

## 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.

Злокачественные клетки зачастую приобретают резистентность к химиотерапевтическим препаратам. Поэтому понимание механизмов, лежащих в основе развития такой устойчивости, и поиск возможных способов её преодоления является одной из особо актуальных проблем современной онкомедицины. Представленная работа Первушина Николая Викторовича как раз лежит в русле этого важного направления и посвящена изучению механизмов приобретенной устойчивости раковых клеток к ингибированию Mcl-1 - антиапоптотического белка группы Bcl-2, а также MDM2 - репрессора p53.

Прежде всего хотелось бы отметить чёткую постановку экспериментальных задач. Это в значительной мере определило успех всего исследования. Цель диссертационной работы обоснована, а все исследования выполнены на высоком уровне с применением разнообразных методов молекулярной биологии. Это позволило Николаю Викторовичу получить интересные и достоверные результаты.

В ходе исследований было установлено, что белок Bax является важным прогностическим маркером, который определяет чувствительность клеток к действию антагониста Mcl-1 S63845. Анализируя уровни антиапоптотических белков в селектированных клонах, обладающих устойчивостью к действию S63845, автор выдвигает гипотезу, что повышение уровней белков Bcl-2 или Bcl-xL лежит в основе развития данной устойчивости. Эта гипотеза подтверждается тем фактом, что совместное подавление Mcl-1 и Bcl-2 или Mcl-1 и Bcl-xL обеспечивает преодоление устойчивости раковых клеток к действию S63845. Автор также демонстрирует синергический токсический эффект в клетках нейробластомы при комбинированном действии S63845 и RG7388 - антагонисте MDM2. С помощью полученной клеточной модели устойчивости к RG7388, автор объясняет механизм развития такой устойчивости мутацией His193Arg в белке p53, компрометирующей его транскрипционную активность. Вероятно, именно по этой причине ни S63845, ни другие химиотерапевтические препараты, такие как цисплатин или доксорубин, не были способны преодолеть устойчивость раковых клеток к RG7388. Причем этот вывод автор дополнительно подтверждает с использованием мышинной ксенографтной модели нейробластомы *in vivo*.

В ходе ознакомления с работой у меня возник ряд вопросов:

- На рис.1 автореферата автор демонстрирует оценку влияния нокаута белков Bax, Bax и Bim на эффективность антагонистов Mcl-1 A1210477 и S63845 в клетках HeLa. Как можно объяснить тот факт, что нокаут Bax способствует значительному возрастанию уровня проапоптотического белка Bim, при этом не сказываясь на клеточной гибели.
- Изучая механизмы приобретенной устойчивости к S63845 автор предполагает, что в устойчивых клетках возрастает уровень экспрессии генов антиапоптотических белков семейства Bcl-2. Проверил ли автор другую возможность, при которой в устойчивых клетках вероятно может снижаться уровень проапоптотических белков, например, того же Bax?
- Автор утверждает, что повышение уровней антиапоптотических белков Bcl-2 или Bcl-xL лежит в основе развития приобретенной устойчивости раковых клеток к действию антагониста Mcl-1 S63845. Валидирован ли этот вывод с помощью нокаута Bcl-2 или Bcl-xL, при которых вероятно устойчивость опухолевых клеток к S63845 должна быть преодолена?
- В тексте и подписях к рисункам применяется одновременно два названия для одного и того же вещества – идасанутлин или RG7388, что иногда вносит некоторую путаницу. Использование того или иного названия стоило бы унифицировать.

Важно отметить, что все озвученные вопросы и замечания не являются критическими, и не влияют на общую ценность работы. Автореферат содержит достаточный фактический материал, полностью отражает основное содержание работы, хорошо иллюстрирован и грамотно написан. Работа представляет собой законченное научное исследование. Задачи, поставленные автором выполнены в полном объеме, выводы соответствуют поставленным задачам. Работа выполнена на высоком методическом уровне, все основные результаты опубликованы в международных и российских научных изданиях, входящих в перечень ВАК, а также представлены на международных и российских конференциях. Стоит также отметить, что представленные в работе оригинальные данные имеют не только большое фундаментальное, но и прикладное значения, поскольку могут быть применены в разработке новых или усовершенствованию существующих тактик лечения онкологических заболеваний.

### **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.

кандидат биологических наук,

ведущий научный сотрудник,

зав. лабораторией Стабильности генома Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биологии гена Российской академии наук

Величко Артем Константинович

Адрес: Москва, улица Вавилова, 34/5

Телефон: +74991359787

Email: velichkoak@gmail.com

Подпись заверяю:

доктор биологических наук,

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биологии гена Российской академии наук

Набирочкина Елена Николаевна

Адрес: Москва, улица Вавилова, 34/5

Телефон: +74991356013

Email: elena\_nabirochkina@mail.ru

«17» апреля 2024 г.

