

Отзыв

кандидата биологических наук, менеджера инновационных проектов Отдела исследований акционерного общества «АВВА РУС» Ереминой Натальи Вахитовны на автореферат диссертационной работы Жидковой Екатерины Михайловны на тему «Молекулярные механизмы действия новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора на клетки рака молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертационное исследование Жидковой Е.М. посвящено исследованию действия нового селективного агониста (SEGRA) SpdA-03 в сравнении с известным SEGRA SpdA и глюкокортикоидом дексаметазоном на клетки рака молочной железы (PMЖ) *in vitro*.

PMЖ представляет собой наиболее распространенную форму злокачественного новообразования у женщин репродуктивного возраста в России и мире. Безусловно, улучшение подходов к терапии PMЖ является важнейшей задачей онкологии. В настоящее время единственным эффективным подходом к терапии наиболее агрессивной формы, тройного негативного PMЖ, является использование цитотоксических препаратов, вызывающих большое количество системных побочных эффектов. Для улучшения состояния пациентов во время курсов химиотерапии назначают препараты фармакологической группы глюкокортикоидов (GC). Являясь биологически активными веществами, GC способны воздействовать практически на все ткани и органы, за счет чего обладают широким спектром собственных побочных эффектов. Побочные эффекты GC опосредованы трансактивацией рецептора GC. В недавних исследованиях показано, что высокий уровень рецептора GC коррелирует с низкой безрецидивной выживаемостью пациентов с тройным негативным PMЖ. Новые перспективы в решении данной проблемы открывают препараты класса SEGRA, способные связываться с рецептором GC и препятствовать его трансактивации, и развитию побочных эффектов.

В ходе исследования Жидковой Е.М. было проанализировано действие SEGRA SpdA-03 в клетках PMЖ *in vitro*. Для исследуемого соединения автором показана высокая степень аффинности к рецептору, выраженное антипролиферативное действие на клетки PMЖ, а также отсутствие способности вызывать трансактивацию глюкокортикоидного рецептора. Помимо этого, автором исследовано изменение уровня экспрессии GC-зависимых генов и белков, в том числе связанных с метастазированием PMЖ, и получены данные об отсутствии метастаз-промотирующих действий SpdA-03.

Практическая значимость результатов диссертационного исследования Жидковой Е.М. очевидна: полученные данные об биологической активности и химической стабильности SpdA-03 создают основу для разработки потенциально более безопасного препарата для применения в комплексной терапии PMЖ.

Диссертационная работа Жидковой Екатерины Михайловны на тему: «Молекулярные механизмы действия новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора на клетки рака молочной железы» является законченной научной работой, которая решает актуальную для современной онкологии проблему усовершенствования терапевтических подходов в лечении РМЖ и других солидных злокачественных новообразований.

По своей актуальности, объему и научно-практической значимости полученных автором 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 редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №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 Жидкова Екатерина Михайловна заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Дано согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Кандидат биологических наук
 Менеджер инновационных проектов,
 Отдел исследований
 АО «АВВА РУС»



Еремина Наталья Вахитовна

05.02.2025г.

Подпись Ереминой Н.В. заверяю

Начальник Отдела исследований
 АО «АВВА РУС»



Толмачев Сергей Александрович

АО «АВВА РУС». Адрес: ул. Крылатские Холмы, д. 30, корпус 9 Москва, Россия, 121614. Тел.: +7 (495) 956-75-54, e-mail: eremina@rnd.avvapharma.com

ОТЗЫВ

доктора биологических наук, заведующего лабораторией медицинской биотехнологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» на автореферат диссертации Жидковой Екатерины Михайловны на тему «Молекулярные механизмы действия новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора на клетки рака молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Применение препаратов класса глюкокортикоидов в клинической онкологии в качестве противорвотных и иммуносупрессорных средств позволяет уменьшать нежелательные эффекты цитостатических химиопрепаратов, применяющихся в терапии рака молочной железы (РМЖ). В то же время глюкокортикоиды могут способствовать развитию химиорезистентности опухоли, а высокий уровень экспрессии рецептора глюкокортикоидов связан с повышенной вероятностью метастазирования РМЖ тройного негативного подтипа. Одним из путей к минимизации побочных эффектов, опосредованных глюкокортикоидами, является применение селективных агонистов лигандов глюкокортикоидного рецептора (SEGRA). При связывании с рецептором препараты класса SEGRA вызывают изменения его конформации таким образом, что трансактивация и ядерная транслокация рецептора, приводящие к реализации побочных действий, становятся невозможными. Диссертационное исследование Жидковой Екатерины Михайловны посвящено оценке действия новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора CpдA и CpдA-03 на клетки РМЖ человека.

В ходе выполнения исследования автором получены данные об антипролиферативном действии соединений CpдA-03 и CpдA в отношении клеточных линий РМЖ различного гистотипа. Впервые показано, что новый синтетический SEGRA CpдA-03 является химически стабильным лигандом

глюкокортикоидного рецептора, регулирует экспрессию глюкокортикоид-связанных генов в клетках РМЖ и не вызывает трансактивации и транслокации рецептора в ядро. Помимо этого, автором показано, что данные соединения, в отличие от глюкокортикоида дексаметазона, не стимулируют миграцию клеток РМЖ.

Исследование выполнено на хорошем методическом уровне с использованием комплекса современных методов молекулярной биологии. Полученные автором результаты позволяют сделать вывод о том, что препараты группы селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора имеют ряд существенных преимуществ перед стероидными глюкокортикоидами. Результаты диссертационного исследования Жидковой Е. М. имеют значение для фундаментального понимания роли активации глюкокортикоидного рецептора в патогенезе РМЖ, а полученные данные об активности новых соединений безусловно представляют практический интерес.

Автореферат диссертации изложен на 24-х страницах и содержит 13 рисунков. Текст автореферата полностью отражает объем и уровень проведенного исследования. Качественные иллюстрации позволяют в достаточной мере ознакомиться с содержанием работы. По материалам диссертации опубликовано 9 статей в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах, индексируемых в системах Web of Science, Scopus и РИНЦ.


Критически важных замечаний по автореферату нет, однако, из автореферата не ясно, откуда авторы брали исследуемые соединения, не приведены химические структуры и характеристики, например, чистота. Кроме этого, в автореферате не приведён перечень материалов конференций, на которых производилась апробация работы. Данные недостатки не снижают положительного впечатления от работы и носят формальный характер.

В диссертационной работе Жидковой Екатерины Михайловны на тему: «Молекулярные механизмы действия новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора на клетки рака молочной железы» осуществлено решение имеющей значение для онкологии научной задачи по разработке средств,

повышающих эффективность и безопасность терапии злокачественных новообразований.

По степени актуальности, новизне, научной и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Жидковой Е.М. 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 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.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Жданов Дмитрий Дмитриевич  11.02.2025г.

Доктор биологических наук (по специальности 1.5.4. Биохимия)

Заведующий лабораторией медицинской биотехнологии,

Главный научный сотрудник

Федерального государственного бюджетного научного

учреждения «Научно-исследовательский институт

биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ),

Адрес: 119121, г. Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8

Телефон: (499) 246-33-80, Эл. Адрес zhdanovdd@ibmc.msk.ru.

Подпись



завещаю

Ученый секретарь ИБМХ к.х.н. Карлова Е.А.

ОТЗЫВ

доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории исследования механизмов апоптоза факультета фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Копеевой Гелины Сергеевны на автореферат диссертационной работы Жидковой Екатерины Михайловны на тему «Молекулярные механизмы действия новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора на клетки рака молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Синтетические глюкокортикоиды используются в клинической онкологии в качестве противорвотных и иммуносупрессорных средств. Применение препаратов данного класса позволяет расширять терапевтический интервал химиотерапевтических препаратов и способствует улучшению общего состояния пациентов. В то же время, на настоящий момент накоплены эпидемиологические и экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что глюкокортикоиды играют роль в развитии химиорезистентности опухоли, а также способствуют повышению вероятности метастазирования. При этом уровень экспрессии рецептора глюкокортикоидов рассматривается как прогностический фактор течения злокачественных новообразований, в том числе и РМЖ. Одним из подходов к исключению побочных эффектов, опосредованных глюкокортикоидами, является разработка нестероидных лигандов глюкокортикоидного рецептора, не способных вызывать трансактивацию и ядерную транслокацию рецептора, которые приводят к реализации побочных действий. Такие соединения объединены в класс селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора (SEGRA). Диссертационное исследование Жидковой Е. М. посвящено оценке действия новых SEGRA на клетки РМЖ.

В ходе выполнения диссертационного исследования автором впервые показаны антипролиферативные эффекты новых соединений класса SEGRA в отношении клеточных линий РМЖ различных молекулярных подтипов. Получены данные о химической стабильности синтетического SEGRA CpдA-03, а также о его высоком сродстве к глюкокортикоидному рецептору и способности регулировать уровень экспрессии большого числа глюкокортикоид-регулируемых генов в клетках РМЖ. Также автором показано, что CpдA-03 не вызывает трансактивации и транслокации рецептора в ядро, а также, в отличие от дексаметазона, не стимулируют миграционную активность клеток РМЖ.

Исследование выполнено на высоком методическом уровне с использованием современных методов молекулярной биологии. Полученные автором результаты свидетельствуют о том, что препараты SEGRA CpдA и CpдA-03 обладают существенными преимуществами перед стероидными препаратами группы глюкокортикоидов. Результаты диссертационного исследования Жидковой Е. М. имеют значение для фундаментальной молекулярной биологии, а полученные данные об активности новых соединений представляют практический интерес для клинической онкологии.

Принципиальных замечаний к работе нет. Диссертация Жидковой Екатерины Михайловны на тему: «Молекулярные механизмы действия новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора на клетки рака молочной железы» является научно-квалификационной работой, в которой осуществлено решение имеющей важное значение для онкологии научной задачи по разработке средств, повышающих эффективность и безопасность терапии злокачественных новообразований.

По степени актуальности, новизне, научной и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Жидковой Е.М. 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 г. №426, от 11 сентября 2021 г.

