

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Вевиорского Александра Петровича
на тему: «Поиск биомаркеров чувствительности опухолевых клеток к
лучевой и таргетной терапии онкологических заболеваний на основе
данных об их молекулярной гетерогенности и эффективности репарации
ДНК»
по специальности 1.5.1. Радиобиология

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность представленного диссертационного исследования не вызывает сомнений, поскольку оно соответствует приоритетным направлениям развития онкологии и радиобиологии. В настоящее время ключевым фактором, лимитирующим успех противоопухолевой терапии, является развитие резистентности злокачественных новообразований к воздействию ионизирующего излучения и таргетных препаратов. Эта фундаментальная проблема обусловлена сложной биологией опухолей, в частности, их выраженной молекулярной гетерогенностью и адаптивным потенциалом клеток, включая вариабельность и пластичность систем репарации ДНК. В связи с этим, центральной задачей современной клинической онкологии становится разработка персонализированных терапевтических стратегий. Данная работа обладает высокой научной и практической значимостью, поскольку направлена на решение указанной проблемы. Её основная цель заключается в разработке научных основ для прецизионной медицины путем идентификации новых прогностических и предиктивных биомаркеров, а также в обнаружении перспективных молекулярных мишеней для комбинированных и селективных методов воздействия. Примененный в исследовании мультиомиксный подход позволяет не только выявить коррелятивные связи, но и предложить

причинно-следственные молекулярные механизмы, лежащие в основе резистентности, что открывает путь к разработке стратегий её преодоления, например, через принцип синтетической летальности. Теоретическая и аналитическая основа исследования является всесторонней и отражает современный уровень знаний в предметной области. Автором проведен критический синтез и систематизация обширного массива литературных данных, охватывающих фундаментальные вопросы радиобиологии опухоли, молекулярные основы репарационных процессов, последние достижения в области высокопроизводительных «омиксных» технологий (геномики, транскриптомики, протеомики), а также современные концепции таргетной терапии. Таким образом, работа вносит существенный вклад в развитие трансляционной медицины, находясь на стыке фундаментальных исследований механизмов канцерогенеза и терапевтической резистентности с прикладной задачей повышения эффективности и безопасности лечения онкологических заболеваний.

Степень обоснованности положений, выносимых на защиту, научных выводов и рекомендаций

Положения, выносимые на защиту, полностью обоснованы результатами, представленными в диссертации. Их доказательная база является комплексной, сочетающей масштабный биоинформатический анализ и глубокую экспериментальную проверку. Положение 1 об идентификации биомаркеров радиочувствительности на основе сравнения транскриптомных и генетических данных убедительно подтверждено анализом данных TCGA по глиомам (GBM и LGG). Выявлена статистически значимая связь роста копий гена *EGFR* с радиорезистентностью и мутаций в *ATRX* с радиочувствительностью, что согласуется с известными литературными данными. Положение 2 о поиске модуляторов репарации ДНК через сравнение транскриптомных ответов блестяще доказано. Разработанный

алгоритм привел к идентификации мепакрина, чей ранее неизвестный механизм действия через мишень NDRG1 с последующим подавлением каскада RNF8/RNF168 и рекрутирования 53BP1 был детально изучен и подтвержден комплексом методов. Предложенная мишень NDRG1 и ассоциированные биомаркеры *PARP3* и *MLH1* валидированы на панели из 129 клеточных линий. Положение 3 об использовании транскриптомных профилей редких заболеваний для поиска биомаркеров успешно реализовано. Показано, что повышенная экспрессия гена CEP135 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом для больных саркомой, а ингибирование киназы PLK1 представляет собой перспективный терапевтический подход для данной категории пациентов.

Научные выводы логически вытекают из полученных результатов и четко сформулированы. Рекомендации имеют практико-ориентированный характер: предложены конкретные биомаркеры (ATRAX, EGFR, CEP135, комплекс NDRG1/MLH1/PARP3) для стратификации пациентов и новые терапевтические стратегии (таргетинг NDRG1, ингибирование PLK1 в подгруппе сарком), что может лечь в основу разработки клинических испытаний.

Достоверность и новизна полученных результатов

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, что обеспечивается комплексом факторов. В качестве основы исследования использовались репрезентативные общедоступные базы данных, такие как TCGA, GEO и LINCS. Анализ проводился с применением современных биоинформатических методов, часть которых была разработана диссертантом. Ключевые выводы были верифицированы в ходе объемной экспериментальной работы *in vitro*, использующей широкий спектр молекулярно-биологических подходов, включая высокопроизводительный скрининг, метод Comet-Chip, иммуноцитохимию и DARTS. Работу отличает

высокая научная новизна. Впервые был разработан и применен интегративный мультиомиксный подход. В рамках данного подхода впервые идентифицирован ген CEP135 в качестве прогностического биомаркера неблагоприятного исхода при саркоме и установлена его связь с активацией сигнального пути PLK1. Кроме того, обнаружено, что белок NDRG1 является прямой молекулярной мишенью противомаларийного препарата мепакрина в контексте ингибирования репарации ДНК. Раскрыт новый механизм действия данного соединения, опосредованный через NDRG1-VCP-зависимую деградацию убиквитинлигаз RNF8 и RNF168, что приводит к подавлению рекрутирования белка 53BP1. Также были выявлены пары синтетической летальности NDRG1-PARP3 и NDRG1-MLH1, представляющие интерес для терапии колоректального рака. Важным элементом новизны является разработка и применение оригинальных алгоритмов для поиска низкомолекулярных модуляторов репарации ДНК и ранжирования потенциальных терапевтических мишеней.

Соответствие диссертации критериям, установленным Положением

Научно-квалификационная работа Вевиорского А.П. полностью соответствует всем предъявляемым критериям Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова. Работа относится к области радиобиологии (1.5.1), вносит значительный вклад в понимание биологического ответа на ионизирующее излучение и радиорезистентность опухолей. Личный вклад автора является определяющим. А.П. Вевиорский самостоятельно выполнил весь биоинформатический анализ, включая разработку алгоритмов, планировал и участвовал в экспериментальной работе, осуществил интерпретацию данных и подготовку публикаций. Результаты работы прошли широкую апробацию на российских и международных конференциях. Основные положения диссертации опубликованы в рецензируемых научных изданиях, что

соответствует требованиям. Диссертация структурирована в соответствии с принятыми нормами, содержит все необходимые разделы. Объем и глубина проработки материала являются достаточными.

Замечания и рекомендации

В целом, я высоко оцениваю теоретическое и практическое значение представленной работы. Тем не менее, в ходе чтения работы возникло несколько замечаний:

- 1) Эксперименты *in silico* (Раздел 2.1) хорошо описаны, однако для их полной воспроизводимости было бы полезно привести псевдокод или ссылки на публичный репозиторий с кодом (например, в приложении или дополнительных материалах).
- 2) Диссертант упомянул, что клинические испытания ингибиторов PLK1 не увенчались успехом, возможно, из-за неправильного отбора пациентов. Конечно, это важное замечание. Однако следовало бы более подробно обсудить, как именно предложенный биомаркер CEP135 может улучшить дизайн будущих испытаний.
- 3) Хотя метод DARTS показал взаимодействие мепакрина с NDRG1, было бы не лишним обсудить вероятность неспецифических (off-target) эффектов мепакрина. В перспективе, использование более специфичных инструментов (например, нокаут NDRG1 с помощью CRISPR/Cas9) могло бы усилить доказательную базу о центральной роли этой мишени.

Вместе с тем, указанные замечания не имеют принципиального характера и не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.1. Радиобиология (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском

государственном университете имени М.В. Ломоносова. Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Вевиорский Александр Петрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология.

Доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории
Механизмов редокс-регуляции клеточных процессов
Института биофизики клетки РАН,
Федерального исследовательского центра
«Пущинский научный центр биологических
исследований Российской академии наук»,

ШАРАПОВ Марс Галиевич

«16» декабря 2025г.