

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Суховских Анастасии Владимировны «Функциональная роль протеогликанов при раке предстательной железы человека», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальностям 03.01.03 — молекулярная биология, 03.01.04 - биохимия, в диссертационный совет Д 208.020.02 при ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

Актуальность темы диссертационной работы.

Развитие персонализированной медицины и, в частности, онкологии, в настоящее время является одной из приоритетных задач. Большое значение в данном вопросе имеет характеристика различных нозологических форм онкологических заболеваний по уникальным профилям экспрессии генов, контролирующих процессы клеточной пролиферации, миграции, инвазии и метастазирования, и создание на их основе базы данных специфических маркеров, характеризующих чувствительность опухоли к химиотерапии и степень ее злокачественности. Более того, при разработке таргетных препаратов также необходимы данные о конкретных молекулярных мишенях, вовлеченных в процесс канцерогенеза. В связи с этим, представленная диссертационная работа является современным и актуальным исследованием, посвященным изучению профилю экспрессии протеогликанов в клетках рака предстательной железы различных подтипов.

Научная новизна и практическая значимость полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Суховских А.В. впервые было проведено комплексное исследование функционирования протеогликанов, сложных белково-углеводных молекул, определяющих взаимодействие клеток между собой, а также с белками внеклеточного матрикса, и тем самым регулирующих процессы клеточной адгезии и способности к миграции, на моделях рака предстательной железы. Автором обнаружены новые сведения по профилю экспрессии коровых белков протеогликанов различных подклассов в клетках рака предстательной железы, отличающихся по степени злокачественности и гормональному статусу, а также в образцах аденокарциномы, гиперплазии и нормальной ткани предстательной железы от пациентов. Впервые показано, что совместное культивирование клеток рака предстательной железы и фибробластов приводит к изменению фенотипа фибробластов на опухоль-ассоциированный, причем данный эффект сопровождается изменением профиля экспрессии генов, кодирующих белковые компоненты протеогликанов. Таким образом,

представленное исследование является новым и несомненно имеет высокую практическую значимость в области поиска потенциальных предиктивных маркеров, характеризующих степень агрессивности рака предстательной железы.

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

Научные положения, выдвинутые соискателем, а также сделанные на основе полученных результатов выводы тщательно продуманы и хорошо обоснованы. Исследование проведено на высоком научно-методическом уровне с привлечением современных и классических методов биохимии и молекулярной биологии, с использованием современных приборов и оборудования и подтверждаются фактическими экспериментальными данными. Полученные результаты были обработаны при помощи методов математической статистики. Положения, выносимые на защиту, и выводы определены результатами исследования и соответствуют содержанию работы, поставленным целям и задачам. Обсуждение полученных результатов проведено с использованием большого количества литературных источников.

Структура и объем диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями «Положения о порядке присуждения ученых степеней». Структура диссертации соответствует традиционной схеме. Работа состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, а также собственных результатов, полученных автором, их обсуждения, заключения, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 95 страницах машинописного текста, включает 28 рисунков и 3 таблицы. Список цитируемой литературы содержит 159 источников.

Во «Введении» обоснована актуальность темы исследования и определены цель и задачи работы, обозначены положения, выносимые на защиту, апробация результатов, научная новизна, практическая значимость результатов, личный вклад автора, публикации по результатам диссертации.

В разделе «Обзор литературы» автор подробно описывает структуру, функции и локализацию протеогликанов в клетке, приводит детальную характеристику основных подклассов данных молекул: гепаран-, хондроитин- дерматан- и кератансульфат протеогликанов. Описаны пост-синтетические модификации протеогликанов и участвующие в них ферменты, приведены основные представители каждого подкласса. Подробно рассмотрена роль протеогликанов каждого из описанных подклассов в

канцерогенезе предстательной железы. Изложенный материал раздела полно отражает современные представления по рассматриваемой проблеме и свидетельствует об актуальности темы и эрудиции автора.

В разделе «Материалы и методы исследования» подробно описаны подходы и методы, примененные для решения поставленных задач. Диссертантом были использованы как классические, так и современные методы, используемые в молекулярной биологии и биохимии, соответствующие цели и поставленным задачам исследования. Все материалы и методы, в том числе статистическая обработка данных, описаны ясно и четко.

В разделе «Результаты исследований» приводятся подробное описание полученных экспериментальных данных, касающихся изучения содержания компонентов протеогликанов и ферментов их метаболизма при раке предстательной железы, как в клеточных линиях рака предстательной железы различной степени агрессивности, так и клинических образцах от пациентов. Показана зависимость профиля экспрессии ключевых генов коровых белков протеогликанов от степени злокачественности образца. Более того, автором была продемонстрирована роль протеогликанов в трансформации фибробластов из опухолевого микроокружения в опухоль-ассоциированные фибробласты. Полученные результаты четко изложены, а также хорошо проиллюстрированы соответствующими рисунками, диаграммами и таблицами.

В разделе «Обсуждение результатов» соискатель резюмирует основные данные своих экспериментальных исследований и соотносит их с результатами работ других авторов.

Итоги работы четко суммируются в заключении и выводах. В целом диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне, оформлена аккуратно и тщательно. В работе, безусловно, присутствует новизна и имеется очевидный практический потенциал. Содержание автореферата и опубликованные работы отражают основные положения и выводы диссертации. Выводы, сформулированные в диссертации, соответствуют поставленным задачам. В целом, рецензируемая диссертация не вызывает замечаний принципиального характера.

В целом, диссертационная работа оставляет благоприятное впечатление. Она выполнена на высоком методическом уровне; в работе, безусловно, присутствует новизна, и имеется очевидный практический потенциал.

В качестве замечаний к работе могу отметить лишь отдельные опечатки в тексте, неудачные стилистические обороты и использование ряда «англицизмов», для которых могли бы быть найдены адекватные русскоязычные выражения без ущерба для точного изложения мысли. Однако эти замечания не носят принципиального характера и не снижают общей высокой оценки рецензируемой работы.

Однако хотелось бы услышать ответы на некоторые вопросы, возникшие при чтении диссертации:

1) Вы показали, что профиль экспрессии коровых белков протеогликанов различается в нормальной и опухолевой ткани, а также между клетками рака предстательной железы с различным гормональным статусом и степенью злокачественности. Взаимосвязь между функционированием протеогликанов, адгезионными свойствами клетки и ее подвижностью очевидна и описана в обзоре литературы. Взаимодействие между сигнальными путями, запускаемыми андрогеновым рецептором и протеогликанами, не так очевидна. Существуют ли данные о такого рода взаимодействии и каковы его молекулярные механизмы, есть ли связь между уровнем экспрессии андрогенового рецептора в данных клетках и содержанием протеогликанов?

2) В работе говорится о возможности использования полученных результатов для разработки таргетных препаратов для терапии рака предстательной железы. Есть ли какие-либо гипотезы о том, как это может быть реализовано, может быть, есть какие-либо данные на других моделях?

Заданные вопросы не влияют на общую положительную оценку работы, а вызваны интересом к ней.

Заключение

Диссертационная работа А.В. Суховских «Функциональная роль протеогликанов при раке предстательной железы человека» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством кандидата биологических наук Григорьевой Эльвиры Витальевны. По актуальности проблемы, объёму и методическому уровню проведённых исследований, достоверности, научной новизне и практической значимости полученных результатов представленная работа полностью отвечает современным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в соответствии с п.9. «Положения о порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 02 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.01.03

– молекулярная биология и 03.01.04 - биохимия, а ее автор заслуживает присуждения
искомой степени.

Официальный оппонент

С.н.с. группы природных канцерогенов отдела химического канцерогенеза НИИ
канцерогенеза Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации, к.б.н.

Лесовая Е.А.

Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе д.24.

Тел.: (499) 323-58-22.

E-mail: lesovenok@yandex.ru

Подпись Лесовой Е.А. подтверждаю.

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации, к.м.н.

01.08.2018



Кубасова И.Ю.