

УТВЕРЖДАЮ



Директор
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Томский национальный
исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»
Академик РАН, д-р мед. наук, профессор

Е.Л. Чойнзонов

«14» августа 2018 г.

ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» в качестве ведущей организации на диссертационную работу Суховских Анастасии Владимировны «Функциональная роль протеогликанов при раке предстательной железы человека», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.01.03 – молекулярная биология и 03.01.04 – биохимия

Актуальность темы диссертации

Исследование протеогликанов – сложных белково-углеводных молекул, локализованных на клеточной мембране и/или являющихся компонентами внеклеточного матрикса всех тканей, – является одним из ведущих направлений молекулярной биологии и биохимии, с которыми связаны обоснованные ожидания с получением новых знаний о канцерогенезе. Протеогликаны регулируют межклеточные взаимодействия и являются важнейшими компонентами микроокружения опухоли, и в настоящее время появляется все больше данных о том, как меняется содержание тех или иных протеогликанов в различных опухолях. В диссертации А.В. Суховских представлены приоритетные данные с молекулярно-биологических и биохимическим анализом изменения содержания всех ведущих протеогликанов одновременно, а также исследована система их биосинтеза и биodeградации, что отличает данную работу от других исследований.

В качестве модельной системы для изучения функциональной роли протеогликанов при опухолевом процессе выбран рак предстательной железы, являющийся одной из самых распространенных причин смертности от онкологических заболеваний у мужчин, и его доля в структуре онкопатологии мужского населения в последние годы значительно возросла. В промышленно развитых странах фиксируют настоящую «эпидемию» рака простаты, что связано как с увеличением продолжительности жизни, так и с улучшением

диагностики; однако не меньший вклад вносят загрязнение окружающей среды и малоподвижный образ жизни. В России прирост заболеваемости раком предстательной железы за период с 1997 по 2007 г. составил 123%. Наиболее информативным методом первичной диагностики, а также методом динамического наблюдения и контроля эффекта антиопухолевых препаратов является гистологическое исследование биопсийного материала. Вместе с тем, постоянно ведется поиск новых, в особенности неинвазивных методов диагностики, а также улучшение диагностической и прогностической ценности биопсии и выявление принципиально новых маркеров, среди которых могут быть и протеогликаны.

Таким образом, актуальность диссертационной работы А.В. Суховских, посвященной исследованию функциональной роли протеогликанов при раке предстательной железы человека, не вызывает сомнения.

Научная новизна

Научная новизна полученных автором результатов состоит в том, что впервые проведено комплексное исследование и показана функциональная роль протеогликанов – важных компонентов внеклеточного матрикса в опухолях предстательной железы. Автором диссертации впервые проведены исследования экспрессии генов коровых белков протеогликанов в опухолях предстательной железы *in vivo* на клинических образцах и на модели клеточных культур *in vitro*. Автором показано, что экспрессия коровых белков основных протеогликанов в опухолевой ткани предстательной железы человека характеризуется снижением экспрессии декорина и люмикана и увеличением экспрессии глипикана-1 и синдекана-1 по сравнению с нормальной тканью и тканью доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Поскольку биосинтез углеводных цепей гликозаминогликанов осуществляется нематрично и полностью зависит от активности ферментов, синтезирующих углеводную цепь, автором была изучена экспрессия генов, кодирующих эти ферменты, что позволило косвенно оценить структуру углеводных цепей в опухолях. Автором была изучена суммарная транскрипционная активность генов, участвующих в метаболизме гепарансульфатов, и показано ее снижение в опухолях предстательной железы, за исключением генов NDST2 и HS3ST1, участвующих в пост-синтетической модификации углеводных цепей.

На экспериментальной модели совместного культивирования эпителиальных клеток предстательной железы (PNT2, LNCaP, PC3 и DU145) с нормальными фибробластами человека было показано взаимное влияние различных типов клеток в совместной культуре в отношении пролиферации и экспрессии коровых белков протеогликанов. Автором было показано, что совместное культивирование опухолевых клеток предстательной с

фибробластами *in vitro* приводит к снижению пролиферативной активности фибробластов и изменению паттерна экспрессии протеогликанов - экспрессия корового белка глипикана-1 в фибробластах снижается после совместного культивирования с опухолевыми клетками простаты LNCaP, PC3 и DU145, а экспрессия синдекана-1 повышается после совместного культивирования с клетками LNCaP и PC3, и снижается - после DU145. Интересным результатом работы является тот факт, что после совместного культивирования с опухолевыми клетками PC3 в фибробластах увеличивается экспрессии α -мышечного актина, что свидетельствует о возможном вкладе протеогликанов в трансформацию нормальных фибробластов в опухоль-ассоциированные фибробласты.

Достоверность полученных результатов

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе Суховских А.В., основаны на большом экспериментальном материале и вытекают из полученных результатов. Цель и задачи исследования сформулированы четко, конкретно и соответствуют названию и профилю диссертации. Достоверность результатов подтверждается использованием современных молекулярно-биологических и биохимических методов, а также соответствующих методов статистического анализа полученных результатов, использованием репрезентативной статистической отчетности.

Представленный в диссертации иллюстративный материал достаточно полно отражает теоретическую базу и основные результаты. Выводы корректно сформулированы, аргументированы и следуют непосредственно из фактического материала выполненной работы. Обсуждение результатов выполнено на основании современных представлений по изучаемой проблеме, свидетельствует о широкой научной эрудиции автора; в списке использованной литературы представлены самые современные, преимущественно зарубежные, источники научной информации.

Результаты диссертационного исследования представлены и обсуждены на зарубежных и российских конференциях, опубликованы в 11 печатных работах, 5 из которых – статьи в рецензируемых международных журналах.

Основные положения диссертации полностью отражены в автореферате.

Практическая значимость работы

Представленные в диссертационной работе результаты дают возможность расширить представление о функциональной роли протеогликанов при раке предстательной железы. Поскольку автором показана значительная гетерогенность клинических образцов

гиперплазии простаты и аденокарцином простаты, то, безусловно, полученные данные могут послужить основой для дальнейшего поиска новых молекулярных маркеров персонализированной диагностики рака предстательной железы человека, что позволит облегчить выбор оптимальной стратегии лечения заболевания и повысить качество жизни пациентов. Также полученные результаты могут быть использованы при разработке таргетных препаратов для лечения рака предстательной железы.

Общие замечания по работе

При прочтении диссертационной работы создается очень хорошее общее впечатление. Работа хорошо спланирована, выполнен достаточный объем экспериментальных исследований на клеточных культурах и на клиническом материале (ткань нормальной простаты, гиперплазии простаты, рака простаты). Имеются небольшие замечания. Пункты 3-5 в научной новизне описаны как результаты, что не совсем соответствует понятию “Научная новизна”. В разделе “Материалы и методы исследования” представлены описания “иммуногистохимического анализа” экспрессии гликозаминогликанов в клинических образцах ткани предстательной железы и “иммуноцитохимический анализ” этих же белков в клеточных культурах. Глядя же на рисунки, можно понять, что в обоих случаях речь идет об иммунофлюоресценции, что и написано, например, на рис. 11, 24.

Высказанные замечания не являются принципиальными и не влияют на оценку работы.

Заключение

Диссертационная работа Суховских Анастасии Владимировны «Функциональная роль протеогликанов при раке предстательной железы человека», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.01.03 – молекулярная биология и 03.01.04 – биохимия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – изучена функциональная роль протеогликанов при раке предстательной железы человека. По объему и методическому уровню выполненных исследований, научной новизне, практической значимости полученных результатов, а также полноте опубликования данных в рецензируемых научных изданиях, работа полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор

заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.01.03 – молекулярная биология и 03.01.04 – биохимия.

Отзыв обсужден на межлабораторном семинаре НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 9 от 29 июня 2018 г.).

Ведущий научный сотрудник лаборатории
биохимии опухолей НИИ онкологии Федерального
государственного бюджетного научного учреждения «Томский
национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»
доктор медицинских наук

Наталья Валерьевна Юнусова

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5,
тел. 8 (3822) 51-33-06
Bochkarevanv@oncology.tomsk.ru

Подпись д-ра мед. наук Н.В. Юнусовой заверяю

Ученый секретарь
Томского НИМЦ
канд. биол. наук



И.Ю. Хитринская