

Утверждаю


Директор ФГБУ

"Российский научный центр рентгено радиологии"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, академик РАН,

профессор, заслуженный врач РФ В.А. Солодкий

 «30» *сентября* 2020 г.

Отзыв ведущей организации

федерального государственного бюджетного учреждения "Российский научный центр рентгено радиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Пономарева Александра Васильевича «Влияние двух лекарственных форм аранозы на защитные системы опухолевых клеток», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология

Актуальность темы диссертации

Химиотерапия остается одним из методов лечения онкологических заболеваний, но довольно часто у пациентов в процессе лечения развивается лекарственная устойчивость к химиопрепаратам. В связи с этим крайне актуальными являются исследования возможностей преодоления резистентности опухоли к химиотерапии. В диссертационной работе автор указывает на возможность усиления цитотоксических свойств химиопрепарата за счет включения его в липосомы, приводятся литературные данные по преодолению лекарственной устойчивости липосомальной формой препаратов по сравнению со свободной. При этом, в литературе недостаточно полно описаны молекулярные механизмы, объясняющие усиление цитотоксичности химиопрепарата после заключения его в липосому. В связи с вышеизложенным, молекулярные механизмы преодоления резистентности

липосомальными препаратами заслуживает более детального изучения. В работе Пономарев А.В. сравнивает воздействие двух лекарственных форм химиопрепарата аранозы на защитные системы опухолевых клеток: это свободная араноза, ее лекарственная форма «лиофилизат для приготовления раствора для инъекций» зарегистрирована для лечения меланомы кожи, и липосомальная форма аранозы, создана в лаборатории разработки лекарственных форм НИИ ЭДиТО «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В ранее проведенных исследованиях обнаружено, что липосомальная лекарственная форма аранозы обладает более высокой цитотоксичностью, по сравнению с свободной. В своей диссертации автор ставит задачу изучить молекулярные механизмы этого явления.

Пономарев А.В. также уделил внимание изучению воздействия химиопрепарата аранозы в двух лекарственных формах на экспрессию генов PD-L1 и PD-L2 в клетках меланомы. Иммуноterapia в настоящее время занимает значительное место в лечении меланомы, одним из ее направлений является применение антител, способных препятствовать взаимодействию молекул PD-1 на Т-клетках с ингибиторными молекулами PD-L1 и PD-L2 на поверхности опухолевых и некоторых иммунных клеток. Данный метод терапии показал высокую эффективность в клинической практике. Оценка воздействия лекарственных форм аранозы на экспрессию PD-L1 и PD-L2 весьма актуальна, так как повышение экспрессии этих молекул на клетках опухоли может повысить их устойчивость к иммунному ответу. Понимание воздействия химиотерапии на состояние иммунной системы и поиск возможностей минимизации отрицательных последствий этого воздействия обладает несомненной значимостью. В качестве одного из путей решения этой проблемы Пономаревым А.В. предложено использование липосомальной лекарственной формы аранозы. Таким образом, изучение воздействия на защитные системы опухолевых клеток разных лекарственных форм препарата из класса нитрозомочевины аранозы является актуальным.

Связь с планами научно-исследовательских работ

Диссертация Пономарева А.В. «Влияние двух лекарственных форм аранозы на защитные системы опухолевых клеток» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе впервые показано, что лекарственная форма влияет на механизм действия химиопрепарата аранозы, препарат в липосомальной и в свободной форме по-разному влиял на экспрессию некоторых генов. Впервые обнаружено, что свободная араноза статистически значимо повышает экспрессию мРНК *MDM2*, являющегося фактором резистентности опухоли к химиотерапии, по сравнению с липосомальной. Эффект усиления экспрессии мРНК *MDM2* после воздействия свободной аранозы по сравнению с липосомальной может объяснять повышенную цитотоксичность липосомальной формы. Автором также впервые обнаружено, что воздействие липосомальной аранозы повышает экспрессию мРНК *NFkB1* по сравнению с свободной формой. В литературе показано, что белок *NFkB1* является эффекторным белком цитотоксического ответа на повреждения ДНК через метилирование. В ответ на метилирование ДНК белок *NFkB1* вызывает ингибирование экспрессии анти-апоптотических генов, находящихся под контролем *NFkB*. Как известно, араноза является алкилирующим препаратом и механизм ее действия на клетки опухоли тоже связан с метилированием. Обнаруженный в диссертационной работе эффект усиления экспрессии мРНК *NFkB1* после воздействия липосомальной аранозы по сравнению со свободной так же может

объяснять повышенную цитотоксичность липосомальной формы. Впервые показано, что свободная араноза повышает экспрессию мРНК *PD-L2* в клеточных линиях метастатической меланомы по сравнению с липосомальной. В данном случае обнаружено, что липосомальная форма аранозы имеет преимущество не только в повышенной цитотоксичности, но и том, что не усиливает защиту опухоли от цитотоксических лимфоцитов.

Значимость полученных автором результатов для науки и производства

При выполнении исследования Пономаревым А.В. был получен ряд данных, обладающих несомненной теоретической и практической значимостью: было показано, что липосомальная форма аранозы обладает более высокой цитотоксичностью против клеток меланомы, по сравнению со свободной формой, были обнаружены молекулярные механизмы, лежащие в основе этого эффекта. В частности, повышенная экспрессия мРНК *MDM2* после воздействия свободной формы аранозы по сравнению с липосомальной и повышенная экспрессия мРНК *NFκB1* после воздействия липосомальной аранозы, по сравнению со свободной. Показан малоисследованный эффект липосомальной формы препарата на иммунологические свойства опухоли: липосомальная форма аранозы не повышает экспрессию мРНК *PD-L2* по сравнению с свободной. Полученные Пономаревым А.В. результаты дают теоретическое обоснование применения липосомальных форм препаратов для преодоления резистентности опухолевых клеток к химиотерапии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Сформулированные в диссертации положения и выводы способствуют пониманию механизмов преодоления резистентности меланомы к химиотерапии производными нитрозомочевины и могут улучшить подходы к химиотерапевтическому лечению пациентов с метастатической меланомой. Обнаруженные эффекты липосомальной аранозы заслуживают дополнительного изучения, так как могут оказаться характерными и для других химиопрепаратов в липосомальной форме.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Пономарева А.В. «Влияние двух лекарственных форм аранозы на защитные системы опухолевых клеток» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора биологических наук А.В. Мисюрина и кандидата фармацевтических наук М.А. Барышниковой, направленной на решение актуальной научной задачи – поиска возможностей преодоления резистентности опухоли к химиопрепаратам. По новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации 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 кандидата наук, а ее автор А.В. Пономарев, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Отзыв обсужден и одобрен на семинаре лаборатории молекулярной биологии и цитогенетики ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, протокол №_1_от “_29_”_января__2020 года

Заведующая лабораторией молекулярной биологии и цитогенетики

ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ д.б.н.



Г.П. Снигирева

Подпись д.б. н. Снигиревой Галины Петровны **заверяю**

Ученый секретарь ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ д.м.н., профессор



З.С. Цаллагова

Адрес: 117997, ул. Профсоюзная, д.86 Тел.: 8 (495) 333-91-20