

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Колеговой Елены Сергеевны «Белки клеточной подвижности и их регуляция в патогенезе и прогнозе метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.03.03 – патологическая физиология

Рак легкого находится на первом месте по частоте встречаемости среди мужчин в России и мире. Недостаточная эффективность онкологической помощи в сочетании с высокой метастатической способностью опухоли является причиной высокой летальности пациентов, несмотря на многообразие подходов к терапии данного злокачественного новообразования. Поэтому очевидно, что диссертационная работа Колеговой Е.С., посвященная изучению молекулярно-генетических предикторов прогрессии немелкоклеточного рака легкого, своевременна и актуальна. Известно, что метастатический потенциал опухолевых клеток определяют их адгезивные свойства и способность к активному перемещению. В связи с чем особое внимание было уделено изучению актин-связывающих белков, таких как циклаза-ассоциированный протеин (CAP1) и кофилин, а также β -катенина, связывающегося с адгезивными молекулами и формирующего межклеточные контакты. Кроме того, были проанализированы регуляторные молекулы внутриклеточных протеолитических систем, такие как протеасомы и кальпаины, а также шаперон HspB5, который связан с лимфогенным и гематогенным метастазированием при опухолевых заболеваниях. Исследование экспрессии мРНК и содержания актин-связывающих белков и β -катенина, а также активности протеолитических систем показало изменения этих показателей в опухолевой ткани, зависящие от стадии заболевания, и в ткани лимфогенных метастазов - при проведении термохимиолучевой терапии. Для прогноза безметастатической выживаемости и неблагоприятного течения злокачественного новообразования автором предложено определять содержание CAP1, а также химотрипсин- и каспазаподобной активностей протеасом в тканях первичной опухоли.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет, за исключением, мелких стилистических погрешностей, которые легко устранимы. В автореферате в достаточной мере отражены основные положения диссертации, выводы обоснованы и отражают сущность проделанной работы. Результаты работы апробированы на конференциях, статьи по материалам диссертации опубликованы в пяти рецензируемых журналах.

Таким образом, актуальность, новизна полученных диссертантом данных, их теоретическая и практическая значимость не вызывают сомнений. Можно заключить, что диссертационная работа Колеговой Елены Сергеевны «Белки клеточной подвижности и их регуляция в патогенезе и прогнозе метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого», является законченной научной квалификационной работой и содержит решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для онкологии и патологической физиологии. Полученные автором данные могут быть использованы для создания новых подходов к прогнозированию течения и терапии немелкоклеточного рака легкого. Диссертационная работа соответствует требованиям ВАК п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335 и от 02.08.2016 №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а соискатель заслуживает присуждения искомой степени по специальностям: 14.01.12 – онкология и 14.03.03 – патологическая физиология.

Главный научный сотрудник
лаборатории биохимии процессов онтогенеза
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН
доктор биологических наук, профессор Захарова Л.А. Захарова

Почтовый адрес: 119334, Москва, ул. Вавилова, 26,
Тел: +7(499)135-88-47,
e-mail: zakharova-l@mail.ru

04.03.2019 г.

Подпись Захаровой Людмилы Алексеевны заверяю

Ученый секретарь к.б.н.



М.Ю. Хабарова

О Т З Ы В

на автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Колеговой Елены Сергеевны «Белки клеточной подвижности и их регуляция в патогенезе и прогнозе метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого» по специальности 14.01.12 – онкология, 14.03.03 – патологическая физиология

В России на протяжении ряда лет, в структуре онкологической заболеваемости среди мужского населения рак легкого занимает 1-е место, составляя 18-23%. Доля рака легкого среди женщин варьирует в пределах 4,3-5,8%.

Подавляющее большинство пациентов впервые обратившихся в специализированные онкологические учреждения имеют уже III- IV стадию заболевания. На протяжении 1 года погибают до 20% больных.

Наиболее часто среди гистологических форм злокачественных опухолей легкого встречается немелкоклеточный рак (НМРЛ). Несмотря на внедрение новых методов комбинированного лечения, основанных на сочетании радикального оперативного вмешательства с лучевой и/или лекарственной противоопухолевой терапией, пятилетняя выживаемость больных с III стадией НМРЛ не превышает 55%. Рак легкого имеет высокий метастатический потенциал и основной причиной смерти являются отдаленные гематогенные метастазы. Изучение молекулярно-генетических механизмов метастатического процесса при раке легкого, является актуальной задачей современной онкологии. Получение новых знаний позволит определить наиболее адекватную тактику лечения пациентов и улучшить исходы заболевания.

Метастазирование – сложный морфофункциональный процесс, который характеризуется изменениями адгезивных свойств опухолевых клеток и способностью к активному перемещению в экстраклеточном матриксе. В связи с этим актуально изучить белки, включенные в обеспечение клеточной подвижности - актин-связывающие белки циклаза-ассоциированный протеин (САР1) и кофилин; и белки, участвующие в обеспечении межклеточной адгезии – β -катенин. Неотъемлемой частью инициации и поддержания процесса локомоторной активности является регуляция работы белков, участвующих в клеточном движении, системой контроля качества клеточного протеома, которая включает шапероны и протеазы. По данным литературы, HspB5 – малый белок теплового шока, является истинным шапероном, ассоциирован с лимфогенным и гематогенным метастазированием при различных опухолевых заболеваниях. Внутриклеточные протеолитические системы, такие как протеасомная и кальпаиновая, участвуют в деградации белков актинового цитоскелета и актин-связывающих белков и тесно связаны со всеми процессами опухолевой прогрессии. Поэтому проведенное соискателем изучение роли белков САР1, кофилина, β -катенина, их возможных регуляторов HspB5 и внутриклеточных протеолитических систем дополняет фундаментальные представления о молекулярных механизмах метастазирования рака легкого.

С практической точки зрения работа, проведенная автором, перспективна в плане применения полученных знаний об особенностях функционирования изучаемых белков в зависимости от проводимой терапии и исхода заболевания, и в целом, результаты проведенного исследования послужат основой для разработки новых критериев, позволяющих прогнозировать течение НМРЛ.

В представленной работе автор выявил, что при лимфогенном метастазировании увеличивается уровень САР1 и его мРНК, наблюдается нелинейное изменение уровня кофилина, его мРНК, фракций β-катенина и активности протеасом. Автор обнаружил, что при проведении термохимиолучевой терапии в ткани регионарных лимфоузлов снижается уровень САР1 на фоне повышения экспрессии его мРНК, увеличивается содержание общей фракции β-катенина при снижении содержания его фосфорилированной формы и увеличивается активность протеасом, кальпаинов и содержание HspB5. Приведенные факты свидетельствуют о вовлеченности белков клеточной подвижности и адгезии в процесс метастазирования и формирование резистентности метастазов к термохимиолучевой терапии при НМРЛ. Также автор провел анализ изучаемых белков относительно исходов 2-летней общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости и предложил определение уровня САР1 в ткани первичной опухоли в качестве дополнительного критерия прогноза безметастатической выживаемости (чувствительность 80%, специфичность 96%), а химоотрипсин- и каспазаподобную активность протеасом – как дополнительные маркеры неблагоприятного исхода у больных НМРЛ (чувствительность 80% и 83%, специфичность 90% и 88% соответственно).

Таким образом, квалификационная работа соискателя носит как фундаментальный характер, несущий новые знания о молекулярно-генетических механизмах прогрессии рака легкого, так и прикладной – полученные знания могут быть использованы для разработки новых подходов в качестве прогностических маркеров у больных НМЛР. Замечаний по автореферату нет.

Диссертационная работа Колеговой Елены Сергеевны «Белки клеточной подвижности и их регуляция в патогенезе и прогнозе метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого», представленная в автореферате, является законченным научным исследованием, посвященным актуальной биомедицинской проблеме. По актуальности, научной новизне, методическому уровню, объёму и качеству выполненных исследований, их теоретической и практической значимости работа соответствует требованиям ВАК п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335 и от 02.08.2016 №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени.ё

Заведующий кафедрой онкологии и торакальной хирургии ФУВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

профессор, д.м.н.:

Бяхов М.Ю.

Подпись Бяхова Михаила Юрьевича заверяю
ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

к.м.н.

Куликов Дмитрий Александрович

Почтовый адрес: 129110 г. Москва, ул. Щепкина 61/2

тел: +7 (499) 674-07-09 e-mail: m.byakhov@mail.ru



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени А.И.ЕВДОКИМОВА»

Кафедра патологической физиологии

г. Москва, ул. Б. Жигуленкова 23; тел. +7 (495) 365-0525; e-mail: pathophys.msmsu@mail.ru

14 февраля 2019 г.

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Колеговой Елены Сергеевны «Белки клеточной подвижности и их регуляция в патогенезе и прогнозе метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.03.03 – патологическая физиология

В автореферате Е.С. Колеговой изложены результаты комплексного исследования, посвященного изучению белков клеточной подвижности и белков, образующих систему контроля качества клеточного протеома у больных немелкоклеточным раком легкого. Акцент сделан на изучение аспектов, посвященных прогрессии данного заболевания. В работе изучены экспрессия мРНК и содержание белков клеточной подвижности, а также показатели компонентов системы контроля качества клеточного протеома в условно неизменной ткани, опухолевой ткани и лимфогенных метастазах при немелкоклеточном раке легкого. Заслуживает интереса спектр изучаемых диссертантом в работе белков. Среди них есть крайне мало изученный актин-связывающий белок – аденилатциклаза-ассоциированный протеин CAP1, его партнер – кофилин, а также две фракции β -катенина (общая и фосфорилированная по серину 45), который является адгезивным белком, если находится в составе катенин-кадгериновых комплексов, либо, после фосфорилирования, активирует миграцию, входя в состав Wnt/ β -катенин сигнального пути. Представлены убедительные данные об участии как актин-связывающих белков, так и фракций β -катенина в метастатическом процессе. Кроме того, в работе показана важная роль внутриклеточных протеолитических систем, в частности, протеасом и кальпаинов, в опухолевой прогрессии и показана их связь с уровнем актин-связывающих белков и β -катенина, что дает основание предположить регуляторное влияние протеолиза на белки клеточной подвижности. Диссертантом убедительно показано, что определение химотрипсинподобной и каспазаподобной активности протеасом, а также содержания актин-связывающего белка CAP1 в опухолевой ткани могут использоваться в качестве дополнительных критериев при оценке возможного отдаленного исхода немелкоклеточного рака легкого.

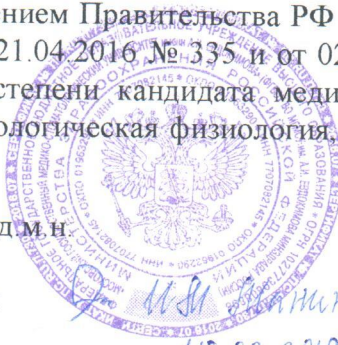
Автореферат достаточно четко освещает основные положения диссертации, хорошо иллюстрирован рисунками и патогенетическими схемами. Выводы, сделанные автором работы, вполне обоснованы и отражают сущность проделанной работы.

На основании автореферата можно сделать заключение, что диссертация Колеговой Елены Сергеевны «Белки клеточной подвижности и их регуляция в патогенезе и прогнозе метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого» по актуальности изучаемой проблемы, методам исследования, объёму и качеству выполненных исследований, а также по новизне полученных результатов, их теоретической и практической значимости отвечает требованиям ВАК Российской Федерации п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335 и от 02.08.2016 №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.03.03 – патологическая физиология, а автор заслуживает присуждения искомой степени.

Зав. кафедрой патофизиологии, проф., д.м.н.

И.Ю. Малышев

Подпись руки Малышева ИЮ заверяю:



15.02.2019 г.