

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук, профессора Браги Элеоноры Александровны на диссертационную работу Сергеевой Ольги Николаевны «Изменение экспрессии микроРНК и их генов-мишеней, связанных с ангиогенезом в органах-мишенях метастазирования меланомы на премеаастатическом этапе», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Актуальность темы диссертации

Меланома кожи – это агрессивное быстро диссеминирующее и метастазирующее злокачественное новообразование, которое характеризуется высоким уровнем смертности пациентов. При этом, существуют проблемы, как с ранней диагностикой этого заболевания, так и с эффективностью лечения, поскольку после выявления и начала лечения, наблюдается дальнейшее прогрессирование заболевания и развитие метастазов, с чем связано до 80% неблагоприятного исхода. Высокая смертность от метастатической меланомы показывает необходимость скорейшего проведения исследований, направленных на выяснение биологических и патофизиологических механизмов метастазирования меланомы.

В основе данной работы лежит концепция о роли премеаастатических ниш в метастазировании рака, в частности меланомы. Эта концепция, изложенная в литературном обзоре, получила к настоящему времени достаточно веские подтверждения. В данной диссертации изучены генетические и эпигенетические регуляторные механизмы, вовлеченные в развитие премеаастатических ниш. Причем, исследования автора акцентированы на выяснении роли эпигенетических регуляторов, а именно, микроРНК, открытых в последние десятилетия. МикроРНК относятся к классу малых некодирующих РНК, которые представляют высокостабильные консервативные соединения длиной от 19 до 24 нуклеотидов. МикроРНК играют важную роль в регуляции выживаемости клеток, пролиферации, дифференцировки. МикроРНК могут вызывать деградацию, изменять стабильность или трансляционную активность мРНК, что осуществляется посредством посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, а именно, за счет спаривания оснований с комплементарными участками на мРНК-

мишени. В онкогенезе микроРНК участвуют в контроле прогрессирования опухоли и в динамике метастатического каскада. Однако роль микроРНК в реорганизации отдаленных органов на преметастатической стадии практически не изучена, хотя формирование преметастатической ниши относится к критическим процессам в соответствии с современными концепциями распространения опухоли. Таким образом, тема, выбранная автором для исследования, безусловно, актуальна и представляет большой интерес для науки и практики.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа О.Н. Сергеевой представляет собой тщательно спланированное экспериментальное исследование. Сформулированные соискателем задачи соответствуют цели исследования, а выводы полностью отражают решение поставленных задач. Основные положения, выносимые на защиту, адекватно формулируют наиболее значимые теоретические закономерности, установленные автором. Обоснованность положений, выводов, сформулированных в диссертации, вытекает из применения современных методов исследования, из достаточно обширного объема исследований, из адекватной оценки и интерпретации полученных результатов. Выводы обоснованы, поскольку вытекают из полученных автором результатов. Следует отметить, что разработка настоящей темы имеет в большей степени перспективный характер.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации.

Научная новизна работы весьма объемна. К безусловным и основным научным положениям, полученным автором в результате исследований, относится вывод о том, что на преметастатическом этапе развития меланомы в органах-мишенях метастазирования (лёгких / печени) наблюдается снижение уровня онкосупрессорных микроРНК и повышение уровня онкогенных микроРНК, что свидетельствует о роли опухолевого микроокружения в развитии опухолевого процесса.

Автором установлено, что микроРНК, уровни, которых изменены в органах-мишенях метастазирования меланомы, участвуют в регуляции

преимущественно факторов транскрипции (NFE2L2) и ангиогенеза (VEGFA и CD31).

Кроме того, установлено, что в печени мышей C57Bl6/B16 на преметастатическом этапе наблюдается повышение уровня белков, принимающих участие в ангиогенезе.

Степень достоверности результатов работы

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала, использованием экспериментальных методов исследования, адекватных поставленным задачам, и применением современных методов статистического анализа. Работа построена логично, использованный арсенал методов исследования позволил полноценно решить поставленные задачи.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Полученные сведения об изменении относительных уровней экспрессии ряда микроРНК, выступающих при меланоме кожи в роли как онкосупрессоров (let-7b-5p, miR-205-5p), так и онкогенов (miR-155-5p, miR-21a-5p), важны для подтверждения роли преметастатических ниш и опухолевого микроокружения в механизмах метастазирования. Результаты автора диссертации рекомендуется использовать при разработке новых подходов к противоопухолевой терапии, основанных на нацеленном воздействии на определенные молекулярные мишени.

Данные, полученные в диссертационном исследовании, представляют интерес для широкого круга специалистов: физиологов, патофизиологов, онкологов, и могут быть рекомендованы для использования в работе научно-исследовательских центров и лабораторий, занимающихся проблемой онкогенеза. Полученные автором результаты существенно расширяют представления об эпигенетических механизмах метастазирования меланомы кожи и могут использоваться в педагогической деятельности теоретических и клинических кафедр медицинских ВУЗов.

Структура, объем и содержание работы

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы, содержит 197

источников (4 отечественных, 194 иностранных). Текст иллюстрирован 2 таблицами и 22 рисунками.

Объем и оформление диссертации соответствуют предъявляемым к кандидатским диссертациям требованиям.

Во «Введении» четко сформулированы актуальность и новизна диссертационного исследования, цели и задачи исследования.

«Обзор литературы» посвящен подробному рассмотрению механизмов метастазирования, роли опухолевых стволовых клеток и преметастатических ниш, роли опухолевого микроокружения в метастазировании. Литературный обзор написан логично и читается с огромным интересом. При этом важный и объёмный материал, представленный в обзоре, служит необходимой вводной частью для понимания мотивации, проведённого автором диссертации экспериментального исследования.

В главе «Материалы и методы» указаны критерии включения исследуемого материала в диссертационную работу, представлена стратегия экспериментального исследования и подробно описаны применяемые в работе методы: метод полимеразной цепной реакции с целью оценки экспрессии онкогенных (miR-155-5p, miR-21a-5p) и супрессорных микроРНК (miR-205-5p, let-7b-5p) в органах-мишенях метастазирования меланомы на преметастатическом этапе; бионформатический анализ с целью определения генов-мишеней исследуемых микроРНК, иммуногистохимическое исследование с целью определения характера ангиогенеза в органах-мишенях метастазирования меланомы на преметастатическом этапе

Глава «Результаты и обсуждения» изложена логично и последовательно, хорошо иллюстрирована. Проведен анализ полученных данных, подтверждающих роль исследуемых микроРНК в формировании «преметастатических ниш». Автор обсуждает полученные результаты, обращаясь к данным мировой литературы.

В главе «Заключение» автор резюмирует полученные результаты, проводит сопоставление с имеющимися данными литературы и обсуждает перспективность выполненного исследования.

Автором сформулировано 5 выводов и даны практические рекомендации. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют цели и поставленным задачам. Опубликованные работы и

автореферат полностью отражают основные положения диссертации. В автореферате в полном объеме отражены основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации.

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 статьи, 3 из них в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Замечания

По результатам диссертационной работы замечаний нет. При этом диссертация изложена хорошим научным языком. Однако, встречаются не совсем корректные выражения, например, «ткане-специфичные ангиогенные молекулы, в том числе экзосомы», хотя более корректно говорить об экзосомах не как о молекулах, а как о суб-клеточных структурах, содержащих разные молекулы – белки, мРНК, микроРНК, фрагменты ДНК и пр., о чем подробно сам автор разъясняет в литературном обзоре. Неудачно автором объединены онкогенные и супрессорные микроРНК под термином «онко-микроРНК», поскольку частица «онко» издавна относится именно к онкогенным и белкам, и генам, и к микроРНК, а теперь и к онкогенным длинным некодирующим РНК. Часто встречаются англицизмы типа «промоция» или «медиация». Однако эти замечания не касаются научной значимости полученных результатов и не могут снизить высокую оценку диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Сергеевой Ольги Николаевны «Изменение экспрессии микроРНК и их генов-мишеней, связанных с ангиогенезом в органах-мишенях метастазирования меланомы на преметастатическом этапе» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Рукша Татьяны Геннадьевны, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение современной научной задачи установления механизмов метастазирования высоко злокачественной опухоли, что имеет важное научно-практическое значение для патологической физиологии и онкологии. По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Сергеевой О.Н.

соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук согласно п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), а ее автор Сергеева Ольга Николаевна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент

заведующий Лабораторией патогеномики и транскриптомики,
ФГБНУ «НИИОПП»

доктор биологических наук, профессор
специальность 03.00.03 – молекулярная биология



Брага Элеонора Александровна

Подпись профессора Браги Э.А. ЗАВЕРЯЮ

Директор ФГБНУ «НИИОПП»

Чл.-корр. РАН, д.м.н., проф.



Морозов Сергей Георгиевич

« 6 » сентября 2021г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8.

Тел.: +7(499)151-17-56 e-mail: eleonora10_45@mail.ru