

**Изучение действия новых потенциальных ингибиторов HSP90 на модели
HER2-позитивного рака молочной железы человека**

Научный руководитель – Татарский Виктор Вячеславович

Хамидуллина Альвина Ильвировна

Аспирант

Институт биологии гена РАН, Москва, Россия

E-mail: 94Alvina@gmail.com

Гиперэкспрессия и/или амплификация гена *HER2* играет важную роль в патогенезе и прогрессии агрессивных типов рака молочной железы (РМЖ), служит диагностическим маркером и мишенью для таргетной терапии. Молекулярный шаперон HSP90 отвечает за правильное сворачивание и созревание белков, среди которых есть онкопротеины, принимающие активное участие в канцерогенезе, что делает шаперон перспективной мишенью для разработки противоопухолевых ингибиторов. Онкобелок HER2/неу хорошо известен как клиентский белок HSP90, следовательно, его активность непосредственно может зависеть от ингибирования шаперона [1]. Цель работы: изучить действие возможных ингибиторов HSP90 на клетках РМЖ, в частности на линии HER2-позитивного РМЖ.

Исследуемые соединения были синтезированы ацилированием (*E*)-оксимов 3-арилзамещенных 6,7-дигидробензизоксазол-4(5*H*)-нов различными бензойными и 2- и 3-бензамидо-бензойными кислотами в присутствии карбонилдимидазола и 4-диметиламинопиридина.

Цитотоксическое действие соединений протестировано на нескольких линиях РМЖ. Антипролиферативная активность веществ оценивалась с помощью МТТ-теста, по результатам которого были отобраны лидирующие вещества. Соединение isfp-34 показало исключительную эффективность на HER2-положительной линии РМЖ - HCC1954. Значение IC₅₀ данного соединения составило около 5 мкМ. Методом проточной цитофлуориметрии показано, что при действии isfp-34 наблюдалось значительное увеличение доли гибнущих клеток спустя 48 ч инкубации. С помощью вестерн-блота было показано изменение уровня ряда белков. В частности, в течение 72 ч происходит индукция апоптоза, что выражается в дозозависимом увеличении уровня активной каспазы 9 и в расщеплении PARP. Одновременно с этим значительно снижается экспрессия онкопротеина HER2 и киназы Akt - как нативной, так и фосфорилированной форм. Таким образом, в механизм действия потенциального ингибитора HSP90 вовлечены ключевые участники пролиферативных и апоптотических сигнальных каскадов таких, как HER2, PI3K/Akt и митохондриальный путь апоптоза, его детали будут уточняться в последующих экспериментах.

На данном этапе работа по исследованию действия новых потенциальных ингибиторов HSP90 продолжается. В дальнейшем планируется проверить возможность их совместного использования с известными цитотоксическими агентами для увеличения противоопухолевой эффективности соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 19-54-04001) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (X19PM-013).

Источники и литература

- 1) De Mattos-Arruda L, Cortes J. Breast cancer and HSP90 inhibitors: is there a role beyond the HER2-positive subtype? // *Breast*. 2012 V.21. №4. P. 604-7.