

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 специальностям 1.5.22 Клеточная биология, 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 клеточной и молекулярной биологии, биохимии. Это позволило Николаю Викторовичу получить интересные и достоверные результаты.

В ходе исследований было установлено, что белок Bax является важным предикторным 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 опухолевых 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 полностью преодолеть устойчивость опухолевых 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:

- 1) На рис. 1 автореферата автор демонстрирует оценку влияния нокадауна белков Bax, Bak 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.
- 2) 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?
- 3) Автор утверждает, что повышение уровней антиапоптотических белков Bcl-2 или Bcl-xL лежит в основе развития приобретенной устойчивости опухолевых 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?

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, 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, диссертация Первушина Николая Викторовича на тему «Механизмы приобретенной устойчивости опухолевых клеток к антагонистам Mcl-1 и MDM2 и способы ее преодоления» отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальностям 1.5.22 Клеточная биология, 1.5.4 Биохимия (по биологическим наукам). Диссертация Первушина Н.В. отвечает критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Первушин Николай Викторович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.22 Клеточная биология, 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 (ИБГ РАН)

Величко Артем Константинович



Адрес: Москва, улица Вавилова, 34/5

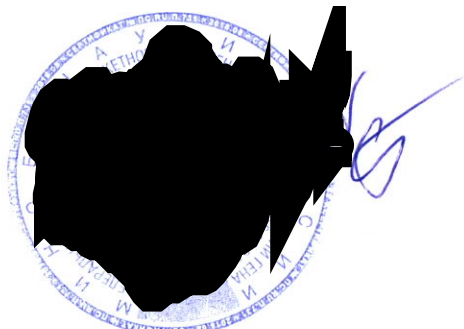
Телефон: +74991359787

Email: velichkoak@gmail.com

Подпись Величко А.К. заверяю

доктор биологических наук,

Ученый секретарь



Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биологии гена Российской академии наук (ИБГ РАН)

Набирочкина Елена Николаевна

Адрес: Москва, улица Вавилова, 34/5

Телефон: +74991356013

Email: elena_nabirochkina@mail.ru

«22» января 2025 г.