

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертации Филипповой Елены Александровны на тему: «Аномальная экспрессия и aberrантное метилирование генов и микроРНК, связанных с апоптозом, в патогенезе рака молочной железы и яичников», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.03 -патологическая физиология.

Эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК и не кодирующие белок РНК, в частности, микроРНК, играют ключевую роль в сигнальных путях в условиях физиологической нормы и при развитии патологических процессов. Роль микроРНК отмечена в патогенезе более 300 заболеваний, и показано её участие как «мастер-регулятора» в сигнальных путях и патофизиологических процессах в опухолях.

Злокачественные новообразования в настоящее время стоят на одном из первых мест по заболеваемости и смертности населения. На сегодняшний день наиболее частыми формами опухолевых заболеваний у женщин являются рак молочной железы и рак яичников. Проблема возникновения, механизмов развития, лечения и профилактики онкологических заболеваний остается приоритетным направлением современной медицины. Поиск новых биомаркеров для ранней диагностики новообразований у человека является первоочередной задачей для молекулярной патофизиологии и онкологии. Одной из основных причин возникновения и развития злокачественных новообразований является нарушение экспрессии генов, продукты которых контролируют нормальные процессы пролиферации и дифференцировки клеток, апоптоза и ангиогенеза в тканях. Одним из ведущих механизмов нарушения регуляции экспрессии генов является изменение характера метилирования генов, прежде всего их промоторных областей, что может сопровождаться подавлением экспрессии этих генов и нарушением их функции.

В работе Филипповой Е.А. основное внимание уделено оценке взаимосвязи между изменением экспрессии белок кодирующих генов и микроРНК и метилирования их регуляторных областей для того, чтобы показать их роль в патогенезе заболевания при раке молочной железы и раке яичников. Этот вопрос изучен недостаточно, что делает актуальным представленное исследование.

Филипповой Е.А. определены изменения уровня экспрессии 5 генов (*RASSF1A*, *BCL2*, *APAF1*, *DAPK1* и *BAX*), связанных с апоптозом, и 7 потенциально регуляторных микроРНК (miR-124-3p, -129-5p, -125b-5p, -127-5p, -148a-3p, -375, -137) при РМЖ и РЯ. Проведено сопоставление изменения уровня экспрессии мРНК белок кодирующих генов и микроРНК на представительных клинических выборках образцов опухолей молочной железы и яичников, найдены пары микроРНК-ген-мишень при раке молочной железы. Филипповой Е.А. построены профили экспрессии генов и микроРНК, специфичные для рака молочной железы

и рака яичников. Показано снижение уровня экспрессии опухоль-супрессорных генов, и увеличение уровня экспрессии онкогенов.

Диссертантом проведена оценка статуса метилирования белок-кодирующих генов и генов микроРНК. Определены гены с наиболее частым увеличением уровня метилирования в опухоли по сравнению с парной нормальной тканью молочной железы и яичников. На основании полученных данных автором предложены наборы маркеров для диагностики рака молочной железы и яичников с высокой специфичностью и чувствительностью (до 90-95%, AUC>0.9), которые после проведения исследований по их валидации могут найти применение в практической медицине.

В работе Филипповой Е.А. выявлены закономерности в изменении уровня экспрессии исследованных генов в опухолях, определена роль эпигенетических механизмов в регуляции активности этих генов и показан опухоль-специфичный характер этих изменений. Полученные данные по изменению уровня экспрессии и метилирования были сопоставлены с клинико-патологическими характеристиками опухолей больных раком молочной железы и яичников, а также с показателями, характеризующими молекулярные субтипы рака молочной железы. Филипповой Е.А. определены белок-кодирующие гены и гены микроРНК, изменение уровня экспрессии и метилирования которых коррелирует с вышеуказанными характеристиками, что указывает на их вовлечение в процессы опухолевой прогрессии.

Эти результаты расширяют спектр наших представлений о патофизиологии и молекулярных механизмах злокачественного роста, для понимания роли каждого из исследованных генов в онкогенезе и механизмах, вовлеченных в нарушение регуляции генов в злокачественных опухолях. Следует подчеркнуть высокую научную значимость и важное практическое значение полученных результатов, которые должны найти применение в клинической онкологии – в совершенствовании методов диагностики и прогноза течения заболевания и в создании подходов к персонализированной терапии больных раком молочной железы и раком яичников.

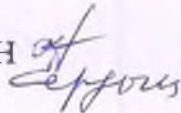
Автореферат написан в традиционном стиле. Представленная в нем работа является оригинальным фундаментальным исследованием, которое отличает высокая степень научной новизны, а также наличие поисково-прикладных разработок, которые могут найти применение в практической медицине. Результаты работы широко представлены в печати, как в российской, так и в зарубежной, доложены на научных конференциях, защищены патентом РФ.

Заключение.

Судя по автореферату, диссертация Филипповой Елены Александровны представляет

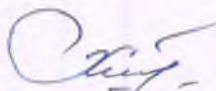
законченное самостоятельное научное исследование, в котором решена важная для патофизиологии и онкологии задача: охарактеризована роль метилирования в регуляции группы ключевых генов и микроРНК в процессе опухолевого роста и прогрессии рака молочной железы и рака яичников. Считаю, что диссертационная работа Филипповой Е.А. соответствует требованиям п. 9 («Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, в редакции № 1024 от 28.08.2017 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Филиппова Елена Александровна – достойна присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.03 - патологическая физиология.

Заместитель директора по научной работе,
заведующая лабораторией молекулярной
онкологии и иммунологии
Научно-исследовательского института онкологии
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской
академии наук»

Д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН  Чердынцева Надежда Викторовна

Подпись Н.В. Чердынцевой заверяю

Ученый секретарь
Томского НИМЦ
к.б.н.



Хитринская Ирина Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
(Томский НИМЦ),
634009, Россия, г. Томск,
Кооперативный пер., д. 5
Тел. (3822) 51-10-39, email: center@tnimc.ru

10.02.2020