

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кучура Олега Александровича «Механизмы усиления гибели p53-положительных клеток при комбинировании ионизирующего излучения и ингибиторов CDK8/19-зависимого перепрограммирования транскрипции», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – Биохимия

Значимость и актуальность данной работы несомненны, поскольку она посвящена установлению молекулярных механизмов гибели опухолевых клеток человека с различным статусом p53 при действии ионизирующего излучения и ингибировании CDK8/19. Известно, что транскрипционный фактор p53 является общепризнанным сенсором ионизирующего излучения в клетке. Повреждение целостности ДНК при облучении стабилизирует p53, следствием чего является задержка смены фаз клеточного цикла и/или гибель клеток. Однако опухолевые клетки способны активировать механизмы защиты – усиливать репарацию повреждений, смещать баланс окисления-восстановления, повышать экспрессию антиапоптотических генов и др. В этих ситуациях клетки, выжившие после облучения, поддерживают жизнеспособность соседних клеток (паракринная регуляция). Кроме того, в выживших клетках изменяется профиль экспрессии генов: такие клетки существенно отличаются от первичных. Все эти изменения создают условия для прогрессии опухоли. В последние годы предметом исследований становится механизм адаптации клеток эукариот к стрессовым воздействиям – перепрограммирование транскрипции с участием протеинкиназы CDK8 и ее паралога CDK19 – компонентов мультибелкового транскрипционного комплекса Mediator. Вопрос является ли p53-зависимая регуляция транскрипции «избранным» механизмом для стресс-индуцируемого перепрограммирования остается открытым. Поэтому исследование роли CDK8/19 в регуляции выживаемости/гибели опухолевых клеток человека в зависимости от статуса p53 крайне важно.

В результате выполнения работы, впервые выявлен феномен регуляции выживания опухолевых клеток человека, подвергнутых воздействию терапевтических доз ионизирующего излучения, в зависимости от статуса p53 (интактный или нефункционирующий) и активности циклинзависимых протеинкиназ 8/19 (CDK8/19). Впервые установлен механизм повышения гибели облученных клеток с интактным p53 при ингибировании CDK8/19: предотвращение индукции гена TP53. Ингибирование CDK8/19 в облученных клетках с интактным p53 функционально сходно с нокаутом гена TP53. Впервые выявлены механизмы регуляции p53-зависимых событий при ингибировании CDK8/19 и определены белки-партнеры p53, чувствительные и нечувствительные к ингибиторам CDK8/19. Впервые показана возможность повысить эффективность лучевого воздействия его комбинированием с нетоксичными ингибиторами CDK8/19.

Про результатам работы установлен ряд важных положений, а именно: нетоксичные селективные низкомолекулярные ингибиторы циклинзависимых транскрипционных протеинкиназ 8 и 19 (CDK8/19) или генетическая инактивация CDK8/19 снижают индукцию гена TP53 и накопление белка p53 в ответ на рентгеновское излучение в терапевтических дозах; ингибирование CDK8/19 во время облучения повышает гибель опухолевых клеток по p53-зависимым

механизмам; эффект ингибирования CDK8/19 в клетках с интактным p53 эквивалентен генетическому нокауту TP53; комбинации лучевого воздействия с ингибиторами перепрограммирования транскрипции перспективны для элиминации p53-положительных опухолевых клеток.


Работа носит фундаментальный характер и определяется важностью установления молекулярных механизмов регуляции экспрессии генов эукариот в ответ на внешние воздействия, выявление связи транскрипционного фактора p53 и циклинзависимых протеинкиназ 8/19 - модуляторов перепрограммирования транскрипции, а ее практическая ценность заключается в разработке рациональных подходов к оптимизации консервативной терапии опухолей с использованием нетоксичных селективных ингибиторов перепрограммирования транскрипции.

Использованные в работе методы исследования современны, адекватны цели и задачам работы. Полученные материалы достаточно полно отражены в публикациях в престижных научных изданиях и широко обсуждены на научных конференциях различного уровня, включая международные. Автореферат написан хорошим языком и информативен. Материал изложен последовательно, логично и аргументированно.

Автореферат диссертационной работы «Механизмы усиления гибели P53-положительных клеток при комбинировании ионизирующего излучения и ингибиторов CDK8/19-зависимого перепрограммирования транскрипции» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления от 01.10.2018 года).


Таким образом, по актуальности, методическому уровню, научно-практической новизне, степени обоснованности научных положений и выводов работа О.А. Кучура соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – Биохимия, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Руководитель Центра биомедицинских и аддитивных технологий,
заведующая кафедрой регенеративной медицины, гематологии,
молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии МБУ ИНО
Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный
научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский
биофизический центр имени А.И. Бурназяна»,
доктор медицинских наук, профессор

 Т.А. Астрелина

Подпись Астрелиной Татьяны Алексеевны заверяю:

Ученый секретарь – заведующий организационно-методическим
отделом Федерального государственного бюджетного учреждения
«Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный
медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»,
кандидат медицинских наук

 Е.В. Голобородько

Фактический адрес: Россия, 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23
Телефон: +7 (499) 190-86-58
Сайт в интернете: fmbafmbc.ru
E-mail: fmbc-fmba@bk.ru



13.03.2023₂