

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Лины Алахаддад
на тему: «Клеточно-молекулярные механизмы радиорезистентности
немелкоклеточного рака легких и мультиформной глиобластомы
человека» по специальности 1.5.1 – Радиобиология

Диссертация Лины Алахаддад посвящена выявлению и характеристике клеточно-молекулярных особенностей формирования адаптационного ответа на стресс, индуцированный ионизирующим излучением, в клеточных линиях немелкоклеточного рака легких и глиобластомы, имеющих различную радиационную устойчивость и отличающихся по функциональной активности генов-онкосупрессоров. Данное направление является весьма перспективным, поскольку устойчивость раковых клеток к воздействию ионизирующего излучения ограничивает возможности применения данного вида терапии. Известно, что поглощенные дозы ионизирующего излучения, вызывающие различные биологические эффекты, варьируют в широких пределах. При этом пороговые значения доз для адаптивных ответов и доз, вызывающих лучевые реакции тканей, существенно различаются. Таким образом тканям свойственна вполне определенная чувствительность к ионизирующим излучениям. В свою очередь радиорезистентность (или толерантность) к радиационному воздействию представляет собой эволюционно выработанный фундаментальный механизм защиты клеток и тканей организма. Таким образом имеет место феномен радиоадаптации клеток, который реализуется одновременно на различных уровнях организации живой системы, вовлекая разнообразные механизмы. На мой взгляд особенно важно, что в работе рассмотрен генетический аспект формирования реакции на радиацию. В настоящий момент есть множество исследований, подтверждающих влияние систем поддержания структурной целостности генома, системы регуляции клеточного цикла и системы

иммунитета, как важных факторов, формирующих адаптационный ответ при радиационном воздействии. Однако возможность применения этих знаний на практике иногда ставится под сомнение, в первую очередь, из-за отсутствия полной картины функциональных взаимодействий. В связи с этим изучение функциональных путей, лежащих в основе радиорезистентности, является важным с фундаментальной точки зрения, а также перспективным для медицины, поскольку полученные данные могут лечь в основу выбора оптимальных режимов облучения и помочь определить прогностические маркеры развития радиорезистентности раковых клеток.

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», главы с результатами проведенных исследований, обсуждения и выводов. Библиографический список включает 370 литературных источников. Общий объем диссертации составляет 182 страницы машинописного текста, в том числе 22 рисунка. Существенных замечаний к оформлению диссертации у меня нет.

В диссертационной работе Лины Алахаддад приведен подробный обзор литературы по теме исследования. В обзоре описаны особенности лучевой терапии немелкоклеточного рака легких и мультиформной глиобластомы человека, приведены современные представления о структуре опухолевой ткани, ее гетерогенности и функциональных особенностях клеток, приводящих к формированию химио- и радиорезистентности. Отдельное внимание уделено опухолевым стволовым клеткам и полиплоидным/многоядерным клеткам, их участию в процессе канцерогенеза и молекулярным взаимодействиям в пределах анатомических областей опухоли; рассмотрены основные пути, приводящие к преждевременному старению клеток при радиационном воздействии. Следует отметить, что литературный обзор включает анализ большого объема научной литературы. Однако огорчает, что исследования российских авторов представлены, на мой взгляд, недостаточно полно.

В главе материалы и методы подробно описаны протоколы проводимых исследований. В ходе исследования автор овладела рядом важных биологических методов. Ей освоены культуральные методы, цитофлуориметрия, иммунофлуоресцентные методы, ряд функциональных тестов и метод фракционированного облучения клеток. Статистическая обработка полученных данных выполнена адекватными методами математической статистики с учетом требований к анализу данных медико-биологических исследований, что позволило Л. Алахадда обосновать положения, выносимые на защиту и выводы. Анализ исследуемых параметров проведен корректно, с привлечением достаточного объема исходных данных, что обеспечило высокое качество анализа и значимость результатов исследования.

Основные результаты исследования заключаются в характеристике линий клеток немелкоклеточного рака легких поддерживающих устойчивый рост после фракционированного облучения в дозе 60 Гр. При изучении двух культур клеток получены данные, указывающие на значительную связь наличия функционально активного белка p53 с чувствительностью опухолевых клеток вне зависимости от режима фракционирования дозы. При этом режим фракционирования дозы может существенно модулировать чувствительность p53null клеток, что, вероятно, связано с экспрессией других белков семейства p53. Также в исследовании показано, что адаптационный ответ исследованных линий клеток на дополнительное облучение демонстрирует существенную взаимосвязь экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода, полиплоидии и пролиферативной активности не только с режимом фракционированного облучения но и с экспрессией факторов p53 и p73. Также в результате исследования показано что наличие генотипа TP53wt/PTENmut ассоциировано с увеличением количества сенесцентных полиплоидных и многоядерных клеток в ответ на терапевтические дозы облучения.

В целом исследование спланировано адекватно сформулированным задачам и выполнено методологически правильно. Достаточное число наблюдений позволило получить новые данные по взаимосвязи экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода, полиплоидии и пролиферативной активности с экспрессией транскрипционных факторов семейства p53; показать что облучение клеток терапевтическим дозами ионизирующего излучения изменяет уровень экспрессии генов, а также что режим фракционирования влияет на образование преимущественно полиплоидных клеток дикого типа по онкосупрессору TP53. Выводы, сформулированные в диссертационной работе Алахаддад Л. обоснованы и отвечают на поставленные задачи. Объем и структура работы соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Значительный вклад соискателя в разработке рассматриваемой проблемы не вызывает сомнений.

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 4 в международных рецензируемых журналах первого квартиля. Список публикаций, сделанных по теме диссертации, а также перечень сделанных на научных форумах сообщений подтверждает, что результаты работы получили достаточное освещение и были обсуждены научным сообществом.

К рассматриваемой диссертационной работе есть незначительные замечания: некоторые подписи к рисункам недостаточно информативны; список сокращений неполный, что затрудняет восприятие работы. Однако в целом диссертация написана хорошим научным языком, а указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.1 – Радиобиология (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени

М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.


Таким образом, соискатель Лина Алахаддад заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук,

Заведующий лабораторией молекулярной иммуногенетики

Кофиади Илья Андреевич


02.12.2022

Контактные данные:

тел.: 7(917)5429894, e-mail: kofiadi@mail.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

03.03.03 – Иммунология

Адрес места работы:

115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24

ФГБУ «ГНИЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Тел.: +7 (499) 617-33-82; e-mail: info@nrcii.ru

