

«Утверждаю»

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

_____ О.И. Кит

«05» августа 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России) о научно-практической ценности диссертации Цыренжаповой Сэсэг Витальевны «Исследование экспрессионного профиля микроРНК при меланоме и меланоцитарных новообразованиях кожи», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22. – Клеточная биология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования. Меланома кожи относится к наиболее агрессивным онкологическим заболеваниям с высоким уровнем смертности и низкой эффективностью терапии диссеминированных форм. В связи с этим крайне важно осуществлять раннюю диагностику меланомы, показатели заболеваемости которой у лиц со светлым типом кожи увеличиваются во всем мире. Международные клинические исследования, проводимые на протяжении последних лет, выявили эффективные иммунотерапевтические подходы для лечения поздних стадий меланомы, тем не менее, 5-летняя выживаемость у пациентов с диссеминированной формой опухоли

составляет порядка 5-19%. Данные факты говорят о необходимости разработки и создания новых способов лечения данного злокачественного новообразования, а также совершенствования дифференциально-диагностических подходов. В этом аспекте интересны новые научные подходы в молекулярно-направленной диагностике и лечении меланомы кожи, рассматривающие в качестве мишеней открытые в последние десятилетия молекулы микроРНК. МикроРНК относятся к классу малых некодирующих РНК, длиной от 19 до 24 нуклеотидов. Данные молекулы играют важную роль в регуляции выживаемости клеток, пролиферации, дифференцировки посредством посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, вызывая деградацию или изменяя стабильность трансляционной эффективности матричных РНК. Изменение экспрессии различных микроРНК было обнаружено практически при всех злокачественных опухолях, включая рак молочной железы, рак толстой кишки, рак легких, первичную глиобластому, папиллярный рак щитовидной железы и опухоли поджелудочной железы. Исходя из имеющихся сведений можно предполагать, что в регуляции опухолевого роста микроРНК могут играть роль онкогенов либо опухолевых супрессоров.

Исследования последних лет показали, что существует уникальный профиль экспрессии микроРНК в различных типах опухолей, а также на разных стадиях ее развития. Экспрессионный профиль микроРНК характеризуется высокой тканеспецифичностью. Таким образом, данные молекулы являются перспективными мишенями для диагностики и таргетной терапии злокачественных новообразований.

В этой связи не вызывает сомнений актуальность настоящего исследования, целью которого являлось определение особенностей экспрессионного профиля микроРНК при меланоме кожи и доброкачественных меланоцитарных новообразованиях кожи, а также оценка роли микроРНК в регуляции функциональных свойств клеток меланомы.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО КрасГМУ им.проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Научная новизна и достоверность результатов исследования. В представленной работе впервые выявлены микроРНК - miR-4306, какповышенно экспрессирующаяся в меланоме относительно меланоцитарных невусов, и miR-6853-5p как пониженно экспрессирующаяся в меланоме по сравнению с меланоцитарными невусами. Впервые показано, что данные микроРНК принимают участие в регуляции внутриклеточных процессов таких как, биологическая адгезия, каталитическая активность, межклеточные взаимодействия согласно регулируемым ими сигнальным каскадам, таким как «Wnt-сигнальный путь», «Сигнальный путь кадгеринов» и «Сигнальный путь развития болезни Гентингтона». В целом, по результатам микрочипирования определено 446 микроРНК, уровни которых разнятся при меланоме по сравнению с меланоцитарными невусами. Впервые выполнен биоинформатический анализ микроРНК miR-4286 и определено ее участие в регуляции процессов пролиферации, миграции, дифференцировки, выживаемости и гибели клеток, согласно регулируемым данной микроРНК генам-мишеням. Впервые на клеточной линии меланомы BRO проведено функциональное исследование влияния целенаправленного ингибирования микроРНК miR-4286 специфическим ингибитором anti-miR-4286 на функциональные свойства клеток меланомы. Впервые установлено, что ингибирование anti-miR-4286 микроРНК miR-4286 замедляет пролиферацию, повышая долю клеток меланомы, находящихся в фазах S и G2 клеточного цикла, а также замедляет их миграцию.

Работа выполнена на высоком методическом и технологическом уровне. В исследовании использовались современные методы, адекватные поставленным задачам. Результаты диссертационной работы документированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала. Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала,

отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам. Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работы, из них 4 статьи в журналах из перечня ВАК РФ, в которых достаточно полно отражено содержание диссертации. Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики. Полученные результаты проведенного исследования позволяют расширить представления о функции и роли микроРНК в меланомогенезе; могут быть использованы при разработке способов дифференциальной диагностики меланомы кожи, а также воздействие на уровень микроРНК-4286 с целью регуляции миграции и пролиферации в клетках меланомы может использоваться при разработке новых комплексных терапевтических подходов в отношении данного новообразования.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе кафедр фундаментальных наук и кафедры онкологии.

Заключение. Диссертационная работа Цыренжаповой Сэсэг Витальевны «Исследование экспрессионного профиля микроРНК при меланоме и меланоцитарных новообразованиях кожи», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, посвященным решению актуальной научной задачи – изучению роли микроРНК в регуляции функциональных свойств клеток меланомы. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Цыренжаповой Сэсэг Витальевны соответствует требованиям п.9 Положения

о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (в редакции от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22. – Клеточная биология (медицинские науки).

Отзыв на диссертацию Цыренжаповой С.В. обсужден и одобрен на заседании лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, протокол № 9 от 2 августа 2021г.

Старший научный сотрудник
лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
доктор биологических наук

 Бандовкина В.А.

Подпись доктора биологических наук Бандовкиной Валерии Ахтямовны
«удостоверяю»

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России
доктор биологических наук, доцент


 Е.А. Дженкова

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России).
344037, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д.63
Тел. 8 (863) 200-10-00, 8 (863) 300-02-00
e-mail: onko-secretar@mail.ru, сайт: www.nioi.ru