

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 изменение экспрессии микроРНК, регулирующие экспрессию генов как на пост-геномном уровне, так и на пост-транскрипционном и/или пост-трансляционном уровнях, играют критическую роль в патогенезе рака и многих других заболеваний. Диссертационная работа Филипповой Е.А. посвящена исследованию уровня экспрессии и статуса метилирования регуляторных CpG-островков группы генов системы программированной клеточной гибели (апоптоз), и их потенциально регуляторных микроРНК, в злокачественных опухолях молочной железы и яичников. Эти гены принимают участие во внешнем/рецепторном (*DAPK1*, *RASSF1*) и внутреннем/митохондриальном (*BCL2*, *BIM*, *BAX*, *APAF1*) путях активации апоптоза. Нарушение их экспрессии зафиксировано в опухолях различных типов, в том числе и при раке молочной железы (РМЖ) и раке яичников. Причины, лежащие в основе этих изменений, остаются мало изученными. Важно отметить, что РМЖ и рак яичников относятся к наиболее распространённым онкологическим заболеваниям женщин и до сих пор остаются проблемы с диагностикой этих заболеваний на ранних стадиях, особенно рак яичников лишён клинических проявлений вплоть до возникновения распространённого процесса с образованием метастазов и асцита. В связи с этим, актуальность выполненной Филипповой Е.А. работы не вызывает сомнений.

Автором проведено исследование уровня экспрессии и статуса метилирования 6 белок-кодирующих генов и 11 потенциально регуляторных микроРНК в 165 образцах опухолевой и парной гистологически неизменённой ткани молочной железы и яичников. Показана статистически значимая корреляция между изменениями метилирования регуляторных CpG-островков и экспрессии исследованных генов, что подтвердило роль метилирования ДНК в патогенезе РМЖ и рака яичников. Выявлена также отрицательная корреляция между уровнями экспрессии 3 генов и 3 потенциально регуляторных микроРНК. Обнаруженные изменения уровней экспрессии и метилирования сопоставлены с клинико-морфологическими характеристиками образцов опухолей пациенток, что позволило установить связь молекулярных изменений с параметрами прогрессии рака.

Необходимо отметить ряд неоспоримых достижений автора:

- Идентификация новых гиперметилированных белковых генов и генов микроРНК при РМЖ и рака яичников и доказательство участия метилирования регуляторных CpG-островков в изменении экспрессии изученных генов в патогенезе РМЖ и рака яичников;
- Обнаружение ассоциации профиля метилирования изученных генов с классическими стратифицирующими признаками РМЖ (рецепторный статус, статус HER2, молекулярный подтип РМЖ);
- Обнаружение ассоциации профиля метилирования изученных генов с клинико-патофизиологическими признаками прогрессии РМЖ и рака яичников, включая метастазирование;
- Фундаментальное значение механизма двойной инактивации генов *RASSF1(A)* и *DAPK1*, как

под действием метилирования собственного промоторного CpG-островка, так и под действием регуляторной микроРНК;

- Набор маркеров для диагностики РМЖ на ранних I-II клинических стадиях и набор маркеров для диагностики рака яичников, а также набор маркеров для прогноза метастазирования рака яичников; наборы маркеров, основанные на метилировании генов микроРНК и белковых генов, отличаются высокие показатели клинической чувствительности и специфичности (до 90-95%, AUC>0.9).

Автореферат диссертационной работы передает актуальность работы, методы, использованные в работе, а также основные результаты и их обсуждение. В работе использованы современные методы молекулярной генетики. Проведён статистический анализ полученных данных с применением современных программ. Результаты, выводы и положения, выносимые на защиту, обоснованы. Принципиальных замечаний по автореферату не выявлено.

На основании вышеизложенного считаю, что диссертационная работа Филипповой Е.А. «Аномальная экспрессия и аберрантное метилирование генов и микроРНК, связанных с апоптозом, в патогенезе рака молочной железы и яичников» представляет законченную квалификационную работу, в которой решена задача – определение роли ряда эпигенетических факторов в патофизиологических процессах в опухолях; новые диагностические маркеры рака молочной железы и рака яичников могут найти применение в клинической онкологии. Диссертационная работа Филипповой Елены Александровны, безусловно, 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.

Руководитель Лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики (НИИМББ), подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», доктор биологических наук, профессор,
Гуляева Людмила Фёдоровна

Подпись проф. Гуляевой Л.Ф.
ЗАВЕРЯЮ



Личную подпись Гуляева Л.Ф. заверяю
специальной по отделе кадров ФИЦ ФТМ
18 02 2020 г. подпись Иванов В.В.