

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кирсанова Кирилла Игоревича «Узкобороздочные лиганды в канцерогенезе и противоопухолевой терапии», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология

За последнее десятилетие в качестве приоритетных направлений исследований в области молекулярных механизмов канцерогенеза и прогрессии опухолей рассматривают изучение эпигенетических изменений, происходящих в клетке. Показано, что нарушения механизмов метилирования ДНК, модификации гистонов и РНК-интерференции (активность микроРНК) ведут к изменениям в регуляции таких клеточных процессов как дифференцировка, пролиферация, репарация ДНК и апоптоз, что в конечном итоге приводит к опухолевой трансформации и способствует опухолевой прогрессии. Также было установлено, что в ряде случаев именно aberrантная эпигенетическая активность в опухолевых клетках является причиной возникновения устойчивости к определенным противоопухолевым препаратам. В третьей стороны, именно с эпигенетической активностью связывают антиканцерогенное действие некоторых биофлавоноидов. Диссертационная работа Кирсанова К.И. является комплексным исследованием молекулярно-биологических свойств малых ДНК-тропных молекул, узкобороздочных лигандов, – соединений, которые не связываются с ДНК ковалентно, но взаимодействуют с макромолекулой посредством водородных, Ван-дер-ваальсовых и электростатических сил. Эти агенты, не изменяя последовательности ДНК (не внося мутаций), обладают широким спектром эпигенетических активностей и способны влиять на структуру хроматина. Эти свойства делают эту группу соединений перспективной как для противоопухолевой терапии, так и для первичной профилактики онкологических заболеваний. Всё вышесказанное свидетельствует об актуальности выполненной работы.

В диссертационном исследовании Кирсанова К.И. показано много новых биологических активностей узкобороздочных лигандов. В работе впервые была продемонстрирована способность диминазена сенситизировать опухолевые клетки к действию цитостатиков, а также показана перспективность использования данной группы молекул в комбинации с таргетными препаратами, ингибиторами PARP1. Впервые установлена антиканцерогенная активность кураксина *in vivo* и продемонстрирован механизм такого действия. Впервые была установлена противоопухолевая активность кураксина в отношении опухолей толстой кишки и сарком матки, а диминазена - в отношении саркомы матки и лимфом. Для некоторых из ДНК-тропных молекул была выявлена их способность вызывать увеличение частоты появления опухолевых клонов в

тесте SMART на дрозофиле, что обуславливается их рекомбиногенной активностью. Впервые были исследованы молекулярные механизмы эпигенетического действия УБЛ, показано, что даже близкие по структуре соединения могут оказывать различное влияние на метилирование ДНК и модификации гистонов. Впервые была продемонстрирована способность УБЛ дестабилизировать хроматин и вызывать исключение линкерного гистона H1 из нуклеосомы. Также впервые было показано, что все УБЛ подавляют активность фермента активации репарации PARP1 *in vitro* и *in vivo*.

Отдельно важно подчеркнуть значимость экспериментов по разработке тест-системы HeLa T1. Исследование эпигенетической активности канцерогенов и лекарственных препаратов, равно как и всех вновь синтезированных веществ является актуальной задачей, которая ранее была трудно решаемой из-за отсутствия надежной, простой и недорогой тест-системы с большой пропускной способностью и с возможностью быстрого анализа.

В целом, в работе дается экспериментальное и научное обоснование того, что узкобороздочные лиганды следует рассматривать в качестве перспективных модуляторов действия противоопухолевых препаратов с целью противоопухолевой терапии и перспективных модуляторов действия канцерогенов с целью профилактики канцерогенеза.

Автореферат состоит из следующих разделов: общая характеристика работы, основное содержание работы, заключение, выводы и список работ, опубликованных по теме (представлены только основные 13 статей).

### **Заключение**

Автореферат отвечает всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Кирсанов К.И. заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Гуляева Людмила Федоровна,  
Руководитель Лаборатории молекулярных  
механизмов канцерогенеза,  
Научно-исследовательский институт  
молекулярной биологии и биофизики  
(НИИМББ) – структурное подразделение



ФИЦ «Фундаментальная и трансляционная медицина».  
д.б.н., проф.

Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



Гуляева Л.Ф.



Личную подпись Гуляевой Л.Ф. заверяю  
функционал отдела кадров ФИЦ ФТМ  
"16" июля 2020 г. подпись Шамшев, И.Д.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

630117, Россия, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2

Тел.: +7 (383) 335-65-37

Сайт организации: <https://frcftm.ru/>