

ОТЗЫВ

на диссертацию в виде научного доклада Кудрявцевой Анны Викторовны на тему: "Молекулярно-генетические нарушения энергетического обмена опухолевых клеток", представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология.

Актуальность темы исследования.

Несмотря на достигнутые в последние годы большие успехи в терапии рака, поиск новых дополнительных диагностических, прогностических и предиктивных молекулярно-генетических маркеров, остается важной и весьма актуальной задачей современной онкологии. Почти 100 лет назад, в 1926 году, "лучший биохимик первой половины 20 века" по признанию коллег, Нобелевский Лауреат Отто Варбург выдвинул гипотезу о том, что снижение митохондриального энергетического метаболизма может привести к развитию рака. В последнее десятилетие наблюдается ренессанс исследования «Эффекта Варбурга». Новые работы пролили свет на некоторые особенности митохондриальной функции в раковых клетках и предполагают, что эффект Варбурга более тесно связан с изменениями в сигнальных путях, которые регулируют поглощение и использование глюкозы, чем с митохондриальными дефектами как таковыми. Комплексные мультидисциплинарные исследования, включающие анализ данных по различным мутациям, по экспрессии различных РНК (мРНК, микроРНК и днРНК), их регуляции различными транскрипционными факторами, и многих других, позволили близко подойти к формированию целостного представления о молекулярном патогенезе заболеваний, а также выделить варианты их течения и клинически значимые прогностические маркеры.

Основной целью рецензируемой работы явился комплексный анализ молекулярно-генетических нарушений, влияющих на энергетический обмен опухолевых клеток, и оценка потенциала их применения в клинической практике. Для достижения поставленной цели автором поставлено семь взаимосвязанных экспериментальных задач, которые детально исследованы и на которые получены интересные и исчерпывающие ответы, несущие абсолютную новизну.

Научная новизна исследований и полученных результатов.

В результате проведенных исследований Кудрявцевой А. В. получено большое число данных обладающих теоретической и практической новизной. В основе части рецензируемой работы лежит высказанная автором интересная гипотеза, что существенное влияние на патогенез заболевания оказывает микробиота кишечника, продуцирующая метаболиты, которые, минуя гликолиз, включаются напрямую в цикл трикарбоновых кислот эпителиальных клеток кишки. Более того, Кудрявцева А.В. рассматривает онкологические заболевания как часть процесса старения организма и как звенья одной цепи. Ею впервые проведен масштабный анализ нарушения энергетического обмена на уровне изменения экспрессии генов, механизмов этих изменений и их клинической значимости. Было показано, что гены, вовлеченные в энергетический обмен, например, гексокиназы, могут быть перспективными прогностическими маркерами рака молочной железы и включаться в состав диагностических панелей, увеличивающих предсказательную силу индивидуального маркера. Для некоторых типов рака автором выбраны параметры, позволяющие сформировать группы образцов, характеризующихся гиперметилированием генома.

Установлено, что для ряда нозологических категорий гиперметилирование генома ассоциировано с активацией гликолиза. Интересным является наблюдение того, что два медиатора метаболического репрограммирования, воспаления и клеточной пролиферации, с-Мус и С/ЕВРβ, принимают участие в регуляции генов, вовлеченных в метаболизм полиаминов. Автор установила, что характерное для большинства стареющих организмов нарушение энергетического обмена, может ассоциироваться с манифестацией возраст-зависимых заболеваний, в том числе, онкологических. Геропротекторы, рассмотренные в настоящем исследовании были способны тормозить возрастные метаболические изменения в организме. Исключительной особенностью исследования являлся факт того, что все работы выполнялись в тесном сотрудничестве с ведущими онкологическими клиниками Москвы, что позволило собрать максимально полную информацию о пациентах и сопоставить необходимые клинические признаки с наблюдаемым молекулярным портретом опухолей.

Необходимо отметить комплексный молекулярно-биологический подход, использованный в процессе выполнения исследования, который включает совокупность методов молекулярной биологии, биоинформатики, высокопроизводительного секвенирования, иммуногистохимические методы и методы работы с клеточными линиями. Полученные результаты суммированы в 79 статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах, из которых только в 2013-2022 годах 43 статьи опубликованы в журналах, относящихся к Q1 и Q2. Кроме того, автор является обладателем 4 патентов. Многие данные были представлены в виде докладов на отечественных и международных конференциях.

Достоверность результатов и обоснованность выводов.

По результатам работы сформулировано 7 выводов, которые четко обоснованы и логично вытекают из описания проведенных экспериментов и полученных данных. Изложенные в диссертации научные результаты получены лично соискателем или под ее руководством. При этом вклад автора в представленных публикациях является ведущим. Публикации результатов в высокорейтинговых научных журналах, а также показатели цитируемости работ Кудрявцевой А. В. подтверждают их достоверность, обоснованность и высокий научный уровень.

Практическая значимость полученных результатов.

Данная комплексная работа суммирует многолетние экспериментальные исследования автора, посвященные выявлению молекулярно-генетических нарушений энергетического обмена опухолевых клеток. Значимость полученных результатов заключается прежде всего в расширении фундаментальных знаний о молекулярных механизмах сложных метаболических процессов и основных классах биомаркеров для различных видов злокачественных новообразований. Это принципиально важно для успешного развития практических попыток поиска и нахождения мишеней для терапии онкологических заболеваний. Поиск новых интервенций может позволить обнаружить интересные подходы потенциально способные продлевать активный период жизни человека.

Заключение.

Диссертация Кудрявцевой А.В. является важной и высоко-квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны

теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое научное направление в области молекулярной биологии. Выводы, сделанные на основании полученных автором данных, отвечают поставленным задачам. Таким образом, диссертационная работа Кудрявцевой Анны Викторовны на тему: «Молекулярно-генетические нарушения энергетического обмена опухолевых клеток» полностью соответствует требованиям пп. 2.1–2.5 «Положения о присуждении ученых степеней» в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук в виде научного доклада, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 1.5.3 – «Молекулярная биология».

Животовский Борис Давидович

Руководитель Лаборатории исследования механизмов апоптоза,
Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова,
доктор биологических наук, профессор
Лауреат Государственной Премии СССР и Премии Рене Декарта.
Ломоносовский пр. 27/1, Москва 119992, Россия
E.mail: Boris.Zhivotovsky@ki.se
Тел: +79854584525

Профессор Токсикологии,
Института Медицины Окружающей Среды,
Каролинского Института.
Стокгольм. Швеция

Подпись профессора Б.Д. Животовского заверяю:

Ученый секретарь
Факультета фундаментальной медицины
Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова,



— д.м.н. Щербакова Лия Ниязовна

20.04.2023