

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

Актуальность темы

Известно, что киназа млекопитающих mTOR является регулятором пролиферации за счет интеграции сигналов от ростовых факторов, питательных веществ и энергетического уровня. Одной из составляющих киназы mTOR является белковый комплекс mTORC1, который ответственен за белковый синтез, рост клеток и их старение, а также аутофагию. Процесс аутофагии – разрушение поврежденных органелл клетки в лизосомах, позволяет клеткам адаптироваться к стрессовым ситуациям, а также играет важную роль в развитии новообразований. Кроме того, аутофагия является необходимым условием для роста Ras-трансформированных опухолей, поскольку задействована в поддержании функциональной целостности митохондрий. Отмечено, что противоопухолевые препараты способны индуцировать в неопластических клетках процесс аутофагии, который восстанавливает их жизнеспособность. Таким образом, поиск способов подавлять цитопротективную аутофагию в опухолевых клетках является, несомненно, актуальным.

Наиболее существенные результаты, полученные лично автором и их новизна

Научные результаты диссертационного исследования получены экспериментальным путем с последующей их статистической обработкой, анализом и обобщением. В частности, автором были изучены закономерности разных стадий аутофагического ответа в стареющих Ras-трансформированных клетках при подавлении MEK/ERK-пути, который вызывает апоптотическую гибель. Выявлена роль MEK/ERK-пути в регулировании аутофагического ответа при действии рентгеновского облучения. В работе впервые представлен способ уничтожения Ras-трансформированных клеток, основанный на применении киназных ингибиторов Ras-пути совместно с ингибитором гистоновых деацетилаз – бутиратом натрия, который является индуктором клеточного старения. Полученные диссертантом результаты являются убедительным подтверждением связи процессов старения, опухолеобразования и аутофагии.

Оценка новизны и достоверности

Научная новизна диссертации отражена в выводах:

1. В основе толерантности Ras-экспрессирующих опухолевых клеток к действию киназных ингибиторов MEK/ERK-пути лежит активация цитопротективной аутофагии,

приводящая к восстановлению митохондриального метаболизма и жизнеспособности клеток в ответ на ингибирование MEK/ERK-пути.

2. Апоптотическая гибель стареющих клеток в ответ на подавление MEK/ERK связана с формированием гипертрофного, гиперсекреторного фенотипа и TASC-компартов, препятствующих слиянию аутофагосом с лизосомами и уничтожению поврежденных митохондрий, а также с релокализацией онкогенного Ras с мембраны в цитозоль и инактивацией его антиапоптотических функций.

3. MEK/ERK-путь может отвечать в стареющих Ras-экспрессирующих опухолевых клетках за реализацию альтернативного пути удаления поврежденных митохондрий в случае нарушения канонического аутофагического процесса;

4. Толерантность клеток ERas к рентгеновскому облучению связана с активацией цитопротективной аутофагии, а ингибирование активности MEK/ERK-пути киназным ингибитором приводит к подавлению цитопротективной аутофагии и повышению клеточной гибели при действии рентгеновского облучения.

Полученные результаты достоверны.

Апробация и реализация результатов исследования

Основные положения диссертации нашли отражение в 6 публикациях в рецензируемых научных журналах (в том числе в журналах Aging и Oncotarget) и 4 тезисах. Полученные результаты были представлены на российских и международных научных конференциях.

На основании ознакомления с авторефератом считаю, что по актуальности, научной новизне и практической значимости работа Кочетковой Е.Ю. «Роль аутофагии в ответе Ras-экспрессирующих опухолевых клеток на действие киназных ингибиторов» 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 лабораторией фармакологии пептидов
отдела биogerонтологии, д.б.н.,
АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт
биорегуляции и геронтологии»
197110, Санкт-Петербург,
пр. Динамо,3
+7 (812) 230.00.49
e-mail: ibg@gerontology.ru



И.Г. Попович

Подпись д.б.н. И.Г. Попович заверяю.
На главном ок АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»
28.03.2019г.

И. В. Соколова