

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Масамреха Рами Ахмада

«Взаимодействие новых потенциальных противоопухолевых препаратов со стероид-метаболизирующими изоферментами цитохрома P450»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.4. – биохимия

Актуальность исследования. Лекарственная терапия – важнейший компонент комплексного лечения больных злокачественными опухолями. Развивающаяся с конца 1990-х гг. концепция мишень-направленных воздействий (таргетная терапия) привела к созданию нового поколения лекарств, воздействующих на конкретные молекулярные механизмы, важные для жизнеспособности опухолевых клеток. Среди таких препаратов – антагонисты андрогенов, применяемые в терапии рака предстательной железы – гормонозависимой опухоли. На первоначальном этапе лечения опухолевые клетки чувствительны к анти-андрогенам – препаратам, препятствующим сигналингу посредством ядерного рецептора андрогенов (транскрипционного фактора); с течением времени развивается устойчивость и наступает рецидив заболевания. Требуется воздействие на метаболизм андрогенов препаратами второго ряда (абиратерон как прототип), однако их действие не лишено побочных эффектов. Метаболизм абиратерона может формировать производные с большей или меньшей противоопухолевой активностью и спектром побочных реакций.

Актуальным представляется исследование биохимических механизмов превращения анти-андрогенов ферментными системами метаболизма ксенобиотиков – цитохромами для получения новых фундаментальных знаний о процессах, сопровождающих лекарственное лечение рака предстательной железы, и для оптимизации лекарств.

Диссертация Масамреха Рами Ахмада посвящена исследованию взаимодействий соединений для лечения рака предстательной железы (абиратерона, галетерона и их 3-кето- Δ 4-метаболитов, образующихся в результате действия 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы) с ферментами метаболизма стероидов, относящимися к суперсемейству цитохрома P450: CYP51A1, CYP21A2, CYP11A1, CYP19A1 и CYP3A4. Исследование таких взаимодействий расширяет представления о фармакокинетике и фармакодинамике данных соединений.

Новизна полученных результатов. Автор впервые исследовал взаимодействия фармакологически активных кето-метаболитов эффективных противоопухолевых соединений (абиратерона и галетерона) с рядом изоформ цитохрома P450. Удалось выявить взаимодействия исследуемых соединений с активными центрами ферментов, а также выяснить механизмы этих взаимодействий. На основании полученных данных автор предположил, что один из основных побочных эффектов применяющегося в клинической практике абиратерона, связанный с изменением метаболизма кортикостероидов, менее вероятен при использовании галетерона и его 3-кето- Δ 4-метаболита (D4G), чем при применении абиратерона и его 3-кето- Δ 4-метаболита (D4A). Кроме того, D4A, по-видимому, способен вызывать побочные эффекты, связанные со снижением продукции эстрогенов, за счет ингибирования CYP19A1. Автор установил, что CYP51A1 способен окислять абиратерон и галетерон с образованием моногидроксилированных метаболитов. У последних может быть другая фармакологическая активность.

Полученные результаты оригинальны и имеют практическую значимость для специалистов, занимающихся лечением и прогнозированием побочных эффектов лекарственной терапии рака предстательной железы.

Объем и структура диссертации. Текст диссертационной работы представлен на 138 страницах машинописного текста, содержит 61 рисунок и

1 таблицу. Разделение на главы построено по стандартному принципу: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и их обсуждение», «Заключение», «Выводы» и «Список используемой литературы».

Автор описывает актуальность и научно-практическую значимость, опираясь на современные представления о патогенезе рака предстательной железы, стратегии его лечения и роли цитохромов P450 в метаболизме стероидных гормонов, играющих важную роль в прогрессии опухолей предстательной железы. Список литературы отражает разносторонность подхода автора, весьма полон и содержит источники последних лет.

Раздел «Материалы и методы» содержит исчерпывающее описание методик, использованных в ходе выполнения диссертационной работы. Описание экспериментов позволяет сделать вывод о высоком, современном научно-методическом уровне работы.

В главе «Результаты и их обсуждение» автор приводит полученные результаты, анализирует их, используя адекватные современные методы статистической обработки. Сделаны обоснованные заключения, полностью соответствующие результатам работы и отражающие поставленные задачи. Достоверность и обоснованность результатов и выводов, сделанных на их основе, не вызывают сомнений.

Выводы сформулированы детально, достоверны, логично и обоснованно вытекают из результатов исследования, соответствуют поставленным задачам. Было бы целесообразно сформулировать вывод в обобщенном виде, не ограничиваясь перечислением биохимических параметров.

Публикации. Результаты диссертационной работы были опубликованы в 8 статьях в российских и зарубежных рецензируемых научных изданиях, в том числе высокорейтинговых журналах, апробированы на 4 конференциях и отражены в тезисах докладов.

В целом, работа представляется законченным научным исследованием, разнообразным, методически сильным, сочетающим фундаментальные и практические аспекты.

Вместе с положительными оценками отмечу и вопросы/недостатки. Автор использует данные молекулярного докинга в качестве подтверждения экспериментальных результатов, полученных методом абсорбционной спектроскопии, хотя методы *in silico* традиционно используются для предсказания экспериментальных результатов, а не их подтверждения. Кроме того, субстратные свойства соединений по отношению к изоформам цитохрома Р450 следовало изучить более подробно с точки зрения химической структуры образующихся метаболитов и кинетических закономерностей ферментативных процессов.

Не вполне ясна идея межлекарственных взаимодействий абиратерона и эритромицина. Почему был выбран именно эритромицин, хотя СYP3A4 рассматривается в работе как стероид-метаболизирующий фермент?

Наконец, работа выиграла бы от представления метаболических схем, иллюстрирующих пути превращения исследуемых лекарств.

Автореферат написан подробно, содержит многочисленные методические детали, что выгодно отличает такой способ подачи материала. Вместе с тем, введение в проблему излишне затянуто; без ущерба для ясности изложения введение можно сократить.

Заключение

Учитывая вышеизложенное, диссертация Масамреха Рами Ахмада «Взаимодействие новых потенциальных противоопухолевых препаратов со стероид-метаболизирующими изоферментами цитохрома Р450» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 (в ред. от 01.10.2018 с изменениями от 20.03.2021 № 426),

предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – биохимия.

Заведующий лабораторией механизмов
гибели опухолевых клеток Федерального
государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии имени
Н.Н. Блохина» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук по
специальности 3.1.6. (14.00.14) -
онкология



Штиль Александр Альбертович

115478, Россия, г. Москва,
Каширское шоссе, 23

Телефон: +79037586895

E-mail: shtilaa@yahoo.com

Подпись Штиля Александра Альбертовича заверяю:

Ученый секретарь НИИ канцерогенеза

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России

кандидат биологических наук

26 октября 2021 г.



Гудкова Маргарита
Владимировна