

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: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) как причина СПИДа продолжает оставаться одной из глобальных проблем общественного здравоохранения на протяжении последних десятилетий. Несмотря на возрастание доли ВИЧ-инфицированных, получающих антиретровирусную терапию (АРТ), в Российской Федерации сохраняется тенденция роста распространения ВИЧ-1, что может быть связано с увеличением продолжительности жизни пациентов. Среди ВИЧ-инфицированных лиц наблюдается повышенный уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями, в том числе связанных с ко-инфекцией вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). Ранее установлено, что отдельные вирусные белки ВИЧ-1 могут быть триггерами канцерогенеза, в том числе в эпителиальных клетках. Особого внимания заслуживают 2 белка ВИЧ-1 – обратная транскриптаза (RT) и протеаза (PR). Так, экспрессия RT в опухолевых клетках приводила к увеличению продукции активных форм кислорода (АФК), перекисному окислению липидов, усилению туморогенного и метастатического потенциала *in vitro* и *in vivo*. Продукция PR ВИЧ-1 в клетках аденокарциномы молочной железы мыши 4T1luc2 приводила к усилению туморогенного и метастатического потенциала при имплантации сингенным мышам. Молекулярные механизмы, лежащие в основе этих явлений, до конца не выяснены.

Цель данной работы: состояла в исследовании механизмов влияния обратной транскриптазы и протеазы ВИЧ-1 на туморогенный потенциал клеток эпителиального происхождения.

Исходя из цели работы, сформулированы 5 основных задач:

1. оценить влияние продукции белка RT ВИЧ-1 в клетках аденокарциномы молочной железы мыши 4T1luc2 на два ключевых метаболических процесса клеток: гликолиз и митохондриальное дыхание;
2. оценить влияние вариантов RT ВИЧ-1 на экспрессию онкогенов E6/E7 ВПЧ16 на модели клеточной линии плоскоклеточного рака шейки матки человека Ca Ski с интегрированным геномом ВПЧ16;
3. оценить фенотипические характеристики, метаболическую активность и характер экспрессии генов в субклонах линии Ca Ski, стабильно продуцирующих RT ВИЧ-1;

4. охарактеризовать туморогенный потенциал полученных субклонов линии Sa Ski, продуцирующих RT ВИЧ-1, в иммунодефицитных мышцах линии Nu/J;
5. оценить окислительно-восстановительный статус и миграционный потенциал в субклонах линии 4T1 luc2, экспрессирующих PR ВИЧ-1.

Цель и задачи сформулированы четко и соответствуют теме работы.

Научная новизна: при выполнении работы автором впервые получен ряд фундаментально значимых результатов. Так, продемонстрировано, что экспрессия RT ВИЧ-1 увеличивает уровень мРНК онкогена E6 ВПЧ16, склоняет клетки к гибриднему эпителиально-мезенхимальному фенотипу, усиливает гликолиз и подавляет митохондриальное дыхание. Впервые показано, что продукция RT в клетках 4T1 luc2 приводит к усилению митохондриального дыхания, связанного с перестройкой митохондриальной сети, и повышению уровня продукции АТФ в клетке. Впервые показано, что PR ВИЧ-1 изменяет миграционную активность клеток аденокарциномы *in vitro* и *in vivo*, что связано не с индукцией окислительного стресса, а с ее ферментативной активностью.

Теоретическая и практическая значимость: полученные в диссертационной работе новые данные о механизмах онкогенного действия двух исследованных белков ВИЧ-1 (RT и PR) важны для понимания патогенеза инфекции, в том числе проблемы частого образования и распространения ассоциированных с ВИЧ-1 злокачественных новообразований. Особенно важными представляются доказательства влияния обратной транскриптазы ВИЧ-1 на канцерогенез, индуцированный ВПЧ16, за счет модуляции экспрессии онкогена E6. Полученные в работе данные о механизмах канцерогенеза при ко-инфекции ВИЧ-1/ВПЧ16 могут учитываться при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов с неоплазмами, не связанными с иммуносупрессией. Не меньшую практическую значимость имеют и результаты, касающиеся механизма влияния протеазы ВИЧ-1 на усиление метастатической активности опухолевых клеток, что усугубляет клиническое течение и ухудшает прогноз онкологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных лиц. В связи с тем, что протеаза ВИЧ-1 – мишень ряда препаратов для АРТ, целесообразно проведение испытаний по оценке частоты метастазирования опухолей у пациентов с ВИЧ-1, получающих АРТ, включающую и не включающую ингибиторы протеазы ВИЧ-1.

Оценка достоверности: достоверность представленного фактического материала базируется на комплексе современных вирусологических, молекулярно-генетических и биохимических методов, методов работы с лабораторными животными. Анализ полученных данных проведен методами параметрической и непараметрической статистики. Материалы диссертации были представлены и обсуждены в докладах на 6 международных конференциях, проводимых в очном или онлайн-форматах в 2021–2022 гг.

Автореферат: оформлен в соответствии с требованиями ВАК, включает иллюстративный материал – 14 рисунков и 1 таблица, качественно отражающих результаты работы. Особо хотелось бы отметить логичность выполнения

работы и ее изложения в автореферате, широкий арсенал использованных методических подходов, адекватность методов статистики. Основные результаты исследования отражены в трех опубликованных работах в журналах, имеющих высокий импакт-фактор: 1 статья в рецензируемом научном издании, рекомендованном ВАК (журнал «Молекулярная биология»), 2 в журналах, индексируемых в международных библиографических базах данных – Web of Science, Scopus, PubMed (журналы «Viruses» и «Biochimie»). Все три публикации соответствуют требованиям категорирования журналов, в которых должны быть опубликованы результаты диссертационного исследования.

Положения диссертации соответствуют пунктам 4, 6 паспорта специальности 1.5.10. Вирусология.

Заключение: согласно автореферату, 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 и 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 сама автор – Житкевич Алла Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Отзыв составил:

Заведующий лабораторией клеточной инженерии,
ведущий научный сотрудник Института вирусологии им. Д.И. Ивановского
ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и
микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор биологических наук,
e-mail: ol.mas@mail.ru
тел: 8 (916)413-14-83

Масалова Ольга Владимировна

Подпись д.б.н. Масаловой О.В. заверяю
Ученый секретарь ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи

«28» ноябрь 2024 г.

