

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «19» сентября 2024 г., № 19

О присуждении Еникееву Аделью Дамировичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «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 принята к защите 16 мая 2024 года (протокол заседания №12) диссертационным советом 21.1.032.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, приказ о создании диссертационного совета Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012 г., №561/нк от 03.06.2021 г.

Соискатель Еникеев Адель Дамирович, «31» января 1995 года рождения.

В 2018 году окончил федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по специальности «Биология».

В 2021 году соискатель окончил аспирантуру на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по специальности 31.06.01 Клиническая медицина.

Работает в должности научного сотрудника лаборатории регуляции клеточных и вирусных онкогенов научно-исследовательский институт канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Диссертация выполнена в лаборатории регуляции клеточных и вирусных онкогенов научно-исследовательского института канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Экзамены кандидатского минимума сданы по дисциплинам: онкология «17» февраля 2021 г., иностранный язык (английский) «28» мая 2019 г., история и философия науки «04» июня 2019 г. Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 23/2023 выдана 24 октября 2023 года ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научный руководитель - доктор биологических наук Чевкина Елена Максимовна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, научно-исследовательский институт канцерогенеза, лаборатория регуляции клеточных и вирусных онкогенов, заведующий лабораторией.

Официальные оппоненты:

Сергеева Наталья Сергеевна, доктор биологических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, лаборатория прогноза консервативного лечения, руководитель;

Татарский Виктор Вячеславович, кандидат биологических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии гена Российской академии наук, лаборатория молекулярной онкобиологии, заведующий лабораторией

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Боженко Владимиром Константиновичем, доктором медицинских наук, профессором, научно-исследовательский отдел молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей, заведующий, указала, что диссертационная работа Еникеева Аделя Дамировича на тему «Роль белков CRABP и других компонентов сигнального пути ретиноевой кислоты в развитии резистентности опухолевых клеток к ретиноевой кислоте» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение актуальной научной задачи определения молекулярных факторов, задействованных в формировании резистентности опухолевых клеток к ретиноевой кислоте, имеющей значение для развития экспериментальной онкологии и решения проблемы формирования резистентности клеток злокачественных опухолей к противоопухолевой терапии, имеющей важное значение для фундаментальной онкологии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической значимости, объему проведенного исследования, глубине анализа полученных данных и их достоверности диссертационная работа Еникеева А.Д. соответствует всем 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 2024г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Еникеев Адель Дамирович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 14 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 7 научных работ и 7 тезисов научных конференций, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы.

В опубликованных работах отражены результаты влияния модификации экспрессии CRABP1 и CRABP2 на пролиферацию и РК-чувствительность клеток РМЖ; а также проведен сравнительный анализ РК-чувствительности клеток опухолей различных подтипов РМЖ, описан критерий деления опухолевых клеток на группы чувствительности к действию полностью транс-ретиноевой кислоты (ATRA); впервые показано наличие корреляции между экспрессией белков CRABP1 и CRABP2 в клетках РМЖ, а также функциональной связи, при которой CRABP2 является регулятором продукции CRABP1; показано, что высокая экспрессия и ядерная локализация CRABP1 ассоциирована с повышенными индексом Ki-67 и степенью злокачественности НЭО. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 75%, объем научных изданий составляет 1,63 печатных листа). Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. **Enikeev, A.D.** Opposite Effects of CRABP1 and CRABP2 Homologs on Proliferation of Breast Cancer Cells and Their Sensitivity to Retinoic Acid / A.D. Enikeev, P.M. Abramov, D.S. Elkin, A. V Komelkov, A.A. Beliaeva, D.M. Silantieva, E.M. Tchvckina // *Biochemistry (Moscow)*. – 2023. – Vol.88. – №12. – P.2107-2124.

2. **Enikeev, A.D.** CRABP1 and CRABP2 Protein Levels Correlate with Each Other but Do Not Correlate with Sensitivity of Breast Cancer Cells to Retinoic Acid / A.D. Enikeev, A. V. Komelkov, M.E. Axelrod, S.A. Galetsky, S.A. Kuzmichev, E.M. Tchvckina // *Biochemistry (Moscow)*. – 2021. – Vol.86. – №2. – P.217-229.

3. Делекторская, В.В. Ядерная локализация белка, связывающего ретиноевую кислоту (CRABP1) ассоциирована со степенью злокачественности нейроэндокринных опухолей легкого / В.В. Делекторская, А.В. Комельков, И.Б.

Зборовская, А.Д. Еникеев, В.М. Сафронова, Е.М. Чевкина // Вопросы онкологии. – 2017. – Т.63. – №6. – С.886-893.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва. Отзыв подписан Животовским Борисом Давидовичем, доктором биологических наук, профессором, заведующим лабораторией исследования механизмов апоптоза факультета фундаментальной медицины. В отзыве указано, что по актуальности, новизне, научной и практической значимости полученных результатов диссертационная работа соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №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;

федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, г. Москва. Отзыв подписан Кочетковым Дмитрием Владимировичем, кандидатом биологических наук, научным сотрудником лаборатории пролиферации клеток. В отзыве указано, что диссертационная работа Еникеева А.Д. 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.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Сергеева Наталья Сергеевна, доктор биологических наук, профессор, и Татарский Виктор Вячеславович, кандидат биологических наук, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являющихся экспертами по специальности диссертации, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея о взаиморегуляции экспрессии белков, связывающих ретиноевую кислоту, CRABP1 и CRABP2, и их функциональной связи, обогащающая современную концепцию об устройстве внутриклеточной ретиноевой сигнализации;

предложена оригинальная научная идея о связи белков CRABP с чувствительностью к ретиноевой кислоте (РК), и о роли белков CRABP в прогрессии рака молочной железы, согласно которой белки CRABP1 и CRABP2 оказывают противоположное воздействие на уровень злокачественности и чувствительности к РК клеток рака молочной железы, причем направленность влияния каждого из двух гомологов меняется в зависимости от исходного уровня

РК-чувствительности/ резистентности;

доказана перспективность использования новых факторов, ассоциированных с развитием резистентности к РК, включая уровни экспрессии ядерных рецепторов $RAR\alpha/RAR\beta$ и уровень РК-зависимой активации экспрессии цитохромов CYP26A1 и CYP26B1, для оценки эффективности терапии рака молочной железы на основе ретиноидов;

введена экспериментальная модель, представленная группами клеточных линий рака молочной железы с достоверно разным уровнем РК-чувствительности/резистентности. Широкий диапазон чувствительности к действию ретиноевой кислоты позволяет использовать данную модель для дальнейшего исследования механизмов формирования РК-резистентности.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано участие белков CRABP1 и CRABP2 в регуляции пролиферации и РК-чувствительности клеток рака молочной железы, а также связь экспрессии данных белков с РК-чувствительностью опухолевых клеток различных нозологий; обнаружены новые регуляторные механизмы, дополняющие имеющиеся представления о ретиноевой сигнализации; определены новые факторы, ассоциированные с развитием резистентности к ретиноевой кислоте, включая уровни экспрессии ядерных рецепторов РК, $RAR\alpha/RAR\beta$, и уровень РК-зависимой активации экспрессии цитохромов CYP26A1 и CYP26B1; обнаружен эффект краткосрочной РК-зависимой активации протеинкиназ ERK1/2 и АКТ, подтверждающий существование неканонической (нетранскрипционной) активности ретиноевой кислоты, характерный как для РК-чувствительных, так и для РК-резистентных опухолевых клеток и не связанный с экспрессией CRABP1;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) **использован** комплекс экспериментальных подходов для молекулярного клонирования и направленной модификации экспрессии генов, методы анализа экспрессии и метилирования генов, методики оценки роста и РК-чувствительности клеток, методы статистической обработки данных и др.;

на основе полученных экспериментальных данных **изложена новая гипотеза** о противонаправленной активности белков CRABP1 и CRABP2 в опухолевой прогрессии и РК-резистентности;

раскрыты противоречия литературных данных в отношении опухоли промотирующей или опухоль-супрессорной активности гомологов CRABP1 и CRABP2 и предложена модель, объясняющая имеющиеся в литературе противоречия;

изучены механизмы внутриклеточной активности ретиноевой кислоты, а также механизмы эпигенетической регуляции экспрессии гена CRABP1;

проведена модернизация существующих методов оценки устойчивости опухолевых клеток к действию ретиноевой кислоты и алгоритма деления клеток на группы по РК-чувствительности/резистентности, с помощью которых были получены более точные и приоритетные данные по теме диссертации.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны методики оценки чувствительности клеток к ретиноевой кислоте и **внедрены** в планы научно-исследовательских работ научно-исследовательского института канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, включены в программу практической подготовки студентов кафедры вирусологии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», а также лекционный курс «Биология опухолевой клетки»;

определены перспективы практического использования выявленных факторов регуляции РК-чувствительности/резистентности для разработки терапевтических мишеней и новых подходов к терапии на основе ретиноидов в сочетании с таргетными препаратами, подавляющими формирование резистентности;

создана экспериментальная модель для дальнейших исследований механизмов ретиноевой сигнализации и путей формирования РК-резистентности;

представлены рекомендации по определению РК-чувствительности и предикции ответа клеток злокачественных новообразований для оценки возможности применения терапии на основе ретиноидов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

теория построена на подробном анализе литературы и является логичным этапом, базирующимся на основе ранее проведённых исследований;

идея базируется на анализе экспериментальных данных по применению ретиноидов в терапии злокачественных новообразований, а так же на исследованиях белков-участников ретиноевого сигналинга в развитии резистентности к РК;

для получения данных **использованы** оптимальные и хорошо известные методики молекулярной и клеточной биологии;

установлена связь различных факторов, таких как экспрессия ядерных рецепторов РК, RAR α и RAR β , и уровень индукции цитохромов CYP26A1 и CYP26B1, с РК-чувствительностью/резистентностью, обнаружены ранее неизвестные функциональные элементы и механизмы регуляции РК-зависимой сигнализации, доказано участие белков CRABP1 и CRABP2 в регуляции РК-чувствительности/резистентности клеток рака молочной железы;

достоверность результатов подтверждается **использованием** всех необходимых положительных и отрицательных контролей, в работе представлены первичные данные, иллюстрирующие результаты всех экспериментов, а также все необходимые характеристики использованных специфических реагентов – нуклеотидные последовательности праймеров и зондов, каталожные номера антител и пр.;

результаты получены на сертифицированном высокоточном оборудовании, воспроизводимость результатов подтверждается использованием трех и более независимых биологических повторов, а также использованием различных методов для подтверждения каждого результата.

Личный вклад соискателя состоит в: непосредственном участии соискателя в дизайне и проведении экспериментов, получении исходных

экспериментальных данных, анализе и обобщении результатов, личном участии в апробации результатов исследования. Обработка и интерпретация экспериментальных данных, а также подготовка основных публикаций по выполненной работе выполнена лично соискателем или при его участии.

Соискатель Еникеев Адель Дамирович ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию.

На заседании «19» сентября 2024 года диссертационный совет принял решение за решение важной научной задачи экспериментальной онкологии - определение молекулярных факторов, задействованных в формировании резистентности опухолевых клеток к ретиноевой кислоте, имеющей значение для онкологии в контексте решения проблемы резистентности клеток к противоопухолевой терапии присудить Еникееву А.Д. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 6 докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия «биологические науки», участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 17, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председательствующий
диссертационного совета,
д.б.н., профессор



Красильников М.А.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор



Кадагидзе З.Г.

19 сентября 2024 г.