Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр
Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения
Российской академии наук»
630090, г.Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д.10

ОТЗЫВ

Официального оппонента Пахаруковой Марии Юрьевны
на диссертацию **Одаренко Кирилла**
«Разработка новых подходов терапевтического ингибирования эпителиально-мезенхимального перехода опухолевых клеток»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.3 Молекулярная биология

Актуальность темы диссертации

Работа посвящена поиску новых подходов к подавлению фенотипической пластичности опухолевых клеток, связанной с их инвазивностью, метастазированием и развитием лекарственной устойчивости. Особый интерес представляет изучение эпителиально-мезенхимального перехода и его опухолеспецифических вариантов, в том числе пронейрально-мезенхимального перехода клеток глиобластомы. Недостаточная изученность механизмов регуляции этих процессов ограничивает возможности их направленного терапевтического ингибирования. Таким образом, тема диссертации актуальна и соответствует задачам современной молекулярной онкологии и фундаментальной медицины.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация построена по традиционной схеме и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследований, обсуждение результатов и заключение. Обзор литературы представлен двумя основными главами, посвящёнными молекулярно-биологической характеристике эпителиально-мезенхимального перехода и подходам к его подавлению в терапии онкологических заболеваний. Автором рассмотрены молекулярные механизмы и сигнальные пути, роль эпителиально-мезенхимального перехода в инициации опухолей, метастазировании и приобретении лекарственной устойчивости. Во второй главе систематизированы подходы к поиску ингибиторов эпителиально-мезенхимального перехода, а также возможности перепрофилирования лекарственных агентов для подавления эпителиально-мезенхимального перехода. Раздел результатов отличается логичной структурой и комплексным подходом к решению поставленных задач, объединяя биоинформатический анализ, изучение молекулярных механизмов и экспериментальную оценку исследуемых соединений in vitro и in vivo. Работа изложена на 193 страницах и хорошо иллюстрирована рисунками и таблицами. Список использованной литературы содержит 376 источников. Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

В работе получены новые данные по способности солоксолон метила и пара-метиланилида солоксолона подавлять эпителиально-мезенхимальный и пронейрально-мезенхимальный переходы, соответственно. Впервые охарактеризовано влияние лептина на злокачественные свойства клеток нейробластомы и установлено участие белка ADAMTS6 в регуляции эпителиально-мезенхимального перехода клеток аденокарциномы лёгкого.

Сильными сторонами работы являются комплексный подход, сочетание биоинформатического анализа с экспериментальными исследованиями in vitro и in vivo, а также изучение молекулярных механизмов действия исследуемых соединений. Полученные результаты обладают научной новизной и создают основу для дальнейшей доклинической разработки подходов к терапевтическому ингибированию.

Сочетание изучения молекулярных механизмов опухолевой пластичности с экспериментальной проверкой способов её подавления определяет фундаментальную и прикладную значимость работы. В частности, работа имеет важный вклад в расширение представлений о механизмах регуляции фенотипической пластичности опухолевых клеток, включая роль лептина, протеазы ADAMTS6 и связанных с ними сигнальных путей. Практическая значимость работы обусловлена выявлением перспективных ингибиторов эпителиально-мезенхимального и пронейрально-мезенхимального переходов. Полученные результаты создают основу для дальнейшего доклинического изучения новых противоопухолевых стратегий.

Таким образом, работа заслуживает положительной оценки по актуальности, научной новизне и значимости представленных результатов. При общей положительной оценке представленных результатов следует отметить несколько вопросов и замечаний, требующих уточнения.

Замечания по диссертации

1. В работе показано, что эффекты нокаута гена ADAMTS6 ассоциированы со снижением активности сигнального пути NF-κB. Представляет интерес мнение автора о возможных механизмах, связывающих функцию внеклеточной протеазы ADAMTS6 с активацией данного пути, а также о том, в какой степени эта взаимосвязь может зависеть от типа опухолевых клеток. Возможно, формулировка «снижение активации сигнального пути NF-κB» позволила бы более точно отразить характер выявленной связи.
2. Поскольку основные результаты получены на отдельных клеточных линиях, обсуждение возможностей и ограничений их экстраполяции на другие модели соответствующих опухолей могло бы дополнить представление о значимости выявленных закономерностей.
3. В разделе «Практическая значимость работы» перспективы включения выявленных ингибиторов в схемы лечения глиобластомы целесообразно обозначить как направление дальнейших исследований, предполагающее предварительную доклиническую оценку эффективности и безопасности этих соединений.

Указанные замечания преимущественно касаются вопросов аккуратности интерпретации результатов и перспектив продолжения исследования и не снижают общей положительной оценки представленной работы.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Диссертация Одаренко Кирилла на тему «Разработка новых подходов терапевтического ингибирования эпителиально-мезенхимального перехода опухолевых клеток» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой

решена научная задача, имеющая значение для молекулярной онкологии и фундаментальной медицины и заключающаяся в обосновании новых подходов к подавлению фенотипической пластичности опухолевых клеток.

По актуальности, научной новизне, обоснованности научных положений и выводов, теоретической и практической значимости диссертационная работа 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 учёной степени кандидата наук, а её автор, Одаренко Кирилл, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 «Молекулярная биология».

Доктор биологических наук,
Ведущий научный сотрудник
Лаборатории молекулярных механизмов
патологических процессов, Института
цитологии и генетики Сибирского
Отделения Российской Академии Наук
Дата: 16.11.2026

Пахарукова Мария
Юрьевна

(подпись)

Сведения:
Пахарукова Мария Юрьевна
Докторская диссертация защищена по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской Академии Наук» (ИЦиГ СО РАН), 630090, Новосибирск, Россия, пр.ак.Лаврентьева,10, телефон: +79133946669, pakharukova@bionet.nsc.ru

Подпись М.Ю. Пахарукова заверяю!
Ученый секретарь ИЦиГ СОРАН, к.б.н.
Орлова