

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

Около % 30 опухолей несут мутации протоонкогена Ras и тяжело поддаются традиционной терапии. Такая устойчивость Ras-опухолей связана с цитопротективной аутофагией, уничтожающей поврежденные противоопухолевыми препаратами клеточные органеллы, в первую очередь – митохондрии, и защищающей таким образом опухолевые клетки от апоптотической гибели. Поиск способов подавления цитопротективной аутофагии и, как следствие, преодоления устойчивости клеток Ras-экспрессирующих опухолей, принципиально важен для их успешной терапии.

Наиболее существенные результаты, полученные лично автором и их

новизна

Научные результаты диссертации получены экспериментальным путем с их последующим анализом и обобщением. В настоящей работе исследован механизм восстановления чувствительности к ингибиторам MEK/ERK-пути Ras-экспрессирующих опухолевых клеток при индукции в них с помощью бутирата натрия (NaBut) стареющего фенотипа. Таким образом показано, что сочетанная терапия Ras-опухолей, включающая помимо традиционно используемых препаратов бутират натрия, позволяет вызвать гибель опухолевых клеток и добиться стойкого положительного эффекта.

Оценка новизны и достоверности

Научная новизна отражена в выводах:

1. Ингибирование MEK/ERK-пути в клетках приводит к активации цитопротективной аутофагии, которая препятствует их апоптотической гибели
2. При индукции в Ras-экспрессирующих опухолевых старения с помощью NaBut действие ингибиторов MEK/ERK-пути приводит к массовой гибели клеток
3. В стареющих Ras-экспрессирующих опухолевых клетках MEK/ERK-путь приводит к активации альтернативного пути удаления поврежденных митохондрий в случае нарушения канонического аутофагического процесса.
4. Под действием NaBut формируется характерный фенотип старения: лизосомы локализуются вместе с mTORC1 в так называемых TASC-компартаментах (TOR-autophagy special coupling compartment) в перинуклеарной зоне, а аутофагосомы формируются по периферии цитоплазмы, что препятствует их слиянию и уничтожению поврежденных митохондрий.
5. Инактивации антиапоптотических свойств онкогенного Ras при индуцированном старении связана с его релокализацией с мембраны в цитозоль,

Полученные результаты достоверны.

Апробация и реализация результатов исследования

Основные положения диссертации нашли отражение в 10 публикациях автора, в том числе в 6 статьях (3 - в российских журналах, 3 - в зарубежных), а также в 4 тезисах российских и зарубежных конференций.

Заключение

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» является научно-квалификационным исследованием, которое полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в п. 9 «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.

Старший научный сотрудник, доцент, к.б.н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт цитологии Российской академии наук (ИНЦ РАН)

194064, Санкт-Петербург, Россия, Тихорецкий пр.,4

Спивак И.М.

+7 (812) 297-12-13

E-mail: irina_spivak@hotmail.com

15.04.2019



Спивак И.М.
15.04.2019
руководителем