

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Сверчинского Дмитрия Вадимовича «Низкомолекулярные ингибиторы шаперона HSP70 в терапии опухолевых заболеваний» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 – клеточная биология (биологические науки)

Диссертационное исследование Сверчинского Д.М. посвящено поиску соединений, ингибирующих шаперонную активность белков семейства HSP70, препятствующую клеточному апоптозу. Применение новых ингибиторов HSP70 может дополнить классические схемы противоопухолевой терапии за счет снижения выживаемости и роста опухолевых клеток, в которых белки HSP70 обильно экспрессируются. Таким образом, тема исследования несомненно отличается высоким уровнем актуальности.

В достижении основной цели работы Сверчинский Д.М. весьма преуспел. Им были сформулированы задачи исследования, в соответствии с которыми с помощью тест-систем, оценивающих субстрат-связывающую и шаперонную активности Hsp70, автор последовательно проанализировал коллекцию из 1000 низкомолекулярных соединений, потенциально способных ингибировать этот белок, а также библиотеку, включающую 92 пептидных фрагмента Hsp70. По результатам анализа были выявлены соединения, ингибирующие Hsp70 в обеих использованных тест-системах, среди которых автором были выбраны три наиболее активных соединения: производное колхицина АЕАС, производное бензодиоксола ВТ-44 и 13-членный олигопептид ICit-2. Для каждого из соединений было установлено его непосредственное связывание с белком Hsp70, доказана способность к проникновению внутрь клетки, продемонстрированы противоопухолевые эффекты как *in vitro*, так и *in vivo* при собственной низкой токсичности. Помимо этого, автором показано, что существенным компонентом противоопухолевого эффекта ВТ-44 в клеточной модели при действии этопозида является увеличение активности каспазы-3 за счет разобщения фермента с белком Hsp70. Для выполнения такого комплексного анализа соединений Сверчинским Д.М. был использован широкий набор методов, включающих микромасштабный термофорез, метод DARTS, оценку шаперонной активности Hsp70 с использованием клеток, трансфицированных геном люциферазы, анализ клеточной жизнеспособности по выходу лактатдегидрогеназы, метод анализа пролиферации с помощью прибора xCELLigence, определение активности каспаз-3/7 с использованием флуоресцентномеченого пептидного субстрата, животные модели меланомы и глиомы.

Изложенное выше свидетельствует как о новизне выполненного исследования, так и о его практической значимости. Выводы и положения, выносимые на защиту, обоснованы, соответствуют поставленным задачам и следуют из полученных результатов. Методы исследования современны и адекватны поставленным задачам. Полученные в ходе исследования данные статистически обработаны, достоверность полученных результатов не вызывает сомнения.

Результаты исследования апробированы в достаточной степени на всероссийских и зарубежных конференциях. По материалам исследования опубликовано 14 работ, а том числе 5 статей в уважаемых рецензируемых журналах.

Работа производит положительное впечатление. Материал автореферата изложен ясно и последовательно. В то же время, при чтении автореферата возникло несколько замечаний, которые не носят принципиального характера:

1. По тексту автореферата применен термин Hsp70, обычно используемый для обозначения индуцируемого белка. При этом, в ряде случаев речь могла идти о белке Hsc70, конститутивно экспрессируемом в клетке, или же в целом о семействе белков теплового шока 70 кДа. Это следовало уточнить, несмотря на то, что в данной работе широкое использование термина не имеет принципиального значения, поскольку указанные белки структурно очень похожи.
2. В работе встречаются стилистические неточности и опечатки. В качестве примера, – представляется логичным правильное написание термина «трансфицированный» через «и», по аналогии с термином «инфицированный».

Сделанные замечания ни в коем случае не снижают общей высокой оценки и научной ценности представленной работы.

Основываясь на материалах автореферата диссертационной работы Сверчинского Д.М. на тему: «Низкомолекулярные ингибиторы шаперона HSP70 в терапии опухолевых заболеваний», считаю, что представленная к защите работа по своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов, а также по методическому уровню и объему выполненных исследований соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 – клеточная биология (биологические науки), а ее автор Сверчинский Д.М. заслуживает присуждения искомой степени.

Автор отзыва:

К.б.н., ст.н.с. лаборатории клеточных взаимодействий
отдела иммунологии
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук



Елена Ивановна Коваленко

117997, Российская Федерация, Москва,
улица Миклухо-Маклая, дом 16/10
Телефон: +7 (495) 330-40-11, e-mail: lenkovalen@mail.ru

Подпись Коваленко Е.И. заверяю:

Ученый секретарь ИБХ-РАН
д.ф.-м.н.



В.А. Олейников