

## 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.

Исследование молекулярно-биологических причин возникновения рака представляет одну из наиболее актуальных проблем здравоохранения. В работах последних лет показано, что изменение статуса метилирования CpG-островков промоторных районов в специфических генах, а также изменение уровня экспрессии микроРНК являются критичными событиями в процессе малигнизации. Однако в этих исследованиях не уделено должного внимания оценке взаимосвязи между изменениями уровней экспрессии белок-кодирующих генов и генов микроРНК и метилированием регуляторных областей самих микроРНК.

В работе Филипповой Е.А. получены актуальные данные по метилированию и экспрессии 6 белок-кодирующих генов, ассоциированных с апоптозом, и 11 генов микроРНК, которые охарактеризованы биоинформатически как регуляторные. В образцах опухолей молочной железы и яичников по сравнению с парной нормальной тканью выявлены гены с повышенным уровнем метилирования, что указывает на их функции онкосупрессоров. Кроме того, в опухолях рака молочной железы определены гены и микроРНК, уровни экспрессии которых находятся в обратной зависимости, что может указывать на прямое или опосредованное влияние данных микроРНК на экспрессию генов системы апоптоза. Эти сведения выявляют новые звенья в генных сетях, связанных с раком молочной железы. Определение новых потенциально регуляторных микроРНК и их мишеней – актуальная задача современной молекулярной онкологии. Полученные автором корреляции между изменениями уровней экспрессии и метилирования генов микроРНК указывают на важную роль эпигенетической регуляции этих генов при раке молочной железы и яичников. Эти результаты расширяют представление о молекулярных механизмах и путях развития злокачественных новообразований. Полученные автором данные могут найти применение в практической медицине. В частности, гены микроРНК могут служить потенциальными мишенями для заместительной терапии больных раком молочной железы и яичников в комбинации со стандартной терапией.

В диссертационной работе проанализированы и сопоставлены уровни экспрессии и метилирования генов в опухолях с клинико-морфологическими параметрами (стадией онкологического заболевания, размером опухоли, степенью дифференцировки опухолевых клеток, наличием метастазов), а также с их иммуногистохимическими характеристиками. Автором определены белок-кодирующие гены и гены микроРНК, изменение уровня экспрессии и метилирования которых коррелирует с вышеуказанными характеристиками. Более того, связь гиперметилирования генов микроРНК с метастазированием рака яичников подтверждена при анализе перитонеальных метастазов.

На основании обнаруженных закономерностей автором разработаны высокоэффективные панели маркеров для диагностики и прогноза рака молочной железы и яичников, включая ранние стадии заболевания. Новые маркеры, выявленные при анализе

метиляции генов и микроРНК, отличаются высокой чувствительностью и специфичностью более 90%. В дальнейшем эти маркеры могут использоваться в клинической практике.

Автореферат диссертационной работы написан в традиционном стиле и передает суть исследования. В нем отражены актуальность исследования, использованные в работе, материалы и методы, сформированная выборка клинических образцов и пациентов, а также основные результаты, полученные автором. Методы, использованные в диссертационном исследовании, полностью соответствуют поставленным в работе задачам и высоко технологичным экспериментам. Сформулированные диссертантом выводы соответствуют цели и задачам исследования, являются убедительными и достоверными. Результаты работы опубликованы в 19 российских и зарубежных журналах, доложены на научных конференциях и защищены патентом.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

### Заключение

Таким образом, диссертационная работа Филипповой Е.А. представляет законченное исследование, в котором решена задача идентификации генов и микроРНК, регулируемых метилированием при раке яичников и раке молочной железы, показана роль как метилирования, так и микроРНК в регуляции группы генов системы апоптоза и определены новые диагностические и прогностические маркеры, которые могут найти применение в клинической онкологии. По актуальности темы исследования, методическому уровню и новизне полученных данных диссертация Филипповой Елены Александровны «Аномальная экспрессия и aberrантное метилирование генов и микроРНК, связанных с апоптозом, в патогенезе рака молочной железы и яичников», представляет собой завершённое квалификационное научное исследование, которое 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 - заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.03 - патологическая физиология.

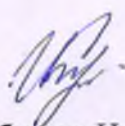
Доктор биологических наук, и.о. зав. лабораторией онкогеномики,  
НИИ канцерогенеза  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. НН Блохина» Минздрава России

  
Лушникова Анна Александровна

Подпись д.б.н. Лушниковой А.А.  
ЗАВЕРЯЮ  
Учёный секретарь  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России,  
Кандидат медицинских наук

13.02.2020



  
Кубасова Ирина Юрьевна