



Федеральное агентство научных организаций (ФАНО России)
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук
(ИБХ РАН)

СТЕНОГРАММА
Заседания диссертационного совета Д 002.019.01
при ИБХ РАН

14 марта 2018 года

Защита диссертации на соискание учёной степени
кандидата биологических наук **Семёновой Галиной Владимировной** на тему:
«p21-Активируемые киназы I группы как терапевтические мишени злокачественных опухолей
оболочек периферических нервов»
по специальности 03.01.03 – Молекулярная биология

Москва, 2018 г.

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета Д 002.019.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук от 14 марта 2018 года.

Заместитель председателя диссертационного совета
Доктор физико-математических наук

Ефремов Р. Г.

Учёный секретарь диссертационного совета
Доктор физико-математических наук

Олейников В. А.

Из 30 членов совета присутствует 23 человека, из них докторов по профилю диссертации – 8.

1. Д.физ.-мат.н.	Ефремов Роман Гербертович	(02.00.10)
2. Д.физ.-мат.н.	Олейников Владимир Александрович	(03.01.06)
3. Д.х.н.	Арсеньев Александр Сергеевич	(02.00.10)
4. Д.х.н.	Безуглов Владимир Виленович	(03.01.06)
5. Академик РАН	Богданов Алексей Алексеевич	(03.01.03)
6. Академик РАН	Габибов Александр Габибович	(03.01.06)
7. Член-корр. РАН	Деев Сергей Михайлович	(03.01.03)
8. Д.х.н.	Дзантиев Борис Борисович	(02.00.10)
9. Д.б.н.	Долгих Дмитрий Александрович	(03.01.03)
10. Член-корр. РАН	Завриев Сергей Кириакович	(03.01.06)
11. Д.б.н.	Зарайский Андрей Георгиевич	(03.01.03)
12. Д.х.н.	Зубов Виталий Павлович	(03.01.06)
13. Д.б.н.	Лебедев Юрий Борисович	(03.01.03)
14. Академик РАН	Лукьянов Сергей Анатольевич	(03.01.03)
15. Академик РАН	Мирошников Анатолий Иванович	(03.01.06)
16. Д.х.н.	Овчинникова Татьяна Владимировна	(02.00.10)
17. Д.б.н.	Патрушев Лев Иванович	(03.01.06)
18. Д.х.н.	Румш Лев Давыдович	(03.01.06)
19. Д.б.н.	Сапожников Александр Михайлович	(03.01.03)
20. Д.х.н.	Уткин Юрий Николаевич	(02.00.10)
21. Член-корр. РАН	Цетлин Виктор Ионович	(02.00.10)
22. Д.х.н.	Шапаронов Михаил Иванович	(02.00.10)
23. Д.б.н.	Шпаковский Георгий Вячеславович	(03.01.03)

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Владимир Александрович, ознакомьте, пожалуйста, присутствующих с материалами личного дела соискателя.

Уч. секретарь, д.ф.-м.н., Олейников В.А.:

Материалы личного дела (*зачитывает документы, содержащиеся в личном деле соискателя. Отмечает, что объявление о защите и автореферат диссертации размещены на сайте ВАК вовремя и все необходимые документы в деле есть*).

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Благодарю Вас, Владимир Александрович. Есть ли у присутствующих какие-нибудь замечания по процедуре защиты, по материалам личного дела соискателя? Если замечаний и вопросов нет, тогда слово предоставляется Галине Владимировне, пожалуйста, для изложения основных результатов работы. Пожалуйста, двадцать минут.

Семёнова Г.В.:

(Излагает основные положения диссертационной работы).

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Спасибо. Вопросы, пожалуйста.

Д.б.н. Шпаковский Г.В.:

Первоначально Вы использовали два ингибитора РАК, да? И они вели себя очень хорошо, но в сочетанном варианте Вы использовали только Fгах. Второй тоже пробовали? PID.

Семёнова Г.В.:

Второй ингибитор – PID – это пептидный ингибитор, ген которого экспрессировался в клетках, т.е., по сути, это клеточная линия. Мы могли, на самом деле, ввести эти клетки подкожно и проследить за ростом опухолей, но мы не делали этого – мы использовали только низкомолекулярный ингибитор РАК.

Официальный оппонент д.б.н. Прасолов В.С.:

Скажите, пожалуйста, насколько эффективна у Вас здесь была РНК-интерференция?

Семёнова Г.В.:

Мы оценивали эффективность РНК-интерференции методом вестерн-блот. Я должна сказать, что в этой клеточной линии (S462TY) мы смогли добиться, наверное, пятидесяти процентов. Именно с этим я связываю не такой выраженный эффект.

Официальный оппонент д.б.н. Прасолов В.С.:

Ну да, это известная вещь, поэтому я и спросил. Спасибо.

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

У меня есть вопрос. Скажите, пожалуйста, а какая рецепторная тирозинкиназа начинает, как бы инициирует этот сигнальный каскад?

Семёнова Г.В.:

EGFR, например.

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

А известно, делались ли попытки влияния именно на РТК?

Семёнова Г.В.:

Да. Было несколько доклинических испытаний, и было даже одно клиническое испытание с использованием ингибитора EGFR. В доклиническом испытании эти ингибиторы показали очень хорошие результаты, однако, они не показали эффективности в клиническом испытании.

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

А с чем, Вы считаете, связано то, что Вы пытаетесь вмешиваться где-то на промежуточном этапе этого каскада, и тоже у Вас не на 100% работает система? Если сравнить потенциальные такие перспективные способы терапии, воздействуя на РТК и на Вашу киназу.

Семёнова Г.В.:

Предполагают, что неуспех воздействия на рецепторные тирозинкиназы связан с их большим количеством.

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

То есть селективности не удаётся достичь, там много разных комплексов, различных олигомеров. То нет избирательности, вы считаете?

Семёнова Г.В.:

Да.

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Спасибо

Д.б.н. Лебедев Ю.Б.:

В продолжение вопроса Владимира Сергеевича, у меня сложилось ощущение, что не только активация за счёт фосфорилирования, но и регуляция на уровне транскрипции имеет место быть при развитии опухолей. Так это или не так? И параллельный вопрос: есть ли у Вас какие-то данные предполагать преимущественное участие одного из трёх вариантов РАК в развитии опухолеобразования и метастазирования?

Семёнова Г.В.:

Большое спасибо за вопросы. Я, безусловно, предполагаю, что уровень экспрессии РАК, а не только уровень активации может влиять. Было сделано несколько попыток обнаружить увеличение копий этих генов в MPNST, и они не были обнаружены. Я предполагаю, что активация РАК и увеличение фосфорилирования РАК связано с активацией RAS1, увеличение копий гена которого было обнаружено в MPNST. Однако, мы этого не исследовали – мы покрасили тканевые микроматрицы только на фосфо-РАК. В идеале и в будущем, я думаю, следует провести окрашивание на общие белки. И я предполагаю, что, несмотря на структурную гомологию этих киназ они могут иметь разные функции в биологии MPNST. В других типах опухолевых клеток было показано, что РАК1 имеет наибольшее значение для роста опухолей - например, это было показано на раке яичников – а РАК2 не играет такой важной роли. Мы ожидаем, что РАК3 может иметь большое значение, т.к. он высокогомологичен РАК1, и собираемся проверить это в будущем.

К.х.н. Пахомов А.А.:

По поводу инвазивности у меня вопрос. Вы показали, что инвазивность уменьшалась при ингибировании РАК, да? А вот РАК у Вас влияет на пролиферацию, а как это перешло на инвазивность?

Семёнова Г.В.:

Это не перешло на инвазивность. РАК влияет и на пролиферацию, и на инвазивность. Так как я предполагаю, что РАК могут участвовать в метастазировании опухолей, я посчитала важным проверить их эффект на клеточную инвазию.

К.х.н. Пахомов А.А.:

Какой механизм тогда метастазирования в данном случае, потому что все схемы, которые Вы рисовали, они связаны с пролиферацией, правильно?

Семёнова Г.В.:

Не совсем. MAP-киназный каскад ERK может также влиять на клеточное движение, сигнальный каскад Wnt β -катенин очень сильно влияет на клеточный фенотип, и его активация может приводить к увеличению клеточной инвазии. Кроме этого, мы показали изменение уровней кадгеринов, о котором я не рассказывала подробно из-за ограниченного времени. Снижение уровня N-кадгерина и увеличение уровня E-кадгерина, который является маркером зрелых шванновских клеток, может быть одним из механизмов. Кроме этого, известно влияние p21-активируемых киназ на клеточное движение посредством фосфорилирования компонентов цитоскелета. Большое значение могут иметь механизмы, которые я не исследовала в этой работе.

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Я, честно говоря, не могу удержаться, у меня ещё один вопрос есть. В ряде случаев у Вас наблюдается очень высокая степень синергизма. Вы используете совершенно разные ингибиторы, и ни один из них не даёт стопроцентного эффекта, тогда как совместное действие в ряде случаев приводит к полному исчезновению эффекта. Вот на молекулярном уровне можете какую-то модель...есть у Вас соображения? Или это опосредованное действие на какую-то из киназ? Что происходит, почему по отдельности ни один из них не работает на сто процентов? Они такие разные.

Семёнова Г.В.:

Потому что все описанные сигнальные пути очень важны для клеток MPNST. Мы предполагаем, что ингибиторы p21-активируемых киназ позволяют контролировать фосфотидилинозитол-3-киназный каскад, который очень важен, и Wnt β -катенин сигнальный каскад, который крайне важен, но они не позволяют влиять на MAP-киназный каскад.

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Ну а на молекулярном уровне? Получается, что это какое-то опосредованное действие на партнёров? Насколько селективны эти ингибиторы по отношению к киназе? Каждый из них.

Семёнова Г.В.:

Каждый из них высокоселективен, особенно этот аллостерический ингибитор PD-901. У Grah1036 есть несколько нецелевых эффектов. Вряд ли на сегодняшний день можно ответить на этот вопрос, наверное, необходимо использовать большее количество аналогов-ингибиторов РАК в сочетании с ингибиторами MEK, для того чтобы доказать, что эта синергия связана именно с целевыми эффектами.

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Спасибо. Если больше вопросов нет, тогда присаживайтесь, пожалуйста. Владимир Александрович, ознакомьте нас, пожалуйста, с письменным отзывом ведущей организации.

Уч. секретарь, д.ф.-м.н., Олейников В.А.:

Ведущая организация - это ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России. Отзыв полностью положительный. *(Зачитывает отзыв. Отзыв положительный. Отзыв прилагается).* По диссертации имеется несколько вопросов и замечаний, которые относятся, главным образом, к форме изложения и представлению результатов. Первое. На микрофотографиях гистологических образцов масштаб обозначен очень мелким и нечитаемым шрифтом. Можно было бы дополнительно указать масштаб в описании к рисункам. Второе. Более корректно было бы

использовать термин «ксенотрансплантат» или «гетеротрансплантат» вместо термина «ксенографт». Третье. В моделях *in vitro* клетки злокачественных опухолей оболочек периферических нервов были устойчивы к воздействию ингибитора MEK1/2, однако, этот ингибитор эффективно подавлял рост опухолей у модельных животных. В диссертации отсутствует объяснение чем обусловлена такая разница между чувствительностью к ингибированию MEK1/2 *in vitro* и *in vivo*. Четвёртое. В работе не сделано выводов о токсичности использованной комбинации ингибиторов. Данные замечания не носят принципиального характера и не могут снизить общей высокой оценки диссертации. Заключение. Диссертационная работа Семёновой Галины Владимировны соответствует критериям, установленным "Положением о присуждении ученых степеней", а автор этой диссертации заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 - Молекулярная биология. Соответственно, отзыв обсужден и одобрен на заседании секции №2 Ученого совета ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА, и подписано: доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии Пашенков Михаил Владимирович, а утверждено: Врио директора ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России Ильина.

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Спасибо, Владимир Александрович. Галина Владимировна, пожалуйста, ответьте на замечания.

Семёнова Г.В.:

Владимир Александрович, спасибо большое за подробное ознакомление с отзывом. Я согласна с замечаниями, касающимися величины шрифта и терминологии, хотя термин «ксенографт» довольно давно вошёл в русскую научную речь и активно используется наряду с терминами «ксенотрансплантат» и «гетеротрансплантат». Что касается разницы между чувствительностью к ингибитору PD-901 *in vivo* и *in vitro*, это очень интересный вопрос! В задачи нашего исследования не входило подробное изучение эффектов этого ингибитора, так как он был использован нами как дополнительный терапевтический агент для усиления противоопухолевого эффекта ингибитора PAK. Однако мы тоже обратили внимание на этот феномен. У меня есть дополнительный слайд для сравнения, лучше всего видно это на клетках STS26T. Действительно, в ксенотрансплантатной модели этот ингибитор демонстрирует гораздо более выраженный эффект, чем в случае модели *in vitro*. Мы предполагаем, что такая разница может быть связана с эффектами микроокружения. В частности, для этого ингибитора было ранее показано, что он влияет на рост кровеносных сосудов, и это может быть одной из причин в нашем случае, так как я тоже наблюдала уменьшение количества сосудов в опухолях у мышей, леченых эти ингибитором. Следующее замечание про токсичность. Настоящее исследование служит доказательством концепции, и в рамках этого исследования мы не изучали токсичность используемой комбинации ингибиторов. На сегодняшний день нам известно, что использованная комбинация не вызывает гибели животных, не вызывает выраженной потери веса у животных и не вызывает изменения активности экспериментальных животных. Однако мы считаем преждевременным делать выводы о токсичности, для этого необходимо проведение дополнительных доклинических испытаний и использования большего количества доз. Спасибо. У меня всё.

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Спасибо. Слово предоставляется научному руководителю Сергею Михайловичу Дееву.

Чл.-корр. РАН, Деев С.М.:

Дорогие коллеги, ну, все устали, это у нас уже четвертое заседание, третья защита, и поэтому говорить долго не хочется, а не говорить нельзя. Что я хочу сказать, если бы так коротко. Я не имею права говорить о работе, и я хочу сказать о диссертантке. Значит, человек из нашего

профсоюза. Вот было в наше время, у людей постарше, было принято говорить "человек из нашего профсоюза". Это значит - соответствует по духу, по стилю, по всему. Если говорить таким вот более цифровым, компьютерным языком, что характеризует? Характеризует очень короткое время отклика. То есть, стоит что-то попросить сделать, что-то сказать, даже в процессе подготовки к докладу, делаешь какие-то замечания (обычно происходит несколько дней, человек думает), а тут проходит буквально час-два или на следующий день все блестяще сделано, то есть, короткое время отклика. Затем, очень низкий уровень информационного шума. Я был приятно удивлен. В молодости я когда-то подрабатывал научным редактором в академических журналах. Диссертация написана настолько вот хорошим русским языком, это несмотря на то, что человек работал определенную часть времени и в Штатах, что у меня просто было большое удовольствие. И третье, последнее, что я хочу сказать - это то, что, есть у нас в математике, физике такой доверительный интервал. Человек очень строго относится к своему труду. То есть скорее занижает оценку полученных результатов, а не завышает. Поэтому, я так охарактеризовал, доказал, что человек абсолютно так сказать из нашего профсоюза, прекрасный ученый, сложившийся специалист и прекрасный человек, который украсит любую лабораторию. Спасибо.

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Спасибо, Сергей Михайлович. Владимир Александрович, есть ли отзывы на автореферат?

Уч. секретарь, д.ф.-м.н., Олейников В.А.:

Только один, но, тем не менее, мы его тоже сейчас рассмотрим. *(Зачитывает отзыв, отзыв положительный, отзыв без замечаний. Отзыв прилагается).* Отзыв положительный, абсолютно без замечаний. Одна фраза только: «Впечатляет объём выполненной работы».

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Уважаемые коллеги, я думаю, упоминание о большом объёме выполненной работы не является замечанием, на него отвечать не следует. Мы начинаем дискуссию по работе Семёновой Галины Владимировны. Слово предоставляется официальному оппоненту Прасолову Владимиру Сергеевичу, доктору биологических наук, профессору, главному научному сотруднику лаборатории клеточных основ развития злокачественных заболеваний Института молекулярной биологии Российской академии наук.

Официальный оппонент д.б.н. Прасолов В.С.:

(Излагает отзыв, отзыв положительный, отзыв прилагается). Уважаемые коллеги, ну после того как был сделан очень хороший и содержательный доклад, который полностью соответствовал содержанию работы, после отзыва ведущей организации, по счастью, мне не нужно много говорить. На самом деле, для ВАКа все что нужно написано тут на 6 страницах.. Прежде всего, я хочу сказать, что если оценивать в целом вклад, то понятно что исследования новых механизмов возникновения и развития злокачественных заболеваний, они крайне актуальны, потому что, и в силу того что меняется экологическая ситуация, и стрессы, и масса других факторов, в ближайшее время онкологические заболевания займут первое место среди причин смертности, вытеснив заболевания сердечно-сосудистой системы. Работа, надо сказать, интересна еще тем, что сам объект исследования, он не слишком разработан. Масса работы, и у меня в лаборатории, занимается опухолями, возникшими из клеток нервного гребешка, но это нейробластомы. Это понятно, потому что это довольно часто встречаемое заболевание у детей, и понятно, что много сил отдается в мире этому, и есть значительный прогресс в лечении этих заболеваний. А вот предмет исследования Гали, он интересен, потому что как-то не очень то и много этими вещами занимаются, хотя эти опухоли интересны тем, что молекулярные механизмы их отличаются, скажем, от нейробластомы. Прделана, на мой взгляд, гигантская

работа, причём очень интересно что здесь данные и биоинформатики, когда речь идёт о сигнальных путях, и классической онкологии, и включающей хорошие цитологические исследования. Они свидетельствуют о том, что автор стремился всесторонне подойти к изучаемому объекту и добился существенных успехов. На меня это произвело впечатление, потому что результаты о синергизме, похожие на сходные данные в других опухолях, потому что это очень важно. Не только потому что при этом раскрывается взаимодействие разных сигнальных путей [ваш вопрос, по-моему, затрагивал это], но и имеет колоссальное значение для уже непосредственно клинической терапии заболеваний. Причем опять же, был вопрос о токсичности. Я хочу сказать что вы можете легко это проверить, потому что было показано на других объектах, и в моей лаборатории в нейробластомах, что можно существенно снизить токсический уровень за счет того что концентрация высокой не будет. То есть, это большая проблема для терапии опухолей, потому что, по сути дела используются повсеместно яды, будем прямо говорить. Это все цитотоксические агенты, которые могут привести к тому, что опухоли угробят, но при этом и человек не останется здоровым, а умрет от того что у него будет химическое отравление. Это бывает сплошь и рядом. А здесь такой выявленный синергизм позволяет существенно снизить дозу и, тем самым, будет способствовать уничтожению злокачественных клеток при сравнительно маленьком стрессе для нормальных клеток. Опять же, я должен сказать, что все данные, полученные с помощью самого широкого арсенала современных методов молекулярной и клеточной биологии, не вызывают ни малейшего сомнения, хорошо документированы, и присутствуют грамотные контроли, что тоже очень важно. Я, конечно, согласен с выводами. Если говорить о самой диссертации, об этой книге, то обзор очень интересный и дает возможность заинтересованному читателю быстро войти в курс обсуждаемой проблемы. Но, как любой оппонент, я должен внести какую-то ложку дегтя, без этого невозможно. У меня возникло несколько вопросов, причем я не останавливаюсь на каких-то незначительных опечатках: это вполне естественно. Я не видел, в том числе и в собственных статьях, что уже вышли, чего греха таить, чтобы нельзя было найти какую-нибудь опечатку. По существу, я хотел бы отметить, что для некоторых рисунков, не расшифрованы сокращенные названия белков, например в рисунке 5 и 6 в обзоре литературы. Второе, в экспериментах с использованием тканевых микроматриц, в описании к рисункам не указаны размеры выборок, а это важно, это рисунки 15 и 16 – «Результаты и обсуждение». Для фармакологического ингибирования РАК1/2/3 из всего разнообразия низкомолекулярных ингибиторов был выбран Fгах. Чем обусловлен такой выбор? Наверняка существуют еще другие ингибиторы. Ну вот, в целом, пожалуй, и все, что мне хотелось бы высказать. У меня был ранее вопрос об эффективности РНК-интерференции. Ну, что я могу сказать? В заключение, это, конечно, производящее очень хорошее впечатление работа. Мне кажется, что у вас есть возможность продолжить ваши исследования и уже добиться уже клинических или предклинических результатов. Это все что мне хотелось бы сказать. Конечно, я считаю, что диссертация заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук, поскольку сама работа очень хорошая, и автореферат вполне дает представление о проделанной работе. Можно поздравить диссертанта с этой работой.

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Спасибо, Владимир Сергеевич. Да, вот последние формальные утверждения – они очень важны для заседания диссертационного совета. Спасибо. Так, Галина Владимировна, пожалуйста, ответьте на замечания.

Семёнова Г.В.:

Владимир Сергеевич, большое спасибо за рецензию моей работы и за отзыв. Я согласна с Вашими замечаниями и обязательно учту их в будущем. Спасибо за очень интересный вопрос. Как Вы верно заметили, на сегодняшний день создано большое количество ингибиторов РАК

различных фармакологических групп, и это область исследования активно развивается, что связано с важной ролью РАК I группы в онкологических заболеваниях и нейродегенеративных заболеваниях. На момент выполнения наших исследований мы выбрали Frax1036 за его универсальность: за высокую ингибиторную силу, высокую субстратную специфичность, и пригодность для перорального использования в экспериментах *in vivo*. На основе этого препарата был создан новый ингибитор ещё более желаемыми фармакологическими свойствами, который называется G-5555, но на момент выполнения мной большей части экспериментов он ещё не был доступен. Спасибо ещё раз.

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Спасибо. Владимир Сергеевич, Вы удовлетворены защитой?

Официальный оппонент д.б.н. Прасолов В.С.:

Да, я удовлетворен, спасибо.

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Спасибо. Следующий официальный оппонент – Казначеева Елена Валентиновна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией ионных каналов клеточных мембран Института цитологии Российской академии наук. Она отсутствует сегодня по уважительной причине, и Владимир Александрович ознакомит нас с основными положениями её официального отзыва.

Уч. секретарь, д.ф.-м.н., Олейников В.А.:

Так, ну вот основные положения. Я в руках держу отзыв официального оппонента Казначеевой Елены Валентиновны. (*Зачитывает отзыв, отзыв положительный, отзыв прилагается*). При знакомстве с представленным экспериментальным материалом возникает ряд вопросов и замечаний. Ну, ряд – это всего два. Первое. В диссертации отсутствует раздел «Заключение», в котором следовало бы более подробно обсудить результаты работы и подвести итоги данного исследования. И второе. В работе изучены эффекты одновременной инактивации РАК1, РАК2 и РАК3 в клетках MPNST. Считаете ли Вы, что эти белки могут выполнять индивидуальные функции в развитии исследуемых опухолей? Заданные вопросы не снижают общую положительную оценку работы, а вызваны интересом к ней. В целом, рецензируемая диссертация не вызывает замечаний. На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что диссертационная работа Семёновой Галины Владимировны соответствует положениям ВАК, а она сама, несомненно, заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология. Подписано: официальный оппонент Елена Валентиновна Казначеева, заведующая лабораторией ионных каналов клеточных мембран Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института цитологии Российской академии наук.

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Галина Владимировна, пожалуйста, ответьте на замечания оппонента.

Семёнова Г.В.:

Спасибо, и спасибо Елене Валентиновне за отзыв. Я сознательно не включила раздел «Заключение» в диссертацию, так как не хотела дублировать выводы и обсуждение результатов. Что касается индивидуальной роли РАК1, 2 и 3 в клетках MPNST, как я уже ответила на этот вопрос, мы предполагаем, что эти белки, действительно, могут выполнять индивидуальные функции и ожидаем, что наблюдаемые нами эффекты будут связаны с инактивацией РАК1 и, может быть, РАК3, но не РАК2. Спасибо.

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Спасибо. Уважаемые коллеги, публичная дискуссия по диссертационной работе Семёновой Галины Владимировны считается открытой. Пожалуйста, кто хочет высказаться?

Ну, разрешите мне, может быть, сказать несколько слов. Уважаемые коллеги, честно говоря, не ожидал, что буду выступать в дискуссии по этой работе, потому что не являюсь специалистом в этой области. Но доклад был сделан настолько четко и ясно, как сказал Сергей Михайлович, "членом профсоюза". Можно говорить "профсоюз", можно говорить, "полк" - мы все понимаем, о чем идет речь. Как бы, значимость работы и научная новизна просто не вызывают у меня сомнения. Мне было интересно участвовать в прослушивании этой работы, наблюдать, как проходит защита. То есть, защита, на мой взгляд, состоялась. И очень хорошо, что люди, приезжая из командировок, после стажировок в ведущих зарубежных центрах, приезжают, выполняют работы здесь, вписываются в коллектив, что тоже важно, потому что часть публикаций, часть статей уже подготовлена в соавторстве с лабораторией Сергея Михайловича. Это замечательно. И хотелось бы выразить надежду, что молодые сотрудники продолжат работу здесь. Ну, конечно, как сложится, но надеяться всегда можно. Я Вас поздравляю с интересной работой. Спасибо. Еще кто-нибудь хотел бы высказаться?

Уч. секретарь, д.ф.-м.н., Олейников В.А.:

Я очень хочу высказаться. Даже, что мне представляется очень важным, меня совершенно поражает широта охвата Сергей Михайловичем различных тем, различных подходов, то есть насколько быстро и насколько сильно развивается лаборатория, я просто восхищаюсь. И эта очередная работа, которая, в общем-то, как мне казалось, не совсем в струе, вдруг она становится такой, какой мы опять же можем гордиться. Спасибо Вам большое, я эту работу предлагаю поддержать.

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Так, коллеги, ещё кто-то хотел бы принять участие в дискуссии? Да, Юрий Борисович, пожалуйста.

Д.б.н. Лебедев Ю. Б.:

Буквально два слова, поскольку оба предыдущих оратора представили себя не специалистами, а я имею некоторое основание причислить себя к благодарным слушателям, имеющим близкий бэкграунд. Я не согласен с тем, что мы присутствуем на "очередной защите". Защита далеко не очередная, а одна из лучших защит, которые я слышал в этом зале среди многих, многих работ. Великолепно сильно. Эта работа выделяется, на мой взгляд, двумя основными положительными моментами. Первый, я хочу подчеркнуть, мы сегодня слушали медика, который защищался по молекулярной биологии. И то, как диссертант владеет не только представляемым материалом, а тенденциями действительно современной медицины, в самом хорошем смысле этого слова. Это даже не современная медицина, а то, как должна выглядеть медицина будущего, она должна пополняться такими медиками, которые воспринимают область молекулярной биологии как нечто само собой разумеющееся. А второе, и об этом Сергей Михайлович тоже отчасти сказал, я хотел бы не согласиться с другим, общим таким ощущением: эта работа совсем не частная. Может быть, научная добросовестность, если не сказать, щепетильность научная диссертанта, не позволила ему не только не написать заключение к своей диссертации, но и дать несколько более широкий взгляд на проблему лечения онкологических заболеваний. Объект, который был выбран для исследования, - наиболее трудно поддающийся лечению, наиболее агрессивный вид опухолей, который, собственно, и к солидным-то опухолям и отнести нельзя. И таких онкологических заболеваний довольно много. Это и рак печени, есть и крайне агрессивные меланомы, которые моментально переходят в метастазирующее состояние, и, в этой связи, практически никак не поддаются лечению, ни с помощью хирургического вмешательства, ни с

помощью системной радио- или химиотерапии. А в данной работе, и мы это должны почувствовать, представлен новый подход, когда не блокируются возникшие мутации и разбирается по косточкам, что же произошло с клетками-предшественниками, позволившими стать опухолью, а вся работа прямо направлена на комплексное поражение именно опухолевых клеток, снижение и их пролиферативной активности как одного из основных показателей активности опухолевых клеток и инвазивной способности. И все это за счет грамотного выбора целей, мишени терапевтической, и самых современных подходов к комплексному использованию ингибиторов протеинкиназ. Я обещал говорить коротко, но очень не хочется уходить. Благодарственных слов может быть сказано много, я хочу заключить тем, с чем я согласен: я всех искренне поздравляю с сегодняшней защитой, и членов учёного совета прошу голосовать за эту диссертацию. Спасибо.

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Так, дискуссия у нас продолжается, больше нет желающих? Тогда заключительное слово имеет соискатель, Галина Владимировна.

Семёнова Г.В.:

Большое спасибо за такие лестные отзывы и теплые слова. Я хотела бы поблагодарить, в первую очередь, своего научного руководителя, Сергея Михайловича Деева, а также руководителя лаборатории молекулярной онкологии в онкоцентре Фокс Чейз, США, за предоставленную возможность заниматься тем, что мне интересно, и за помощь в выполнении этой работы на всех её этапах. Я также благодарю всех членов лаборатории молекулярной иммунологии, и всех членов лаборатории молекулярной онкологии в Фокс Чейзе. Хочу поблагодарить всех наших коллег, предоставивших клеточные линии: Нэнси Рэднер и Ахмед Хоук, США. И отдельную благодарность хочу выразить профессору Александру Лазарю, институт МД Андресона, который предоставил тканевые микроматрицы, а также всем пациентам и врачам, принимавшим участие в создании этих микроматриц. Я также благодарна своим родителям, всем своим друзьям и близким, за поддержку на этом трудном и довольно тернистом пути. Спасибо.

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Простите, пожалуйста, не прозвучала фамилия руководителя в онкоцентре.

Семёнова Г.В.:

Джонатан Чернофф.

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Спасибо. Коллеги, на этом наше заседание подошло к концу, сейчас будет проводиться процедура тайного голосования. Просьба всем проголосовать.

(проходит тайное голосование).

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Так, Владимир Александрович, доложите, пожалуйста, результаты голосования.

Уч. секретарь, д.ф.-м.н., Олейников В.А.:

Счётная комиссия отработала. Семёнова Галина Владимировна – на соискание учёной степени кандидата биологических наук. Присутствовало на заседании – 23, роздано – 23, осталось неиспользованных – не осталось, в урне бюллетеней – 23, «за» – 23, «против» - нет, действительных нет.

Заместитель председателя, д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:

Уважаемые коллеги, предлагаю утвердить результаты голосования. Кто за? Против? Воздержался? Позвольте тогда поздравить соискателей с успешной защитой сегодня. Так, теперь у всех имеется проект заключения по диссертации. Члены диссертационного совета, пожалуйста, если у кого есть замечания, предложения, просьба высказаться. Замечаний нет. Тогда на этом разрешите закрыть заседание диссертационного совета. Всем спасибо за плодотворную работу.

Заместитель председателя диссертационного совета
Доктор физико-математических наук

Ефремов Р. Г.

Учёный секретарь диссертационного совета
Доктор физико-математических наук

Олейников В. А.

