

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Зарубина Алексея Андреевича «Экспрессия микроРНК и метилирование ДНК в атеросклеротических бляшках сонных артерий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. – Генетика

Работа Зарубина Алексея Андреевича выполнена на высоком методическом и научном уровнях. Она вносит важный вклад в изучение регуляции генов микроРНК в атеросклеротических бляшках. В работе выявлено 125 микроРНК, уровни экспрессии которых значимо различаются между образцами атеросклеротических бляшек и относительно здоровой ткани, из которых более двух третей обнаружены впервые. Выявленные микроРНК, вероятно, вовлечены в регуляторные пути, которые вносят вклад в развитие атеросклероза. Кроме этого, разработан ряд новых методологических подходов для анализа данных секвенирования микроРНК: алгоритм AdaptMIR, который позволяет более аккуратно обрабатывать данные и оценивать уровень экспрессии микроРНК, а также алгоритм деконволюции на основании экспрессии микроРНК, включающий подготовку референсной панели экспрессии микроРНК клеточных линий. Деконволюция клеточного состава образцов бляшек, рассчитанная на основании как метилирования ДНК, так и экспрессии микроРНК, позволила выявить кластеризацию образцов в зависимости от доли иммунных клеток. Эти наблюдения указывают на весьма важную роль такой регуляции в клетках бляшек, что позволяет предположить, что в будущем микроРНК могут быть использованы в качестве мишеней для терапии атеросклероза и предотвращения сердечно-сосудистых катастроф.

Однако в области анализа метилирования ДНК к работе возникает ряд вопросов, связанных с наличием данных по метилированию только атеросклеротических бляшек, без какой-то контрольной группы, например соседних здоровых тканей. Безусловно, изменение уровня экспрессии DNMT1 может влиять на профиль метилирования, однако этот белок метилирует ДНК в первую очередь при делении. Если клетки не являются активно делящимися, то эффект разницы в экспрессии DNMT1 неочевиден. Указано, что ряд дифференциально-экспрессируемых микроРНК может регулировать DNMT1 и DNMT3, однако изменения в экспрессии DNMT3 не наблюдаются и это никак не прокомментировано в работе. Среди 18 микроРНК, уровень экспрессии которых различался между образцами бляшек и здоровой тканью, выявлена miR-326, уровень экспрессии которой показал корреляцию с уровнем метилирования двух расположенных рядом CpG-сайтов внутри когорты пациентов. Однако непонятно до какой степени эти различия объясняются разным клеточным составом образцов, который был показан в работе ранее. Учет ковариат мог бы дать более аккуратный ответ на этот вопрос. В работе делается вывод о тесной взаимосвязи метилирования ДНК и экспрессии микроРНК в ткани бляшек, который кажется слишком сильным в свете указанных замечаний.

Однако эти замечания не снижают качества работы. Таким образом, содержание автореферата позволяет сделать вывод, что диссертационное исследование Зарубина А.А. «Экспрессия микроРНК и метилирование ДНК в атеросклеротических бляшках сонных артерий», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. – Генетика, является полезным, интересным и очень перспективным исследованием, нацеленным на выявление механизмов генетической и эпигенетической регуляции атеросклероза. По теме диссертации опубликованы 23 научные работы, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК, в том числе 4 из них – в периодических научных журналах, индексируемых Web of Science или Scopus, а также 18 тезисов. Зарегистрированы 2 программы для ЭВМ. Основные положения, выносимые соискателем на защиту, обсуждались на российских и международных конференциях и конгрессах.

Henry

Медведева ЮА., кбн
рук. группы регуляторной
транскриптомики и эпигеномики
ФИЦ биотехнологий РАН
www.fbras.ru

Я, Медведева Юлия Анатольевна, даю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.215.03 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», и их дальнейшую обработку.

Подпись Медведевой Ю.А. заверяю:

зам. ученого секретаря
Физ. Библиотеки
КДН Н. Г. Сеникова



