

Богдан Е.В., Султанова А.А.

ТОКСИН *BACILLUS ANTHRACIS* КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ КАНДИДАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Кирильчик Е.Ю.

*Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

Сибирезвенный токсин – это трехкомпонентный белковый токсин *Bacillus anthracis*. Он является одним из двух факторов вирулентности и вызывает заболевание – сибирскую язву. Генетическая основа факторов вирулентности лежит в плазидах рХО1 и рХО2. Защитный фактор (РА), летальный фактор (LF) и отечный фактор (EF) кодируются рХО1, тогда как рХО2 кодирует капсулу, которая предотвращает фагоцитоз.

За последние десятилетия на основе тщательного изучения механизмов действия этих токсинов исследователи выдвинули идею изучения возможности применения летального фактора (LF) в качестве терапевтического средства при лечении онкологических заболеваний.

Показано, что как LF, так и EF требуют связывания с РА для проявления их соответствующей активности. LF является Zn-зависимой протеазой и расщепляет митоген-активируемые протеинкиназы киназы (МАРКК), что приводит к инактивации внутриклеточных сигнальных каскадов. EF, аденилатциклаза, обладает аденилатциклазной активностью, которая повышает уровень клеточного цАМФ, нарушая клеточный гомеостаз.

Важно, что РА связывается с белком морфогенеза капилляров-2 (CMG2) или маркером эндотелия опухоли-8 (TEM8), облегчая проникновение LF и EF в клетки хозяина. Поскольку CMG2 и TEM8 играют роль в ангиогенезе опухоли, это делает их потенциальными мишенями для терапии рака с использованием токсина.

Показано, что рецептор-связывающий компонент токсина, защитный антиген, должен быть расщеплен фуриноподобными протеазами для активации и доставки ферментативных фрагментов летального фактора и фактора отека в цитозоль клеток. Изменение сайта расщепления протеазы позволяет активировать токсин избирательно в ответ на присутствие ассоциированных с опухолью протеаз. С целью увеличения специфичности РА по отношению к опухолевым клеткам и облегчения целевой доставки эффекторных белков, были разработаны межмолекулярные комплементарные варианты РА с присутствием как ММР, так и uРА для активации, поскольку опухолевые клетки часто сверхэкспрессируют uРА (активатор плазминогена урокиназного типа) и ММР (матриксные металлопротеиназы клеточной поверхности).

Последующие исследования были связаны с дополнительной модификацией системы доставки ферментных фрагментов в клетки путем введения убиквитина в качестве цитозольного сайта расщепления в белки слияния летальных факторов.

Целью данного исследования явилось изучение публикаций по селективной (по отношению к опухолям) активации защитного антигена; оценки потенциала РА/LF как системы доставки лекарств в молекулярной медицине; генетическим слияниям LF с пептидами для целей вакцинации; способам перепрограммирования нацеливания РА на рецепторы TEM8 и CMG2.

Результаты показывают, что использование токсина *Bacillus anthracis* является перспективным инструментом в таргетной терапии опухолей и других областях биомедицины.