

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Московский государственный медико-
стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Доктор медицинских наук, профессор
Н.И. КРИХЕЛИ

«» 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Козиновой Марьи Тимофеевны на тему «Поиск новых АКТ-ингибиторов: Роль белка Vex 1 в действии комбинации новых стерических ингибиторов АКТ (протеинкиназы В) в сочетании с Иматиниб Мезилатом на клетки гастроинтестинальной стромальной опухоли», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальности работы

Гастроинтестинальная стромальная опухоль представляет собой саркому мягких тканей желудочно-кишечного тракта, которые развиваются из интерстициальных клеток Кахала. Гастроинтестинальная стромальная опухоль поражает людей старше 50 лет, молодых людей в возрасте младше 20 лет и детей. Наиболее распространенная форма гастроинтестинальной опухоли развивается вследствие активирующих мутаций генов рецепторов KIT (рецептор фактора роста тучных и стволовых клеток, около 80% случаев) или PDGFRa (рецептор тромбоцитарного фактора роста, около 10-15% случаев). Оба мутантных рецептора активируют внутриклеточный каскад сигнальных киназ, включая PI3K/MAPK/AKT, регулирующий

пролиферацию клеток и апоптоз. У детей чаще обнаруживается так называемый дикий тип (WT, wild type) опухоли, когда мутаций в указанных рецепторах нет. Однако развитие гастроинтестинальной стромальной опухоли типа WT часто ассоциировано с нейрофиброматозом I типа вследствие повреждения гена нейрофибромина - одного из важнейших регуляторов активности малых гуанозинтрифосфатаз. Таким образом, в большинстве случаев в клетках гастроинтестинальной опухоли происходит активация и изменение сигнальной трансдукции, что приводит, в частности, к активации ряда онкогенных сигнальных путей. На сегодняшний день установлено, что гастроинтестинальная стромальная опухоль не поддается лечению классическими химиотерапевтическими препаратами. Прорывом в лечении этого вида опухоли стали ингибиторы мутантных тирозин-киназ, в частности наиболее эффективным оказался препарат иматиниба мезилат, ингибитор мутантного КИТ. Основной проблемой этого вида таргетной терапии на сегодняшний день является развитие резистентности к ингибиторам тирозинкиназ. В частности, иматиниба мезилат сдерживает рост опухоли в среднем на два года; после развития резистентности к иматиниба мезилату, последующие линии терапии стабилизируют рост опухоли на срок от двух до шести месяцев.

Поскольку перестройка внутриклеточных сигнальных путей является одной из причин развития резистентности, а активация сигнальных каскадов является необходимым звеном для передачи пролиферативного сигнала в раковых клетках, будет перспективным прицельно ингибировать не только мутантные тирозинкиназные рецепторы, но и звенья подлежащих сигнальных каскадов. Поскольку сигнальные киназы семейства АКТ вносят весомый вклад в передачу сигнала от мутантных рецепторов, поиск подходящих таргетных препаратов для ингибирования АКТ является актуальной задачей.

Целью диссертационного исследования Козиновой М.Т. стала доклиническая валидация двух новых ингибиторов АКТ, ARQ751 и ARQ092,

в качестве дополнительных терапевтических соединений при терапии гастроинтестинальной стромальной опухоли иматиниба мезилатом. Актуальность работы не вызывает сомнений, поскольку в настоящее время лекарственная терапия данного заболевания ограничена развитием резистентности к существующим таргетным препаратам. Таким образом, преодоление резистентности к иматинибу, наиболее эффективному препарату, и усиление подавления внутриклеточного сигналинга, являются основными стратегиями в совершенствовании терапии гастроинтестинальной опухоли. Исследования молекулярных особенностей таргетной терапии и особенностей внутриклеточной сигнальной трансдукции также являются актуальными задачами, потому что позволяют обнаружить новые потенциальные мишени для терапевтического таргетного ингибирования.

Научная новизна, теоретическая и научно-практическая значимость работы

Научная новизна диссертации определяется следующими результатами. В работе был проведён анализ индивидуального и сочетанного воздействия новых низкомолекулярных ингибиторов АКТ (ARQ751 и ARQ092) и КИТ (иматиниб мезилата) на рост гастроинтестинальной стромальной опухоли *in vitro* и *in vivo*. Были проанализированы изменения активности ключевых онкогенных сигнальных каскадов, опосредующих биологические эффекты ингибирования КИТ и АКТ. В работе было продемонстрировано, что эти ингибиторы взаимодействуют по синергическому типу и эффективно подавляют рост клеток, а также рост подкожных ксенотрансплантатов гастроинтестинальной стромальной опухоли, имеющих различные молекулярные особенности и различную чувствительность к иматиниба мезилату. Была изучена взаимосвязь между обработкой клеток гастроинтестинальной опухоли комбинацией ингибиторов и изменениями в экспрессии тотального протеома. Была выявлена значительная активация проапоптотического фактора PDCD4 при обработке клеток комбинацией иматиниба мезилата и АКТ ингибитора, по сравнению с

обработкой каждым из соединений по отдельности. Подтверждено соответствующее увеличение в активации апоптоза. Кроме того, выявлена корреляция между активацией PDCD4 с остановкой клеточного цикла. Также было показано, что активность киназ АКТ увеличена во всех основных подтипах опухоли, включая KIT мутантные, PDGFRa мутантные и WT подтипы гастроинтестинальной стромальной опухоли.

Научно-практическая значимость работы обусловлена показанной эффективностью исследованных ингибиторов АКТ. Синергизм между ингибиторами АКТ и иматиниба мезилата дает основания для клинических исследований новых ингибиторов в сочетании с иматиниба мезилатом, а также новых ингибиторов тирозинкиназных рецепторов, таких как авалпритиниб и рипретиниб, которые демонстрируют большой терапевтический потенциал. Показанное в работе повышение активности АКТ во всех основных подтипах гастроинтестинальной стромальной опухоли дает основание для изучения новых ингибиторов в неосновных типах опухоли (дикого типа и PDGFRa-мутантного подтипов). Показанная в работе остановка клеточного цикла вследствие обработки ингибиторами, открывает перспективы для дальнейшего исследования комбинации ингибиторов АКТ и препаратов, вызывающих остановку клеточного цикла.

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

Достоверность и обоснованность результатов не вызывают сомнений, так как автором проведён анализ большого количества экспериментального материала, использованы современные методы лабораторных исследований и корректные способы статистической обработки данных. Выводы диссертации полностью соответствуют цели и поставленным задачам.

Результаты диссертационной работы были доложены автором на многочисленных международных научных конференциях и опубликованы в двух периодических научных изданиях, рекомендованных Министерством образования и науки Российской Федерации для публикации результатов

диссертационных исследований. Автореферат и опубликованные работы в полном объёме отражают содержание диссертации и дают представление о структуре проведённого исследования и его результатах.

Замечания

По диссертации имеется несколько вопросов и замечаний, которые относятся, главным образом, к форме изложения и представлению результатов.

1. На микрофотографиях Рисунке 13 нет масштабов, и сложно восстановить масштаб на основании значения увеличения, указанного в описании к рисунку. На микрофотографиях гистологических образцов Рисунке 23 масштаб не обозначен. Несмотря на то, что целью представления этих данных является интенсивность окрашивания, а не размер клеток, было бы полезно указать масштаб в описании к рисункам.

2. Более корректно было бы использовать термин «ксенотрансплантатная» или «гетеротрансплантатная» вместо термина «ксенографтная» модель.

Данные замечания не носят принципиального характера и не могут снизить общей высокой оценки диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Козиновой Марьи Тимофеевны на тему: «Поиск новых АКТ-ингибиторов: Роль белка Vex 1 в действии комбинации новых стерических ингибиторов АКТ (протеинкиназы В) в сочетании с Иматиниб Мезилатом на клетки гастроинтестинальной стромальной опухоли», выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора Н.Л. Шимановского и представленная к публичной защите по специальности 14.03.06 -фармакология, клиническая фармакология, является законченной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в

области базисной и клинической фармакологии, состоящей в изучении эффектов комбинации новых АКТ ингибиторов и иматиниба мезилата, что имеет большое значение для фармакологии и лекарственной терапии онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Диссертационная работа Козиновой Марьи Тимофеевны полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), о Порядке присуждения ученых степеней на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры фармакологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (протокол № 8 от 15 сентября 2021 г.).

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

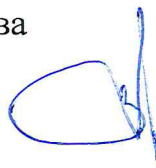
Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент

Адрес: 127473 г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Телефон: 8 (495) 684-49-86

Электронный адрес: msmsu@msmsu.ru



А.В.Заборовский

Подпись доктора медицинских наук, доцента Заборовского А.В. заверяю
Начальник управления делами М.В. Корзенков

