

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

Косьяновой Александры Асадовны на тему:

«Противоопухолевый потенциал клофазимины на модели глиобластомы»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

За последние 20 лет значительные успехи молекулярной биологии позволили пролить свет на многочисленные механизмы регуляции сигнальных, морфогенных функций эукариотических клеток. В этой связи, особый интерес представляют раковые клетки, сочетающие высокую скорость пролиферации, способность к миграции и инвазии и продуктивного межклеточного взаимодействия, обеспечивающего согласованную регуляцию метаболизма, смену стадий жизненного цикла, регуляцию процессов репликации ДНК и репарацию генома. Особого внимания в контексте вышперечисленных механизмов заслуживает *Wnt*-сигнальный каскад, обеспечивающий переключение между процессами симметричного деления и детерминации. Регуляция *Wnt*-сигнального пути представляет собой одну из приоритетных целей для создания таргетных препаратов, используемых в лечении онкологических заболеваний. К сожалению, к настоящему времени большинство перспективных *Wnt*-ингибиторов не прошли этапа клинических испытаний. В этой связи особый практический интерес представляют хорошо изученные перепрофилируемые лекарственные средства, показавшие *Wnt*-ингибирующую активность *in vitro* и *in vivo*.

Рецензируемая работа посвящена изучению антиглиомного потенциала клофазимины – широко известного противолепрозного средства, сочетающего противовоспалительный эффект с *Wnt*-ингибирующей активностью, наиболее выраженной в отношении низкодифференцированных раковых клеток и опухолевых стволовых клеток. Особенностью работы является комплексный подход к проблеме, сочетающий не только воздействие на внутренние молекулярные механизмы плюрипотентности, ассоциированные как с каноническим сигнальным путем *Wnt*, так и с протеинкиназным механизмом PI3K/AKT/mTOR, регулирующими уровень ядерного β -катенина, но и регуляцию микроокружения ОК, являющиеся источником *Wnt* лигандов, иммуносупрессивных цитокинов, антагонистов иммунного чекпоинта и других факторов инактивации иммунного ответа. Данная постановка вопроса является новой, поскольку противоопухолевый потенциал лекарственных средств с иммунотерапией практически не изучено.

В этой связи, представляют особую научную ценность результаты исследования, согласно которым показано, что с увеличением содержания β -катенина опухолевые клетки становятся более подвижными, что сопровождается усилением экспрессии в них миграционного N- кадгерина и антигенов пронеурального - CD133 и мезенхимального - CD44 фенотипа. Показана способность клофазимины угнетать подвижность клеток глиобластомы. Установлено усиление цитостатического действия клофазимины по мере усиления степени анаплазии ОК. Установлено впервые, что клофазимин оказывает дозозависимое цитотоксическое действие на ОК, эффективность которого обратно пропорционально степени их дифференцировки и усиливается в комбинации с темозоломидом.

