

ОТЗЫВ

На автореферат диссертационной работы Новиковой Светланы Евгеньевны «Транскриптомика и протеомика индуцированной дифференцировки клеток линии HL-60», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – «Биохимия».

Линия HL-60 представляет собой известную модель для изучения острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ). ОПЛ характеризуется арестом дифференцировки на стадии промиелоцитов, отличается высокой степенью злокачественности и плохо поддается химиотерапевтическому лечению. Открытие дифференцирующего эффекта полностью-*транс*-ретиноевой кислоты (ATRA) на клетки ОПЛ и внедрение в клинику препаратов ATRA совершило революцию в истории лечения заболевания. Молекулярный механизм, лежащий в основе дифференцировки клеток ОПЛ в зрелые нейтрофилы под действием ATRA, активно исследуется, однако полная картина до сих пор неизвестна. Кроме того, основными проблемами терапии ОПЛ препаратами ATRA остаются развитие синдрома дифференцировки и возникновение рецидивов. Отсюда, существует потребность в поиске альтернативных терапевтических подходов, в свете чего могут быть полезны данные о транскриптах и белках, задействованных в индуцированной гранулоцитарной дифференцировке.

Диссертационная работа Новиковой С.Е. представляет собой системное исследование индуцированной дифференцировки клеток линии HL-60 в различные временные точки после обработки ATRA. Полногеномное транскриптомное профилирование и относительный количественный масс-спектрометрический анализ высокого разрешения позволили определить транскрипты и белки, содержание которых изменяется под действием ATRA. На основании экспериментальных данных был проведен поиск ключевых регуляторов и получена модельная регуляторная сеть ATRA-индуцированной дифференцировки клеток линии HL-60. Все элементы модельной схемы экспрессировались в клетках линии HL-60, а также для отдельных из них была зарегистрирована экспрессия на уровне белка масс-спектрометрическим методом. Для ряда молекул (белков модельной схемы HIC1, PARP1, CASP3, UBC9, STAT1 и DNA-PKcs, и биологически значимых LYN, VAV1, PRAM1, FGR) было определено абсолютное содержание с использованием целевого масс-спектрометрического метода с изотопно мечеными пептидными стандартами. Наиболее значимые изменения как на уровне мРНК, так и уровне белка были обнаружены для HIC1, PARP1, LYN, VAV1, PRAM1 и FGR. Данные молекулы могут представлять потенциальные мишени для альтернативных или потенцирующих действие ATRA препаратов. Кроме того, модельная схема может представлять молекулярный путь обхода последствий делеции гена онкосупрессора p53, характерной для клеток линии HL-60.

В работе наглядно продемонстрировано, как стремительно развивающиеся омиксные технологии становятся незаменимыми в характеристике молекулярно-генетического профиля опухоли, формируя персонализированный подход к терапии онкогематологических заболеваний. Предложенная схема взаимодействия биологических регуляторов онкогенеза позволяет модифицировать подход к диагностике опухолевого процесса и расширяет возможности таргетного лечения.

Научные положения и выводы, изложенные в диссертации, обоснованы и подтверждены фактическим материалом, выводы соответствуют поставленным задачам. Новикова С.Е. является автором 18 научных работ, из которых 14 статей в рецензируемых научных журналах и 4 публикации в трудах конференций.

Материал, представленный в автореферате позволяет заключить, что диссертация Новиковой Светланы Евгеньевны «Транскриптомика и протеомика индуцированной дифференцировки клеток линии HL-60» является законченным научным исследованием, соответствует требованиям п. 9 Положения о «О порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. с изменениями № 335 от 21 апреля 2016 г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – «Биохимия».

Заведующий отделом научных исследований
и клинических технологий,
ученый секретарь медицинской администрации
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России,
кандидат медицинских наук
+7 495 287 65 70 (доб. 5503)

Киргизов Кирилл Игоревич

Заведующая лабораторией
молекулярной биологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России,
кандидат медицинских наук

Райкина Елена Владиславовна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)
ул. Саморы Машела, д. 1, г. Москва, ГСП-7, 117997
+7 495 287 65 70
info@fnkc.ru
www.fnkc.ru

13.11.2017 г.

Подписи Киргизова К.И. и Райкиной Е.В. заверяю

Учёный секретарь

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
д.м.н., профессор Елена Александровна Спиридонова

