

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.

Проблема возникновения, механизмов развития, лечения и профилактики онкологических заболеваний остается приоритетным направлением современной медицины. Сложные патофизиологические механизмы, лежащие в основе канцерогенеза и определяющие особенности биологического поведения злокачественных новообразований, являются актуальным предметом исследования, как с фундаментальной точки зрения, так и с точки зрения практической медицины. Поиск новых биомаркеров для ранней диагностики злокачественных новообразований у человека является первоочередной задачей молекулярной патофизиологии и онкологии.

На сегодняшний день наиболее частыми формами опухолевых заболеваний женщин являются рак молочной железы (РМЖ) и рак яичников (РЯ). Причем, РЯ протекает бессимптомно вплоть до диссеминирующей стадии с образованием асцита в брюшине. Таким образом, разработка новых подходов к диагностике и скринингу пациенток РМЖ и особенно РЯ на ранних стадиях является актуальной задачей не только фундаментальной, но и клинической онкологии.

Открытие новых молекулярно-генетических маркеров, на порядок превышающих по чувствительности цитогенетические и белковые маркеры, представляет большое достижение в этой области. Ещё более чувствительными и опухоль специфичными признаны маркеры, основанные на профилях экспрессии микроРНК, для которой показана роль «мастер-регулятора» генных сигнальных путей в норме и при патологических состояниях.

Известно достаточно много исследований, посвященных изучению профилей экспрессии микроРНК в опухолях, в том числе, проводимых в России. С другой стороны, гены микроРНК, как и белковые гены, могут регулироваться за счёт метилирования регуляторных областей, а встречаемость метилируемых генов микроРНК, как оказалось, в несколько раз выше, чем генов, кодирующих белки. Эта особенность делает метилирование генов микроРНК более привлекательным маркером, чем метилирование белковых генов. В то же время анализ метилирования ДНК проще и более доступен для применения в лабораториях при клиниках. Стоит отметить, что исследование метилирования генов микроРНК в опухолях в нашей стране представлено единичными

научными коллективами, среди которых наиболее значимый вклад сделан лабораторией, в которой выполнена данная диссертационная работа.

В работе Филипповой Е.А. определены изменения статуса метилирования и уровня экспрессии 6 генов, кодирующих белки системы апоптоза (программируемой клеточной гибели клетки), а так же 11 генов биоинформатически предсказанных регуляторных микроРНК при двух видах рака – при РМЖ и РЯ. В работе идентифицированы новые гиперметилируемые гены и микроРНК, и установлена связь между метилированием и изменением экспрессии, подтверждающая функциональную роль метилирования этих генов в патогенезе РМЖ и РЯ. При этом определены гены и микроРНК, связанные с этапом возникновения малигнизации и развития опухолевого процесса. Эти данные послужили основой для идентификации новых потенциально диагностических маркеров РМЖ и РЯ.

На следующем этапе автором была изучена связь молекулярных изменений с клиническими и патофизиологическими характеристиками опухолевого процесса и прогрессии рака: с клинической стадией, степенью анаплазии (дедифференцировки клеток опухоли) и с образованием метастазов (учитывались метастазы в лимфатических узлах, отдалённые метастазы и, в случае РЯ, также перитонеальные метастазы). Статистически значимая связь метилирования группы генов микроРНК с метастазированием послужила для идентификации новых потенциальных маркеров прогноза метастазирования РЯ.

Важно, что автор не остановился на изучении первичных опухолей от пациенток с метастазами, но также подтвердил связь метилирования группы генов микроРНК с метастазированием РЯ в образцах перитонеальных макро-метастазов. Таким образом, автором работы были найдены новые факторы, влияющие на процессы прогрессии рака яичников, на метастазирование, включая перитонеальное метастазирование.

Автором определены наборы маркеров для диагностики РМЖ и РЯ и для прогноза метастазирования РЯ, которые характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью (до 90-95%). После дальнейшей валидации эти маркеры могут найти применение в клинической онкологии.

В автореферате диссертации кратко дано обоснование цели данного исследования, его актуальности и четко изложены результаты. Работа выполнена с использованием представительных выборок парных образцов (опухоль/гистологически неизменная ткань) РМЖ (70 пар) и РЯ (76 пар), которые охарактеризованы клинически, патоморфологически и иммуногистохимически. Применены современные методы молекулярной генетики и адекватные статистические программы, что указывает на достоверность полученных результатов, которые опубликованы в зарубежных и в

российских журналах, защищены патентом и доложены на конференциях. Выводы и положения, выносимые на защиту, строго обоснованы. Существенных замечаний к работе не выявлено. Хочется отметить научную значимость работы, высокую степень новизны полученных результатов и перспективность их применения в практической медицине.

В целом, считаю, что диссертация Филипповой Е.А. является законченной квалификационной работой, в которой решена важная для молекулярной патофизиологии и онкологии задача – охарактеризована роль метилирования в регуляции группы ключевых генов и микроРНК в процессе опухолевого роста и прогрессии рака молочной железы и яичников. Диссертация 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.

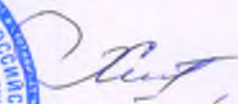
Ведущий научный сотрудник
лаборатории молекулярной онкологии
и иммунологии
Научно-исследовательского института онкологии
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный
исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»,
доктор медицинских наук



Стахеева Марина Николаевна

Подпись М.Н.Стахеевой заверяю

Ученый секретарь
Томского НИМЦ
к.б.н.

Хитринская Ирина Юрьевна

Дата: 13.02.2020

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