

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

Выяснение молекулярно-генетических механизмов формирования лекарственной устойчивости опухолей и поиск путей ее преодоления – одна из самых актуальных проблем современной медико-биологической науки. Одной из причин формирования повышенной жизнеспособности опухолевых клеток, их устойчивости к клеточной гибели и толерантности к терапии становятся мутации в протоонкогенах, к которым относится белок Ras. С мутациями в гене этого протоонкогена ассоциировано развитие 30% всех опухолей человека, отличающихся высокой агрессивностью и отсутствием ответа на лечение. В связи с этим не вызывает сомнений актуальность цели диссертационной работы Кочетковой Елены Юрьевны, направленной выяснение природы повышенной толерантности Ras-экспрессирующих опухолевых клеток и разработку пути ее преодоления, основанного на инактивации аутофагии при одновременном действии индукторов старения и киназных ингибиторов Ras-Raf-MEK-ERK пути, играющего центральную роль в канцерогенезе.

Е.Ю.Кочетковой получены новые данные, которые позволили достаточно полно аргументировать основные положения работы. Автором впервые установлена связь повышенной толерантности Ras-экспрессирующих опухолевых клеток к ингибитору MEK/ERK-пути с активацией AMPK-зависимой цитопротективной аутофагии, эффективно удаляющей поврежденные митохондрии и восстанавливающей жизнеспособность клеток. Ею предложен эффективный способ уничтожения экспрессирующих Ras опухолевых клеток, основанный на совместном использовании киназных ингибиторов Ras-пути и ингибитора гистоновых деацетилаз бутирата натрия, индуцирующего процесс клеточного старения. Автором впервые показано, что применение MEK/ERK-ингибиторов одновременно с индукторами старения представляет перспективную стратегию преодоления устойчивости Ras-экспрессирующих опухолевых клеток к терапии - подавляет аутофагию и усиливает клеточной гибель при действии рентгеновского облучения. Таким образом, очевидна практическая значимость результатов проведенных автором экспериментальных исследований, которые необходимо учитывать при разработке новых подходов к терапии опухолей с Ras-обусловленной лекарственной устойчивостью.

Диссертационная работа Е.Ю.Кочетковой выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных методов и подходов. Объем, сложность и глубина

проведенных исследований определили важность и новизну его результатов. Выводы работы соответствуют полученным результатам, опубликованным в высокорейтинговых международных журналах и журналах из списка ВАК и представленным на различных научных конференциях. Единственное замечание, которое у меня возникло, это нечеткая формулировка цели работы. Очевидно, речь должна была идти о разработке, а не об использовании экспериментальных подходов, позволяющих более эффективно элиминировать Ras-трансформированные опухолевые клетки.

Заключение

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 п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842), 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.

Зав. лабораторией
молекулярных механизмов старения
Федерального исследовательского центра
«Институт цитологии и генетики СО РАН»
доктор биологических наук,
профессор

 Колосова Наталия Гориславовна

Адрес: 630090, Новосибирск, Россия, пр.ак.Лаврентьева,10
Телефон: +7(383) 363-49-63*4107
Факс: +7(383) 333-12-78
E-mail: kolosova@bionet.nsc.ru

Подпись Н.Г.Колосовой заверяю
Ученый секретарь ИЦиГ СО РАН



 к.б.н. Г.В.Орлова