

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Гольцова Алексея Николаевича **«Компьютерные методы системной биологии в персонализированной лекарственной онкотерапии»**, представленной на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальностям 03.01.02 – «Биофизика» и 03.01.08 – «Биоинженерия».

Диссертация А.Н. Гольцова посвящена разработке методов системной биологии в области персонализированной лекарственной онкотерапии. Актуальность данной тематики определяется необходимостью интеграции и системного анализа большого объема экспериментальных данных, получаемых современными методами геномики и протеомики в области разработки лекарственных препаратов и молекулярной диагностики в онкологии. Применение компьютерных подходов системной биологии является перспективным направлением для решения этой проблемы, и работы в данном направлении ведутся во многих фармакологических компаниях и университетских Центрах по Системной Биологии и Исследованию рака.

В работе А.Н. Гольцова успешно развиваются указанные подходы на основе разработки математических моделей действия лекарственных препаратов на сигнальные системы клеточной пролиферации в раковых клетках. Основное внимание в работе уделено методам повышения надежности и предсказательной способности компьютерных моделей сложных сигнальных путей с целью их использования при разработке эффективных лекарственных препаратов в персонализированной онкотерапии. Автором показано, что повышение надежности моделей может быть достигнуто за счет использования большого набора экспериментальных и клинических данных в процессе разработки кинетических моделей сигнальных путей. Автор продемонстрировал предложенные методы на примере разработки модели PI3K/AKT/mTOR сигнальной системы, в процессе которой был использован широкий спектр экспериментальных данных: кинетические данные по активации сигнальной системы, ингибированию различных сигнальных белков и рецепторов при действии различными лекарственными препаратами (пертузумаб, трастузумаб, рапамицин, LY294002 и BEZ235), а также действию указанных лекарств на различные линии раковых линий с различным набором онкомутаций. Анализ полученных результатов позволил автору, в частности показать, что определенный набор онкомутаций вызывает потерю чувствительности сигнальной системы к определенному типу лекарственных препаратов (ингибиторов клеточных рецепторов ErbB), но одновременно повышает чувствительность клеток к действию другого типа препаратов, ингибиторов протеин-киназ. Так автором показано, что мутации гена PTEN приводят к резистентности к ингибиторам клеточных рецепторов ErbB2/ErbB3, пертузумабу и трастузумабу, но повышают чувствительность к действию ингибиторов протеин-киназ, в частности, к ингибитору mTOR1 киназы, рапамицину.

Существенным достоинством работы является разработка автором методов по учету генетической регуляции в моделях сигнальных систем. Применение развитых методов позволило автору установить механизмы регуляции обратных связей в сигнальных системах и исследовать механизмы лекарственной резистентности, возникающей в результате нарушения генетической регуляции при действии лекарственных препаратов. На основе проведенных исследований автором был предложен метод по преодолению лекарственной резистентности путем комбинированной терапии и развит метод анализа эффективности действия комбинаций различных ингибиторов в сигнальных системах раковых клеток.

Существенным результатом работы также является предложенный автором набор биомаркеров для оценки эффективности действия лекарственных препаратов на раковые клетки при различных онкомутациях. Разработанные биомаркеры были проверены экспериментально и в клинических испытаниях, выполненных в Центре Исследования Рака Эдинбургского университета, с которым сотрудничал автор. Успешное испытание предложенных биомаркеров для рака молочной железы и яичников показали надежность развитых методов и возможность их применения в персонализированной онкотерапии.

В целом, автореферат свидетельствует о том, что диссертация А.Н. Гольцова является высококвалифицированной научной работой, содержащей важные теоретические и практические результаты в области системной онкологии, отвечает требованиям Положения о присуждении ученых степеней в Московском Государственном Университете имени М.В. Ломоносова, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора физико-математических наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 03.01.02 – «Биофизика», 03.01.08 – «Биоинженерия».

профессор Медицинской биотехнологии
Академик Болгарской Национальной Академии Медицины
Директор Центра Молекулярных и Клеточных Биосенсоров, Абертай Университет
Директор Biotexell Ltd и Dundee Science Press Ltd



Николай Желев

03/10/2017

адрес: Абертай Университет,
Данди, DD1 1HG, Великобритания
тел: +44 (0) 1382308536
e-mail: n.zhelev@abertay.ac.uk