

## ОТЗЫВ

### официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, заведующего научным отделом канцерогенеза и онкогеронтологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Анисимова Владимира Николаевича на диссертационную работу Фетисова Тимура Игоревича на тему «Молекулярные механизмы действия негеноотоксичных ДНК-тропных препаратов кураксина CBL0137 и диминазена на клетки опухолей системы крови», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

### Актуальность темы

Диссертационная работа Фетисова Т.И. посвящена изучению противоопухолевого действия негеноотоксичных ДНК-тропных соединений на клетки опухолей системы крови (ОСК).

Актуальность данной работы в первую очередь обусловлена высокой смертностью от опухолей системы крови и недостаточной эффективностью их терапии. В настоящее время при лечении ОСК применяют цитостатические химиотерапевтические, гормональные и таргетные препараты. Однако все препараты этих групп не лишены недостатков. Так, цитостатики обладают низкой избирательностью действия и способствует развитию вторичных опухолей, применение гормональных препаратов – глюкокортикостероидов, сопровождается инфекционными осложнениями на фоне стойкой иммуносупрессии, а одним из существенных ограничений таргетной терапии является быстрая клональная эволюция опухоли, приводящая к появлению резистентного пула клеток. Таким образом, все

обычно применяемые препараты указанных групп не лишены недостатков, ограничивающих их применение или снижающих их эффективность, что свидетельствует об актуальности поиска новых подходов в терапии ОСК.

В качестве одного из таких подходов можно рассматривать применение негенотоксичных ДНК-тропных малых молекул, которые, не взаимодействуя с ДНК ковалентно, способны формировать комплексы с макромолекулой за счет водородных связей, а также Ван-дер-Ваальсовых и электростатических взаимодействий. Такого рода взаимодействия обуславливают модулирование активности ряда ферментов, взаимодействующих с ДНК, дестабилизацию хроматина и, как следствие, изменению активности ряда сигнальных путей, в том числе вовлеченных в патогенез ОСК.

### **Содержание и завершенность работы**

Диссертационная работа написана по традиционной форме, изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, главы материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, заключения, выводов, списка сокращений и литературы, включающего 263 источника. Работа иллюстрирована 22 рисунками и 5 таблицами.

В разделе «Введение» обоснованы актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

Раздел «Обзор литературы» посвящен разбору классификации опухолей системы крови, сигнальных путей, вовлеченных в патогенез ОСК, а также описанию и классификации негенотоксичных ДНК-тропных молекул. Материал главы изложен хорошим литературным языком.

Из раздела «Материалы и методы исследования» можно заключить, что автор воспользовался весьма разнообразным арсеналом современных и адекватных поставленным задачам методов.

Раздел «Результаты исследования» посвящен сравнительному анализу цитотоксических эффектов диминазена и кураксина CBL0137 *in vitro* и их противоопухолевого действия *in vivo*. Представленные данные свидетельствуют о том, что CBL0137 и диминазен обладают цитотоксическим действием в отношении клеток 8 опухолевых линий, при этом IC50 диминазена более чем в 50 раз превышает IC50 CBL0137. Оба соединения оказывают противоопухолевый эффект на модели перевиваемого острого миелоидного лейкоза мышей. При этом ведение животным препарат CBL0137 обеспечивает отсутствие проявлений заболевания у 50% экспериментальных животных, а диминазен вызывает статистически значимое замедление развития опухоли. Заслуживает внимания произведенный диссертантом анализ биологических эффектов наиболее активного соединения CBL0137. Автором было установлено, что в основе цитотоксичности CBL0137 лежит его апоптогенная активность и способность ингибировать прогрессию клеточного цикла. При этом была выявлена зависимость выраженности влияния CBL0137 на клеточный цикл от гистогенеза опухолей. Также в этом разделе приводятся данные об изменениях в активности сигнальных путей Hedgehog и WNT во всех исследуемых линиях. Интересной находкой было обнаружение способности препарата CBL0137 ингибировать ДНК-зависимую активацию белка PARP-1. Анализ результатов его совместного применения с препаратами, используемыми в терапии ОСК - доксорубицина, даунорубицина и иматиниба, позволил прийти к выводу, что CBL0137 потенцирует их цитотоксическую активность. В завершающей части работы Т.И. Фетисов показал цитотоксическое влияние CBL0137 на клетки ОСК, полученные от пациентов, однако, токсический эффект зависел от характера проводимой терапии и гистогенеза опухоли.

Автореферат диссертационной работы и 9 научных работ, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России полностью отражают научные положения и полученные

диссертантом результаты исследования. У нас нет замечаний по диссертации. Она написана хорошим литературным языком. Немногочисленные опечатки и неудачные выражения не снижают в целом положительного впечатления от работы.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**

Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, четко обоснованы в тексте диссертации. В качестве методологической основы исследования автором были использованы комплексный и системный подходы с применением современных молекулярно-биологических методов исследования и использованием модельных систем *in vitro* и *in vivo*. Завершающие диссертационную работу выводы обоснованы фактическим материалом, полученным при её выполнении. Достоверность результатов подтверждена адекватным выбором методов исследования и использованием современных методов математической статистики.

Научная новизна исследования состоит в том, что впервые установлено: негенотоксичные ДНК-тропные соединения обладают противоопухолевым эффектом в отношении новообразований системы крови; наиболее выраженный эффект демонстрирует кураксин СВL0137; в основе цитотоксического эффекта СВL0137 лежит как его апоптогенная активность, так и способность ингибировать прогрессию клеточного цикла; СВL0137 подавляет активность сигнальных путей WNT и Hedgehog в клетках опухолей системы крови, ингибирует ДНК-зависимую активацию белка PARP-1 и потенцирует цитотоксическую активность препаратов, применяемых в терапии ОСК.

Достоверность полученных результатов основана большим объемом экспериментального материала и применением современных адекватных методов исследований, включая ПЦР в реальном времени, иммуноблоттинг, проточную цитофлуориметрию и другие.

**Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»**

Диссертационная работа Фетисова Тимура Игоревича «Молекулярные механизмы действия негенотоксичных ДНК-тропных препаратов кураксина СВL0137 и диминазена на клетки опухолей системы крови» является законченным научно-квалификационным исследованием, содержащим решение актуальной задачи фундаментальной и практической онкологии, относящейся к поиску новых подходов в терапии опухолей. По новизне, теоретической и практической значимости 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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор  
Адрес: 197758 Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68,  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России,  
Тел: 8-812-439-9534  
E-mail: aging@mail.ru

Анисимов В.Н.  
31.03.2020

Подпись В.Н.Анисимова заверяю.

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова»  
Минздрава России,  
Кандидат биологических наук



Киреева Г.С.