

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

Работа посвящена изучению механизмов перепрограммирования транскрипции – одной из центральных проблем современной биологии и медицины. С позиции патофизиологии процесс перепрограммирования может рассматриваться как звено в формировании системного структурного следа – CCC (Ф.З.Меерсон), реализуемого на геномном уровне и обеспечивающего устойчивость клеточных структур к различным стрессорным нагрузкам - «феномен адаптационной стабилизации структур». Т.е. по существу реформирование активности генов в условиях воздействия факторов среды – механизм адаптации клеток, способствующий повышению их выживаемости. Исходя из данных представлений очевидно, что репрограммирование транскрипции предусматривает включение этого процесса в клетках конкретных тканей, подвергающихся нагрузке, в ответ на конкретный стимул и при вовлечении конкретных транскрипционных факторов. Вместе с тем процесс репрограммирования транскрипции, повышая устойчивость /выживаемость клеток может приобретать и отрицательный контент в случае его реализации в трансформированных клетках, создавая значительную проблему при терапии онкологических заболеваний. Таким образом, исследование механизмов репрограммирования транскрипции генов актуально не только с общебиологических позиций, но и носит прагматическую направленность в рамках решения задачи повышения эффективности противоопухолевой терапии.

Важная роль в перепрограммировании транскрипции для адаптивного приспособления транскрипционного профиля клетки к изменениям внешних условий отводится циклинзависимой киназе 8, которая вместе со своим паралогом 19 (CDK8/19) в комплексе с циклином С, белками MED 12 и MED 13 формируют киназный модуль транскрипционного комплекса «Mediator».

В результате выполнения работы, впервые установлен ряд важных положений, касающихся особенностей функционирования этого фактора и его связи с экспрессией p53 в условиях применения ионизирующего воздействия.

Во-первых, установлено участие гена TP53 в регуляции выживаемости/гибели опухолевых клеток, подвергнутых облучению, а именно возрастание их гибели при нокауте этого гена.

Во-вторых, показано, что CDK8/19 –зависимый механизм влияния на радиочувствительность опухолевых клеток (возрастание радиочувствительности при химической блокаде данного фактора транскрипции) реализуется только в p53 – положительных клетках и отсутствует при использовании сублинии опухолевых клеток-мишеней, лишенных TP53. Тем самым установлена связь циклинзависимых протеинкиназ 8/19 и транскрипционного фактора p53.

В-третьих, результаты работы позволили установить уровни регуляции активности TP53 в условиях радиосенситизации опухолевых клеток при выключенном CD8/19,

которые затрагивали только экспрессию p53 – зависимых (регулируемых) генов (CDKN1A, BCC-3 и PMAIP-1) и их белков (p21, PUMA, NOXA), но не были связаны с экспрессией p53 регулирующих генов (ATM, CHEK-2, MDM 2) ни на транскрипционном, ни на трансляционном уровне.

В-четвертых, подтверждено участие фактора транскрипции NFκB в регуляции активности p53 в ответ на лучевое воздействие, что продемонстрировано подавлением этой активности при использовании ингибитора ТБК 1 и ИКК_α.

Определенный интерес представляют также полученные сведения о замедлении клеточного старения (подавление наработки SA-бета-галактозидаз) в условиях ингибирования CDK8/19.

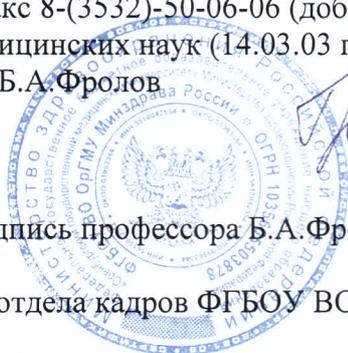
Работа носит фундаментальный характер, а ее практическая ценность заключается в экспериментальном обосновании перспективности использования нетоксичных селективных ингибиторов перепрограммирования как компонентов сочетанных режимов терапии p53 зависимых опухолей (патентное изобретение). Кроме того, практический аспект работы включает возможность использования полученных результатов в преподавании соответствующих разделов биохимии, молекулярной биологии, патофизиологии

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.

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.

Заведующий кафедрой патологической физиологии
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОрГМУ
Минздрава России)

460000, Российская Федерация, Оренбургская область, г.Оренбург, ул.Советская 6.
Телефон/факс 8-(3532)-50-06-06 (доб.601) orgma@esoo.ru
Доктор медицинских наук (14.03.03 патологическая физиология)
Профессор Б.А.Фролов



(Б.А. Фролов)

06.04.2023г.

Личную подпись профессора Б.А. Фролова удостоверяю:

Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО ОрГМУ

Е.Н.Бердникова