

Отзыв

доктора биологических наук, профессора, заведующего Лабораторией исследования механизмов апоптоза факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» Животовского Бориса Давидовича на автореферат диссертационной работы Еникеева Аделя Дамировича на тему: «Роль белков CRABP и других компонентов сигнального пути ретиноевой кислоты в развитии резистентности опухолевых клеток к ретиноевой кислоте» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Метаболиты ретинола (витамина А), называемые ретиноидами, и прежде всего ретиноевая кислота (РК), играют важнейшую роль в функционировании клеток и многоклеточных организмов, регулируя ключевые процессы жизнедеятельности, такие как дифференцировка клеток и тканей, пролиферация, программируемая гибель клеток и множество других. Внутриклеточная РК-зависимая сигнализация представляет собой очень сложно устроенную систему, состоящую из многочисленных молекулярных компонентов и регулируемую на различных уровнях с помощью множества молекулярных механизмов, включающих в том числе различные петли прямой и обратной связи. Клетки злокачественных опухолей «стараятся» найти баланс для поддержания минимально необходимого уровня РК и ограничения ее пролиферационной активности. До настоящего времени нет полного понимания того, каким образом это происходит. Данный вопрос имеет дополнительную актуальность, учитывая высокий потенциал РК и других природных ретиноидов в качестве агентов для противоопухолевой терапии. Чем определяется чувствительность клеток к РК? Какие молекулярные механизмы лежат в основе РК-резистентности злокачественных клеток?

Диссертация Еникеева Аделя Дамировича посвящена попытке ответить на эти и другие вопросы, связанные с исследованием деталей ретиноевой сигнализации в клетках злокачественных опухолей, что делает работу безусловно актуальной. В диссертационной работе впервые подробно изучается роль двух высокомолекулярных белков, CRABP1 и CRABP2, связывающих РК и осуществляющих ее внутриклеточный транспорт, в регуляции РК-чувствительности/резистентности. Автором впервые показана связь экспрессии CRABP с РК-чувствительностью. Важно, что

злокачественные клетки используют, по-видимому, различные механизмы для временного ограничения РК-чувствительности, такие как метилирование гена CRABP1 (обратимая регуляция, присущая, согласно полученным данным, клеткам с промежуточным уровнем РК-чувствительности), и механизмы глубокой эпигенетической репрессии CRABP1 для необратимого подавления продукции белка, наблюдаемого в полностью резистентных клетках. Также впервые в работе показана корреляция между экспрессией двух гомологов CRABP в клетках различного происхождения, которая обусловлена, по-видимому, обнаруженной автором регуляторной связью, при которой CRABP2 является регулятором экспрессии CRABP1. При этом автором впервые обнаружено противоположное функциональное воздействие данных белков, причем как в отношении РК-чувствительности, так и пролиферации клеток. Более того, направленность этого воздействия различна в РК-чувствительных и РК-резистентных клетках. Эти важнейшие данные с одной стороны подтверждают сложность устройства системы ретиноевой сигнализации и механизмов формирования РК-резистентности, с другой стороны – открывают перспективы для предсказания ответа на РК-основанную терапию и ее потенциальные мишени. Помимо результатов исследования белков CRABP в работе впервые получен ряд приоритетных данных о связи РК-чувствительности/резистентности с другими компонентами ретиноевой сигнализации, такими как экспрессия ядерных рецепторов РК, RAR α и RAR β , и способностью клеток активировать метаболизм РК за счет повышения экспрессии цитохромов семейства CYP26.

Перечисленные выше и другие полученные в работе результаты несомненно имеют важное фундаментальное значение, а ряд экспериментальных данных безусловно представляют практический интерес. Например, результаты анализа цитохромов CYP26 указывают на высокий потенциал использования ингибиторов их активности совместно с терапией на основе ретиноидов. Также, с точки зрения практического применения, представляют большой интерес данные об РК-зависимой активации протеинкиназ ERK1/2 и АКТ, что безусловно необходимо учитывать при разработке подходов к терапии злокачественных новообразований на основе РК.

Таким образом, по актуальности, новизне, научной и практической значимости полученных результатов рецензируемая диссертационная работа соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации No 842 от 24 сентября 2013 г. в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Еникеев Адель Дамирович, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Д.б.н., профессор, заведующий Лабораторией исследования механизмов апоптоза Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Согласен на сбор, обработку, хранение
и передачу моих персональных данных
Животовский Борис Давидович

28.08.2022

Подпись д.б.н. Животовского Б.Д. «заверяю»

начальник отдела кадров Живот. И.А. Животов



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, тел. +7 (495) 939-10-00,
Mail: info@rector.msu.ru, https://www.msu.ru

ОТЗЫВ

кандидата биологических наук, научного сотрудника лаборатории пролиферации клеток федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук Кочеткова Дмитрия Владимировича на автореферат диссертационной работы Еникеева Аделя Дамировича на тему: «Роль белков CRABP и других компонентов сигнального пути ретиноевой кислоты в развитии резистентности опухолевых клеток к ретиноевой кислоте», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Резистентность к терапии является одним из основных факторов, ограничивающих использование противоопухолевых агентов при лечении различных злокачественных новообразований. Ретиноиды (в том числе ретиноевая кислота (РК)) успешно применяется в терапии острого промиелоцитарного лейкоза - одного из видов опухолей кроветворной системы. Использование РК и других ретиноидов в лечении солидных опухолей малоэффективно ввиду того, что злокачественные клетки быстро приобретают устойчивость к данным агентам. Данные литературы о возможных причинах и механизмах возникновения резистентности достаточно противоречивы, а исследований различных молекулярных факторов, связанных с данной устойчивостью, недостаточно для понимания этого явления. В частности, очень мало известно о потенциальной роли белков, связывающих ретиноевую кислоту, CRABP1 и CRABP2.

В связи с этим актуальность диссертационной работы Еникеева А.Д., целью которой является выяснение факторов, участвующих в формировании резистентности опухолевых клеток к РК, и роли белков CRABP1 и CRABP2 в регуляции роста и чувствительности к РК клеток злокачественных опухолей, прежде всего рака молочной железы, не вызывает сомнений.

Научная новизна работы заключается в том, что впервые на большой панели, включающей 23 клеточные линии опухолей различного происхождения, исследована роль двух основных белков CRABP1 и CRABP2, в чувствительности злокачественных клеток к РК и приобретении РК-резистентности. В том числе,

показана связь экспрессии CRABP1 с чувствительностью к РК клеток различных нозологических типов опухолей. Прямое исследование данных белков в клетках РМЖ с помощью нокдауна каждого из гомологов показало, что белки CRABP1 и CRABP2 оказывают противоположное влияние на пролиферацию и РК-чувствительность, причем направленность этого влияния зависит от исходного уровня РК-чувствительности клеток и утрачивается в полностью РК-резистентных клетках. Более того, впервые обнаружена корреляция между экспрессией двух гомологов и их функциональная связь, а именно, CRABP2-зависимая регуляция CRABP1. В работе также впервые с использованием 10-ти клеточных линий РМЖ было проведено исследование экспрессии генов-участников внутриклеточной ретиноевой сигнализации, которое выявило корреляцию экспрессии ядерных рецепторов РК, *RAR α* и *RAR β* , а также цитохромов *CYP26A1* и *CYP26B1* с РК-чувствительностью/резистентностью. Помимо этого, с использованием клеток различного происхождения в работе подтверждена ранее мало изученная РК-зависимая активация важнейших в аспекте канцерогенеза сигнальных молекул, протеинкиназ ERK1/2 и АКТ.

Достоверность результатов исследования, основных положений и выводов диссертации подтверждаются репрезентативным объемом исследования – 23 клеточные линии опухолей различного происхождения с широким диапазоном РК-чувствительности/устойчивости, большим пулом использованных методик, наличием контролей, независимыми повтрами экспериментов, а также статистическим анализом данных. Основные результаты исследования и вытекающие из них положения отражены в 7 опубликованных работах, из них 3 – в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Автореферат диссертации, в целом, отражает все основные этапы исследования и дает полное представление о проделанной работе. Концепция автореферата, цели, задачи и представленные результаты соответствуют шифру специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Согласно представленному автореферату, диссертационная работа Еникеева Аделя Дамировича «Роль белков CRABP и других компонентов сигнального пути

ретиноевой кислоты в развитии резистентности опухолевых клеток к ретиноевой кислоте» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая важное значение для фундаментальной онкологии, - выяснение факторов устойчивости опухолевых клеток к ретиноевой кислоте и способы преодоления РК-резистентности. Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «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 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

К.б.н., научный сотрудник лаборатории пролиферации клеток
ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН

Кочетков

*Согласен на сбор, обработку, хранение
и передачу моих персональных данных
Кочетков Дмитрий Владимирович
28.08.2024 г.*

Подпись к.б.н. Кочеткова Д.В. «заверяю»

Ученый секретарь

ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН

Коновалова Елизавета Владимировна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук.

119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32., тел. 8(499)135-23-11, 8(499)135-11-60.

Mail: isinfo@imb.ru, <https://www.eimb.ru/ru1/main.php>.

