

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кима Яна Сергеевича
«Функциональная и фенотипическая характеристика популяций опухолевых клеток с различным уровнем экспрессии маркера стволовых клеток CD133»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.4. – «Биохимия»

Эпидемиологические исследования, проведенные в Российской Федерации и ряде других экономически-развитых стран, свидетельствуют о том, что, несмотря на значительный прогресс в лечении онкологических заболеваний, достигнутый благодаря увеличению чувствительности диагностических процедур и совершенствованию хирургических, радиологических и таргетных методов лечения, смертность онкологических больных не уменьшается. Одной из причин такого положения дел, является, как полагают, клеточная гетерогенность новообразований. Именно эта проблема лежит в основе низкой эффективности химиотерапии в некоторых группах пациентов. До настоящего времени не достигнуто четкого понимания того, как целесообразно использовать полученные данные о гетерогенности новообразования при формировании тактики лечения. Также не существует подходов к изменению существующих химиотерапевтических протоколов с учетом гетерогенности узла. Автореферат Кима Яна Сергеевича посвящен решению ряда вопросов, касающихся гетерогенности опухолевой популяции и представляющих большой интерес как для экспериментальной, так и для клинической онкологии.

Наиболее агрессивной популяцией опухолевых клеток является популяция раковых стволовых клеток (РСК), одним из наиболее часто используемых маркеров которой является проминин-1, он же CD133. Несмотря на его крайне широкое использование для изоляции и анализа РСК и несмотря на десятки мета-анализов, демонстрирующих прямую корреляцию между экспрессией CD133 в хирургических образцах и негативным прогнозом для пациентов, его функция в клетке до сих пор остается неясной. Существуют некоторые гипотезы о вовлеченности CD133 в формирование и активное участие CD133 в биологии липидных рафтов, но современные исследователи далеки от того, чтобы поставить в этом вопросе точку. В связи с этим цель, поставленная в автореферате диссертации Кима Яна Сергеевича, является крайне актуальной – изучение фенотипических и функциональных особенностей клеток опухолей с различным уровнем экспрессии CD133 и изучение его молекулярных регуляторов. Ответ на данный вопрос может помочь пролить свет

на функцию CD133 в клетке и, возможно, поможет в разработке современных, актуальны форм терапии различных онкологических заболеваний.

В своей работе, изложенной в автореферате диссертации, Ким Ян Сергеевич начинает с системного обзора литературы, верифицируя CD133 в качестве наиболее часто используемого для изучения популяции РСК маркера. После этого автор из двадцати одной клеточной линии различных опухолей человека выбирает подходящие клеточные модели, останавливаясь на трех из них – Caco2, HT-29 и HUH7. Используя их автор демонстрирует прямую корреляцию между уровнем CD133 и повышенными пролиферативными и клоногенными свойствами в клетках этих линий. Следом автор применяет интегративный подход, основанный на использовании полногеномных транскриптомных и панорамных протеомных данных, полученных для клеток с различным уровнем экспрессии CD133, с последующим биоинформационическим анализом дифференциально экспрессированных транскриптов и белков. Проведенный анализ позволил автору получить и ранжировать 16 потенциальных молекулярных регулятора CD133. Последующее применение методов лентивирусной трансдукции и CRISPR/CAS9 геномного редактирования позволило автору доказать вовлеченность наиболее перспективного из них – TRIM28 в регуляцию экспрессии CD133. Полное, но не частичное подавление TRIM28 приводит к уменьшению экспрессии CD133 в клетках линии колоректальной карциномы Caco2.

Таким образом работа Кима Яна Сергеевича, изложенная в автореферате, является последовательной, цельной и выполненной на высоком техническом уровне с использованием современных методов и приборов, таких, например, как FACS и проточная цитометрия с визуализацией. Исходя из результатов, представленных в автореферате, возникли два вопроса касательно полученных данных:

1. Как автор работы может объяснить отсутствие влияния нокаута TRIM28 на экспрессию CD133 при наличии значимого снижении экспрессии CD133 при полном нокауте TRIM28 в клетках линии Caco2.

2. Второй вопрос носит дискуссионный характер и касается данных протеомного анализа. Проведя исследование CD133+/high и CD133-/low популяций, автор не нашел ни одного общего для всех трех клеточных линий дифференциально экспрессирующегося белка. Это «негативное» наблюдение очень важно для дальнейших разработок. Как, по мнению автора, можно объяснить отсутствие общих белков с дифференциальной экспрессией в выполненных экспериментах?

Таким образом, можно заключить, что работа Кима Я.С. соответствует требования п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления от 01.10.2018 года с изменениями от 20.03.2021

№426). Качество исследований, представленных в автореферате Кима Яна Сергеевича, показывают, что автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – Биохимия.

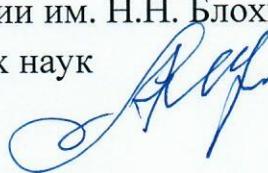
Старший научный сотрудник - и.о. зав. лабораторией онкопротеомики
отдела экспериментальной биологии опухолей

НИИ канцерогенеза

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

кандидат биологических наук

Александр Михайлович Щербаков

 23.01.2023г.

контакты:

Россия, 115478, г. Москва, Каширское ш, д.24 стр.15

Тел: (+7) 499 324 15 10; (+7) 977 985 03 05

a.sherbakov@ronc.ru

Подпись А.М. Щербакова удостоверяю

Ученый секретарь НИИ канцерогенеза

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

кандидат биологических наук

Маргарита Владимировна Гудкова



Данные организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России)

Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

Контактный телефон: (+7) 499 324 11 14

Электронный адрес: info@ronc.ru