

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Осиповой Александры Александровны «Клинико-диагностическая значимость метилирования длинных некодирующих РНК и микроРНК генов в прогнозе и лечении люминального рака молочной железы на ранних стадиях» представленной к защите на соискание степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.8. «Клиническая лабораторная диагностика» и 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия»

Автореферат диссертационной работы А.А. Осиповой содержит результаты исследования метилирования генов микроРНК и длинных некодирующих РНК при люминальном раке молочной железы I-II стадий. Актуальность проведенного исследования не вызывает сомнений, поскольку вопрос о значении микроРНК и ндРНК в патогенезе рака молочной железы остается открытым. Автором предпринято исследование связи метилирования генов микроРНК и ндРНК с клинико-морфологическими характеристиками опухоли и отдаленными результатами лечения. Известно, что метилирование генов приводит к снижению или полному выключению их функциональности. Методология настоящей работы позволила выявить связь клинического течения злокачественного процесса с метилированием изучаемых в работе генов некодирующих микроРНК и ндРНК, для которых имеются сведения о вовлечении в эпигенетическую регуляцию злокачественных новообразований. Эпигенетическая регуляция процессов малигнизации – один из инструментов, который может обеспечивать контроль опухолевого роста (регуляцию прогрессии), и это дает основания для исследования клинической значимости метилирования некодирующих длинноцепочечных РНК и микроРНК с целью выявления молекулярных маркеров прогноза клинического течения заболевания.

Автором работы изучена панель из нескольких микроРНК MIR-129-2, MIR-1258, MIR-132, MIR-148a, MIR-191, MIR-212, MIR-34b/c, MIR-339 и длинных некодирующих РНК – MEG3, GAS5, ZEB1-AS1, SEMA3B-AS1, выбор этого перечня вполне обоснован патогенетически. Результаты комплексного исследования вышеуказанных маркеров при люминальном раке молочной железы на ранних стадиях, обладают новизной и представляют научный интерес. На первом этапе автор получила новые знания о различиях в частоте метилирования выбранных молекул и их связи с параметрами злокачественного процесса. При этом оказалось, что направленность изменений в опухоли различается. В частности, представленные автором данные показывают, что эпигенетический профиль опухолевой ткани отличается от такового нормальной ткани молочной железы. Для некоторых генов микроРНК – MIR-129-2, MIR-1258, MIR-132, MIR-148a, MIR-34b/c и MIR-339 – обнаружено повышение частоты метилирования в опухоли. Для MIR-191 и MIR-212 выявлена другая направленность изменений. Таким образом на основании этих результатов можно говорить о выявлении

биологических закономерностей реципрокной эпигенетической регуляции, открывающей потенциальные мишени для лекарственной регуляции опухолевой прогрессии. В целом, полученные фундаментальные знания являются основой для выбора патогенетически значимых потенциальных маркеров. Так, для некодирующих РНК MEG3 была установлена связь метилирования с клинической стадией и размером первичной опухоли. Релевантная методология исследования на втором этапе позволила получить значимые данные, характеризующие связь изучаемых маркеров с прогрессией новообразования. Аналогичные закономерности были выявлены для ряда других молекул РНК, которые могут рассматриваться в качестве своеобразной платформы для скрининга клинически-значимых маркеров из числа некодирующих РНК.

Все выше сказанное дает основания для выявления потенциальных параметров метилирования некодирующих РНК, биологически важных в плане регуляции прогрессии, и оценки риска прогрессирования. В этом выражается практическая значимость настоящего исследования. Результаты работы были внедрены для пациентов с РМЖ, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и отдела лабораторной диагностики ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России.

Формальные признаки, а именно высокая численность выборки обследуемых, продуктивная методология исследования, использование высокотехнологичных молекулярных методов детекции маркеров, адекватная статистическая обработка – все это говорит о достоверности полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту, и выводы полностью соответствуют содержанию автореферата.

Автором опубликовано 7 научных работ, из них по материалам диссертации 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Полученные результаты исследований доложены и обсуждены на конференциях различного уровня.

Методология работы позволила выявить связь метилирования выбранных для исследования молекулярных маркеров - двух типов некодирующих микроРНК, с объективными характеристиками клинического течения патологического процесса. Новые данные о молекулярных особенностях люминального РМЖ демонстрируют перспективность использования эпигенетических маркеров для индивидуализации прогноза.

Диссертационное исследование А.А. Осиповой «Клинико-диагностическая значимость метилирования длинных некодирующих РНК и микроРНК генов в прогнозе и лечении люминального рака молочной железы на ранних стадиях» по актуальности научной темы, методическому уровню, объему проведенных исследований, достоверности полученных результатов, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства

РФ от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Осипова Александра Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии
Научно-исследовательского института онкологии

- филиала Федерального государственного
бюджетного научного учреждения

«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»

доктор биологических наук, профессор, член-корр. РАН
Чердынцева Надежда Викторовна



Подпись д.б.н. профессора, член-корр. РАН

Чердынцевой Надежды Викторовны

Заверяю

Ученый секретарь Томского НИМЦ

кандидат биологических наук

Хитринская Ирина Юрьевна

24.09.2013г.



Сведения об организации:

634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, д. 10.

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

Сайт организации: <http://www.tnimc.ru/>

e-mail: center@tnimc.ru

e-mail: nvch@tnimc.ru

телефон: +7 (3822) 51-22-28