

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор КГМА - филиала ФГБОУ
ДПО РМАНПО Минздрава России

д.м.н., член-корреспондент РАН
профессор

Р.Ш. Хасанов

« 10 » июня 2019 г.



ОТЗЫВ

Казанской государственной медицинской академии - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации в качестве ведущей организации на диссертационную работу Галембиковой Айгуль Рафиковны «Механизмы чувствительности клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей к ингибиторам ДНК-топоизомеразы II типа», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Галембиковой А.Р. посвящена изучению одной из актуальных проблем современной медицины – исследованию чувствительности клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) к химиопрепаратам, относящимся к группам антрациклиновых антибиотиков (доксорубин) и эпиподофиллотоксинам (этопозид), а также выявлению механизмов выявленной чувствительности. Известно, что основой формирования данного опухолевого заболевания является активирующая мутация гена тирозинкиназного рецептора *KIT* или *PDGFR*, приводящая к опухолевой

трансформации и пролиферации. До момента открытия патогенеза ГИСО, пациентов с данными новообразованиями лечили оперативным методом и химиотерапией. Однако ее эффективность была крайне низкой (0-27%), поэтому долгое время ГИСО считались химиорезистентными. Важно отметить, что эти данные были получены до внедрения в практическую онкологию основного диагностического критерия – экспрессии с-KIT (CD117), позволяющего дифференцировать ГИСО от других мезенхимальных опухолей ЖКТ, таких как лейомиома, лейомиосаркома и шваннома, которые являются устойчивыми к большинству современных химиопрепаратов, что могло привести к формированию ошибочного мнения о химиорезистентности ГИСО. С 2001 г. в лечении ГИСО применяется таргетный препарат – селективный ингибитор тирозинкиназных рецепторов KIT и PDGFR – иматиниб мезилат (ИМ, Гливек) в качестве препарата выбора в виде монотерапии. Несмотря на высокую эффективность ИМ спустя 2 года непрерывной терапии развивается вторичная резистентность у более 50% пациентов с ГИСО. Поэтому изучение химиочувствительности опухолевых клеток ГИСО является перспективным направлением фундаментальной и практической онкологии.

В диссертационной работе подтверждено, что клетки ГИСО обладают чувствительностью к ингибиторам ДНК-топоизомеразы II типа *in vitro*, причем, чувствительность выявлена и у ИМ-резистентных клеточных линий ГИСО. Таким образом, диссертационное исследование Галембиковой А.Р. является весьма актуальным и своевременным.

Связь с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Галембиковой Айгуль Рафиковны выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, посвящена решению актуальной задачи – определена новая мишень для терапевтического воздействия на клетки ГИСО – ДНК-топоизомераза II типа,

выявлена способность ИМ ингибировать процессы гомологичной рекомбинации ДНК в клетках ГИСО, что создает предпосылки сочетанного применения ИМ с ингибиторами ДНК-топоизомеразы II типа для более эффективного ингибирования опухолевой пролиферации. Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе Галембиковой А.Р. убедительно показано, что клетки ГИСО обладают чувствительностью к ингибиторам ДНК-топоизомеразы II типа *in vitro*, в том числе и устойчивые к ИМ. Автором впервые продемонстрировано, что чувствительность клеток ГИСО к ингибиторам ДНК-топоизомеразы II типа обусловлена нарушением процессов репарации двунитевых разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации и гиперэкспрессией топоизомераз II типа в клеточных культурах ГИСО.

Впервые были получены данные о способности ИМ ингибировать процессы гомологичной рекомбинации, что позволяет дополнить сведения о молекулярном воздействии данного таргетного препарата на опухолевые клетки и обнаружить перспективы комбинированного применения ИМ и ингибиторов ДНК-топоизомеразы II типа, в том числе и при развившейся ИМ-резистентности.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Экспериментальные данные свидетельствуют о достоверной чувствительности клеточных линий ГИСО к ингибиторам ДНК-топоизомеразы II типа и открывают новые стратегии терапии больных с ГИСО, особенно при первичной или после развития вторичной резистентности к ИМ. Полученные автором результаты позволяют расширить представления о механизме действия ИМ и обуславливают перспективы сочетанного использования ИМ и ингибиторов ДНК-топоизомеразы II типа в лечении пациентов с различными формами ГИСО.

Результаты диссертационного исследования имеют также и теоретическую значимость и могут быть использованы в медицинских Вузах для преподавания разделов, касающихся опухолевого роста и медицинских биотехнологий.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты проведенного исследования, основные положения и выводы, представленные в работе, могут быть применены для дальнейшего изучения механизмов чувствительности и резистентности ГИСО к различным противоопухолевым агентам. В связи с этим, они представляют ценность для научных коллективов, специализирующихся на изучении механизмов множественной лекарственной устойчивости, резистентности к таргетным препаратам, а также на исследовании механизмов действия новых противоопухолевых соединений.

Кроме того, материалы диссертации Галембиковой А.Р. целесообразно использовать патофизиологам, онкологам и фармакологам в учебном процессе для преподавания разделов: «Патофизиология опухолевого роста», «Медицинские биотехнологии» «Принципы диагностики и терапии ГИСО» и «Противоопухолевые препараты».

Важное значение полученные результаты имеют и для практических онкологов, занимающихся лечением пациентов с ГИСО. По мере развития неизбежной устойчивости пациентов к таргетной терапии ИМ, а также к препаратам второй и третьей линии (сутент и регорафениб) появляется потребность в эффективных альтернативных методах терапии при прогрессировании заболевания. Автором показано, что применение ингибиторов ДНК-топоизомеразы II типа, а также в комбинации с ИМ эффективно ингибирует опухолевую пролиферацию и инициирует апоптоз в клетках ГИСО, в том числе с первичной и вторичной резистентностью к ИМ. Таким образом, возможно применение полученных автором результатов для разработки принципов терапии пациентов с различными формами ГИСО.

Диссертация объемом 148 печатных страниц построена по классическому принципу и включает в себя введение, обзор литературы, описание методов исследования, результаты проведенного исследования и их обсуждения, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 21 рисунком. Задачи полностью соответствуют поставленной цели. Обзор литературы составлен на основе многочисленных современных литературных данных и детально освещает исследуемые процессы. Описание методов исследования дает исчерпывающее представление о технике экспериментального изучения системы репарации повреждений ДНК, регуляции клеточного цикла и апоптоза. Результаты исследования, написаны доступным языком, обработаны статистически грамотно, и их достоверность не вызывает сомнения. Результаты обсуждаются с учетом современного состояния патологии и онкологии. Выводы полностью соответствуют полученным результатам.

В целом диссертация принципиальных замечаний ни по форме, ни по содержанию не вызывает. Компетентность лаборатории, на базе которой проделана работа не вызывает сомнений.

Содержание диссертационной работы Галембиковой А.Р. на тему: «Механизмы чувствительности клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей к ингибиторам ДНК-топоизомеразы II типа» полностью соответствует указанной на титульном листе специальности «онкология» (шифр – 14.01.12).

Основные положения диссертации отражены в 14 печатных работах, 10 из которых опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Автореферат диссертации полностью отражает основные результаты работы.

Заключение

Вышеизложенное позволяет сделать заключение, что представленная к защите диссертация Галембиковой Айгуль Рафиковны на тему: «Механизмы чувствительности клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей к ингибиторам ДНК-топоизомеразы II типа», выполненная под руководством


доктора медицинских наук, профессора С.В. Бойчука, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи онкологии – определена новая мишень для терапевтического воздействия на клетки гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) – ДНК-топоизомераза II типа, выявлена способность ИМ повышать чувствительность опухолевых клеток к данной группе химиопрепаратов, что позволит улучшить результаты лечения больных с ГИСО. По актуальности темы, по объему проведенного исследования, уровня его исполнения и достигнутым результатам, научной новизне и научно-практической значимости работа соответствует всем требованиям «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 к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзыв обсужден на заседании кафедры онкологии радиологии и паллиативной медицины КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 19 от 05 июня 2019г.)



Афанасьева Зинаида Александровна,
д.м.н. по специальности 14.01.12 – онкология, профессор кафедры онкологии,
радиологии и паллиативной медицины КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

подпись  заверяю

ученый секретарь 

Фактический адрес: 420012, Приволжский Федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, тел. +7 (843) 267-61-51, эл. почта kma.rf@tatar.ru