

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующей онкологическим отделением хирургических методов лечения (молочной железы) ГБУЗ КНПЦ СВМП (онкологический), профессора кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ Бит-Сава Елены Михайловны на диссертационную работу Талипова Орифжона Абсаматиллаевича на тему: «Роль метилирования генов микроРНК в прогнозе и лечении рака молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология

Актуальность темы

По данным ВОЗ во всем мире рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди злокачественных новообразований у женщин и характеризуется высокой смертностью. Высокая социальная и клиническая значимость данной патологии требует развития знаний о канцерогенезе, улучшения методик диагностики и лечения, а также внедрения новых маркеров прогноза и эффективности лечения. Так, изучение профиля метилирования группы генов микроРНК, ассоциированного с патогенезом различных биотипов РМЖ, может учитываться при планировании лечения. Оценку взаимосвязи между метилированием промоторных регионов генов микроРНК и РМЖ можно использовать при оценке прогноза заболевания. Именно исследование корреляций и зависимости различных молекулярных маркеров, а также выявление новых предикторов ответа и прогностических факторов позволит усовершенствовать персонализированный подход к терапии больных РМЖ.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа представлена в классическом стиле на 102 печатных страницах. Диссертация содержит оглавление, введение, 5

глав, посвящённых обзору литературы, материалам и методам, результатам исследования, обсуждению. На основании результатов автор формулирует четкие выводы. В конце диссертации представлен список литературы, который содержит 20 отечественных и 133 иностранных источников. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 15 рисунками. Структура и содержание диссертации отвечает требованиям, предъявляемым ВАК РФ.

Степень обоснованности научных положений и выводов, уровень методологии исследования

Представленные в работе положения и выводы основаны на тщательном изучении имеющихся материалов. Клиническое исследование включает результаты лечения 70 больных РМЖ. Применявшиеся статистические методы (параметрические, непараметрические, описательные, дисперсионный и регрессионный анализ) обеспечили высокую степень достоверности результатов и методологию исследования. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Впервые изучен совместный профиль метилирования группы генов микроРНК при люминальных А и В (В-Her2-негативный и В-Her2-позитивный), Her2-позитивном и трижды-негативном подтипах РМЖ. Впервые выявлен высокий уровень метилирования генов miR-124a-1/3, miR-125b-1, miR-127, miR-137 и miR-130b в опухолевых клетках РМЖ. Показано, что метилирование промоторных районов генов miR-124a-2 и miR-107 значительно коррелирует со степенью дифференцировки опухолевых клеток, а генов miR-127, miR-137 — с клинической стадией заболевания. Впервые обнаружено, что метилирование гена miR-107 коррелирует с редкими морфологическими типами опухолей. Метилирование miR-124a-3 специфически ассоциируется с высоким уровнем экспрессии антигена Ki-67,

а метилирование miR-375 с опухолями нелюминального типа. Таким образом, определено, что гены miR-124a-2, miR-107, miR-127, miR-137, miR-124a-3 и miR-375 связаны с развитием и прогрессией опухоли, нарушение регуляции которых участвует в патогенезе РМЖ.

Полученные данные свидетельствуют о нарушении регуляции исследуемых микроРНК в патогенезе РМЖ. Выявленную зависимость между метилированием промоторных регионов генов микроРНК (miR-124a-2, miR-107, miR-127, miR-137, miR-124a-3 и miR-375) и клинико-патологическими признаками РМЖ можно использовать при оценке прогноза заболевания и разработке индивидуальной тактики лечения пациентов.

Талипов О.А. опубликовал 4 печатных работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Глава 1. Обзор литературы изложен последовательно, читается легко и с интересом. В данной главе широко освещены клинические, молекулярно-генетические, морфологические характеристики и результаты исследований, посвящённые изучению РМЖ. Подробно и последовательно описана роль микроРНК в патогенезе рака. Четко представлена роль статуса метилирования регуляторных регионов 10 выбранных авторов микроРНК, предположительно участвующих в пост-транскрипционной регуляции белоккодирующих генов в клетках РМЖ и возможности их использования в качестве диагностического инструмента.

Главы 2 (материалы и методы). В главе автор детально описывает клиническую характеристику 70 больных РМЖ, включенных в исследование. Все пациентки получали лечение в ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Приводится подробное описание молекулярно-генетических, иммуногистохимических методов исследования, а также используемых статистических методик.

Глава 3 основана на результатах лечения пациентов РМЖ. Проводится поэтапное сравнение результатов лечения 70 женщин, больных РМЖ, различными молекулярными подтипами РМЖ. Автор подтвердил данные мировой литературы и показал, что выживаемость больных при разных молекулярных подтипах зависит от стадии и степени злокачественности опухоли, молекулярного подтипа и коррелирует с метилированием некоторых генов микроРНК. В главе также сравнивается молекулярно-генетический статус с отдаленными результатами лечения. Убедительными статистическими расчетами автор показал, что метилирование генов miR-127 и miR-137 ассоциировано со стадией заболевания: характерно было увеличение частоты метилирования этих микроРНК на поздних III-IV стадиях по сравнению с I-II стадией заболевания ($R_s=0.503$, $p<0.001$ и $R_s=0.243$, $p<0.05$, соответственно), генов miR-124a-2 и miR-107 со степенью злокачественности РМЖ ($R_s=0.245$, $p<0.05$ и $R_s=0.250$, $p<0.05$, соответственно). Также показана связь метилирования гена miR-127 с увеличением размера опухоли ((T₁/T₂ против T₃), метилирования генов miR-125b-1, miR-127 и miR-137 с наличием метастазов в лимфатических узлах (N₀ против N₁₋₂). Была выявлена корреляция гиперметилирования генов miR-130b и miR-107 с прогрессированием заболевания (34,6% и 41,7% случаев, соответственно). У пациентов без метилирования этих генов прогрессирование заболевания наблюдалось значительно реже (11,4% и 15,5%, соответственно).

Полученные данные подтверждают участие метилирования группы генов микроРНК в эпигенетической модификации ДНК в опухолях молочных желез во время прогрессии и метастазирования.

Глава 4. В главе представлены результаты проведенных молекулярно-генетических исследований. Подробно описывается характеристика парных образцов опухолевой и гистологически неизмененных тканей молочных желез независимо от молекулярного подтипа рака. Сравнивается молекулярно-генетический статус люминального и нелюминального РМЖ.

Было показано, что частота метилирования генов микроРНК miR-124a-1, -124a-3, -125b-1, -127, -137, -130b в опухоли была статистически значимо выше, чем в образцах гистологически неизменной ткани молочной железы. Были сопоставлены данные по конкордантному изменению статуса метилирования исследованных генов микроРНК с использованием выборки из 70 образцов РМЖ.

Полученные данные по кометилированию исследованных микроРНК могут свидетельствовать о том, что данные микроРНК предположительно участвуют в регуляции одних и тех же процессов в клетке, нарушение которых может приводить к прогрессированию РМЖ.

В главе 5 представлено критическое обсуждение полученных автором результатов и сопоставление их ценности, новизны с мировыми данными. Глава написана лаконично и полно.

В диссертации представлено 5 выводов, соответствующих ранее поставленным задачам. Выводы сформулированы четко, отражают суть и содержание работы. Публикации в журналах ВАК РФ и автореферат полностью отражают содержание диссертационной работы. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию работы нет.

Заключение

Представленная диссертационная работа Талипова Орифжона Абсаматиллаевича является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, которая вносит значительный вклад в развитие клинической онкологии.

По новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация Талипова О.А. полностью соответствует всем требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от

21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым в диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Профессор кафедры онкологии,
детской онкологии и лучевой терапии
СПбГПМУ, заведующая онкологическим
отделением хирургических методов
лечения (молочной железы)
ГБУЗ КНПЦ СВМП (онкологический),
доктор медицинских наук
(14.01.12 - онкология,
03.01.04 - биохимия)

Е.М. Бит-Сава

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Е.М. Бит-Сава

Подпись проф. Е.М. Бит-Сава «ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь

... *Зем. Якушев*
Ирина



Владимир
22.10.2018

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А

Телефон: +7 (812) 573-91-31

www.oncocentre.ru, nponkcentr@zdrav.spb.ru