

November 12, 2018

Re: Dissertation by Mikhail Tyumentsev

To whom it may concern:

By this letter, I would like to strongly support dissertation by Mikhail Tyumentsev as a qualifying work for the degree of “Candidate of Biological Sciences.”

Alzheimer’s disease (AD), an age-related neurodegenerative disorder characterized by accumulation of amyloid- β plaques and neurofibrillary tangles, causes a progressive decline in cognitive function and eventual dementia. Dementia is a serious problem in aging populations because of its devastating impacts on families and societies, and its enormous burden on health care costs. Common forms of late-onset AD affects 47 million of people worldwide and its prevalence sharply increases from about 13% at age 65+ years (one in eight people aged 65+) to 45% (i.e., nearly half) at age 85+ years. AD-caused deaths recently increased, e.g., the increase in the U.S. was by 66%. Such a sharp increase of AD-caused deaths in aging populations clearly indicates that mechanisms triggering the development of sporadic (late-onset) forms of AD remain largely unknown. Currently, there are no medications or any other remedy against AD. Furthermore, most clinical trials, 99.6%, designed to test new medications conducted between 2002 and 2012 failed. Such a devastating situation with AD raises serious governmental and public concerns. Recognizing these concerns led to sharp increase of funding for research focused on pathogenesis of AD. In the US, for example, the government provided special funding designated solely to accelerate the progress in developing remedy against AD.

In this regard, the work by Tyumentsev, focused on comparative analysis of AD-mimetic and control lines of rats, provides very interesting observations which could advance the scientific understanding of mechanisms of development and progression of AD. This work focuses on better understanding of a potential role of mitochondria and its dysfunction in AD. The author provided compelling evidences that dysfunction of mitochondria develops before apparent manifestations of AD in rats. This is an important observation which indeed may inform on mechanisms involved in development of AD starting in early life. Although this is a profound and compelling work, it clearly cannot answer all questions on mechanisms of development of AD. Accordingly, whether the mechanism of dysfunction of mitochondria could be considered as causal remains rather an open question. In general, there is more fundamental question whether just one mechanism, such as dysfunction of mitochondria, could trigger development of AD? In fact, genetic of AD provides support for multiple mechanisms. For example, *APOE* encodes protein involved in lipid homeostasis; impaired function of *APOE* results in increased cholesterol and triglycerides concentrations. A role of *APOE* in AD is supported by correlation of the e4 allele with increased number of amyloid plaques in the brain and the accumulation of phosphorylated tau in the hippocampus, supporting the amyloid cascade hypothesis. *TOMM40* is the main channel for trafficking of proteins and peptides to support the functions of mitochondria. This function supports the mitochondrial cascade hypothesis. The *NECTIN2*, also known as poliovirus receptor-related 2 gene,

flanking the *TOMM40* gene, serves as an entry mediator for herpes simplex virus type 1, which is proposed as a potential causative factor in AD supporting pathogens hypothesis. All these genes are in the same locus that raises an interesting hypothesis that AD can be indeed caused by constellation of such different mechanisms.

This work by Tyumentsev provided important insights into mechanisms of AD. It is solid, well done, and well presented so it can be certainly qualified as a dissertation for the degree of “candidate of biological sciences” and the author definitely deserves this degree. I would argue that the author should continue this interesting work substantially extending its scope in qualitative and quantitative terms. Qualitatively, the interaction with other potential mechanisms is of strong scientific interest. Quantitatively, larger number of laboratory animals should be engaged.

Please feel free to contact me for any questions or concerns,



Alexander Kulminski, PhD

Associate Research Professor
Duke University
Biodemography of Aging Research Unit
Durham, NC, 27708, USA
Phone: 919-684-4962;
Fax: (919) 684-3861
E-mail: kulminsk@duke.edu



ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ СОЦИАЛЬНЫХ НАУК
УНИВЕРСИТЕТ ДЬЮКА

Отдел исследования биодемографии старения

(Центр популяционного здоровья и старения /СРНА)

Эрвин Сквер Милл, 90420, 27708-0420 Телефон: 919-668-2713 Email: aiy@duke.edu

Анатолий Яшин, Содиректор

12 Ноября, 2018

Re: Диссертация Михаила Тюменцева

К сведению всех заинтересованных лиц

В этом письме я хочу выразить поддержку диссертации Михаила Тюменцева, как соответствующей степени кандидата биологических наук.

Болезнь Альцгеймера – это возраст-ассоциированное заболевание, характеризующееся накоплением бета-амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков и приводящее к прогрессирующему снижению когнитивных способностей и развитию деменции. Деменция является серьезной проблемой в стареющей популяции в силу значительного общественного влияния и огромной экономической нагрузки на систему здравоохранения. Болезнь Альцгеймера с поздним началом – самая распространённая форма – поражает 47 миллионов человек по всему миру со значительным увеличением частоты заболеваемости с 13% в возрасте 65 лет и старше (один из восьми человек после 65 лет) до 45% (почти половина) в возрасте 85 лет и старше. Смертность, вызванная болезнью Альцгеймера, в последнее время увеличивается – так, в США рост смертности составил 66%. Такое резкое увеличение смертей, вызванных болезнью Альцгеймера, в стареющих популяциях явно указывает на то, что механизмы, вызывающие развитие спорадических (поздних) форм болезни Альцгеймера, остаются в значительной степени неизвестными. В настоящее время не существует лекарств или методов лечения болезни Альцгеймера. Кроме того, большинство клинических испытаний (99,6%), тестирующих новые лекарства, проведенных в период с 2002 по 2012 год, не удалась. Такая ситуация с болезнью Альцгеймера вызывает серьезные правительственные и общественные проблемы. Признание этих проблем привело к резкому увеличению финансирования исследований, направленных на патогенез болезни Альцгеймера. Например, в США правительство предоставило специальное финансирование,

предназначенное исключительно для ускорения прогресса в разработке средств правовой защиты против AD.

В этой связи работа Тюменцева, ориентированная на сравнительный анализ линии крыс, воспроизводящих признаки болезни Альцгеймера, дает очень интересные наблюдения, которые могли бы продвинуть научное понимание механизмов развития и развития болезни Альцгеймера. Эта работа фокусируется на изучении потенциальной роли митохондрий и их дисфункции при болезни Альцгеймера. Автор предоставил убедительные доказательства того, что дисфункция митохондрий развивается до явных проявлений болезни Альцгеймера у крыс OXYS. Это важное наблюдение, которое может предоставить информацию о механизмах, участвующих в развитии болезни Альцгеймера, начиная с ранней жизни. Хотя это глубокая и убедительная работа, она не отвечает на все вопросы о механизмах развития болезни Альцгеймера. Соответственно, можно ли рассматривать механизм дисфункции митохондрий как причинный, остается открытым вопросом. В общем, есть более фундаментальный вопрос, может ли только один механизм, такой как дисфункция митохондрий, вызвать развитие болезни Альцгеймера? На самом деле генетика болезни Альцгеймера обеспечивает поддержку нескольких механизмов. Например, APOE кодирует белок, вовлеченный в липидный гомеостаз; нарушенная функция APOE приводит к увеличению концентрации холестерина и триглицеридов. Роль APOE в болезни Альцгеймера подтверждается корреляцией наличия аллеля e4 с увеличением числа амилоидных бляшек в головном мозге и накоплением фосфорилированного тау-белка в гиппокампе, поддерживая гипотезу амилоидного каскада. TOMM40 является основным каналом транспорта белков и пептидов для обеспечения функционирования митохондрий. Эта функция поддерживает гипотезу митохондриального каскада. NECTIN2, также известный как ген, связанный с рецептором полиовируса 2, фланкирующий ген TOMM40, служит в качестве входного медиатора вируса простого герпеса типа 1, который предлагается в качестве потенциального причинного фактора в гипотезе болезни Альцгеймера, поддерживающей патогенную гипотезу. Все эти гены находятся в одном и том же локусе, что приводит к интересной гипотезе о том, что болезнь Альцгеймера может быть действительно вызвана комплексом различных механизмов.

Работа Тюменцева предоставляет важные сведения о механизмах болезни Альцгеймера. Она фундаментальна, хорошо выполнена и хорошо представлена, поэтому данная диссертация может быть определена как соответствующая степени кандидата биологических наук, и автор определенно заслуживает этой степени. По моему мнению, автор должен продолжить эту интересную работу, существенно расширив ее в качественном и количественном отношении. Качественное взаимодействие с другими потенциальными механизмами представляет большой научный интерес. Количественно следует привлекать большее количество лабораторных животных.

Пожалуйста, не стесняйтесь обращаться ко мне по любым вопросам.

Александр Кульмински, PhD

Доцент

Университет Дьюка

Отдел исследования биодемографии старения

Дарем, Северная Каролина, 27708, США

Тел.: 919-684-4962;

Факс: (919) 684-3861

E-mail: kulminsk@duke.edu

Перевел

Тюменцев М.А.

Деревов Верен
Ученый секретарь ИЦИГ СО РАН

Орлова Г.В.

