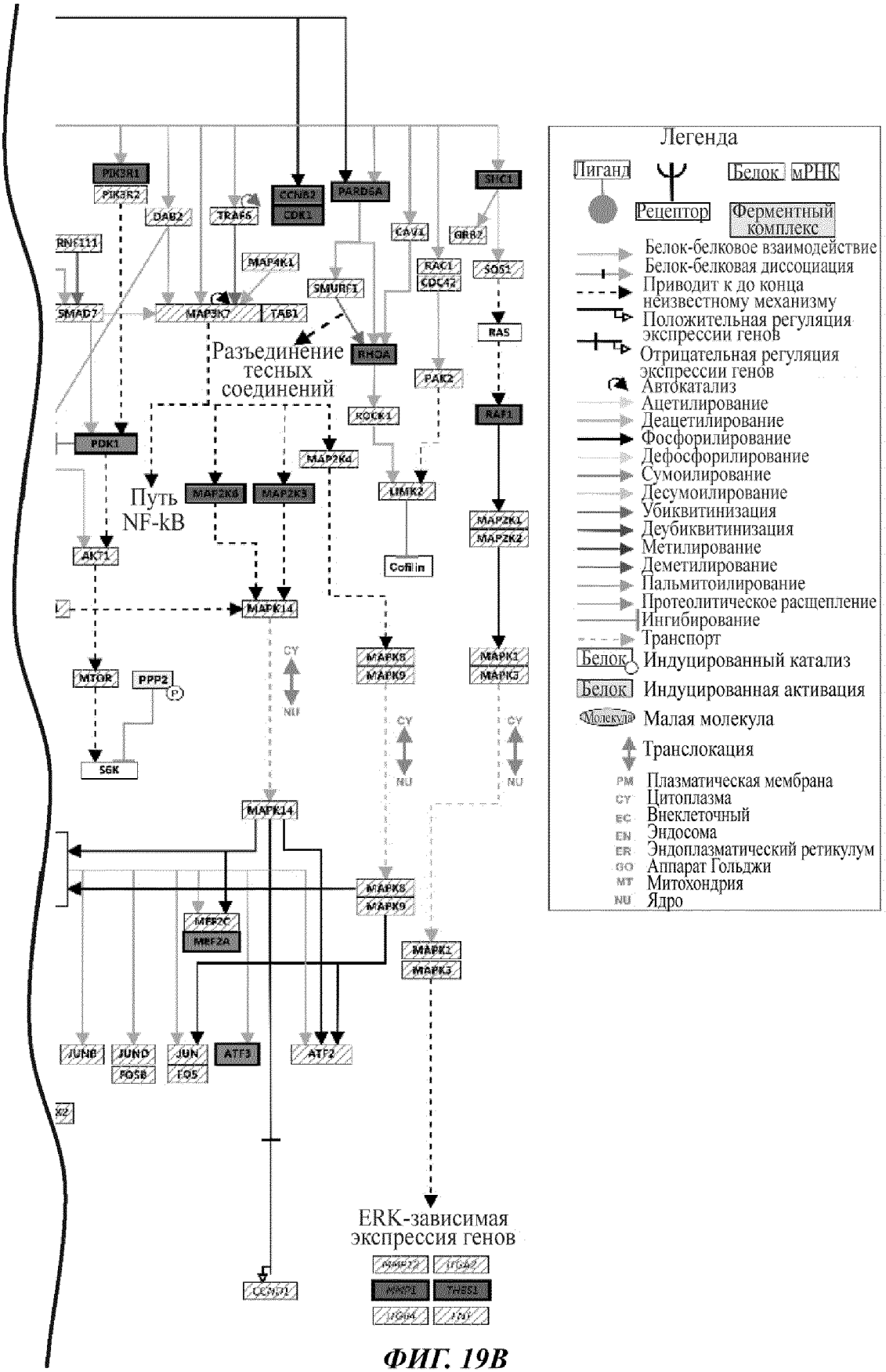
ФИГ. 18А


Хемотаксический фактор
Брадикинин
Ацетилхолин
GPCR
GPCR
CHRM1
CHRM2
CHRM3
CHRM4
CHRM5
BDKRB1
BDKRB2
GNG12
FGD1
Сигнальный путь MAPK
Экспрессия генов
Полимеризация актина
CDC42
DIAP3
BAIAP2
ENAH
ARPC5
ACTB
ACTG1
WAS
Филиподии
ARHGEF4
APC
Apc2
CYFIP2
NCKAP1
ABI2
C3orf10
WASF1
BAIAP2
WASF2
TMSB4X
Полимеризация актина
PFN1
ACTB
ACTG1
ARPC5
+p
-p
Стабилизация актина
Ламеллиподии

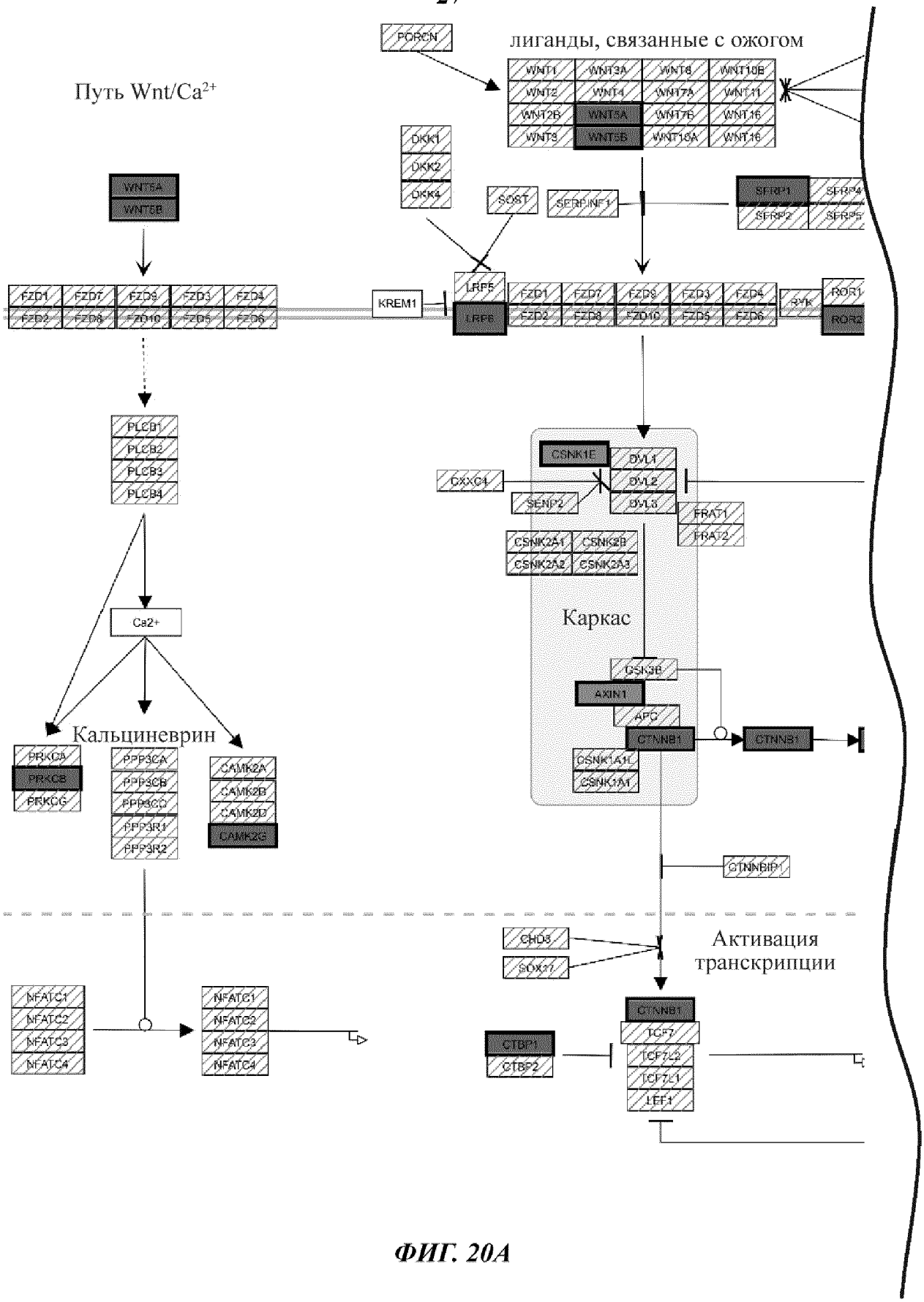
ФИГ. 18B


TGFB1
TGFB1
TGFB1
TGFBR3
TGFBR3
TGFBR2
TGFBR2
ITGB1
ITGB3
PTK2
TGFBR1
TGFBR1
UCHL5
SIK1
NEDD9
SRC
COPS5
TGFB1I1
STRAP
ZFYVE9
PML
HGS
ZFYVE16
WWP1
SMAD7
PJA1
SMURF1
PP1
AXIN1
NEDD4L
SPTBN1
TRAP1
YAP1
STAMBPL1
SMURF2
SMAD4
SMAD2
SMAD3
SMAD4
KLF10
ITCH
CUL1
RBX1
BTRC
SKP1
EID2
PRKAR2A
BCAR1
CY
NU
NUP153
NUP214
UBE2I
PIAS1
PIAS2
SUMO1
CUL1
SKP1
BTRC
RBX1
NUP214
NUP153
PPM1A
SMAD2
SMAD4
SMAD3
KLF10
SIN3A
HDAC1
DCP1A
CITED1
SMURF1
TGIF1
SKI
ZEB2
RBL2
SNIP1
ZEB1
SMURF2
SKIL
APC
SNW1
EP300
CREBBP
ETS1
WWP1
RBL1
E2F5
E2F4
KLF11
TP53
SP1
KLF6
TFDP1
COPS5
SMAD7
RNF111
MYC
FOXH1
SMAD7
MYC

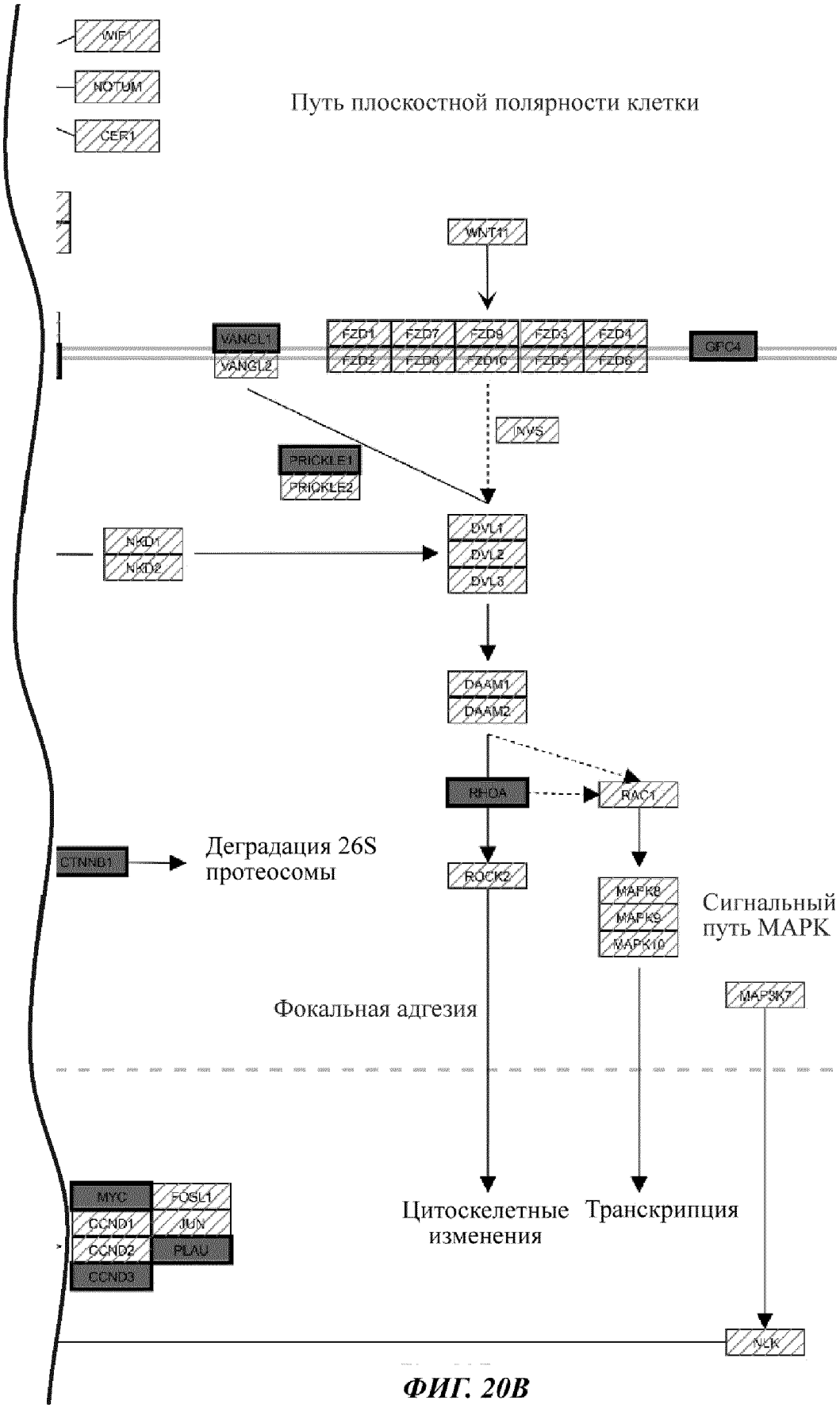
ФИГ. 19А


Легенда
Лиганд
Белок
мРНК
Рецептор
Ферментный комплекс
Белок-белковое взаимодействие
Белок-белковая диссоциация
Приводит к до конца неизвестному механизму
Положительная регуляция экспрессии генов
Отрицательная регуляция экспрессии генов
Автокатализ
Ацетилирование
Деацетилирование
Фосфорилирование
Дефосфорилирование
Сумоилирование
Десумоилирование
Убиквитинизация
Деубиквитинизация
Метилирование
Деметилирование
Пальмитоилирование
Протеолитическое расщепление
Ингибирование
Транспорт
Индуцированный катализ
Индуцированная активация
Малая молекула
Транслокация
PM Плазматическая мембрана
CY Цитоплазма
EC Внеклеточный
EN Эндосома
ER Эндоплазматический ретикулум
GO Аппарат Гольджи
MT Митохондрия
NU Ядро
Разъединение тесных соединений
Путь NF-kB
ERK-зависимая экспрессия генов
PIK3R1
PIK3R2
DAB2
TRAF6
CCNB2
CDK1
PARD6A
STIC1
CAV1
GRB2
RNF111
MAP4K1
RAC1
CDC42
SOS1
SMAD7
MAP3K7
TAB1
SMURF1
RAS
RHOA
PAK2
ROCK1
RAF1
PDK1
MAP2K4
LIMK2
MAP2K1
MAP2K2
MAP2K6
MAP2K3
Cofilin
AKT1
MAPK14
MAPK8
MAPK9
MAPK1
MAPK3
MTOR
PPP2
SGK
MEF2C
MEF2A
JUNB
JUND
FOSB
JUN
FOS
ATF3
ATF2
CCND1

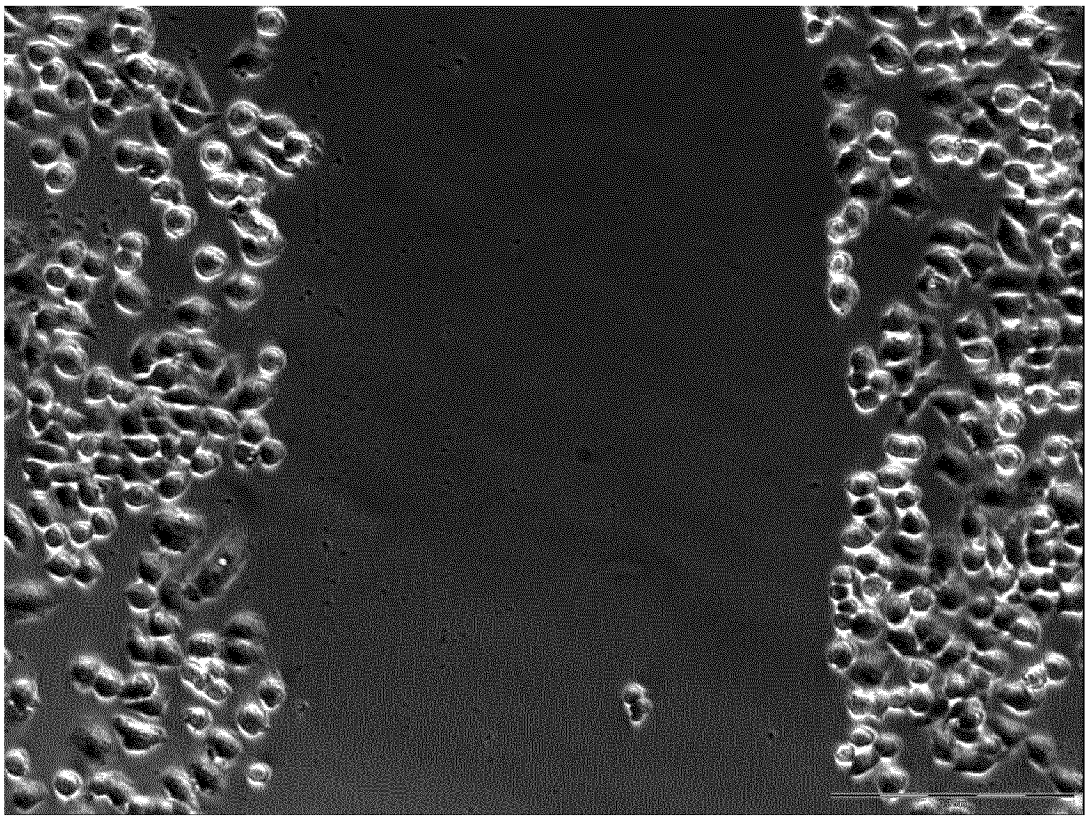
ФИГ. 19В


Путь Wnt/Ca2+
лиганды, связанные с ожогом
PORCN
WNT1
WNT3A
WNT8
WNT10B
WNT2
WNT4
WNT7A
WNT11
WNT2B
WNT5A
WNT7B
WNT16
WNT9
WNT5B
WNT10A
WNT16
DKK1
DKK2
DKK4
SOST
SERPINF1
SFRP1
SFRP4
SFRP2
SFRP5
WNT5A
WNT5B
FZD1
FZD7
FZD9
FZD3
FZD4
FZD2
FZD8
FZD10
FZD5
FZD6
KREM1
LRP5
LRP6
RYK
ROR1
ROR2
PLCB1
PLCB2
PLCB3
PLCB4
CSNK1E
DVL1
DVL2
DVL3
CXXC4
SENP2
FRAT1
FRAT2
CSNK2A1
CSNK2B
CSNK2A2
CSNK2A3
Каркас
Ca2+
GSK3B
AXIN1
APC
CTNNB1
CSNK1A1L
CSNK1A1
Кальциневрин
PRKCA
PRKCB
PRKCG
PPP3CA
PPP3CB
PPP3CC
PPP3R1
PPP3R2
CAMK2A
CAMK2B
CAMK2D
CAMK2G
CTNNBIP1
CHD8
SOX17
Активация транскрипции
NFATC1
NFATC2
NFATC3
NFATC4
CTBP1
CTBP2
TCF7
TCF7L2
TCF7L1
LEF1

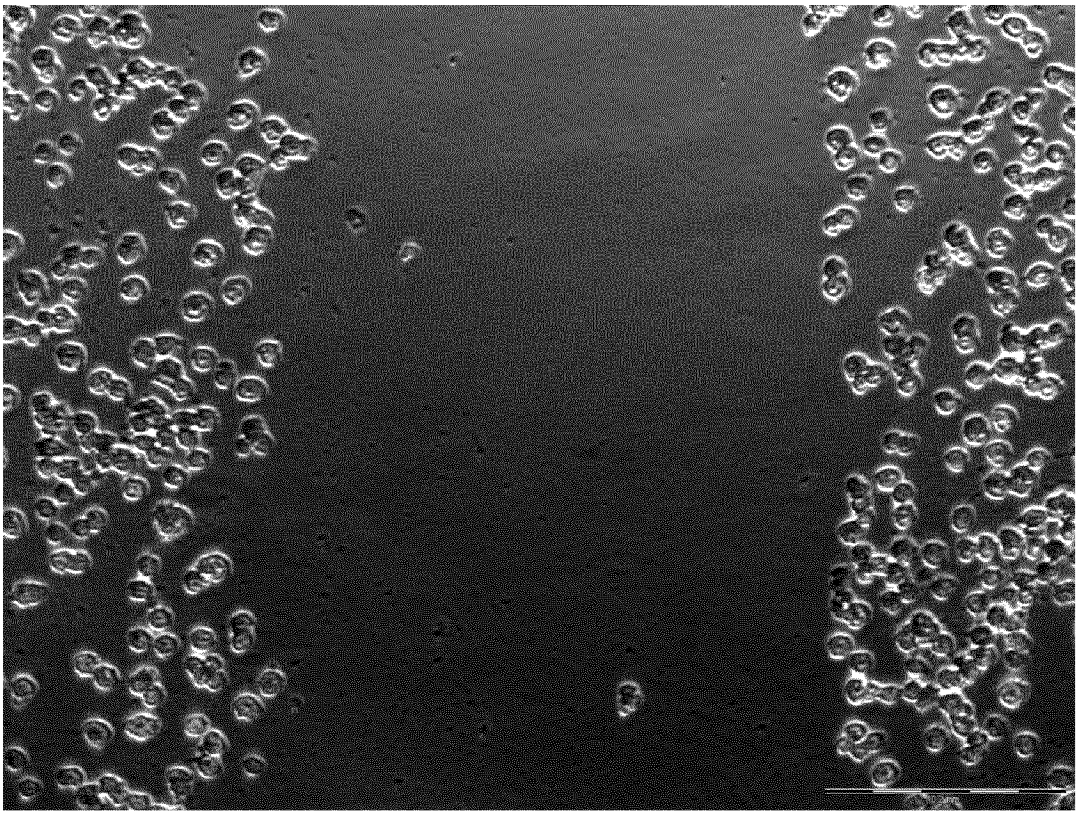
ФИГ. 20А


Путь плоскостной полярности клетки
WIF1
NOTUM
CER1
WNT11
VANGL1
VANGL2
FZD1
FZD7
FZD9
FZD3
FZD4
FZD2
FZD8
FZD10
FZD5
FZD6
GPC4
NVS
PRICKLE1
PRICKLE2
NKD1
NKD2
DVL1
DVL2
DVL3
DAAM1
DAAM2
RHOA
RAC1
CTNNB1
Деградация 26S протеосомы
ROCK2
MAPK8
MAPK9
MAPK10
Сигнальный путь MAPK
MAP3K7
Фокальная адгезия
MYC
FOSL1
CCND1
JUN
CCND2
PLAU
CCND3
Цитоскелетные изменения
Транскрипция
NLK

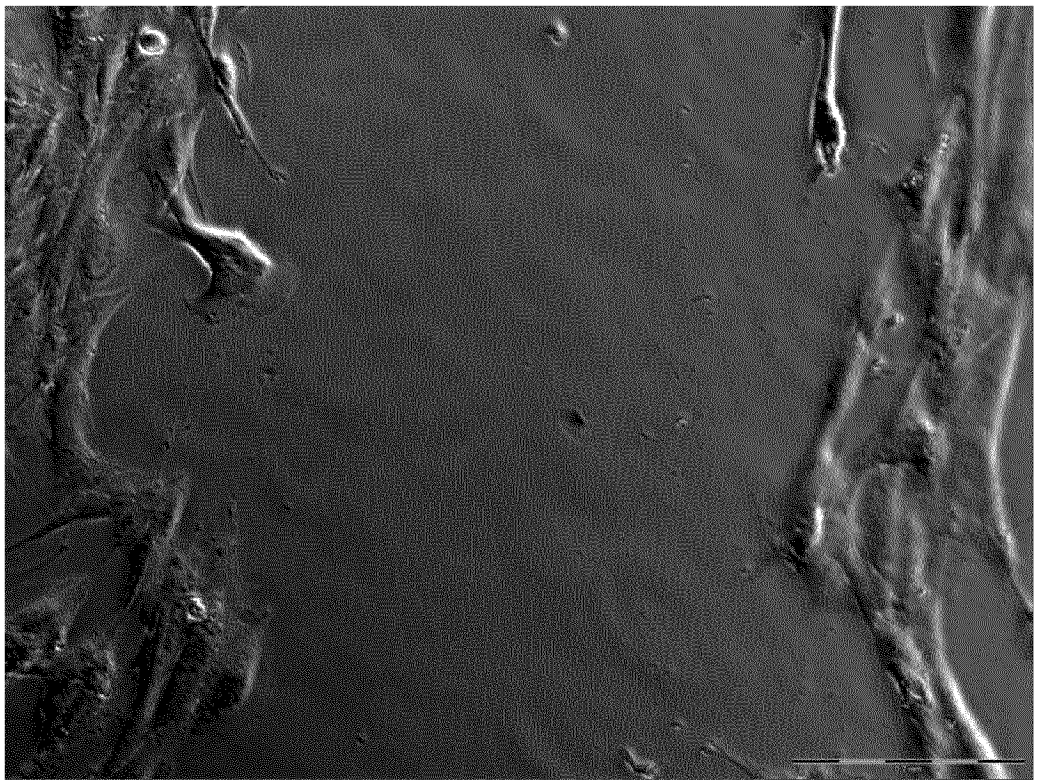
ФИГ. 20В



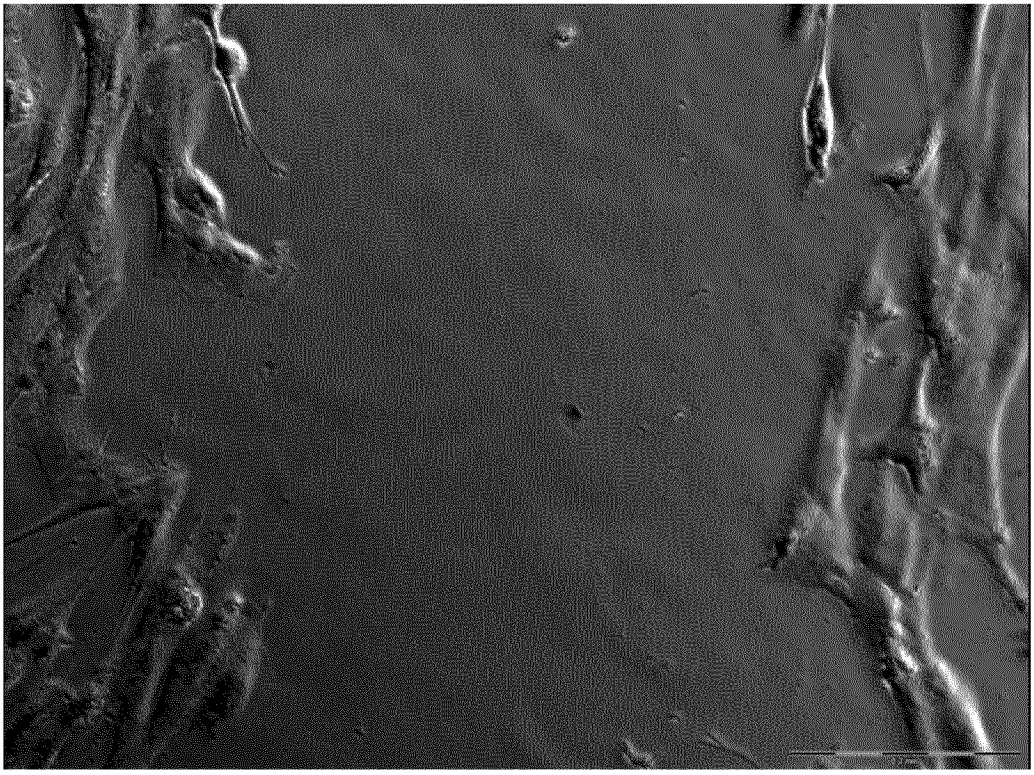
ФИГ. 21A



ФИГ. 21B

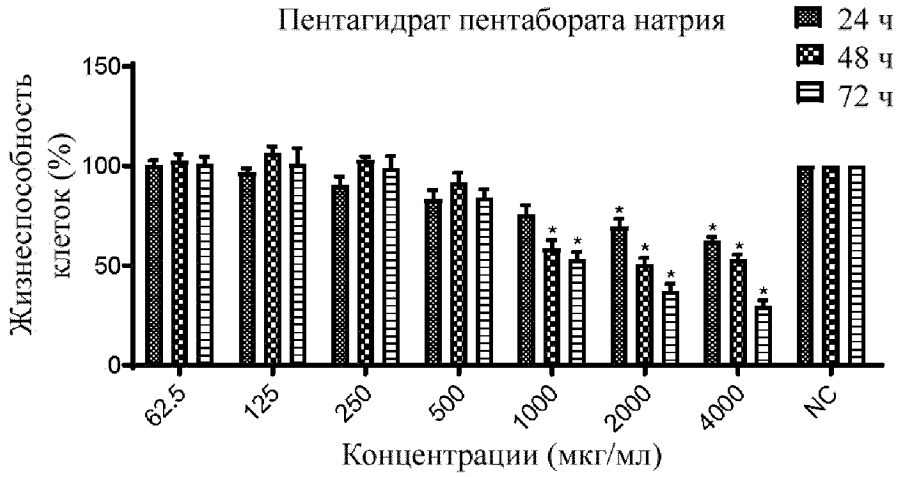


ФИГ. 22A

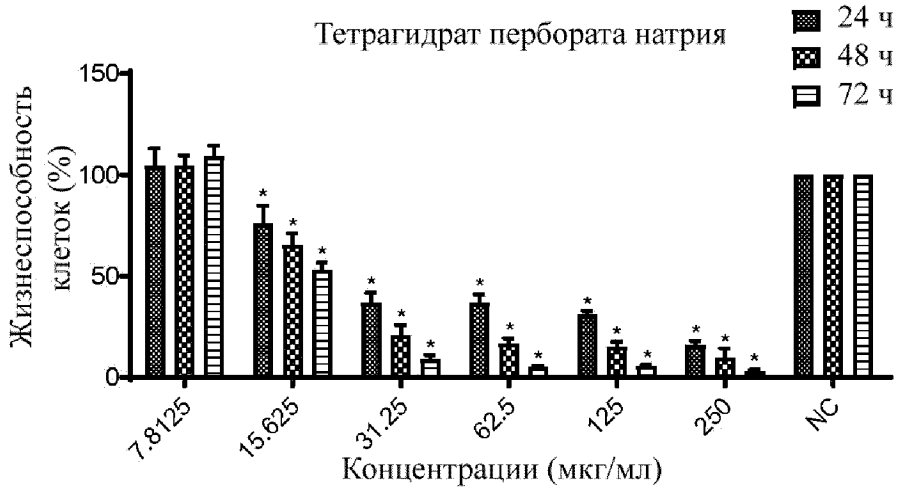


ФИГ. 22B

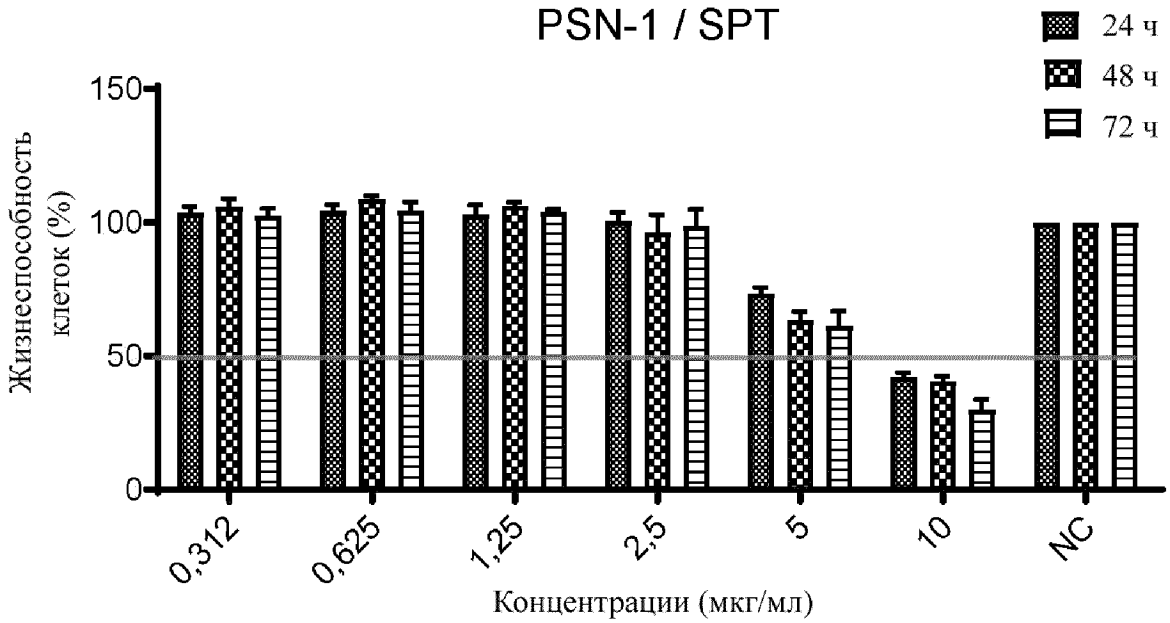
ФИГ. 23A



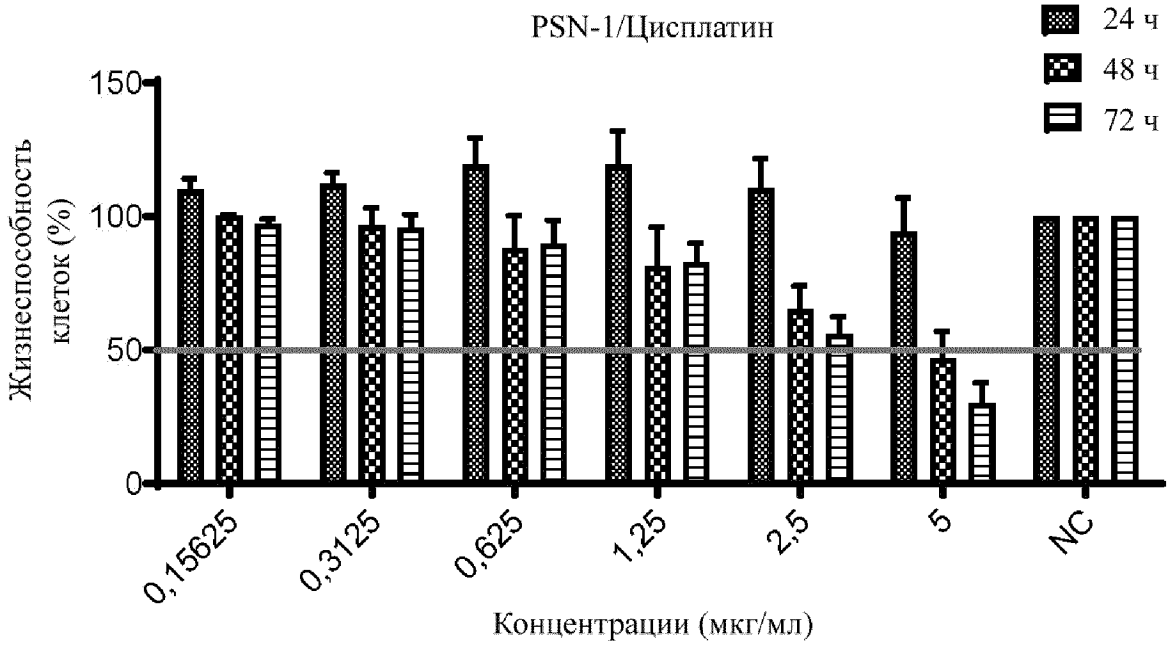
ФИГ. 23B



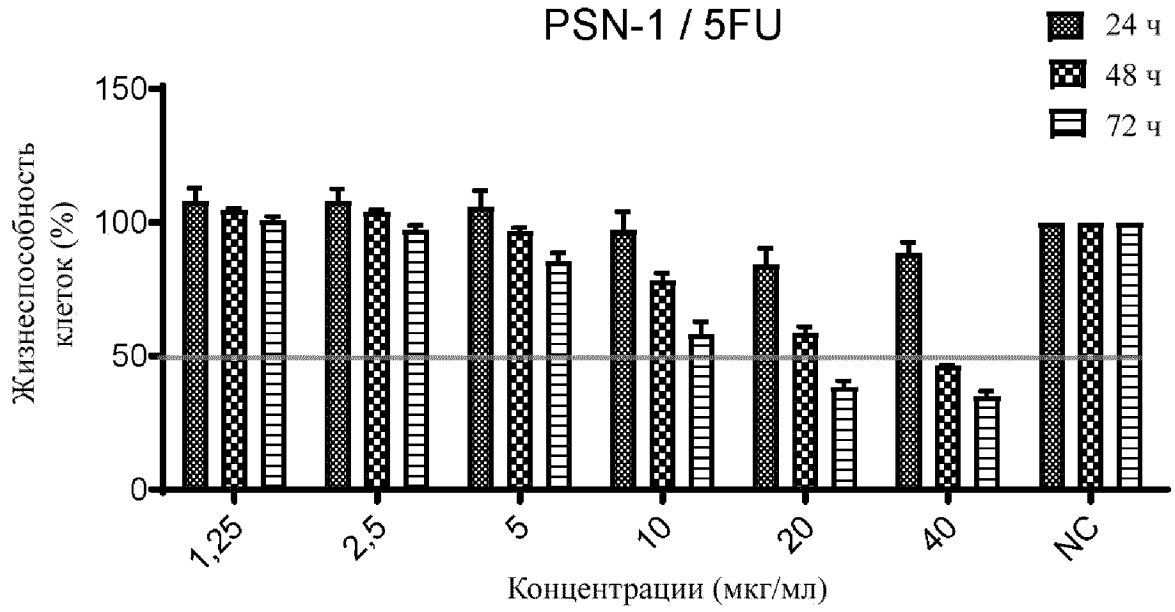
ФИГ. 23C


PSN-1 / SPT
24 ч
48 ч
72 ч
Жизнеспособность клеток (%)
150
100
50
0
0,312
0,625
1,25
2,5
5
10
NC
Концентрации (мкг/мл)

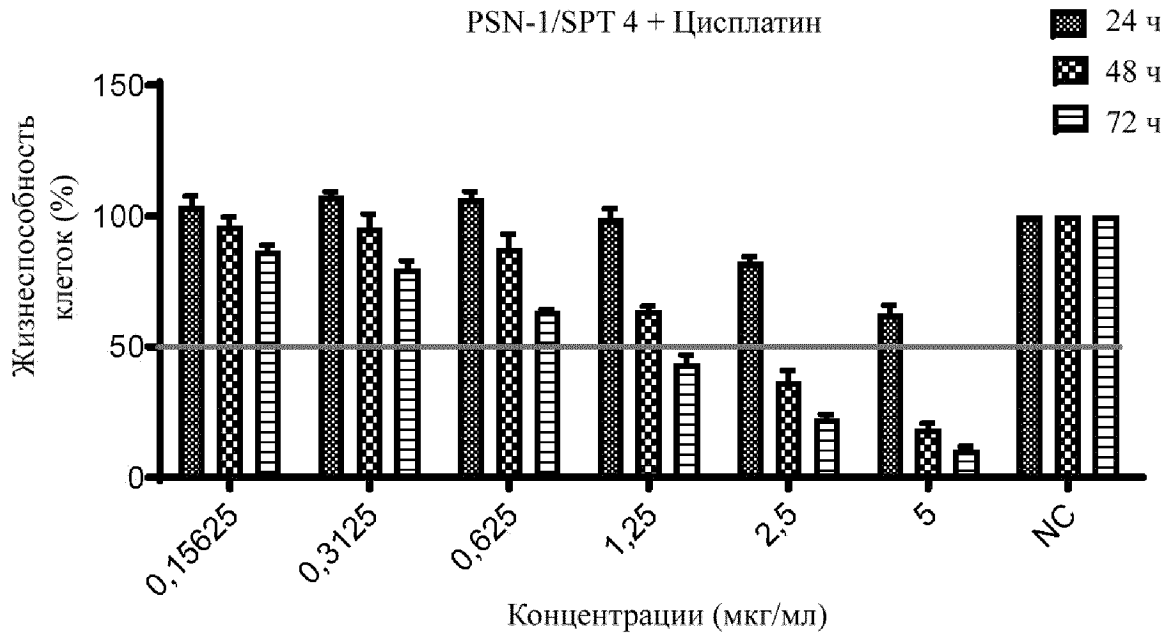
ФИГ. 24


PSN-1/Цисплатин
24 ч
48 ч
72 ч
Жизнеспособность клеток (%)
150
100
50
0
0,15625
0,3125
0,625
1,25
2,5
5
NC
Концентрации (мкг/мл)

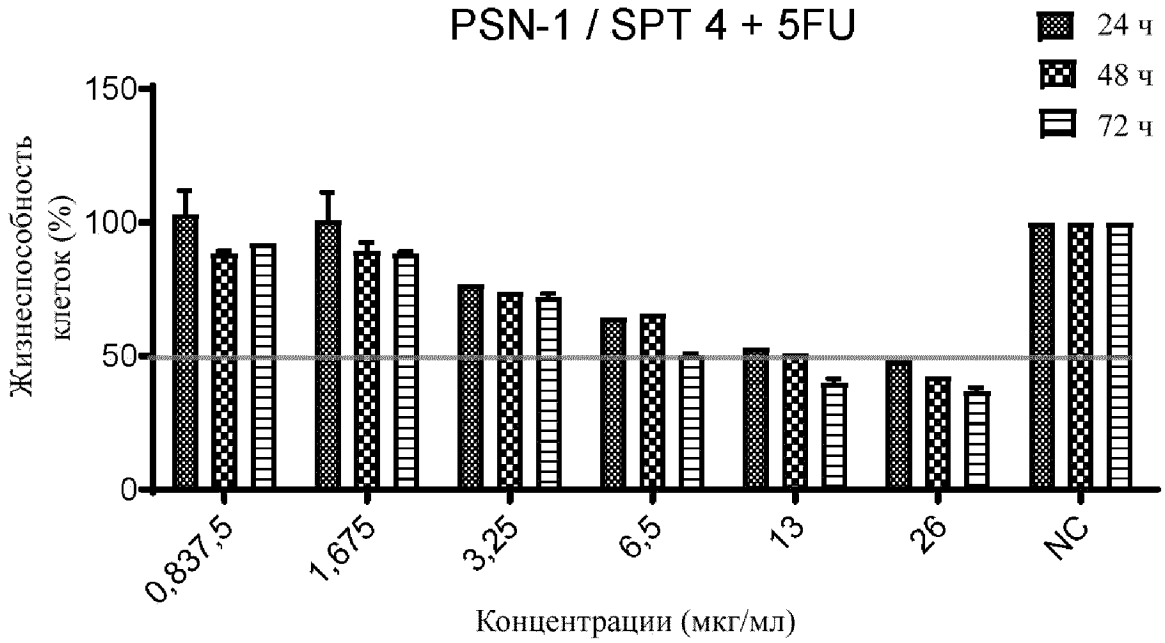
ФИГ. 25


PSN-1 / 5FU
24 ч
48 ч
72 ч
Жизнеспособность клеток (%)
150
100
50
0
1,25
2,5
5
10
20
40
NC
Концентрации (мкг/мл)

ФИГ. 26


PSN-1/SPT 4 + Цисплатин
24 ч
48 ч
72 ч
Жизнеспособность клеток (%)
150
100
50
0
0,15625
0,3125
0,625
1,25
2,5
5
NC
Концентрации (мкг/мл)

ФИГ. 27


PSN-1 / SPT 4 + 5FU
24 ч
48 ч
72 ч
Жизнеспособность клеток (%)
150
100
50
0
0,837,5
1,675
3,25
6,5
13
26
NC
Концентрации (мкг/мл)

ФИГ. 28