

Unité 1231 – Centre de Recherche « Lipides, Nutrition, Cancer »
IFR Santé-STIC
Faculté de Médecine – 7, bd. Jeanne d'Arc
Université de Bourgogne
Fax 33 3 80 39 34 34
21079 – DIJON Cedex, France

Director
Francois Ghiringhelli
Tel 33 3 80 39 32 84

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы Никотиной Алины Дмитриевны «Ингибиторы синтеза белков теплового шока группы карденолидов как средства противоопухолевой терапии», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 – «Клеточная биология»

Белки теплового шока, относящиеся к молекулярным шаперонам, являются существенной составляющей защитной системы любой клетки. Хорошо известно, что в опухолевых клетках уровень этих белков значительно повышен, в связи с чем у них появляется способность более эффективно противостоять цитотоксическим стимулам, в том числе и химиотерапевтическим препаратам, которые используют при лечении. В связи с этим поиск соединений способных блокировать HSF1, который является транскрипционным фактором белков теплового шока, и, комбинирование его с традиционными противоопухолевыми препаратами, является актуальной задачей для современной клеточной биологии и молекулярной онкологии. Диссертационная работа Никотиной А.Д. посвящена решению именно задачи.

В ходе работы Никотина А.Д. продемонстрировала сам принцип повышения чувствительности раковых клеток к стрессовым стимулам (окислительному стрессу) при использовании известного ингибитора, триптолида. Однако, как пишет сам автор, триптолид, несмотря на свою эффективность, был снят с III фазы клинических испытаний в связи с отстрой токсичностью, что и подтолкнуло автора на поиск нового ингибитора, который будет столь же эффективен, но менее токсичным.

В ходе дальнейших исследований Никотина А.Д. проделала кропотливый скрининг более 1000 различных соединений, в результате которого было найдено вещество из группы карденолидов CL-43 способное эффективно снижать активность транскрипционного фактора HSF1 в клетках различного гистогенеза и проявляющего минимальную токсичность как для трансформированных, так и для нормальных клеток человека. Автор также охарактеризовала данное соединение, как способное снижать пролиферативную и колониобразующую активность опухолевых клеток колоректального рака линии HCT116 и показала повышение чувствительности этих клеток к противоопухолевым препаратам этопозид и цисплатин вследствие их совместного применения с CL-43. Помимо этого, диссертант продемонстрировала, что применение CL-43 может влиять на миграционную активность клеток и являться ингибитором эпителиально-мезенхимальной трансформации опухолевых клеток *in vitro*.

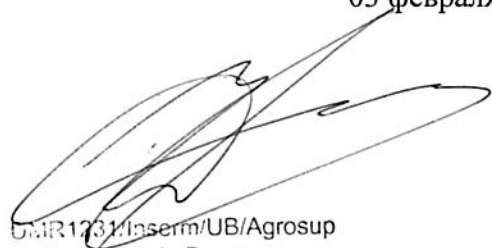
В ходе прочтения автореферата возник вопрос дискуссионного характера. В тексте автор не поясняет, почему при изучении миграции от клеток линии HCT116 перешли к линии DLD1? Демонстрирует ли CL-43 те же эффекты подавления эпителиально-мезенхимального перехода на HCT116? В перспективе рекомендуется

сравнить силу сенситизации клеток к активным формам кислорода карденолидом CL-43 с показанным в работе эффектом триптолида.

На основании ознакомления с авторефератом, считаю, что диссертационная работа Никотиной Алины Дмитриевны «Ингибиторы синтеза белков теплового шока группы карденолидов как средства противоопухолевой терапии» по актуальности, методическим подходам и новизне удовлетворяет всем требованиям предъявляемым к кандидатским диссертациям в п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено постановлением правительства РФ от 24.09.2013 г.), а ее автор, Никотина Алина Дмитриевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 - «Клеточная биология».

03 февраля 2022 года

д.м.н Демидов О.Н.
старший научный сотрудник
лаборатории «Липиды, Питание, Рак»
INSERM UMR1231
Университета Бургундии,
Дижон, Франция
odemidov@u-bourgogne.fr


UMR1231/Inserm/UB/Agrosup
Université de Bourgogne
Faculté des Sciences de Santé
7 Bd Jeanne d'Arc - 21079 DIJON Cedex
Tél. : 03 80 39 32 02 - Fax : 03 80 39 34 34
andreea-gabriela.edu@u-bourgogne.fr