

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Кучур 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.

В диссертационной работе Кучур О.А. ставит своей целью установление молекулярных механизмов гибели опухолевых клеток человека с различным статусом p53 при действии ионизирующего излучения и ингибировании циклин-зависимых киназ CDK8/19. Для решения поставленных задач диссертант использовал разнообразные методы и подходы, которые хорошо отражены в автореферате.

Научной новизной работы является оценка эффекта сочетанного воздействия ионизирующего излучения и ингибиторов циклин-зависимых протеинкиназ CDK8/19 (сенексина Б) на опухолевые клетки человека.

Объектом исследования являлись клеточные линии человека: НСТ116 (рак толстой кишки) с диким типом *TP53*; а также - сублинии НСТ116 с делецией обоих аллелей гена *TP53*-/-, и сублиния с редактированным геном *CDK8*-/-.

Хорошо известно, что p53 имеет важную функцию онкосупрессора, а потеря его функциональной активности из-за мутаций гена *TP53* может обеспечить раковым клеткам преимущество в пролиферации и снижении функции апоптоза. Мутации *TP53* обеспечивают клеткам повышенную радиорезистентность при некоторых видах злокачественных опухолей, поэтому изучение механизмов преодоления резистентности может иметь большое значение для улучшения клинических результатов лучевой терапии. Подход, объединяющий сочетанное воздействие гамма-излучения и ингибиторов циклинзависимых киназ приобретает важное значение, поскольку может быть реализован на практике. Белок p53 является транскрипционным фактором, а циклин-зависимые киназы CDK8 и ее паралог CDK19 могут адаптивно участвовать в перепрограммировании транскрипции в ответ на внешние стимулы, поскольку входят в мультибелковый комплекс Медиатор, участвуя в передаче сигналов от транскрипционных факторов к РНК полимеразе II. CDK8 способствует активации транскрипции, опосредованной белком-супрессором опухолей p53, играя таким образом роль в регуляции подавления роста опухоли. Поэтому исследование роли ингибиторов CDK8 может иметь важное клиническое значение при противоопухолевой терапии.

В работе Кучур Олега Александровича изучаемый ингибитор не только на 30-40% эффективнее запускал гибель клеток при одновременном воздействии на клетки ионизирующего излучения по сравнению с контрольным экспериментом без сенексина Б, но и препятствовал задержке в G2/M, не позволяя клеткам избегать апоптоза посредством остановки клеточного цикла с последующей репарацией. Отсутствие подобного эффекта на клетках с нефункциональным p53 позволило автору предположить существование связи между активностью CDK8/19- и p53-зависимыми процессами. В работе установлен механизм усиления гибели облученных клеток с p53 дикого типа при ингибировании CDK8/19, причем ингибирование CDK8/19 в облученных клетках с интактным p53 функционально сходно с нокаутом гена *TP53*.

Автореферат диссертации содержит все необходимые разделы. Введение позволяет понять важность проблемы, имеется глава «Материалы и методы». Раздел

«Результаты и обсуждение» содержат необходимую информацию о проведенном исследовании. Результаты, представленные в работе, являются новыми и получены в ходе выполнения оригинальных экспериментов, выполненных на хорошем экспериментальном уровне. Сформулированные автором выводы корректны и отражают полученные результаты.

Автореферат написан хорошим языком, хорошо иллюстрирован и адекватно отображает содержание диссертации. В качестве замечания следует отметить, что имеются неудачные выражения «генетический нокаут», «транскрипционная киназа», нет единообразия – Сенексин Б, сенБ, SnxB, гамма радиация, гамма фотоны, гамма излучение, «TP53 – p53зависимый», используются жаргонизмы, нпр. «p53-зависимые опухоли». Вывод 6 можно объединить с выводом 4. Вывод 5 – «предполагает сложный механизм регуляции» очень расплывчат.

Резюмируя, можно однозначно утверждать, что работа Кучур О.А. выполнена на хорошем научном и методическом уровне, материалы опубликованы в ряде статей в научных отечественных изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, а также были представлены на российских конференциях. Результаты диссертации также имеют и прикладной потенциал и защищены патентом РФ, в котором Кучур является одним из авторов. В целом автореферат Кучур Олега Александровича удовлетворяет требованиям, предъявляемым к авторефератам диссертаций и соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 (в редакции Постановления Правительства РФ от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – Биохимия.

н.с. ЛМБС Отдела функционирования живых систем ИБХ РАН,
117997, г.Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.16/10
Телефон 8-(495)-3306556 tvkorn@gmail.com
к.б.н. Корнеенко Т.В.

03.03.2023

Личную подпись Корнеенко Татьяны Васильевны удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБУН Институт биорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук
д.ф.-м. н. Олейников Владимир Александрович

