

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

Актуальность изучаемой автором проблемы высока, поскольку отвечает важным запросам современного мира по поиску и разработке противоопухолевых препаратов нового типа, желательно без индукции «нестабильности» генома в здоровых клетках и тяжелых последствий в виде образования более агрессивных клонов трансформированных клеток и вторичных опухолей. В этом отношении большой интерес вызывают малые ДНК-тропные молекулы, которые взаимодействуют с узкой бороздой ДНК за счет образования электростатических, водородных и ван-дер-ваальсовых связей, так называемые узкобороздочные лиганды (УБЛ). При решении важных практических задач автор выходит на широкий круг новых важных теоретических обобщений, отраженных в выводах работы.

Новизна работы несомненна, поскольку получены совершенно новые данные о биологическом действии, генетических и эпигенетических механизмах действия УБЛ, которыми только начинают заниматься в мире.

Теоретическая значимость работы состоит в выявлении широкого спектра важных закономерностей по генетическим и эпигенетическим механизмам противоопухолевого и антиканцерогенного действия УБЛ, которые в определенной степени могут быть отнесены и к другим типам молекул. Среди установленных закономерностей можно выделить следующие. Показано, что все УБЛ обладают способностью дестабилизировать структуру нуклеосом, вызывая вытеснение из хроматина линкерного гистона H1 и привлечение гистонового шаперона FACT. В то же время установлено, что даже близкие по химической структуре УБЛ имеют сродство к различным последовательностям ДНК и обладают различными эпигенетическими эффектами. Для некоторых из этих молекул описано подавление активности хеликаз, ингибирование ДНК- и РНК-полимераз, эндо- и экзонуклеаз, а также продемонстрировано вытеснение из хроматина базального транскрипционного фактора TBP и белков HMG. Это приводит к изменению профиля экспрессии генов в клетке и нарушению функционирования систем репарации. Показана роль определенной категории УБЛ в противоопухолевой терапии в качестве ингибиторов PARP1, причем указано, что для повышения эффективности ингибирования репарации ДНК возможно их применение в комбинации с другими ингибиторами PARP1, имеющими отличный механизм действия. Подробно изучен механизм действия некоторых «кураксинов» - новых низкомолекулярных препаратов с потенциальными

противоопухолевыми свойствами. Показано, что по типу взаимодействия с ДНК данные агенты представляют собой бифункциональные соединения, карбазольное ядро которых интеркалирует между пар оснований, а линейная боковая цепь позиционирует молекулу по узкой бороздке. Определено, что некоторые из ДНК-тропных соединений, не проявляя мутагенных свойств, обладают бластомогенной активностью за счет активации соматической рекомбинации.

Практическая значимость работы определяется изучением эффективности и безопасности ряда УБЛ в качестве как профилактических, так и противоопухолевых препаратов. Проведено тестирование их генотоксичности, цитогенетической и потенциальной канцерогенной активности с использованием тестов *in vitro*, микробных тест-систем, дрозофилы, лабораторных млекопитающих *in vivo*. Одним из таких препаратов, показавших свою эффективность в ряде доклинических исследований и клинических испытаний в отношении нейробластом, рака молочной железы, является кураксин CBL0137. *In vivo* показано, что он обладает антиканцерогенной активностью относительно индуцированного рака толстого кишечника, что связано с противовоспалительными свойствами этой молекулы и с её способностью ингибировать сигнальный путь WNT. Значительное снижение частоты химически индуцированных злокачественных опухолей у мышей свидетельствует о перспективности развития стратегии профилактики злокачественных новообразований с использованием препаратов с подобным механизмом действия.

Другим важным практическим аспектом диссертационной работы является впервые разработанная тест-система для скрининга интегральной эпигенетической активности ксенобиотиков.

В автореферате представлены цели и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, основные этапы работы, результаты, заключение и выводы. Он содержит необходимое и достаточное количество оригинальных данных, иллюстрированных 24 рисунками, в том числе качественными цветными цифровыми фотографиями. В работе использованы современные физико-химические и молекулярно-биологические методы исследования, а также моделирование процессов канцерогенеза на лабораторных животных.

В целом, результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в области онкологии и открывают новое направление поиска факторов повышения эффективности химиотерапии путем направленной коррекции экспрессии и активности ферментов «домашнего хозяйства» опухолевой клетки с помощью этих молекул.

Материалы работы широко апробированы на 35 съездах и конференциях всероссийского и международного уровня, опубликованы в 13 ведущих научных российских и международных изданиях.


Замечаний по автореферату нет.

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.

Сычева Людмила Петровна,
д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ
«Государственный научный центр Российской
Федерации – Федеральный медицинский
биофизический центр имени А.И.Бурназяна»

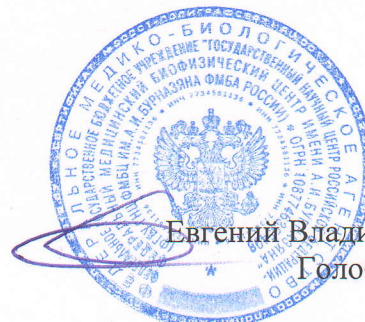
Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России


Сычева Л.П.
12 мая 2020 г.

Адрес организации: 123182, Москва, ул. Живописная, д. 46
Телефон организации: 8 4991908555
Электронная почта: fmbsc-fmba@bk.ru

Подпись ведущего научного сотрудника ФГБУ
«Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Л.П. Сычевой подтверждаю:

Ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Государственный научный центр
Российской Федерации – Федеральный медицинский
биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА
России, заведующий Научно-организационным
отделом, к.м.н.



Евгений Владимирович
Голобородько