

ОТЗЫВ
на автореферат диссертации Житкевич Аллы Сергеевны
«Механизмы влияния обратной транскриптазы и протеазы ВИЧ-1 на
туморогенный потенциал клеток эпителиального происхождения»,
представленной к защите на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности

1.5.10. Вирусология

Актуальность темы: Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), продолжает представлять собой глобальную проблему общественного здравоохранения. Рост заболеваемости различными формами злокачественных новообразований у ВИЧ-инфицированных несмотря на успешную антиретровирусную терапию (АРТ) может отражать прямой или косвенный, часто согласованный, канцерогенный эффект(ы) ВИЧ-1 и/или отдельных белков ВИЧ-1 на различные неинфицированные или инфицированные другими вирусными антигенами клетки. Способность белков ВИЧ-1 вторгаться в другие типы клеток, в частности эпителиальные, предоставляет возможность взаимодействия с другими вирусными агентами в местах их продуктивной инфекции, что может оказывать синергическое воздействие на канцерогенез.

Тема диссертации Житкевич Аллы Сергеевны является актуальной, поскольку она посвящена исследованию механизмов влияния белков ВИЧ-1, в частности обратной транскриптазы и протеазы, на туморогенный потенциал клеток эпителиального происхождения. На сегодняшний день выбранные белки ВИЧ-1 являются наименее изученными вирусными белками в отношении влияния на онкогенные характеристики клеток эпителиального происхождения.

Научная новизна: В работе впервые выявлено индуцированное обратной транскриптазой ВИЧ-1 усиление митохондриального дыхания в клетках аденокарциномы молочной железы, объясняющее их повышенную туморогенную и метастатическую активность. Продемонстрировано, что усиление митохондриального дыхания было связано с перестройкой митохондриальной сети, при этом не отмечено изменений в процессе гликолиза.

Исследование демонстрирует, что взаимодействие между обратной транскриптазой ВИЧ-1 и E6 ВПЧ16 изменяет фенотипические особенности клеток рака шейки матки, влияя на их клоногенную активность и канцерогенный потенциал, вероятно, за счет повышенной экспрессии изоформы E6*I и/или переход к гликолизу, что подчеркивает сложную, иногда противоположную роль специфических молекулярных и клеточных факторов в контексте ко-инфекции ВИЧ-1 и ВПЧ16 в этих эпителиальных клетках.

Впервые показано, что ферментативная активность протеазы ВИЧ-1, экспрессируемой в эпителиальных злокачественных клетках аденокарциномы, определяет миграционную активность этих клеток *in vitro* и *in vivo*.

Теоретическая и практическая значимость: Способность обратной транскриптазы ВИЧ-1 влиять на метаболизм опухолевых клеток может играть важную роль в патогенезе инфекции ВИЧ-1, тем самым объясняя феномен ВИЧ-1-ассоциированного канцерогенеза, не связанного с иммунной супрессией. Полученные данные могут послужить основой для усиления скрининга и определения оптимальной частоты мониторинга злокачественных новообразований среди ВИЧ-инфицированных лиц, как на фоне АРТ, так и у лиц, никогда не применяющих АРТ.

Полученные в работе данные подчеркивают сложные взаимодействия, возникающие в клетке при ко-инфекции ВИЧ-1 и ВПЧ16. Полученные производные линии ВПЧ-положительных клеток рака шейки матки могут быть в дальнейшем использованы в качестве модели для оценки эффективности противоопухолевых препаратов и комбинированных протоколов лечения при ко-инфекции ВИЧ/ВПЧ.

Влияние протеазы ВИЧ-1 на миграционную активность клеток может усиливать метастатическую активность опухолевых клеток, усугубляя клиническое течение и ухудшая исход злокачественных новообразований у людей, живущих с ВИЧ-1. В связи с чем, автором крайне обоснована рекомендация проведения испытаний по оценке частоты метастазирования опухолей у пациентов с ВИЧ-1, получающих АРТ, включающую и не включающую ингибиторы протеазы ВИЧ-1.

Оценка автореферата: Автореферат хорошо сконструирован, ясно отражает основные цели и задачи исследования, иллюстрации качественно отражают результаты.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 1.5.10. Вирусология. Результаты проведенной работы соответствуют областям исследований: пунктам 4, 6 паспорта специальности 1.5.10. Вирусология.

Основные результаты исследования отражены в трех научных публикациях: одна статья - в рецензируемом научном издании, рекомендованном ВАК, две статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных библиографических базах данных – Web of Science, Scopus, PubMed.

Замечания. Как любое экспериментальное исследование, данная работа может быть подвергнута некоторой критики. Несмотря на безусловно позитивную оценку данного исследования, хочу указать на ряд несущественных недостатков, которые автор может учесть в своей дальнейшей научно-исследовательской деятельности.

1. Непонятно, в чём глубинный смысл применения линии аденокарциномы мыши 4T1Luc2 – хотя никаких *in vivo* экспериментов на аллогенных моделях не предполагалось и экспрессия люциферазы модельными клетками никак не была применена в работе. Логичнее было бы сделать работу на нескольких опухолевых линиях человека, чтобы подтвердить, что феномены,

- обнаруженные на линии Ca Ski не являются специфичными для данной линии.
2. Прекрасные результаты по увеличению мРНК E6 под действием RT ВИЧ-1 следовало бы дополнить доказательством оверэкспрессии на уровне белка – методом иммуноблоттинга.
 3. Эксперименты с опухолевыми ксенографтами у иммунодефицитных мышей следовало бы дополнить гистологическим анализом, чтобы подтвердить, что выросла действительно опухоль, а не воспалительный инфильтрат и пр.
 4. Иммуноблоттинг на Рис. 11 содержит огромное количество неспецифических полос. Я бы переделал.

Сделанные замечания никак не умаляют научно-практическую ценность выполненного исследования.

Заключение. Диссертационная работа Житкевич Аллы Сергеевны на тему: «Механизмы влияния обратной транскриптазы и протеазы ВИЧ-1 на туморогенный потенциал клеток эпителиального происхождения», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 Вирусология, является законченной научно-квалификационной работой соответствует требованиям пункта 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в ред. Постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г.; №650 от 29.05.2017 г.; №1024 от 28.08.2017 г.; №1168 от 01.01.2018 г.; № 426 от 20.03.2021 г.; №101 от 26.01.2023 г.; с изменениями в действующей ред. №62 от 25.01.2024 г.) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Житкевич Алла Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Отзыв составил:

Заведующий отделом разработки клеточных препаратов,
Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр
мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства,
доктор медицинских наук, доцент.
e-mail: baklaushev@fccps.ru Баклаушев Владимир Павлович

Подпись д.м.н. Баклаушева В.П. заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России

«25» 11 2024



А.Ю. Суворов