

ОТЗЫВ

на диссертационную работу в виде научного доклада Кудрявцевой Анны Викторовны «Молекулярно-генетические нарушения энергетического обмена опухолевых клеток», представленной на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 – «молекулярная биология»

Актуальность темы диссертационной работы.

Диссертационная работа Анны Викторовны Кудрявцевой посвящена анализу молекулярно-генетических изменений раковой клетки, приводящих к изменению ее энергетического обмена. Направление работы является крайне актуальным, так как анализ и понимание молекулярных механизмов, приводящих к возникновению злокачественных новообразований, является той базой, на которой строятся современные терапевтические подходы. Изменение метаболизма (переход к анаэробному гликолизу) играет важную роль в жизнеспособности раковых клеток. Поэтому в настоящее время ведутся интенсивные исследования, направленные на изучение возможности применения ингибиторов гликолиза для терапии опухолей. Явление изменения энергетического обмена в злокачественных клетках известно уже давно. Тем не менее, много вопросов, связанных с этим явлением, остаются открытыми. Так, не охарактеризован полный спектр генов и генетических связей, обуславливающих переход к анаэробному гликолизу, неизвестны молекулярно-генетические механизмы этого перехода, неизвестно является ли изменение метаболизма универсальным для всех типов опухолей. Также остаются не выявленными многие компоненты данного перехода, изменение экспрессии которых можно было бы использовать, как диагностический или предиктивный маркер или в качестве мишени для таргетной терапии. Таким образом, изучение изменения метаболизма в раковых клетках имеет важное фундаментальное и прикладное значение и создает основу для разработки новых методов диагностики и лечения злокачественных новообразований.

Научная новизна и практическая значимость.

В работе автором были выявлены гены метаболизма, уровень экспрессии которых менялся в клетках опухоли. Важно отметить, что автор работал с различными типами опухолей, что позволило провести широкий сравнительный анализ изучаемых процессов. Автором были охарактеризованы механизмы, приводящие к изменениям транскрипции генов метаболизма. Показано, что регуляции экспрессии генов гликолиза может осуществляться с помощью микроРНК, метилирования, длинных некодирующих РНК. Автор показал важность для регуляции альтернативного сплайсинга генов. Наконец, автором была исследована возможность использования уровня экспрессии данных генов

как маркеров онкологических заболеваний и как цели для таргетной терапии. Автором получен ряд новых и важных результатов. Показана высокая вариабельность уровня экспрессии генов, кодирующих ферменты гликолиза. Показано, что не всегда злокачественная трансформация сопровождается значительным повышением уровня экспрессии генов гликолиза. Автор нашел интересный и важный пример, показывающий что при колоректальном раке энергетический обмен происходит нетипичным образом и дал объяснение этому явлению. Автор показал, что известный протонкоген и активатор клеточного цикла белок MYC также активирует гены, ответственные за метаболизм полиаминов в клетках колоректального рака. Автором найден ряд перспективных маркеров для диагностики и терапии опухолей, связанных с измененным метаболизмом раковых клеток. Крайне важен результат автора показывающий, что раковые клетки быстро приспосабливаются к подавлению ферментов, участвующих в гликолизе (автор подавлял первый фермент гликолитического пути – фермент гексокиназу 2). Автор делает вывод о необходимости мультитаргетной терапии.

Достоверность результатов и обоснованность выводов. Все исследования Кудрявцевой Анны Викторовны являются новыми, оригинальными и отражены в публикациях в высокорейтинговых журналах. Диссертация написана очень хорошим языком, логично и полностью даёт представление об актуальности, теоретической и практической значимости работы. Все сделанные выводы соответствуют полученным результатам.

Заключение. Диссертационная работа Кудрявцевой Анны Викторовны представляет собой цельное научное исследование. В работе был использован широкий спектр биоинформатических, молекулярно-биологических и биохимических методических подходов. Работа вносит весомый вклад в представления о генетических механизмах, контролирующих экспрессию генов гликолиза в опухолях. Полученные данные позволили выявить ряд перспективных диагностических и терапевтических маркеров.

По актуальности, научной и практической значимости диссертационная работа Кудрявцевой Анны Викторовны полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», предъявляемых к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, утверждённому постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г №842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ с изменениями от 21 апреля 2016 г. № 335, от 2

августа 2016 г. № 748, от 1 октября 2018 г. № 1168, от 20 марта 2021 г. №426, от 24 февраля 2021 г. №118 и от 11 сентября 2021 г. № 1539), пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, а её автор, Кудрявцева Анна Викторовна, заслуживает присуждения искомой учёной степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 – «молекулярная биология».

Главный научный сотрудник Лаборатории факторов транскрипции
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института молекулярной биологии
им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН)

доктор биологических наук, профессор,
академик РАН

 Георгиева София Георгиевна

119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32
e-mail: sofia.georgieva@imb.ru

Подпись С.Г. Георгиевой заверяю
Ученый секретарь ИМБ РАН,
к.в.н. Бочаров А.А.



10.04.2023