

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кучура Олега Александровича

«Механизмы усиления гибели p53-положительных клеток при комбинировании ионизирующего излучения и ингибиторов CDK8/19-зависимого перепрограммирования транскрипции»,

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук

по специальности 1.5.4 - Биохимия

Работа посвящена актуальной теме исследования механизмов регуляции клеточного цикла и выживания злокачественных клеток под воздействием облучения. В рамках работы рассматривается вклад киназ CDK8/19 в p53-зависимую гибель клеток при повреждении ДНК за счёт облучения клеток. В работе использованы различные клеточные модели, включая нокаутные клетки, и измерены многие параметры, связанные с гибелью клеток: клеточный цикл, клеточное старение, изменение экспрессии генов и белков ассоциированных с p53, клоногенность клеток. Работа выполнена на хорошем экспериментальном уровне, результаты ясно и последовательно представлены и подробно проиллюстрированы.

В результате выполнения работы получен ряд значимых результатов. Показано, что ингибитор циклин-зависимых киназ CDK8/19 делает клетки НСТ-116 с нокаутом p53 более чувствительными к воздействию облучения, и при этом существенно снижается количество клеток в фазе клеточного цикла G2/M и сенесцентных клеток, которые могут потенциально выживать под воздействием облучения. Существенно, что ингибиторы циклин-зависимых киназ CDK8/19 воздействуют именно на облучённые клетки с инактивированным p53. Такой подход имеет большие перспективы для персонализированной терапии онкологических заболеваний и потенциально может снизить токсичность терапии. Также установлено, какие из белков, ассоциированных с p53, клеточным циклом и репарацией ДНК, могут регулироваться киназами CDK8/19 при наличии активного p53 и в случае инактивированного p53. Таким образом, работа имеет как практическую значимость для терапии злокачественных заболеваний, а также для понимания фундаментальных механизмов регуляции p53-зависимых процессов.

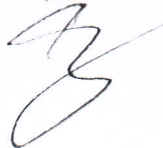
Использованные в работе методы исследования современные, адекватны цели и задачам работы. Полученные результаты отражены в трёх публикациях, одном патенте и доложены на большом количестве научных конференций, включая международные. Автореферат написан хорошим языком и информативен. Материал изложен последовательно, логично и аргументированно.

В тексте автореферата имеется ряд недостатков, однако они не влияют на общую выводы работы и не снижают её значимость. Например, не указано какой именно краситель использовал автор для измерения клеточного цикла. Также не ясно как именно выбирали гены, ассоциированные с p53, был ли сделан выбор генов на основании литературного анализа, из баз данных функций генов, из анализов корреляций и т.д. Эти недостатки относятся в большей степени к детальности описания исследования в автореферате, а не к результатам самой работы.

Таким образом, по актуальности, методическому уровню, научно-практической новизне, степени обоснованности научных положений и выводов работа О.А.Кучура соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – Биохимия, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Старший научный сотрудник
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии
наук (ИМБ РАН)
ГСП-1, 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32. ИМБ РАН
Кандидат биологических наук,
Лебедев Тимофей Дмитриевич



21.03.2023г

Личную подпись Т.Д. Лебедева удостоверяю:

Ученый секретарь ИМБ РАН
Дочаров А.А.

