Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0420U102043

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 24-11-2020

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Матвєєва Аліна Сергіївна

2. Matvieieva Alina S

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 14.01.07

Назва наукової спеціальності: Онкологія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 11-11-2020

Спеціальність за освітою: біохімік

Місце роботи здобувача: ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "СІ ЕС ДІ ЛАБ"

Код за ЄДРПОУ: 42519264

Місцезнаходження: вул. Васильківська, 45, м. Київ, 03022, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 26.155.01

Повне найменування юридичної особи: Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

Код за ЄДРПОУ: 05416946

Місцезнаходження: вул. Васильківська 45, м. Київ, Київська обл., 03022, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

Код за ЄДРПОУ: 05416946

Місцезнаходження: вул. Васильківська 45, м. Київ, Київська обл., 03022, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 34.15.51, 34.19, 76.29.49

Тема дисертації:

1. Інактивація клітинних сигнальних шляхів TGFB-SMAD і IL2-STAT при хронічному лімфолейкозі

2. Inactivation of the TGFB-SMAD and IL2-STAT signal transduction pathways at chronic lymphocytic leukemia

Реферат/анотація:

1. Дисертація присвячена визначенню та ідентифікації ключових ланок систем клітинних сигнальних каскадів при хронічному В-клітинному лімфолейкозі (ХЛЛ). Використовуючи молекулярно-біологічні, імунологічні, біоінформатичні методи та методи статистики, було встановлено, що ряд генів, які можуть індукуватися в результаті активації клітинного сигнального шляху TGFB-SMAD2/3, а саме BCL2L1 (BCL-XL), CCND2 (Cyclin D2), ID1 і MYC, є також генами, залежними від активації шляху IL2-JAK-STAT2/5. Показано, що рівень експресії мРНК генів, які можуть трансактивуватися внаслідок активації цих двох сигнальних щляхів, значно знижений у клітинах ХЛЛ порівняно з В-клітинами периферичної крові здорових донорів. Вперше встановлено, що одним із механізмів інактивації сигнального шляху TGFB-SMAD у лейкемічних клітинах при ХЛЛ є низька експресія протеїну SMAD2, а також відсутність ядерних гетеродимерів протеїнів SMAD3 і SMAD4. Причиною інгібування сигнального шляху IL-2-STAT (JAK-STAT5) у клітинах ХЛЛ може бути низький

рівень фосфорилювання протеїнів STAT5 або його відсутність у лейкемічних клітинах. Показано, що ядерні протеїнові комплекси із STAT5 відсутні у лейкозних клітинах.

2. The present dissertation work is devoted to identification of key molecules of the cellular signaling cascades that are altered at a basal level at chronic lymphocytic leukemia (CLL). In result of our work, several key links of the signaling cascades in CLL were identified, using methods of molecular biology (quantitative polymerase chain reaction (qPCR), qPCR on microarrays), immunology (immunofluorescence analysis), bioinformatics and statistics. We found that several genes, that are induced by activation of the TGFB-SMAD2/3 cellular signaling pathway at the basal level, namely BCL2L1 (BCL-XL), CCND2 (Cyclin D2), ID1 and MYC, are also dependent on activation of the cellular signaling pathway IL2-JAK-STAT2/5. We found that expression of genes, transactivated upon activation of these two signaling pathways, is reduced significantly at mRNA levels in CLL cells, compared to B cells of peripheral blood of healthy donors. Using the obtained microarray data, together with the data from a bioinformatics analysis, we demonstrated that the cellular signaling pathways TGFB-SMAD2/3 and IL-2-STAT2/5 (JAK-STAT5) are not functional at the basal level in B lymphocytes of CLL patients. We found that one of the inactivation mechanisms of the TGFB-SMAD signaling pathway in leukemic cells is low expression (below the possible level of its detection by immunofluorescence analysis) of the SMAD2 protein, as well as the absence of nuclear heterodimers of SMAD3 and SMAD4 proteins. Inhibition of the IL-2-STAT signaling pathway (JAK-STAT5) at the basal level in CLL cells may be due to low phosphorylation level or complete absence of phosphorylation of STAT5 proteins (STAT5A and STAT5B) in leukemic cells. Unlike in B-cells of healthy donors, expression of the STAT5A protein was low in the patient CLL cells. As we have previously shown, the IL-2-STAT5 (JAK-STAT5) signaling pathway is inhibited in CLL cells. Noteworthy, the STAT5 protein (isoforms A and B) showed basal levels of phosphorylation in the control samples, i.e. B cells of healthy donors. The phosphorylated protein was observed almost exclusively in the nucleus. Moreover, STAT5 formed large nuclear inclusions, but a proportion of protein was observed in the cytoplasm as well. Of note, the signals of phosphorylated STAT5 and STAT5A were partially co-localized in the nucleus, indicating activation of the IL-2-STAT5 (JAK-STAT5) pathway in B cells of healthy donors. In contrast to the pattern observed in B-cells of healthy individuals, in CLL cells a very low signal of the phosphorylated STAT5 proteins was observed. The expression levels of the STAT5A protein were quite low as well. Noteworthy, when the STAT5A signal was rather high, phosphorylation was not detected. Moreover, the phosphorylated form was localized almost exclusively in the cytoplasm. The STAT5A protein shows cytoplasmic localization, indicating the absence of complexes in the nucleus that activate/repress transcription of the STAT5-dependent genes. Thus, we assumed that the STAT5A protein nuclear complexes, which usually transactivate STAT5-responsive genes, are not formed in B-lymphocytes of CLL patients. Hence, inhibition of the IL-2-STAT5 pathway in CLL cells is caused by a lack of the STAT5 proteins phosphorylation and/or the absence of the active STAT5A transcription complexes in the nucleus of CLL cells. Thus, we have shown, for the first time, that two cellular signaling pathways - TGFB-SMAD2/3 and IL-2-STAT2/5 - are not active at the basal level in CLL cells. We proposed a scheme, explaining inhibition of these signaling cascades.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:

Підсумки дослідження:

Публікації:

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кашуба Олена Віталіївна

2. Kashuba Olena V

Кваліфікація: д. б. н., 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Телегєєв Геннадій Дмитрович

2. Telegeev Gennadiy D.

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Сивак Любов Андріївна

2. Syvak Lubov A.

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Караман Ольга Михайлівна
2. Karaman Olga M.

Кваліфікація: к. б. н., 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради Чехун Василь Федорович

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Чехун Василь Федорович

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності



Юрченко Т.А.