

ОТЗЫВ

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

1.5.10. Вирусология

Актуальность темы: несмотря на существенные успехи в области разработки подходов для борьбы с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-1), он всё ещё остаётся актуальной проблемой для мировой системы здравоохранения. Современный подход к лечению ВИЧ инфекции заключается в применении комбинаций эффективных антиретровирусных ингибиторов (АРТ), обеспечивающих выраженное подавление репликации ВИЧ-1, что приводит к значительному снижению риска развития синдрома приобретённого иммунодефицита (СПИД). Однако, несмотря на компетентность иммунной системы, частота возникновения злокачественных новообразований среди ВИЧ-инфицированных остаётся повышенной в сравнении с неинфицированным населением. Это указывает на возможное существование механизмов индукции онкогенеза, ассоциированных с ВИЧ-1, не связанных с иммуносупрессией. Работа Житкевич А.С. посвящена поиску таких механизмов. В частности, изучен вопрос, как отдельные вирусные белки, в частности обратная транскриптаза и протеаза ВИЧ-1, могут быть связаны со злокачественной трансформацией эпителиальных клеток. Также поставлен вопрос об их возможном взаимодействии с компонентами других вирусов, в частности вирусом папилломы человека типа 16 (ВПЧ-16), что может быть важно для изучения состояний, при которых у пациентов обнаруживают вариант совместного инфицирования не только ВИЧ-1, но и вирусом папилломы человека 16 типа (ВПЧ16). В качестве одной из основных моделей для исследования механизмов влияния белков ВИЧ-1 на опухолевый потенциал клеток эпителиального происхождения в работе использованы клетки злокачественного происхождения, продуцирующие обратную транскриптазу и протеазу ВИЧ-1.

Цель и задачи сформулированы четко и соответствуют теме работы.

Научная новизна: автором рассмотрены три новых механизма, которые могут приводить, к усилению канцерогенного потенциала злокачественных клеток под действием белков ВИЧ-1. Обратная транскриптаза ВИЧ-1 способна адаптировать клетки аденокарциномы к среде с высоким содержанием активных форм кислорода путем смещения их метаболизма в сторону митохондриального дыхания, что может увеличивать подвижность клеток, объясняя их повышенную опухолевость и метастатический потенциал. В ВПЧ16-положительных клетках обратная транскриптаза ВИЧ-1 способна оказывать влияние на онкогенез, индуцированный ВПЧ16, за счет модуляции экспрессии онкобелка *E6* и *E6*-опосредованному усилению гликолитического метаболизма. Протеаза ВИЧ-1 способна изменять миграционную активность клеток аденокарциномы *in vitro* и *in vivo* за счет своей ферментативной активности.

Теоретическая и практическая значимость: полученные результаты важны для понимания патогенеза инфекции ВИЧ-1, включая стимуляцию процесса образования и распространения ассоциированных с ВИЧ-1 злокачественных новообразований, в частности, вызываемых другими онковирусами. Это указывает на необходимость регулярного скрининга ВИЧ-1 инфицированных лиц на наличие злокачественных новообразований, несмотря на проведение АРТ и ее эффективность. Автором работы предложена схема определения уровней циркулирующих в крови отдельных белков ВИЧ-

1, которая может быть сопоставлена с частотой выявления злокачественных новообразований. Обнаружение таких корреляций может послужить практическим подтверждением выводов из экспериментальной части настоящей работы. Также автором предположено, что могут существовать закономерности в течении злокачественного процесса и развития метастаз у пациентов с ВИЧ-1, в зависимости от варианта АРТ, включающего, например, ингибиторы протеазы. В практическом плане данные по частоте выявления новообразований и метастаз могут служить основой как для определения оптимальной частоты мониторинга, так и для оптимизации протоколов антиретровирусной терапии у лиц с ВИЧ-1/ВПЧ ко-инфекцией.

Оценка достоверности: достоверность представленного фактического материала обеспечивается применением широкого комплекса адекватных современных методов молекулярной биологии, основанных на использовании современного оборудования. Материалы диссертации были апробированы на 6 международных конференциях. 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. Публикации автора отражают основные результаты исследований.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК, материалы, методы, основные результаты и их обсуждение написаны в целом хорошо, однако необходимо выделить несколько замечаний.

В положениях, выносимых на защиту, и выводах перечислены эффекты обратной транскриптазы на раковые клетки в отсутствии и в присутствии экспрессии онкобелков Е6 и Е7 ВПЧ16, отличающиеся по направлению. В отсутствии ВПЧ16-ассоциированных факторов обратная транскриптаза усиливала митохондриальное дыхание, а в присутствии экспрессии Е6 ВПЧ16, наоборот, усиливала гликолиз. Затем авторы рассматривают влияние протеазы ВИЧ-1 на раковые клетки в отсутствии экспрессии онкобелков Е6 и Е7 ВПЧ16. Логично было бы рассмотреть отдельно влияние белков ВИЧ-1 на раковые клетки и опосредованно через их воздействие на экспрессию онкобелков других вирусов, в частности ВПЧ-16. Это было бы более логично. Однако рецензент оставляет за автором право излагать материалы работы следуя своей логике и динамике развития работы. Остальные замечания касаются неудачных формулировок:

1. Стр. 6 – некорректно писать, что данная работа указывает на необходимость скрининга ВИЧ-1 инфицированных, включая получающих АРТ. По данным Минздрава, в 2021 году АРТ получали 74%, в 2022 – уже 86% ВИЧ инфицированных лиц, т.е. большинство. Имеются утвержденные Минздравом программы по онкологическому скринингу определенных групп населения и национальный стандарт по скринингу рака шейки матки, один раз в 3 года до 39 лет и ежегодно в возрасте 40 лет и старше. По клиническим рекомендациям Минздрава, обследования ВИЧ-1 инфицированных, включая онкологический скрининг, проводится профильными специалистами раз в 6–12 месяцев. Возможно, следовало бы указать не на необходимость более частого скрининга, или же указать на необходимость частого скрининга для обнаружения форм рака, связанных с ВИЧ-1 инфекцией, но не иммуносупрессией.
2. Стр. 6 – работа не «подчеркивает сложные взаимодействия», автор принижает свою роль, работа «впервые описывает сложные взаимодействия, возникающие в клетке...». Там же не корректно писать «в клетке при ко-инфекции ВИЧ-1 и ВПЧ-16» т.к. общепринято считать, что эти вирусы циркулируют в разных клеточных популяциях (хотя известны механизмы входа ВИЧ-1 в эпителиальные клетки). Корректно было бы сказать, «сложные взаимодействия

вирусов (вирусных компонентов – белков, нуклеиновых кислот) при ко-инфекции».

3. Стр. 7 – положение 3, выносимое на защиту – «связанному не с индукцией окислительного стресса, а с ферментативной активностью» - неудачно, т.к. про отсутствие специфического окислительного стресса в ответ на протеазу не говорится. Удачнее было бы написать «не связанному с индукцией окислительного стресса, определяемому ферментативной активностью протеазы».
4. Стр. 12 – использование контрольной линии, экспрессирующей GFP, не вызывает «смягчения неспецифического воздействия вирусной трансдукции», а позволяет оценить его масштабы и выявить специфический эффект обратной транскриптазы.

Несмотря на указанные замечания, в целом автореферат полноценно отражает основные цели, задачи и результаты исследования. Упомянутые замечания не снижают значимости исследования и не влияют на его положительную оценку.

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

Заключение: учитывая актуальность, научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования, диссертационная работа Житкевич Аллы Сергеевны на тему: «Механизмы влияния обратной транскриптазы и протеазы ВИЧ-1 на опухолеобразующий 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:

Старший научный сотрудник
ФГБУН Институт молекулярной биологии
им. В. А. Энгельгардта РАН,
кандидат биологических наук
e-mail: discipline82@mail.ru



Спирин Павел Владимирович

Подпись к.б.н. Спирина П.В. заверяю
Ученый секретарь ФГБУН Институт молекулярной биологии
им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук

«13» ноября 2024 г.



Е.В. Коновалова