

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

Рябой О.О. «Влияние аутофагии на механизмы роста, прогрессии и химиорезистентности меланомы кожи человека», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности

14.01.12 – Онкология

Актуальность диссертационной работы связана с необходимостью поиска и разработки эффективной терапии меланомы не только для меланомы с мутацией BRAF, но и меланомы с диким типом гена. Приоритетным направлением научных исследований в медицине является поиск новых противоопухолевых агентов, которые в комбинации с уже известными препаратами могли бы повышать терапевтическое действие последних.

В данной работе автор продемонстрировал потенциальную возможность ингибиторов аутофагии потенцировать цитотоксичность противоопухолевого агента темозоломида. Данная комбинация также приводила к снижению колониеобразования клетками меланомы с разным мутационным статусом BRAF. Кроме того, в диссертации изучена роль инактивации аутофагии не только за счет ингибиторов аутофагии антималярийного вещества хлорокина и ингибитора PI3K LY-294.002, но также и опосредованно через белок GRP78, который ответственен за ответ на ЭПР-стресс.

Показано, что оба ингибитора аутофагии в комбинации с темозоломидом приводили к остановке клеточного цикла в фазе G0/G1 во клеточных линиях с мутацией BRAF^{V600}, но не BRAF^{WT} линии. При трансфекция клеток GRP78 происходило накопление клеток в фазе G0/G1 по сравнению с контролем при обработке TMZ.

Более того, ингибирование аутофагии потенцировало TMZ-ассоциированную гибель клеток. Активация каспазы-7 продемонстрировала,

что комбинированное действие веществ индуцирует апоптоз в клетках со средними и высокими уровнями базальной аутофагии.

В диссертации на модельных системах меланомы *in vitro* была также доказана способность ингибиторов аутофагии индивидуально и в комбинации с темозоломидом снижать инвазию опухолевых клеток «в рану». Полученные результаты представляют собой один из вариантов решения актуальной задачи современной молекулярной онкологии по поиску механизмов регуляции опухолевой прогрессии. Доказано снижение маркеров мезенхимальности при инактивации аутофагии.

В представленной работе автором использован широкий спектр молекулярно-биологических методов. Необходимо отметить продуманность в выборе адекватных подходов и методов исследования. Информация изложена четко, логически последовательно и соответствует выбранной теме и содержанию диссертации.

Основные положения и результаты проведенного исследования отражены в выводах, соответствующих поставленным задачам, и изложены в 9 научных публикациях в изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Заключение

По актуальности темы, выполненным исследованиям, научной новизне и значимости результатов для практического использования диссертация Рябой О.О. «Влияние аутофагии на механизмы роста, прогрессии и химиорезистентности меланомы кожи человека» является законченной научно-квалификационной работой, которая отвечает требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650,

от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Научный сотрудник

лаборатории эпигенетики

ФГБНУ «МГНЦ»

к.б.н.



Чеснокова Галина Геннадьевна

Ученый секретарь

ФГБНУ «МГНЦ»

К.м.н.

Воронина Екатерина Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1

«10» марта 2020 г.

+7 (499) 612-86-07

mgnc@med-gen.ru