

ОТЗЫВ на автореферат диссертации

Тамкович Светланы Николаевны на тему «Циркулирующие дезоксирибонуклеопротеиновые комплексы и экзосомы в крови больных раком молочной железы: особенности состава, биологические функции и диагностический потенциал», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия

Известно, что как опухоли-ассоциированные нуклеиновые кислоты, так и белки принимают участие на всех этапах опухолевой прогрессии. С одной стороны, опухоли-ассоциированные ДНК кодируют белки и определяют таким образом направленность метаболических путей, контроля клеточного цикла, ангиогенеза, адгезии, апоптоза и путей онкотрансформации, с другой стороны, некодирующие нуклеиновые кислоты, такие как микроРНК и длинная некодирующая РНК, также вовлечены в патогенез злокачественных новообразований. Дополнительно усложняют регуляцию прогрессии опухоли на молекулярном уровне белки (транскрипционные факторы, белки системы репарации, различные ферменты и т.д.), которые могут формировать с внеклеточной ДНК нуклеопротеиновые комплексы, а также входить в состав малых везикул – экзосом. Ранее исследователями предпринимались неоднократные попытки использовать концентрацию и состав циркулирующих в крови ДНК, а также различных белков в качестве маркеров развития опухоли. Скудная информация о биологической роли внеклеточной ДНК в составе таких белковых комплексов и экзосом в крови онкологических больных указывает на уровень сложности задач, которые поставил перед собой автор диссертации. В результате Тамкович С.Н., выбрав в качестве модели рак молочной железы, показала, что в плазме крови онкологических больных внеклеточная ДНК из плазмы крови и элюированная с поверхности форменных элементов отличается как по строению концов, так и по размеру. Автор убедительно показала, что наиболее ценным источником трансформированной ДНК является внеклеточная ДНК, связанная с поверхностью клеток крови. Для идентификации белков в составе комплексов с внеклеточной ДНК в диссертации применен совершенно новый подход – выделение нативных нуклеопротеиновых комплексов за гистоновою компоненту. Это позволило автору впервые описать протеом таких комплексов, а проведенный биоинформатический анализ выявил увеличение представленности транспортных белков, белков ионных каналов и белков, участвующих в передаче сигналов у больных раком молочной железы по сравнению с условно здоровыми женщинами. После анализа ДНК-связывающих мотивов автор логично разделила белки нуклеопротеиновых комплексов на ДНК-связывающие и белки-«пассажиры» и также

обнаружила измерение протеомного портрета нуклеопротеиновых комплексов у онкологических больных. Выявленная белковая сигнатура в составе циркулирующих в крови ДНК-белковых комплексов бесспорно требует дальнейшей валидации, в том числе и на других онкологических локализациях, однако, это еще один шаг к разработке подходов «жидкостной биопсии» онкологических заболеваний.

Во второй части диссертации автор сравнил морфологию и состав экзосом плазмы и суммарных экзосом крови. В результате в диссертационной работе впервые с помощью ТЭМ, крио-микроскопии, анализа траектории частиц и проточной цитометрии скрупулезно описаны экзосомы крови, а также проведен анализ ферментов экзосом, вовлеченных в прогрессию опухоли - ADAM-10 и 20S протеасом. Масс-спектрометрический, а затем биоинформатический анализ показали, что экзосомы крови по сравнению с экзосомами плазмы онкологических больных обогащены белками, стимулирующими эпителиально-мезенхимальный переход, миграцию и инвазию, при этом протеом экзосом крови условно здоровых женщин обогащен белками, ингибирующими эти процессы. Несомненным достоинством работы являются проведенные эксперименты на культурах клеток, подтверждающие предсказанные биоинформатикой эффекты везикул. Как и в случае нуклеопротеиновых комплексов, автор предлагает к использованию для неинвазивного выявления рака молочной железы сигнатуру из пяти белков. Все перечисленные результаты получены автором лично, либо при его непосредственном участии и отражены в 31 статье, а также доложены на различных международных и Российских конференциях, получены 3 патента РФ и 1 свидетельство о регистрации базы данных для учета биологических образцов и описания клинико-патологических характеристик пациентов с новообразованиями молочной железы. Несомненно, представленное исследование имеет большое значение как для понимания общих закономерностей регуляции опухолевого роста и диссеминации, так и для практических целей, что продемонстрировано в разделе «Применение результатов и научных выводов».

Диссертационная работа «Циркулирующие дезоксирибонуклео-протеиновые комплексы и экзосомы в крови больных раком молочной железы: особенности состава, биологические функции и диагностический потенциал» Тамкович Светланы Николаевны представляет собой завершенное исследование, положения, выносимые на защиту, заключение, выводы и рекомендации по применению полученных результатов и научных выводов логично вытекают из результатов работы и являются обоснованными. Замечаний по автореферату нет.

По объему, уровню выполнения, качеству проведенных исследований, актуальности, высокой фундаментальной научной значимости и практической новизне полученных результатов диссертационная работа Тамкович С.Н. соответствует требованиям и критериям, установленным в пп. 2.1.-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора биологических наук, оформлена в соответствии с Приложениями № 5 и 6 Положения о диссертационных советах Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, а ее автор, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия.

Профессор Кафедры природных соединений
фармацевтической и медицинской химии
Национальный исследовательский
Томский государственный университет.

Химический факультет,
д.б.н., профессор РАН

Литвяков Николай Васильевич

Российская Федерация, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.

Национальный исследовательский Томский государственный университет

e-mail: decanchem@mail.tsu.ru; nvlitv72@yandex.ru

тел. +7 (3822) 42-39-44, 89095427823

Подпись Литвякова Н.В.

удостоверяю

Отдел кадров ТГУ

СПЕЦИАЛИСТ ПО КАДРАМ

ОТДЕЛА КАДРОВ

А. А. АРТУХОВ



15.12.2023