

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертации 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

Актуальность.

Злокачественные новообразования являются одной из основных причин смертности во всем мире и в Российской Федерации. Понимание молекулярно-генетических механизмов канцерогенеза и опухолевой прогрессии позволяет разрабатывать так называемые таргетные терапевтические препараты, направленные на ингибирование специфических внутриклеточных молекулярных мишеней.

Имеющиеся на сегодняшний день в арсенале врачей эффективные методы лечения заболеваний опухолевой природы не позволяют говорить том, что степень контроля за такими заболеваниями достигла удовлетворительного уровня.

В Российской Федерации диагностируется около трех тысяч новых случаев гастроинтестинальной стромальной опухоли (ГИСО) в год, что делает изучение этого заболевания весьма актуальным для здравоохранения страны. Кроме того, ГИСО является одной из нозологий, для которых накоплен самый долгий опыт использования таргетных препаратов. Это делает данные полученные при исследовании ГИСО, актуальными для изучения более широкого списка онкологических заболеваний, вовлекающих патологические изменения в сигнальных киназных каскадах. Накопившиеся данные показали, что резистентность к таргетной терапии является проблемой для широкого круга онкологических заболеваний.

Диссертационное исследование Марьи Тимофеевны Козиновой посвящено изучению новых ингибиторов АКТ в сочетании с иматиниба мезилатом, таргетным ингибитором мутантного рецептора КИТ, как способ преодоления резистентности к иматинибу. Это обуславливает несомненную актуальность рецензируемой работы.

Научная новизна и практическая значимость.

В работе представлены результаты комплексного исследования по объему, соответствующего требованиям к доклиническим исследованиям новых препаратов.

Из представленных материалов следует, что диссертантом была проведена масштабная работа по изучению противоопухолевых эффектов и цитотоксического синергизма комбинации ингибиторов в отношении моделей ГИСО *in vitro* и *in vivo*, имеющих различную чувствительность к иматиниб мезилату. В процессе исследования была обнаружена корреляция между использованием комбинации новых ингибиторов АКТ и иматинаб мезилата и инактивацией сигнальной киназы S6, увеличением уровня антиопухолевого и проапоптотического фактора PDCD4 (Programmed Cell Death 4), арестом клеточного цикла и увеличением количества апоптотических клеток. Было показано снижение опухолевого роста в ответ на лечение экспериментальных животных комбинацией ингибиторов, особенно значительное в иматиниб-чувствительной модели.

Выводы диссертации сформулированы грамотно и логично вытекают из результатов работы. При формулировании выводов о терапевтических свойствах оригинального вещества диссертант пользовалась общепринятыми критериями, описанными в Методических рекомендациях по доклиническому изучению противоопухолевых лекарственных средств.

Практическая значимость диссертации обусловлена тем, что данная работа предлагает экспериментальное обоснование для клинических испытаний новых ингибиторов АКТ (ARQ751 и ARQ092) для лечения различных подтипов ГИСО.

Кроме того, большое практическое значение имеют описанные автором молекулярные особенности клеточного ответа на обработку ингибиторами, в частности роль белка PDCD4, а также описанные в работе особенности взаимодействия Vex1 и Vcl-XL. Последнее, на основании данных автора, может быть релевантно для изучения терапии опухолей мозга иматинибом.

Структура диссертации и публикации.

Работа построена по традиционному плану и просуммирована в 25-страничном автореферате. Основные ее положения нашли отражение в 5 публикациях, 2 из которых опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Диссертация обсуждалась на нескольких конференциях международного и российского уровня. Автореферат полностью соответствует диссертации.

Работа хорошо оформлена, написана зрелым исследователем.

Представленный иллюстративный материал оформлен в соответствии с международными стандартами оформления репрезентативных научных результатов.

Замечаний по автореферату нет.

Заключение.

Резюмируя, можно обоснованно заключить, что автором получены яркие приоритетные результаты работы и сделанные на их основании выводы соответствуют поставленным задачам и в полной мере отвечают на них. Диссертационная работа М.Т. Козина на тему «Поиск новых АКТ-ингибиторов: Роль белка Vex 1 в действии комбинации новых стерических ингибиторов АКТ (протеинкиназы B) в сочетании с Иматиниб Мезилатом на клетки гастроинтестинальной стромальной опухоли» является самостоятельным, законченным научным квалификационным исследованием, в котором содержится решение важной задачи - поиск новых эффективных препаратов с противоопухолевой активностью. По актуальности, научно-практической значимости и методическому уровню диссертация 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., а сам диссертант несомненно заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

научный сотрудник Центра коллективного пользования «Геном» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический Научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,
кандидат медицинских наук,
специальность 03.02.07 – генетика
Адрес: 115478, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1
Телефон: +7-495-111-03-03

Шатохина Ольга Леонидовна

« 06 » октября 2021 г.



Подпись к.м.н. Шатохиной Ольги Леонидовны заверяю
Ученый секретарь Федерального государственного
Бюджетного научного учреждения «Медико-генетический
научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,
кандидат медицинских наук




Воронина Екатерина Сергеевна

« 06 » октября 2021 г.