

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

Малые ДНК-тропные молекулы, не связывающиеся с ДНК ковалентно, но взаимодействующие с макромолекулой посредством водородных, Ван-дер-ваальсовых и электростатических сил, способны изменять структуру дуплекса, и в последнее время рассматриваются в качестве модуляторов активности ферментов метаболизма ДНК. Для некоторых соединений была показана способность ингибировать активность топоизомераз, для других – модулировать активность полимераз и киназ различных классов. Такое «мягкое» действие агентов этой группы приводит к тому, что, взаимодействуя с ДНК, но не обладая мутагенной активностью, эти молекулы проявляют широкий спектр биологических активностей. Диссертационная работа Кирсанова К.И. направлена на исследование молекулярно-биологических свойств малых ДНК-тропных молекул, в частности, узкобороздочных лигандов (УБЛ), и изучению их места в противоопухолевой терапии и первичной профилактике рака.

В диссертации Кирсанова К.И. продемонстрирован широкий спектр новых биологических активностей УБЛ. Впервые показано, что эти молекулы обладают хроматин-дестабилизирующими свойствами, установлено их влияние на гистоновый шаперон FACT. Впервые показано, что практически все агенты этой группы способны ингибировать ДНК-зависимую активацию белка репарации PARP1. Впервые показано, что вытеснение PARP1 УБЛ приводит к реактивации экспрессии молчащих мобильных элементов. Впервые в работе подробно изучены эпигенетические эффекты УБЛ, продемонстрировано их влияние на метилирование ДНК и модификации гистонов. Впервые установлена способность курасина CBL0137 ингибировать процессы канцерогенеза и проведен анализ молекулярных механизмов такого действия. Для диминазена впервые была показана способность увеличивать чувствительность опухолевых клеток к действию цитостатиков и ингибиторов PARP1 *in vitro* и *in vivo*, а также выявлена противоопухолевая активность в отношении сарком матки и лимфом.

При выполнении исследования был получено большое количество данных о молекулярно-биологических свойствах УБЛ, выявлены механизмы их влияния на процессы канцерогенеза. Это определяет не только высокую теоретическую значимость исследования, но и перспективы использования УБЛ как в профилактике канцерогенеза, так и для совершенствования терапевтических протоколов. В частности, выявление у

некоторых УБЛ рекомбиногенной активности свидетельствует о необходимости внедрения подобных тестов в систему доклинических исследований у вновь-синтезированных молекул. В плане развития химиотерапии особый интерес представляет новый механизм ингибирования белка репарации PARP1, а также способность УБЛ сенситизировать опухолевые клетки к действию цитостатиков. В плане развития профилактики канцерогенеза особого внимания заслуживают данные о молекулярных механизмах антиканцерогенного действия кураксина в отношении опухолей кишечника. Одна из частей работы посвящена исследованию способности УБЛ влиять на эпигенетическую регуляцию экспрессии генов, показана способность УБЛ вызывать деметилирование ДНК, а также влиять на уровень гистоновых модификаций. Так как одним из основных механизмов приобретения резистентности опухолевых клеток к действию препаратов является именно эпигенетически обусловленное нарушение экспрессии генов, такое свойство УБЛ также может быть использовано в комбинированной химиотерапии.

Автореферат содержит разделы: общая характеристика работы (актуальность, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, методы и методология исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, личный вклад автора, соответствие паспорту специальности, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, апробация, публикации и объем и структура диссертации), основное содержание работы (краткое описание результатов, полученных в 6 разделах исследования), заключение, выводы и список работ, опубликованных по теме. Автореферат проиллюстрирован 24 рисунками.


В целом, данные исследования имеют высокую научную и практическую значимость в области онкологии. За время выполнения работы результаты были представлены на более чем 30 российских и зарубежных конференциях, опубликованы более чем в 20 научных статьях.

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.

Зверева Мария Эмильевна,
доцент кафедры химии природных соединений,
заместитель декана по научной работе Химического факультета
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»,
д.х.н.,

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

 Зверева М.Э.

Адрес: 119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1, Химической
факультет МГУ имени М.В.Ломоносова.

Телефон: +7(495)9394333

e.mail: mzvereva@chem.msu.ru

17 июня 2020 года

