

ОТЗЫВ

На автореферат диссертации Сергеевой Ольги Николаевны на тему: «Изменение экспрессии микроРНК и их генов-мишеней, связанных с ангиогенезом в органах-мишенях метастазирования меланомы на преметастатическом этапе» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Диссертационная работа О.Н. Сергеевой посвящена изучению изменения уровней экспрессии онко-микроРНК в органах-мишенях метастазирования меланомы на преметастатическом этапе, изучению сигнальных путей, регулируемых данными микроРНК и характера экспрессии генов-мишеней данных микроРНК.

Исследование микроРНК в опухолях представляется важным и актуальным, поскольку эти молекулы регулируют экспрессию ключевых генов, задействованных в возникновении и прогрессии опухолей и способных влиять на процессы клеточной пролиферации, апоптоза и ангиогенеза. Факторы роста эндотелия сосудов занимают центральное место в ангиогенезе, который, в свою очередь, играет решающую роль в метастазировании и в прогрессировании меланомы. Как справедливо отмечает автор в разделе «Актуальность темы», данные молекулы являются перспективными мишенями для диагностики и таргетной терапии злокачественных новообразований, в том числе и для предотвращения метастазирования меланомы в органы. Не случайно нашел широкое применение при терапии различных новообразований препарат бевацизумаб, направленный против VEGF, активно изучаются еще целый ряд препаратов. Тем не менее, малая изученность механизмов формирования метастатической ниши в органах-мишенях через активацию ангиогенеза значительно тормозит эти исследования и делает актуальным рецензируемую работу.

В работе проведена оценка уровня экспрессии онко-микроРНК miR-155-5p, let-7b-5p, miR-205-5p, miR-21a-5p в легких и печени – органах-мишенях метастазирования меланомы на преметастатическом этапе. Проведен биоинформатический анализ и выявлены сигнальные пути, играющих роль в процессе канцерогенеза, и общие гены-мишени, регулируемые исследуемыми микроРНК, играющие важную роль в ключевых клеточных процессах. Определен уровень экспрессии генов-мишеней miR-155-5p: SCG2, NFE2L2 и miR-205-5p: SEMA5A, VEGFA в органах-мишенях меланомы на преметастатическом этапе. Показано, что уровень транскрипционного фактора NFE2L2 был максимальным в ткани здоровой печени, снижался на преметастатическом этапе и был самым низким в опухолевом узле. Достигнутые результаты рассматриваемой работы свидетельствуют о важной роли исследованных микроРНК в фундаментальных процессах канцерогенеза, об активации ангиогенеза и клеточной пролиферации, изменении функций транскрипционных факторов, регулирующих процессы ангиогенеза и гипоксии в органах-мишенях метастазирования меланомы на преметастатическом этапе. Удачно построенный дизайн эксперимент, позволил показать, что происходит в органах-мишенях именно на преметастатическом этапе. Автор, благодаря оценке уровня экспрессии Pmel, показывает, что клеток меланомы в органах-мишенях еще нет, в то время как по срокам роста перевиваемой меланомы, они как раз должны появляться в сайтах метастазирования. Инструмент, избранный диссертантом для решения поставленных в работе задач, адекватен поставленной цели и задачам диссертационной работы. Сочетание использования ПЦР-анализа и иммуногистохимического метода оценки белков, позволил сделать обоснованные выводы. Несомненным преимуществом работы является грамотное проведение

биоинформатического анализа для определения сигнальных путей и генов-мишеней микроРНК, которое позволило выявить гены интереса, которые могут стать перспективными мишенями для разработки таргетной терапии.

Выводы автора обоснованы решением поставленных задач и согласуются с практическими рекомендациями. По теме работы было сделано 6 публикаций, 3 из них в изданиях, рекомендованных ВАК.

Таким образом, на основании автореферата можно считать, что диссертация Сергеевой Ольги Николаевны «Изменение экспрессии микроРНК и их генов-мишеней, связанных с ангиогенезом в органах - мишенях метастазирования меланомы на преметастатическом этапе», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология является законченным научным исследованием и полностью соответствует требованиям 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.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Заведующий лабораторией онковирусологии

НИИ онкологии Томского НИМЦ

д.б.н.

«1» сентября 2021г.



Литвяков Николай Васильевич

Подпись Н.В. Литвякова заверяю:

Ученый секретарь НИИ онкологии Томского НИМЦ к.м.н.

Е.В. Савина

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

634009. г. Томск, пер. Кооперативный 5.

Тел.: 8 (3822) 51-10-39; e-mail: nvlitv72@yandex.ru