

ОТЗЫВ

официального оппонента
на диссертацию М.А. Андриановой
«ХАРАКТЕРИСТИКИ ТОЧЕЧНОГО МУТАГЕНЕЗА В РАКОВЫХ КЛЕТКАХ
ЧЕЛОВЕКА»,

представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика

Актуальность темы диссертации

Работа Андриановой М.А. посвящена детальному анализу характеристик точечных мутаций и их распределения в геномах раковых клеток. Исследование сфокусировано на особенностях молекулярных механизмов репликации и репарации ДНК, в частности, на возможном вкладе этих механизмов в инициацию и прогрессирование опухоли. Данный вопрос является крайне актуальным, он позволяет лучше понять процесс онкологической трансформации и выявить значимые «драйверные» молекулярные события.

Новизна работы

В диссертации Андриановой М.А. содержится ряд абсолютно новых сведений, имеющих большую научную ценность. Автором впервые было показано, что репликационная асимметрия в раковых клетках вызвана разницей в эффективности коррекционной работы полимераз дельта и эpsilon, обслуживающих отстающую и лидирующую цепи ДНК при репликации; обнаружено, что система репарации неспаренных оснований (MMR) компенсирует данную неравномерность скоростей мутирования. Автору удалось описать механизм формирования ультрамутабельного фенотипа в клетках глиобластом.

В работе впервые описана специфика возникновения повреждений ДНК и их репарации в процессе развития базальноклеточных карцином. Было проанализировано распределение мутаций между цепями ДНК на разных стадиях развития опухолей в зависимости от мутационного процесса, действующего в данный момент. Впервые показано, что изменение интенсивности мутационного процесса можно задокументировать внутри одного конкретного ракового образца даже при секвенировании единственного фрагмента опухоли.

Научно-практическое значение

Результаты рецензируемого исследования представляют большую научную ценность для фундаментальной онкологии и имеют потенциальное прикладное значение для молекулярной диагностики.

Полученные сведения расширяют представления о роли разных репарационных систем в формировании специфических мутационных профилей и их вкладе в процесс опухолевой трансформации. Разработанные в рамках данной работы методы позволяют оценить динамику мутационного спектра и локальных скоростей мутирования в ходе развития опухоли. Предложенный автором математический подход может быть

использован для оценки доли раковых клеток, содержащих мутацию, а также для дифференциации онкологически значимых «драйверных» событий от нейтральных «пассажирских», что является одной из центральных проблем реконструкции молекулярного патогенеза опухоли. Результаты исследования могут быть востребованы для молекулярной классификации карцином, корректной постановки диагноза и выявления клинически важных «таргетных» событий в опухолях.

Анализ мутационных профилей базальноклеточных карцином и сравнение их с меланомами имеет большое значение для понимания механизмов канцерогенеза этого типа неоплазм.

Общая характеристика работы

Структура диссертации вполне традиционна. Она изложена на 114 страницах, включает в себя 37 рисунков и 9 таблиц в основном тексте, 9 рисунков и 7 таблиц в приложении, а также список литературы, содержащий 128 ссылок. Введение включает описание актуальности темы диссертации, краткий обзор современного состояния вопроса с обоснованием целей и четырех основных задач исследования. Подчеркнута новизна и практическое значение полученных результатов, перечислены пять положений, выносимых на защиту. Глава 1, как обычно, содержит обзор литературных данных. Материал изложен подробно, последовательно, увлекательно, но несколько удивляет отсутствие «свежих» публикаций 2018-2019гг, между тем, очевидно, что в интересующей автора области в последние годы ведутся весьма интенсивные исследования.

Главы 2-5 представляют 4 самостоятельных фрагмента работы, каждый из которых содержит подразделы: материалы и методы, результаты и обсуждение. В завершение, основные результаты изложены в форме пяти выводов.

Диссертант очень четко обозначает, какая часть работы лично автором исследования, а что позаимствовано у коллег и приводится в тексте из соображений логики и «для полноты».

Степень обоснованности научных положений и выводов исследования

Диссертационная работа представляет собой оригинальное научное исследование, основные положения и выводы которого в достаточной степени обоснованы благодаря:

- 1) четко поставленной цели и задачам;
- 2) адекватному дизайну исследования;
- 3) мультидисциплинарному подходу, сочетающему биоинформатику, математическое моделирование и молекулярно-генетические методы на основе секвенирования нового поколения;
- 4) корректному анализу полученных результатов.

Основное содержание диссертационной работы и ее выводы отражены в автореферате; представлены в трех публикациях автора в высоко-рейтинговых зарубежных журналах и обнародованы на шести международных конференциях.

Замечания по диссертации

Диссертация Андриановой М.А. производит отличное впечатление благодаря ясности и логичности изложения, высокому методическому уровню выполненных исследований, изобретательности и тщательности анализа данных. Впечатляет также научная значимость сделанных выводов. Принципиальных замечаний по диссертации нет. Имеющиеся замечания носят редакционный характер и не умаляют ценности работы. В тексте диссертации имеются многочисленные стилистические недоразумения, отражающие формальный подход к переводу текстов с английского языка. Местами автор злоупотребляет сложными и повторяющимися грамматическими конструкциями, что сильно затрудняет понимание и без того непростой сути экспериментов. Не совсем понятно, в чем разница терминов «скорость мутирования» и «частота мутаций». Для оценки потенциальной патогенности мутаций автор полагается на инструмент PolyPhen-2, что на сегодняшний день, не является «золотым стандартом»; для анализа вариантов с неясным значением рекомендуется сочетать несколько программ, например, созданные на основе машинного обучения и комбинированные предикторы (например, CADD, FATHMM или MutationTaster). Не все использованные сокращения расшифрованы в специальном списке, что создает неудобство при чтении работы.

Заключение

Диссертационное исследование Андриановой М.А. является научной квалификационной работой и, обладая значительной актуальностью, новизной, высоким методическим уровнем, обоснованными научными положениями и выводами, вносит оригинальный вклад в понимание молекулярных механизмов опухолевой трансформации. Работа Андриановой М.А. полностью соответствует требованиям ВАК РФ (п. 8 «Положения ВАК РФ» от 30.01.2002 г № 74 с изменениями от 20.04.2006 г., № 227), предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по указанной специальности.

13.08.19

Руководитель отдела биологии опухолевого роста
ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России
Чл.-корр. РАН, д.м.н, проф.

Е.Н. Имянитов

*г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68
+7(812)43-99-555
evdenu@imyanitov.spb.ru*

Подпись *Имянитов Е.Н.* заверяю

Ученый секретарь

Г.С. Киреева

