

Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации (Минобрнауки России)

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИНЦ РАН)**

194064 Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., 4
тел. (812) 297-18-34, факс: (812) 297-35-41,
эл. адрес: cellbio@incras.ru; <http://www.cytspb.rssi.ru/>

ИНН 7802030531, КПП 780201001
УФК по г. Санкт-Петербургу (Отдел № 3, ИНЦ РАН), л/с
20726Ц41010, Северо-Западное ГУ Банка России
р/с 40501810300002000001, БИК 044030001

«УТВЕРЖДАЮ»

ВРИО директора

Федерального государственного бюджетного
учреждения науки

Института цитологии Российской академии
наук,

Доктор биологических наук, член-
корреспондент РАН


« » 2019г.

14.03.2019 № 12310-662-74

На № _____ от _____

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института цитологии Российской академии наук о научно-практической ценности
диссертации Тиловой Лейлы Расуловны «Оценка противоопухолевой активности
новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора на моделях
гемобластозов», представленной на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности 14.01.12 - онкология.

Актуальность темы диссертации.

Диссертационная работа Тиловой Л.Р. посвящена изучению противоопухолевой активности новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора. Изучаемые соединения способны избирательно индуцировать репрессию транскрипции, опосредованную данным рецептором. При этом соединения этого класса не влияют на механизм глюкокортикоид-зависимой трансактивации генов-мишеней рецептора, включающих в себя ряд про-пролиферативных, провоспалительных и антиапоптотических генов. Важно отметить, что повышенная экспрессия данных генов во многом обуславливает развитие нежелательных побочных эффектов глюкокортикоидной терапии. Таким образом, поиск новых соединений класса селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора, обладающих более высоким терапевтическим индексом, является перспективным

направлением разработки химиопрепаратов для терапии злокачественных новообразований кроветворной системы. Ранее было описано соединение данного класса, которое представляет собой синтетический аналог соединения, выделенного из кустарника семейства Амарантовых, Compound A или CpдA. Как было показано на моделях *in vitro* и *in vivo*, данное соединение обладает противовоспалительными свойствами. Также была показана его противоопухолевая активность на моделях лейкозов и лимфом. Одной из особенностей соединения CpдA является его хиральность. Как известно, все хиральные молекулы могут использовать в клинической практике только в виде чистых оптических изомеров. Для этой молекулы оптические изомеры и их биологические свойства ранее описаны не были, поэтому данное исследование является новаторским и актуальным. К недостаткам молекулы CpдA относится ее низкая стабильность в водных растворах, где она распадается до мутагенных производных азиридина. Таким образом, химическая модификация молекулы CpдA, с целью получения более стабильных аналогов, также является весьма актуальной задачей современной молекулярной онкологии.

Связь темы диссертации с планом научно- исследовательских работ

Диссертационная работа Тиловой Л.Р. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов

Как отмечалось ранее, синтез и исследование биологических свойств оптических изомеров CpдA в литературе не описан. Также не проводили разработку стратегий синтеза более стабильных химических производных CpдA и изучения их противоопухолевой активности *in vitro* и *in vivo*. Автором впервые была исследована биологическая активность химически чистых энантиомеров CpдA и его модифицированных производных.

Научно-практическая значимость полученных результатов

Разработка новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора имеет высокую научно-практическую значимость. Данные, полученные в результате исследования, можно использовать на практике для оптимизации протоколов химиотерапии злокачественных новообразований кроветворной системы с помощью селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора. Данная работа имеет практическое значение в фундаментальных исследованиях молекулярных механизмов передачи сигнального пути с помощью глюкокортикоидов и оценки их влияния на процессы жизнедеятельности клетки. В ходе выполнения диссертационной работы были исследованы биологические свойства восьми химических производных CpдA и двух энантиомеров CpдA. Был показан

антипролиферативный и проапоптотический эффект новосинтезированных химических производных СрдА на клетки гемобластозов, и их способность специфически индуцировать рецептор-опосредованную транскрипционную репрессию генов-мишеней, при этом, не затрагивая механизм транскрипционной активации. Важно отметить, что физиологические эффекты оптических изомеров и модифицированных производных СрдА были сопоставимы с эффектами контрольных соединений: глюкокортикоидом дексаметазоном и рацемической смеси СрдА. На модели *in vivo* был показан противоопухолевый эффект для наиболее биологически активного соединения СрдА-03. Полученные данные делают перспективным дальнейшее изучение этой молекулы в доклинических исследованиях.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Л.Р. Тиловой написана по традиционной форме, изложена на 154 страницах, состоит из введения, литературного обзора, главы с описанием использованных материалов и методов, глав «Результаты» и «Обсуждение результатов», заключения и списка цитируемой литературы, включающего ссылки на 135 отечественных и зарубежных источника, содержит 45 иллюстрации и 5 таблиц.

В главе «Введение» автор обосновывает актуальность исследования, формулирует цели и задачи своей работы, обозначает ее практическую значимость. В обзоре литературы приводится описание основных биологических свойств глюкокортикоидов, механизмов действия глюкокортикоидного рецептора, их значимости для исследовательской и клинической практики. Также описываются известные на сегодняшний день лиганды глюкокортикоидного рецептора как стероидной, так и нестероидной структуры, их биологические свойства *in vitro* и *in vivo*.

Из раздела «Материалы и методы» можно заключить, что автор использовал широкий спектр методов современной молекулярной биологии и онкологии: количественный ПЦР для определения экспрессии ряда специфических генов, метод Вестерн-блоттинга для оценки содержания специфических белков, тест Эймса для исследования мутагенной активности, метод флуоресценции поляризации для оценки аффинности исследуемых лигандов с глюкокортикоидным рецептором, трансдукция лентивирусных векторов для получения клеток лейкоза и лимфомы с измененной экспрессией GR, проточная цитофлуориметрия для оценки степени индукции апоптоза. Глава «Результаты» посвящена изучению биологических свойств энантиомеров и химических производных молекулы СрдА. Важным результатом работы была демонстрация противоопухолевого эффекта одного из новосинтезированных химических производных СрдА, молекулы СрдА-03, не только *in vitro*, но и *in vivo*. Выводы адекватно отражают результаты экспериментов в рамках поставленных задач.

Заключение

Диссертационная работа Тиловой Лейлы Расуловны «Оценка противоопухолевой активности новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 - онкология, выполненная под руководством кандидата биологических наук Лесовой Екатерины Андреевны и доктора химических наук Шириняна Валерика Зармиковича, является завершенной научно-квалификационной работой. В этой работе описаны подходы для решения актуальной научной и прикладной задачи молекулярной медицины: поиск химических соединений-агонистов глюкокортикоидного рецептора. В диссертационной работе обоснована и экспериментально подтверждена возможность использования нового химического производного SpdA-03 в противоопухолевой терапии, как соединения с повышенным терапевтическим и сниженными побочными эффектами. По объему проведенного исследования, новизне, научно-практической значимости полученных результатов диссертация соответствует п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 02 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12- онкология.

Отзыв на диссертацию и автореферат обсужден на заседании лаборатории регуляции экспрессии генов ФГБУН ИНЦ РАН «22» февраля 2019г., протокол №1.

гнс с возложением обязанностей

Заведующего лабораторией

Регуляции экспрессии генов

ФГБУН ИНЦ РАН

профессор РАН, д.б.н.



Барлев Николай Анатольевич



Барлева Н. А.
14.03.2019
комиссарией

