

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Кочетковой Елены Юрьевной** «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

Диссертационная работа Кочетковой Е.Ю. посвящена разработке новой стратегии элиминации Ras-экспрессирующих опухолевых клеток. Одной из наиболее актуальных на сегодняшний день стратегий терапии опухолей, характеризующихся конститутивной активностью онкогенного Ras, является применение киназных ингибиторов нижележащего Ras/Raf/MEK/ERK-пути. Однако терапию этих опухолей затрудняет тот факт, что опухолевые клетки способны приобретать устойчивость к действию противоопухолевых препаратов и киназных ингибиторов за счет активации цитопротективного процесса аутофагии. В связи с этим тематика диссертационного исследования Е.Ю. Кочетковой представляется крайне актуальной.

В данном исследовании Кочеткова Е.Ю. использовала киназный ингибитор MEK1,2-киназ PD0325901 для ингибирования MEK/ERK-терминальной части Ras-киназного пути. Автором были получены важные результаты, по повреждению митохондрий и гибели части клеточной популяции при ингибировании MEK-киназ с помощью PD0325901. Автору удалось показать, что АМРК-регулируемая аутофагия является ключевым механизмом восстановления жизнеспособности и пролиферации клеток после полного подавления активности ERK1,2-киназ. В связи с этим целью работы было изучение клеточных механизмов, блокирующих процесс цитопротективной аутофагии при действии киназного ингибитора Ras-пути. Автором была изучена возможность использования особенностей клеточного старения, которое связано с высокой активностью mTOR-киназы,

подавляющей процесс аутофагии. Это должно блокировать завершение процесса аутофагии при действии ингибитора MEK/ERK-пути. Используя в качестве индуктора старения ингибитор деацетилаз гистонов бутират натрия, автор показал, что индукция в Ras-экспрессирующих клетках старения действительно существенно повышает чувствительность клеток к ингибитору MEK/ERK-пути, приводя к массовой гибели клеток. Диссертант показал, что индуцированные к старению клетки не могут завершать процесс аутофагии, удалять поврежденные митохондрии и восстанавливать жизнеспособность по причине пространственного разобщения аутофагосом и лизосом, характерного для стареющих клеток. Кроме того, в процессе старения идет перемещение онкогенного Ras с цитоплазматической мембраны в цитозоль. Бесспорно важным кажется результат, согласно которому ингибирование активности киназы mTOR – ключевого регулятора старения, а также негативного регулятора аутофагии, не приводит к восстановлению цитопротективной аутофагии, митохондриального пула и жизнеспособности стареющих клеток, в которых MEK/ERK-путь был ингибирован. В наших исследованиях было показано, что ингибитор гистоновых деацетилаз бутират натрия при действии на опухолевые клетки активирует в них p21/Waf1 в зависимости от статуса опухолевого супрессорного белка p53. В диссертационном исследовании Е.Ю. Кочетковой данные об активности p53-p21/Waf1 в Ras-экспрессирующих клетках при действии бутирата натрия и ингибитора MEK/ERK-пути могут помочь понять роль этого пути в обеспечении регуляции аутофагии при действии киназного ингибитора Ras-пути.

Таким образом, в своем диссертационном исследовании Е.Ю. Кочеткова получила интересные, достоверные и имеющие высокую научную значимость результаты. Автором был использован широкий набор современных методов, полностью отвечающих поставленным задачам. Автореферат написан хорошим и ясным языком, хорошо проиллюстрирован. Полученные

результаты были опубликованы в 6 статьях и 4 тезисах, а также представлены на российских и международных конференциях.

На основании знакомства с авторефератом считаю, что по научной новизне, актуальности 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 клеточной биологии
Отделения молекулярной и радиационной биофизики
Национального исследовательского центра
«Курчатовский институт» Федерального
Государственного бюджетного учреждения
Петербургского института ядерной физики
им. Б.П. Константинова,
кандидат биологических наук по специальности
03.01.01 – радиобиология

М.В. Филатов

188300, г. Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1
НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ
+7(81371) 4-60-25
dir@pnpi.nrcki.ru

