

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 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 (ИБХ РАН) по диссертации на

соискание учёной степени кандидата наук

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 14 марта 2018 г. № 5

О присуждении **Семёновой Галине Владимировне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «p21-Активируемые киназы I группы как терапевтические мишени злокачественных опухолей оболочек периферических нервов» по специальности 03.01.03 – молекулярная биология принята к защите 20 декабря 2017 г., протокол №23 диссертационным советом 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, 117997, Российская Федерация, г. Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10 (действует на основании приказа Минобрнауки России №75/нк от 15 февраля 2013 г.).

Соискатель Семёнова Галина Владимировна 1988 года рождения в 2012 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Медицинская биохимия». В настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории молекулярной иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ИБХ РАН)

Диссертация выполнена в лаборатории молекулярной иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институте

биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ИБХ РАН)

Научный руководитель - доктор биологических наук, профессор, член-корр. РАН Деев Сергей Михайлович, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ИБХ РАН)

Официальные оппоненты:

Прасолов Владимир Сергеевич, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клеточных основ развития злокачественных заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук.

Казначеева Елена Валентиновна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией ионных каналов клеточных мембран Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института цитологии Российской академии наук дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства в своём положительном заключении, подписанном ведущим научным сотрудником лаборатории клинической иммунологии, д.м.н. Пашенковым М.В. и утвержденном д.м.н., профессором, ВРИО директора ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России Ильиной Н.И., указала, что диссертационная работа Семёновой Галины Владимировны соответствует критериям, установленным "Положением о присуждении ученых степеней" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 г. № 650), а её автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 - Молекулярная биология."

Соискатель имеет 7 опубликованных работ, в том числе 4 работы по теме диссертации общим объёмом 4,5 печатных листа. Все 4 работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Министерством образования и науки Российской Федерации для опубликования результатов диссертаций, и включённых в библиографическую базу PubMed. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных автором работах.

Научные работы по теме диссертации, в которые автор внёс основной или существенный вклад:

- 1) **Semenova G**, Stepanova DS, Dubyk C, Handorf E, Deyev SM, Lazar AJ, Chernoff J. Targeting Group I p21-activated Kinases to Control Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor Growth and Metastasis. *Oncogene*. 2017, 36(38):5421-5431.
- 2) **Semenova G**, Stepanova DS, Deyev SM, Chernoff J. Medium Throughput Biochemical Compound Screening Identifies Novel Agents for Pharmacotherapy of Neurofibromatosis Type I. *Biochimie*. 2017; 135:1-5.
- 3) **Semenova G**, Chernoff J. Targeting PAK1. *Biochem. Soc. Trans.* 2017, 45(1):79-88.
- 4) Radu M, **Semenova G**, Kosoff R, Chernoff J. Pak Signaling in the Development and Progression of Cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2014; 14(1):13-25.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

Отзыв официального оппонента д.б.н., проф. Прасолова Владимира Сергеевича. Отзыв положительный. Содержит следующие вопросы и замечания:

1. Для некоторых рисунков не расшифрованы сокращённые названия белков, например, Рисунок 5 и Рисунок 8 обзора литературы.
2. В экспериментах с использованием тканевых микроматриц в описании к рисункам не указаны размеры выборок (Рисунок 15 и Рисунок 16 раздела «Результаты и обсуждение»).
3. Иммуногистохимический анализ тканевых микроматриц выявил увеличение уровня фосфорилирования p21-активируемых киназ в метастазах MPNST по сравнению с таковым в первичных MPNST. Среди использованных клеточных линий MPNST были ли клетки, полученные из метастазов MPNST? Если да, наблюдалось ли аналогичное увеличение активности PAK1/2/3 в этих клетках?

4. Для фармакологического ингибирования РАК1/2/3 в работе из всего многообразия низкомолекулярных ингибиторов был выбран Frax1036. Чем обусловлен такой выбор?

Отзыв официального оппонента д.б.н. Казначеевой Елены Валентиновны. Отзыв положительный. Содержит следующие вопросы и замечания:

1. В диссертации отсутствует раздел «Заключение», в котором следовало бы более подробно обсудить результаты работы и подвести итоги данного исследования.

2. 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?

Отзыв ведущей организации. Отзыв положительный. Содержит следующие замечания:

1. На микрофотографиях гистологических образцов масштаб обозначен очень мелким и нечитаемым шрифтом. Можно было бы дополнительно указать масштаб в описании к рисункам.

2. Более корректно было бы использовать термин «ксенотрансплантат» или «гетеротрансплантат» вместо термина «ксенографт».

3. 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*.

4. В работе не сделано выводов о токсичности использованной комбинации ингибиторов.

Отзыв на автореферат Матвеевой Наталии Алексеевны, к.б.н., доцента кафедры молекулярной биологии и медицинской биотехнологии Медико-биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. Критические замечания отсутствуют.

Выбор официальных оппонентов и представителей ведущей организации обосновывается их научными достижениями в области молекулярной биологии, включая изучение путей сигнальной трансдукции и адресных методов лечения онкологических заболеваний, что подтверждается наличием большого количества публикаций в высокоцитируемых российских и зарубежных журналах. Их высокая квалификация позволяет объективно оценить научно-практическую значимость данной диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что автором проведено масштабное исследование по изучению роли p21-активируемых киназ I группы (РАК I группы, РАК1/2/3) в росте и метастазировании злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST). Автором впервые проведены испытания ингибиторов РАК1/2/3 в клеточных и мышечных моделях MPNST, проанализированы изменения внутриклеточной сигнализации клеток MPNST в ответ на инактивацию РАК1/2/3 и продемонстрирован синергический эффект комбинации ингибиторов митогенактивируемых киназ и p21-активируемых киназ на рост и распространение MPNST.

Теоретическая значимость исследования состоит в описании новых функций p21-активируемых киназ I группы в клетках опухолей оболочек периферических нервов, что позволяет расширить представления о внутриклеточной сигнализации злокачественных новообразований и дополнить характеристику исследуемых протеинкиназ.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что автором обнаружены новые мишени молекулярно-прицельной терапии ранее неизлечимых опухолей. Выявленная автором взаимосвязь между активностью РАК I группы в клетках MPNST и чувствительностью этих клеток к выключению РАК1/2/3 позволяют предложить фосфо-РАК1/2/3 в качестве потенциального биомаркера для предсказания терапевтического ответа MPNST на воздействие ингибиторов РАК1/2/3.

Предложенная схема сочетанной терапии ингибитором PAK1/2/3 Frax1036 и ингибитором MEK1/2 PD0325901 позволила автору добиться устойчивого противоопухолевого эффекта в моделях MPNST *in vitro* и *in vivo*. Эти данные могут служить предпосылкой новых клинических исследований для терапии опухолей оболочек периферических нервов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что работа выполнена на высоком экспериментальном уровне с применением широкого спектра современных методов исследования, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях. Большой объём фактического экспериментального материала и корректный анализ полученных данных позволяют констатировать обоснованность полученных результатов.

Личный вклад соискателя состоит в постановке научных экспериментов, получении экспериментальных данных и анализе полученных результатов. Работа выполнена в сотрудничестве с лабораторией молекулярной онкологии Онкологического центра «Фокс Чейз» (Филадельфия, США). Основные результаты работы были получены лично соискателем, за исключением иммуногистохимического окрашивания тканевых микроматриц (Кара Дьюбик, Онкологический центр «Фокс Чейз»). Соискатель лично участвовала в апробации работы на научных конференциях и в написании научных статей.

На заседании 14 марта 2018 г. диссертационный совет принял решение присудить Семёновой Г.В. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 8 докторов наук по профилю представленной диссертации (специальность 03.01.03 – молекулярная биология), участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 23, против - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Заместитель председателя
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.

д.ф.-м.н. Олейников В.А.