

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Первушина Николая Викторовича «Механизмы приобретенной устойчивости опухолевых клеток к антагонистам Mcl-1 и MDM2 и способы ее преодоления», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 - Биохимия.

Несмотря на значительное повышение эффективности лечения онкологических заболеваний в настоящее время, развитие множественной лекарственной устойчивости (MDR) остается одной из основных проблем химиотерапии. MDR определяют как устойчивость опухолевой клетки к широкому спектру противоопухолевых препаратов с различными механизмами действия. Такая устойчивость может быть врожденной или приобретенной в ходе химиотерапии, а также возможно ее развитие при рецидиве. Развитие MDR представляет собой сложный многофакторный процесс, задействующий различные механизмы как для врожденной, так и для приобретенной устойчивости. К основным механизмам развития MDR относятся: 1) гиперэкспрессия специфических белков-транспортеров MDR; 2) нарушения в проапоптотических сигнальных каскадах; 3) индукция аутофагии; 4) изменения метаболизма препарата; 5) изменения в гене/белке-мишени и в системе репарации ДНК; 6) нарушения в окислительно-восстановительном балансе клетки. Однако детальные молекулярные механизмы развития MDR у каждого конкретного пациента подразумевают понимание взаимодействий между конкретными биомаркерами, которые в настоящее время изучены не в полном объеме.

Mcl-1, антиапоптотический белок семейства Bcl-2, и MDM2, ингибитор опухолевого супрессора p53, представляют собой одни из ключевых молекул передачи апоптотических сигналов и реализации программируемой клеточной

гибели. На данный момент времени для указанных белков-мишеней описаны антагонисты, ингибирующие функциональную активность данных белков и индуцирующие в опухолевых клетках апоптоз. Как и для многих препаратов, в том числе таргетных, для антагонистов Mcl-1 и MDM2 описано развитие лекарственной устойчивости, механизмы которой на данный момент изучены мало. Целью диссертационной работы Н.В. Первушина являлось изучение механизмов приобретенной устойчивости опухолевых клеток к действию антагонистов Mcl-1 и MDM2, которые, как было показано в работе, реализуются через антиапоптотические белки Bcl-2 и Bcl-xL. Также в задачи работы входил поиск возможных стратегий преодоления приобретенной лекарственной устойчивости, в частности, использование комбинаций антиапоптотических белков семейства Bcl-2 и MDM2 с цитостатиками Доксорубицином и Цисплатином. Таким образом, представленная диссертационная работа посвящена решению актуальной задачи современной биохимии и экспериментальной онкологии.

Практическое значение работы не вызывает сомнений. Автором получены данные о реализации механизма развития лекарственной устойчивости опухолевых клеток к антагонисту Mcl-1 S63845 за счет повышения экспрессии антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xL. Получены данные, свидетельствующие о прогностическом значении экспрессии проапоптотического белка Bax при определении чувствительности опухолевых клеток к антагонистам Mcl-1: показано, что сниженная продукция белков Mcl-1 и Bcl-xL совместно с повышенной экспрессией Bax является показателем благоприятного прогноза для пациентов с аденокарциномой легкого. Проведено исследование механизма развития устойчивости к антагонисту MDM2, RG7388, и показано, что ключевую роль в данном процессе играет мутация His193Arg в опухолевом супрессоре p53. При исследовании подходов восстановления чувствительности опухолевых клеток применение антагонистов Mcl-1 и MDM2 в комбинации с цитостатиками Доксорубицином и Цисплатином не полностью восстанавливало

чувствительность клеток нейробластомы *in vitro* и *in vivo*. Более перспективным подходом представляется описанное в автореферате использование в качестве антагонистов MDM2 производных препарата Nutlin-3a, биологическая активность которых была изучена *in vitro*.

Н.В. Первушин использует в представленной работе широкий спектр молекулярно-биологических методов. Необходимо отметить продуманность в выборе адекватных подходов и методов исследования для каждой группы стоящих перед автором задач. Информация изложена четко, логически последовательно и соответствует выбранной теме и содержанию диссертации.

Выводы диссертации полностью соответствуют цели исследования и поставленным задачам.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Заключение

Таким образом, исходя из сведений, изложенных в автореферате, диссертационная работа Н.В. Первушина «Механизмы приобретенной устойчивости опухолевых клеток к антагонистам Mcl-1 и MDM2 и способы ее преодоления» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством кандидата биологических наук Копеиной Гелины Сергеевны, и содержит новое решение актуальной задачи биохимии по исследованию причин возникновения резистентности опухолевых клеток к антагонистам Mcl-1 и MDM2.

Диссертационная работа Первушина Николая Викторовича полностью отвечает требованиям на соискание ученой степени кандидата наук согласно 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 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., №426 от 20.03.2021 г., №

1539 от 11.09.2021 г., № 1690 от 26.09.2022 г., № 101 от 26.01.2023 г.), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 - Биохимия.

Доктор биологических наук, доцент,
старший научный сотрудник
группы природных канцерогенов отдела химического канцерогенеза
НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
Минздрава России
Лесовая Екатерина Андреевна
Телефон: +7(910)471-41-28
Email: lesovenok@yandex.ru

Подпись Лесовой Е.А. заверяю

Кандидат медицинских наук,
ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России
Кубасова Ирина Юрьевна
Адрес: г. Москва, Каширское ш., д. 23, 115478
Телефон: +7(499)324-15-20
Email: kubasova_i@mail.ru



«18» апреля 2024 г.