

«УТВЕРЖДАЮ»



Директор ФГБУ "НМИЦ онкологии
имени Н.Н. Петрова" МЗ РФ

Беляев А.М.

« 7 » сентября 2018 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения

"Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

на диссертацию **Шендер Виктория Олеговны «Использование омиксных технологий для изучения особенностей коммуникации между клетками злокачественных опухолей»**, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – «Биоорганическая химия»

Несмотря на интенсивное совершенствование методов химиотерапии опухолей, применяющиеся на сегодняшний день, схемы лекарственных препаратов зачастую характеризуются краткосрочностью и умеренной выраженностью эффекта и далеко не всегда приводят к увеличению продолжительности жизни онкологических пациентов. Во многих случаях, особенно при аденокарциноме яичника, опухоли оказываются полностью резистентными к проводимому лечению. Представления о раке преимущественно сводятся к изучению особенностей отдельной трансформированной клетки, при этом зачастую не принимаются во внимание сложнейшие взаимодействия, возникающие между различными опухолевыми клетками и их микроокружения.

Актуальность работы

Диссертационная работа Шендер Виктории Олеговны посвящена исследованию вклада межклеточной коммуникации в возникновение резистентности к противоопухолевым препаратам. Особая ценность работы заключается в том, что обнаруженные явления были показаны не только на клеточных культурах *in vitro*, но и полностью подтверждены на биологических образцах и первичных культурах от пациентов с аденокарциномой яичника. Знание таких механизмов крайне важно как для разработки новых прогностических маркеров опухолевого развития, так и для создания эффективных методов лечения злокачественных новообразований, включая

комбинированные схемы химиотерапии. Поэтому актуальность диссертационной работы Шендер В.О. очевидна и не вызывает сомнений.

Структура и содержание работы

Диссертация Шендер В.О. объемом 142 страницы представлена в традиционном виде и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, результатов и их обсуждения, выводов, заключения, списка сокращений и списка литературы, включающего 222 ссылки, а также 7 приложений. Работа иллюстрирована 52 рисунками и 9 таблицами.

Во «Введении» автор дает общую справку об актуальности исследования, излагает конкретную цель и задачи диссертационной работы. Содержание введения показывает глубокое понимание автором диссертации проблемы, которой она посвятила свою работу, а литературный обзор свидетельствует о ее высокой профессиональной подготовке.

Обзор литературы начинается с общих представлений о формировании устойчивости злокачественных опухолей к химиотерапии, при этом автор делает акцент на наименее изученную составляющую этого процесса – вклад межклеточных взаимодействий. Далее, в обзоре особое внимание уделяется известным способам коммуникации опухолевых клеток со своим микроокружением, дается подробное представление о разнообразных секретлируемых молекулах (белках, метаболитах, РНК), а именно о способах передачи информации от клетки к клетке и о возможном вкладе этих молекул в процесс развития опухоли. Отдельная часть обзора литературы посвящена рассмотрению современных омиксных подходов к изучению межклеточной коммуникации.

Диссертант пользуется огромным разнообразием экспериментальных методов, что безусловно положительно характеризует Шендер В.О. как высоко квалифицированного научного сотрудника.

В главе «Результаты и их обсуждение» представлено логическое изложение и анализ экспериментальных данных, хорошо иллюстрированный рисунками и таблицами. Данная глава разделена на три основных раздела, посвященных 1) изучению асцитов как естественной среды для межклеточной коммуникации, 2) изучению секретомов раковых клеток *in vitro* и 3) выявлению вклада компонентов сплайсосомы в межклеточную коммуникацию раковых новообразований.

Теоретическая значимость диссертационной работы состоит в выявлении новых онкоспецифичных компонентов в асцитах, образующихся при аденокарциноме яичника, что было достигнуто использованием в качестве контрольных образцов – асцитов, образующихся при циррозе. Автором был впервые проведен метаболомный анализ

асцитных жидкостей. В ходе протеомного исследования благодаря оптимизации подхода к фракционированию асцитных жидкостей перед LC-MS/MS анализом было идентифицировано более 2000 белков, что во много раз превышает показатели, ранее опубликованные в литературе. При анализе парных асцитов от одних и тех же пациенток с аденокарциномой яичника до и после химиотерапии впервые было показано, что белки и малые ядерные РНК сплайсосомы могут секретироваться во внеклеточное пространство в ответ на химиотерапевтическое воздействие. При этом, автором было показано, что асциты после химиотерапии повышают устойчивость раковых клеток к последующему действию терапии, усиливают миграцию раковых клеток и приводят к формированию более агрессивного мезенхимального фенотипа. За счет короткого времени инкубации было выяснено, что данный эффект не является следствием возникновения мутаций. Все данные, полученные для асцитов, были подтверждены на моделях культур клеток *in vitro*. Было продемонстрировано, что экзогенные сплайсосомные РНК способны изменять фенотип раковых клеток. На основании полученных данных, автором предложен новый механизм межклеточной коммуникации, основанный на передаче компонентов сплайсосомы и приводящий к возникновению резистентных к химиотерапии опухолевых клеток.

Научная новизна и практическая ценность результатов

Диссертационная работа Шендер Виктории Олеговны относится к фундаментальной области науки и вносит существенный вклад в понимание того, как изменяется секреция раковых клеток в ответ на химиотерапевтическое воздействие и дает представление о новом механизме возникновения химиорезистентности посредством обмена компонентами сплайсосомы между апоптотирующими и неповреждёнными опухолевыми клетками. Эти данные имеют также несомненную прикладную значимость, поскольку обнаруженные опухоль-специфичные компоненты могут рассматриваться как прогностические маркеры и использоваться для оценки эффективности лечения. Помимо этого, данное исследование дает предпосылки для создания новых методов лечения злокачественных новообразований, включая комбинированные схемы химиотерапии.

Обоснованность заключительных выводов

Работа выполнена с применением обширного набора разнообразных методов молекулярной и клеточной биологии и современных омиксных технологий. Использование комбинации разных методов для получения доказательной базы сделанных выводов не оставляет сомнений в их справедливости.

Полнота опубликования результатов диссертации

Основные результаты и выводы исследований по диссертации Шендер В.О. опубликованы в 5 статьях в международных и российских журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Минобрнауки России для опубликования результатов диссертаций, а также доложены лично на 12 научных конференциях. Рукопись автореферата полностью передает основное содержание диссертационной работы.

Недостатки диссертационной работы

По диссертации имеется несколько замечаний:

1. Автором с помощью клик-химии была продемонстрирована возможность передачи различных типов РНК в составе внеклеточных везикул из апоптотирующих раковых клеток в реципиентные раковые клетки. Работу бы значительно усилило, если бы помимо демонстрации передачи РНК между клетками, можно было бы проследить такой же путь каких-либо интересующих автора белков.

2. Интересным бы оказались данные о совместном действии ингибиторов сплайсинга и стандартного химиопрепарата, используемого при лечении опухоли конкретной локализации.

3. Несколько огорчает небольшая выборка парных пациентов, асцитные жидкости которых были отобраны до и после химиотерапевтического лечения. Хотелось бы проследить наблюдаемые явления на более широкой панели биологических образцов.

4. Из минорных замечаний можно отметить, что в тексте диссертации автор называет асцитные жидкости «асцитами», что является не совсем корректным, так как асцит – это осложнение заболевания, которое представляет собой патологическое скопление жидкости в брюшной полости, и объектом изучения являются именно жидкости.

Приведенные замечания не снижают общего высокого уровня исследования, не влияют на теоретические и практические результаты и не изменяют исключительно положительного впечатления от работы.

Заключение

Диссертационная работы Шендер Виктории Олеговны «Использование омиксных технологий для изучения особенностей коммуникации между клетками злокачественных опухолей» представляет собой законченное исследование, выполненное на высоком уровне, и содержит новые взгляды о механизмах формирования химиорезистентности раковых клеток. Диссертационная работа полностью соответствует паспорту специальности 02.00.10 – «Биоорганическая химия». Работа соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней» (утверждено постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 с

изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. №335; 02.08.2016 г. №748; 29.05.2017 г. № 650), а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – «Биоорганическая химия».

Отзыв на диссертацию Шендер В.О. обсужден и утвержден на заседании отдела биологии опухолевого роста (протокол №5 от 22.08.2018 г.) ФГБУ "НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова" МЗ РФ.

Руководитель отдела биологии опухолевого роста
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН



Имянитов Евгений Наумович

Тел. +7(812)439-95-28

E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru



Подпись

Имянитов Е.Н.

заверяю

Ученый секретарь



Г.С. Киреева

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»).

Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.

Сайт: <https://www.niioncologii.ru/>