

**Пептидные фрагменты Hsp70, как потенциальное средство в
комбинированной противоопухолевой терапии**

Научный руководитель – Маргулис Борис Александрович

Сверчинский Дмитрий Вадимович

Аспирант

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: dsverchinsky@gmail.com

Прогресс в молекулярной и клинической онкологии, произошедший в последние годы, во многом связан с развитием методов комбинационной терапии, заключающейся в сочетанном действии нескольких терапевтических средств, различных по механизмам противоопухолевого воздействия. Одним из механизмов комбинированного воздействия является подавление защитных функций опухолевых клеток, приводящее к увеличению эффективности других элементов терапии.

Важную роль в цитопротекторной системе опухолевых клеток играет молекулярный шаперон Hsp70. В нормальных клетках уровень его экспрессии невелик и повышается лишь в ответ на стресс, однако многие опухолевые линии обладают конститутивно высоким уровнем экспрессии этого шаперона, защищающего опухолевую клетку от воздействия факторов стресса, в том числе и противоопухолевой терапии. Таким образом, одним из путей увеличения эффективности противоопухолевой терапии является подавление цитопротекторных и противоапоптотических свойств Hsp70. Однако, многие ингибиторы Hsp70, обладающие противоопухолевой активностью, имеют ярко выраженный цитотоксический эффект.

В нашей работе, направленной на поиск менее токсичных и более безопасных ингибиторов Hsp70, с помощью разработанной нами системы скрининга, были найдены пептиды, подавляющие шаперонные функции Hsp70 и являющиеся частью его аминокислотной последовательности. Для одного из этих пептидов, ICit-2, мы подтвердили способность ингибировать шаперонную и субстрат-связывающую функции Hsp70, а также показали его способность связываться напрямую с данным шапероном, что может обуславливать способность ICit-2 к ингибированию Hsp70. Кроме того, мы определили возможные сайты связывания Hsp70 и ICit-2, а также K_d данного комплекса. В опытах *in vitro* нами было показано, что пептид ICit-2 обладает способностью проникать внутрь опухолевых клеток и усиливать их чувствительность к противоопухолевому цитостатику доксорубину, не оказывая при этом собственного цитотоксического эффекта. Используя модель меланомы мыши B16, мы также показали, что ICit-2 усиливает цитостатическое действие доксорубина *in vivo*, замедляя темп роста опухоли, что подтверждает возможность его применения в комбинированной терапии.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 14-50-00068.