

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кочетковой Елены Юрьевны «Роль аутофагии в ответе Ras-экспрессирующих опухолевых клеток на действие киназных ингибиторов», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Изучение механизмов устойчивости опухолевых клеток к различным терапевтическим агентам является одним из приоритетных направлений современной онкологии. Около 15-30% всех опухолей содержат мутации в генах Ras. Исследование механизмов толерантности Ras-мутированных опухолей к ингибиторам сигнальных каскадов, а также к цитостатикам таксанового ряда и ДНК-интеркаляторам на основе платины, показали, что подобного рода опухоли обладают свойством активировать цитопротективную аутофагию.

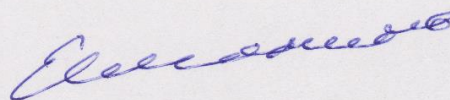
В автореферате диссертации Кочетковой Е.Ю. представлены убедительные данные о том, что при совместном воздействии бутирата натрия и киназного ингибитора MEK/ERK одновременно активируется две программы – программа старения и программа аутофагии. Однако, аутофагия не может уничтожать поврежденные митохондрии, возникающие при подавлении фосфорилирования MEK/ERK-киназ ингибитором PD0325901. Это связано с уникальным фенотипом стареющих клеток, которые должны поддерживать гипертрофный, гиперсекреторный фенотип. Барьером для осуществления канонической аутофагии является, с одной стороны пространственное разобщение аутофагосом и лизосом в гипертрофной, секретирующей цитоплазме стареющих клеток, а с другой стороны - высокая активность киназы mTOR в составе комплекса mTORC1. Интересно, что подавление активности mTORC1 с помощью киназного ингибитора pp242 не приводит к восстановлению c-AMPK зависимой аутофагии и уничтожению поврежденных митохондрий. В работе показано, что это приводит к накоплению активных форм кислорода, которые являются повреждающими агентами, способными инициировать гибель клеток. В своей работе Кочеткова Е.Ю. приводит убедительные данные о том, что гибель Ras-экспрессирующих клеток идет по апоптотическому типу. В целом, автором были получены достоверные и значимые результаты, которые нашли отражение в 10 публикациях.

На основании ознакомления с авторефератом считаю, что работа Кочетковой Е.Ю. «Роль аутофагии в ответе Ras-экспрессирующих опухолевых клеток на действие киназных ингибиторов» по своей актуальности, спектру методик, новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Заведующий научным отделом биологии опухолевого роста
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент
Российской Академии Наук

Подпись  Е.Н.

заверяю



Е.Н. Имянитов



Г.С. Киреева

Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России
(812)-439-95-28
oncl@rion.spb.ru