

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Макаровой Ольги Васильевны на диссертацию Цой Ларисы Валерьевны на тему: «Роль молекулярных маркеров в диагностике почечно-клеточного рака и рака предстательной железы» представленной в диссертационный совет ДСУ 208.001.01 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия

Актуальность темы исследования.

Ранняя диагностика почечно-клеточного рака и рака предстательной железы является актуальной задачей современной онкологии, так как начальные стадии этих заболеваний протекают бессимптомно. В настоящее время для диагностики, прогнозирования течения, оценки эффективности лечения почечно-клеточного рака и рака предстательной железы используются свыше 80 различных биомаркеров. Однако, необходимость использования каждого из них в отдельности и в комбинации до конца не решена. Что касается ранней диагностики этих опухолей, то известные биомаркеры для выявления опухолевых антигенов недостаточно чувствительны и/или специфичны. Поэтому важное значение имеет поиск новых молекулярных маркеров, которые позволят идентифицировать наличие опухолевого процесса на ранних стадиях его развития и, соответственно, провести своевременное лечение. Для разработки новых маркеров почечно-клеточного рака и рака предстательной железы наиболее перспективным является использование с этой целью паранеопластических антигенов— белков, эктопически продуцируемых опухолевыми клетками. К антигенам, которые могут aberrантно экспрессироваться клетками, относятся белки,

синтезируемые преимущественно в иммунотолерантных тканях например, нервной или сетчатки глаза – онконевральные и раково-сетчаточные антигены. Раково-сетчаточные фоторецепторные белки, участвуют в визуальной трансдукции. Их aberrантная экспрессия была выявлена в разных видах злокачественных новообразований, таких как рак желудка, рак легких, колоректальный рак и др. Aberrантная экспрессия раково-сетчаточных антигенов в злокачественных опухолях, локализованных за пределами сетчатки, способна вызывать аутоиммунный ответ с образованием специфических антител и Т-лимфоцитов киллеров с развитием паранеопластических синдромов, в частности, ретинопатии.

Раково-сетчатыми опухолево-специфическими антигенами являются аррестин 1 и рековерин. Зрительный аррестин 1 (S-антиген, 48 кДа протеин) – фоторецепторный белок. Рековерин локализован в фоторецепторных клетках сетчатки глаза, где Ca^{2+} -зависимым образом регулирует фосфорилирование родопсина, ингибируя активность родопсинкиназы.

При паранеопластической дегенерации сетчатки, ассоциированной с мелкоклеточной карциномой легких, в крови пациентов определяется высокий титр аутоантител к рековерину, а в клетках опухоли при иммуногистохимическом исследовании выявляется рековерин. Вопрос об экспрессии аррестина-1 и рековерина в опухолях предстательной железы и опухолях почек остается открытым.

В связи с этим цель диссертационного исследования – оценить возможность применения раково-сетчаточных антигенов в диагностике почечно-клеточного рака и рака предстательной железы является несомненно актуальной

Научная новизна исследования и результатов, полученных и сформулированных в диссертации

В работе впервые была изучена экспрессия аррестина-1 и рековерина при раке почки и предстательной железы. Установлено, что паранеопластические антигены - аррестин1 и рековерин часто

экспрессируются в клетках злокачественных и доброкачественных опухолей почки (до 69,4%). При иммуногистохимическом исследовании максимальная частота выявления аррестина1 и рековерина обнаружена в онкоцитах. Не установлено значимых различий в частоте экспрессии аррестина и рековерина при доброкачественных и злокачественных опухолях почек. При раке предстательной железы экспрессии обоих белков в опухолевых клетках не выявлено.

Производство белков - аррестина и рековерина при опухолях почки вызывает развитие иммунного ответа с образованием аутоантител в 69,4% к аррестину1 и в 1,7% к рековерину. В связи с чем, определение антител к аррестину 1 может быть использовано для диагностики опухолей почки.

Статистически значимым предиктором для экспрессии аррестина1 и рековерина является гистологический тип опухоли. Для прогнозирования экспрессии аррестина-1 также значимыми являются степень дифференцировки опухоли и наличие гематогенных метастазов. Среди других маркеров достоверными предикторами для аррестина-1 оказались экспрессия CD10 и виментина.

Показано, что механизм аберрантной экспрессии аррестина1 и рековерина в опухолях почки не связан с изменением статуса метилирования генов SAG и RCVRN, кодирующих продукцию этих белков.

Таким образом, автором получены приоритетные данные, обосновывающие использование аррестина1 и рековерина для диагностики опухолевых заболеваний почек и новых подходов для разработки таргетной терапии этих заболеваний.

Достоверность результатов исследования и выводов определяется тем, что они базируются на достаточном объеме материала - 137 пациентов с опухолевыми заболеваниями почек и предстательной железы. Всем пациентам выполнены необходимые клинические, лабораторные и инструментальные диагностические исследования на дооперационном этапе. После операции проведена гистологическая верификация диагноза, а также

иммуногистохимическое, электронномикроскопическое и генетическое исследование тканевого материала. В работе применены современные методы статистического анализа, выбор которых соответствует характеру первичного материала, цели и задачам диссертационной работы. Результаты изложены четко, логично и детально обсуждены.

Суммируя вышесказанное, можно утверждать, что научные положения, выводы и практические рекомендации в представленной диссертационной работе полностью обоснованы.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты, изложенные автором, имеют важную практическую значимость как для патологоанатомов, занимающихся диагностикой почечно-клеточного рака, так и онкологов и урологов, курирующих пациентов с данными заболеваниями.

Результаты исследования продемонстрировали достаточно высокую распространённость экспрессии аррестина-1 и реоверина в различных почечно-клеточных опухолях с последующей реакцией иммунной системы и продукцией аутоантител, в связи с чем были разработаны рекомендации по использованию данных маркеров в диагностике почечно-клеточного рака.

Полученные данные также могут быть использованы в экспериментальной, научно-исследовательской работе онкоморфологов, а также в учебном процессе при ведении практических занятий и чтении лекций по патологической анатомии в медицинских ВУЗах, написании учебников и практических руководств.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати и личный вклад автора

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, индексируемых международными базами SCOPUS из них 2 – Web of Science. Результаты диссертации доложены и обсуждены на различных конференциях и конгрессах, включая международные. Все

основные результаты, положения и выводы диссертации в полном объеме отражены в опубликованных работах.

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах исследования, начиная от разработки дизайна исследования, набора материала и заканчивая анализом полученных данных, формулированием выводов и практических рекомендаций.

Структура и содержание диссертации

Диссертация Цой Ларисы Валерьевны построена по традиционному плану и состоит из введения и основных глав - обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, общее заключение, выводы и практические рекомендации. Работа изложена на 183 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 информативными рисунками отличного качества и 43 таблицами. Список литературы включает 244 источника, из которых 6 отечественных и 238 зарубежных.

По построению, объему, оформлению и изложению материала работа полностью соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Во введении автор достаточно подробно и убедительно обосновывает актуальность выбранной темы и ее новизну. Цель и задачи сформулированы корректно, задачи соответствуют поставленной цели.

Обзор литературы представляет собой подробный, логичный и структурированный анализ современного состояния проблемы, в нем убедительно обоснована актуальность диссертационного исследования.

В главе «Материалы и методы» приведена подробная клинико-лабораторная характеристика включённых пациентов. Подробно описаны ход исследования и методы обследования пациентов. Используемые способы статистической обработки данных информативны и адекватны.

Результаты исследования изложены детально, последовательно и логично. Они иллюстрированы таблицами и рисунками высокого качества.

Обсуждение полученных результатов достаточно подробное, аргументированное, логически выстроенное, что свидетельствует о глубоком понимании автором изученной проблемы и собственных результатов в сопоставлении с имеющимися в литературе сведениями.

Выводы и практические рекомендации в полном объеме соответствуют результатам диссертационной работы, являются обоснованными и достоверными.

Автореферат соискателя соответствует требованиям к его оформлению и надлежащим образом отражает основное содержание диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет, но при оценке диссертации возникли вопросы

В работе автор для выявления аррестина1 и рековерина в сыворотке крови пациентов использовала высокочувствительный, но довольно трудоемкий метод иммуоблота. Каковы перспективы использования иммуоферментного метода определения антител к этим белкам в сыворотке крови пациентов?

Какова была цель электронномикроскопического исследования, что этот метод привнес в понимание биологии почечно-клеточного рака?

Заключение

Диссертация Цой Ларисы Валерьевны «Роль молекулярных маркеров в диагностике почечно-клеточного рака и рака предстательной железы» по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия является законченным научно-квалификационным трудом, содержащим решение важной научной задачи – диагностики почечно-клеточного рака и рака предстательной железы, с высокой степенью достоверности результатов, что полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения

Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Подпись доктора медицинских наук, профессора Макаровой О.В.
удостоверяю:

Р.А. Вандышева

Адрес: 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3;

E-mail: morfolhum@mail.ru