

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора биологических наук, заведующей лабораторией гликобиологии ФГБНУ «ФИЦ ФТМ» Григорьевой Эльвиры Витальевны на диссертационную работу Фетисова Тимура Игоревича на тему «Молекулярные механизмы действия негенотоксичных 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

Несмотря на значительные успехи в терапии онкологических заболеваний, опухоли системы крови (ОСК) характеризуются высокой смертностью и занимают 6 место среди всех онкологических заболеваний. Одной из основных причин этого является недостаточный арсенал лекарственных средств терапии данной группы опухолей. Именно поэтому поиск новых классов противоопухолевых соединений и исследование молекулярных механизмов их действия на злокачественные клетки – весьма актуальная задача экспериментальной онкологии.

Одним из перспективных классов для терапии опухолей кроветворной системы являются негенотоксичные ДНК-тропные молекулы, для которых ранее была показана противоопухолевая активность в отношении солидных опухолей. К этой группе соединений относятся как классические узкобороздочные лиганды, так и бифункциональные соединения, способные интеркалировать между парами оснований и взаимодействовать с узкой бороздкой ДНК. Несмотря на то, что эти вещества связываются с ДНК ковалентно, их взаимодействие с узкой бороздкой изменяет активность ряда ДНК-связывающих белков, дестабилизирует хроматин и изменяет активность некоторых сигнальных путей, в том числе вовлеченных в патогенез опухолей.

Целью диссертационной работы Фетисова Тимура Игоревича являлась оценка противоопухолевого потенциала негенотоксичных ДНК-тропных молекул кураксина CBL0137 и диминазена в отношении опухолей системы крови.

Содержание и завершенность работы

Диссертационная работа написана в традиционном стиле и изложена на 125 страницах, содержит 22 рисунка и 5 таблиц. Список литературы состоит из 263 актуальных, в основном зарубежных источников.

В разделе «Введение» автором четко сформулирована цель и задачи исследования, подчеркивается важность исследования для разработки новых подходов в лечении опухолей системы крови. Обзор литературы включает в себя современные данные по классификации опухолей системы крови, анализ сигнальных путей, вовлеченных в патогенез ОСК, а также описание и классификацию негенотоксичных ДНК-тропных молекул. Обзор литературы охватывает большой спектр современной литературы и формирует критическое представление об обсуждаемой теме. В главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны подходы и методы, используемые для решения поставленных задач. В работе использован большой спектр современных лабораторных методов, в том числе: ПЦР в реальном времени, проточная цитофлуориметрия, определение цитотоксической активности, иммуноблоттинг.

Глава «Результаты исследования» включает несколько разделов. Первый раздел посвящен сравнительному анализу противоопухолевой активности кураксина CBL0137 и диминазена *in vitro* и *in vivo* на клетках опухолей системы крови. Автором было выявлено значительное превышение IC50 диминазена в сравнении с соответствующей характеристикой кураксина. Кроме того, Фетисов Т.И. продемонстрировал противоопухолевые эффекты исследуемых препаратов в отношении перевиваемого острого миелоидного лейкоза мышей WEHI-3. Было показано, что в отличие от диминазена, который вызывал статистически значимое замедление развития опухолевого процесса, кураксин CBL0137 оказывал противоопухолевый эффект у 50% животных (отсутствие проявлений развития лейкоза в течение проведения эксперимента), а у остальных животных замедлял скорость развития заболевания. В следующем разделе приводятся данные по анализу биологических эффектов кураксина CBL0137. Показано, что наиболее общим эффектом кураксина на сигнальные пути, вовлеченные в патогенез опухолей кроветворной системы, является ингибирование сигнальных путей Hedgehog и WNT, а в основе его цитотоксического эффекта лежит влияние на апоптоз и фазы

клеточного цикла опухолевых клеток. Также была показана способность кураксина ингибировать ДНК-зависимую активацию белка PARP-1 и потенцировать цитотоксический эффект препаратов, применяемых в терапии ОСК (иматиниб, доксорубицин, даунорубицин). В заключительном подразделе главы показана токсичность CBL0137 на клетки ОСК, полученные от пациентов.

В главе «Обсуждение результатов» автор довольно подробно анализирует полученные данные и сравнивает их с литературными данными. Подчеркивается значимость проведенного исследования для терапии ОСК.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа выполнена на высоком теоретическом и методическом уровне, с применением современных молекулярно-биологических методов. Текст диссертации написан языком, легким для понимания биологами и медиками различных специализаций, результаты работы представлены в логичной форме. Объем исследований является достаточным для формулирования и обоснования представленных выводов.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов работы базируется на корректном использовании современных молекулярно-биологических методов лабораторных исследований. Достоверность результатов исследования опирается на грамотно проведенную статистическую обработку и подтверждается их сопоставлением с имеющимися в литературе данными. Методическая база соответствует поставленной цели и задачам исследования.

Автореферат полностью отражает структуру и основное содержание диссертационной работы. Результаты полностью отражены в 9 научных работах, опубликованных в российских и иностранных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Незначительные замечания связаны преимущественно с оформлением работы и автореферата:

1. Поставленные задачи исследования желательно нумеровать, а не указывать.

списком.

2. В разделе «Материалы и методы исследования» не везде указаны производители используемых реактивов.
3. В тексте автореферата после Рисунка 5 идет сразу Рисунок 8, а ссылки на Таблицу 4 и Рисунок 10 не указаны.
4. В Заключении автореферата допущен незначительный повтор текста.

Эти замечания нисколько не умаляют достоинства представленного исследования, которое очень грамотно проведено и великолепно изложено в данной диссертационной работе.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Фетисова Тимура Игоревича «Молекулярные механизмы действия негенотоксичных ДНК-тропных препаратов кураксина CBL0137 и диминазена на клетки опухолей системы крови» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной задачи в области онкологии – поиск новых подходов в терапии опухолей системы крови. 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.

Официальный оппонент

доктор биологических наук
Ведущий научный сотрудник,
исполняющий обязанности заведующей
лаборатории гликобиологии ФГБНУ ФИЦ ФТМ



Дано 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

д.б.н.

Григорьева Эльвира Витальевна

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр

фундаментальной и трансляционной медицины»

630117, г. Новосибирск, у. Тимакова 2,

Тел.: +7 (383) 333-40-25

E-mail: elv_grig@yahoo.com

Ученый секретарь

ФГБНУ ФИЦ ФТМ

д.б.н.

Пальчикова Наталья Александровна

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр

фундаментальной и трансляционной медицины»

630117, г. Новосибирск, у. Тимакова 2,

Тел.: +7 (383) 333-65-37

E-mail: director@centercem.ru

<https://frcftm.ru>

Подписи доктора биологических наук Григорьевой Э.Р. и
доктора биологических наук Пальчиковой Н.А. заверяю.



26.05.2020