

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, заведующего лабораторией эпигенетики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова», доктора биологических наук, доцента Стрельникова Владимира Викторовича на диссертационную работу Талипова Орифжона Абсаматиллаевича «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 исследования**

Исследования последних десятилетий свидетельствуют о гетерогенности рака молочной железы и широком спектре его морфологических и молекулярно-биологических подтипов. Несмотря на достигнутые успехи в изучении гетерогенности РМЖ, поиск и уточнение значимых иммуногистохимических, молекулярно-генетических маркеров РМЖ является актуальным направлением современной науки. Эти маркеры могут обладать различными биологическими характеристиками, поэтому они перспективны как в диагностике с оценкой прогноза, так и в качестве предикторов эффективности лечения РМЖ.

Изучение молекулярно-генетических особенностей злокачественных опухолей и их ассоциации с клиническими характеристиками заболевания делает диагностику этих заболеваний более информативной, и на основании полученных данных возможна разработка способов персонализированной терапии.

В связи с этим изучение молекулярно-генетических характеристик (метилирования генов микроРНК) при раке молочной железы, представленное в данной диссертационной работе, представляет научный, клинический и, в перспективе – практический интерес.

### **Содержание и оформление диссертации**

Диссертационная работа Талипова О.А. написана в классическом стиле на 102 печатных страницах. Диссертация состоит из оглавления, введения и из 5

глав, посвящённых обзору литературы, материалам и методам, результатам исследования, обсуждению. На основании результатов сформулированы четкие выводы. Список литературы состоит из 20 отечественных и 133 иностранных источников. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 15 рисунками. Структура и содержание диссертации отвечают требованиям, предъявляемым ВАК РФ.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научное исследование, выполненное Талиповым О.А., позволяет с уверенностью утверждать, что автор на достаточном клиническом материале оценил результаты лечения различных молекулярно-биологических подтипов РМЖ в зависимости от клинических особенностей, гормонального статуса, экспрессии Ki67 и от метилирования генов микроРНК. В результате проведенного исследования выявлены основные факторы, влияющие на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования при РМЖ.

Изучив отдаленные результаты лечения РМЖ в зависимости от метилирования генов микроРНК, автор продемонстрировал корреляцию гиперметилирования гена miR-137 с показателем смертности. Также показана корреляция гиперметилирования генов miR-130b и miR-107 с прогрессированием заболевания. При разбиении общей группы РМЖ на люминальный и нелюминальный РМЖ, была выявлена корреляция метилирования гена miR-127 с увеличением смертности при люминальном РМЖ, а гена miR-137 - при нелюминальных подтипах РМЖ. В то же время, при изучении ассоциации метилирования с прогрессией заболевания было показано, что высокая частота метилирования в образцах с прогрессированием характерна для генов miR-130b и miR-107 при люминальном РМЖ, а для гена miR-137 - при нелюминальном РМЖ.

При рассмотрении отдельных подтипов РМЖ была выявлена корреляция метилирования гена miR-127 с увеличением смертности при люминальном А, для гена miR-124a-3 - с увеличением смертности и прогрессией заболевания при В-

Her2-позитивном, а для гена miR-107 - только с прогрессией при В-Her2-позитивном РМЖ.

Автором также изучен совместный профиль метилирования группы генов микроРНК при различных молекулярно-биологических подтипах (люминальный А, В-Her2-негативный и В-Her2-позитивный, нелюминальный Her2-позитивный и трижды-негативный) РМЖ.

Впервые с учетом молекулярно-биологических подтипов РМЖ было исследовано метилирование промоторных районов 10 генов (miR-107, -124a-1/2/3, -125b-1, -127, -130b, -137, -203a, -375) микроРНК. Также было показано статистически значимое повышение частоты метилирования в опухолях по сравнению с гистологически нормальной тканью для генов микроРНК (miR-124a-1, miR-124a-3, miR-137, miR-127, miR-125b-1, miR-130b). Полученные результаты в перспективе могут быть использованы для прогноза заболевания и разработки индивидуальной тактики ведения пациентов РМЖ.

В ходе исследования обнаружены общие и уникальные комбинации совместно метилированных генов в различных подтипах РМЖ.

Автором был проведен анализ частот метилирования генов микроРНК miR-107, miR-124a-1/2/3, miR-125b-1, miR-127, miR-130b, miR-137, miR-203a и miR-375 в зависимости от клиничко-морфологических параметров опухоли молочной железы. Показано статистически значимое увеличение частоты метилирования генов miR-127 и miR-137 на поздних стадиях по сравнению с ранними стадиями. Статистически значимо высокая частота метилирования показана для гена miR-124a-2 и miR-107 в образцах с низким уровнем злокачественности клеток (G<sub>3-4</sub>). Также значимо высокая частота метилирования для гена miR-127 связана с увеличением размера опухоли ((T<sub>1</sub>/T<sub>2</sub> против T<sub>3</sub>), а для генов miR-125b-1, miR-127, miR-137 - с наличием метастазов в лимфатических узлах (N<sub>0</sub> против N<sub>1-2</sub>).

Таким образом, диссертационная работа Талипова О.А. имеет теоретическое, научное и практическое значение, и направлена на решение актуальных проблем клинической онкологии.

## **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Все научные положения и выводы аргументированы, достоверность обоснована результатами обработки материала современными методами математической статистики. Обоснованность выводов не вызывает сомнений ввиду качественного отбора клинического материала, его достаточного объема, использования современных методов исследований, полностью отвечающих поставленным задачам.

Выводы диссертации отражают основные положения, защищаемые автором, обладают важным научным и практическим значением.

## **Сведения о внедрении и предложения о дальнейшем использовании полученных результатов**

Научные положения и разработанные рекомендации, сформулированные в диссертации Талипова О.А., имеют потенциал внедрения в клиническую практику отделений опухолей молочной железы и хирургического отделения диагностики опухолей НИИ КО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. Результаты, полученные при выполнении диссертационного исследования, рекомендуются к использованию в научно-педагогической деятельности кафедр онкологии и факультетов усовершенствования врачей.

## **Сведения о полноте публикаций**

Основные положения и результаты работы опубликованы в научной печати. По теме диссертации опубликовано 4 работ в журналах, рекомендуемых ВАК РФ. Публикации в полной мере отражают содержание диссертации.

## **Соответствие содержания диссертации паспорту специальности**

Содержание диссертационной работы Талипова О.А. на тему «Роль метилирования генов микроРНК в прогнозе и лечении рака молочной железы»,

полностью соответствует указанной на титульном листе специальности 14.01.12 – Онкология. Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации.

### **Вопросы и замечания по работе**

- 1) Материалом для молекулярно-генетических исследований послужили парные образцы опухолевой и гистологически неизменной ткани молочных желез 70 больных РМЖ. На каком расстоянии от края опухоли выделяли образцы гистологически неизменной ткани? В тексте диссертации эта информация отсутствует.
- 2) Следует с осторожностью относиться к перспективам использования полученные данных для неинвазивной диагностики РМЖ и стратификации больных, а также при оценке прогноза заболевания и разработки индивидуальной тактики лечения пациентов, поскольку до тестирования валидирующей выборки говорить об абсолютной достоверности любых выявленных ассоциаций преждевременно.
- 3) В каких единицах выражена величина статистически значимой взаимосвязи частот метилирования (кометилирования) микроРНК в таблицах 19, 21 и 22?
- 4) Вывод 4 строится на основе анализа 5-летней выживаемости больных РМЖ. Насколько корректно говорить об анализе 5-летней выживаемости, если среднее время наблюдения за больными РМЖ, включенными в исследование, составило 56 месяцев, а медиана - 37,6 месяца?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

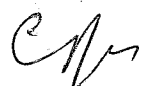
Диссертация Талипова Орифжона Абсаматиллаевича на тему «Роль метилирования генов микроРНК в прогнозе и лечении рака молочной железы», представляет собой законченное, самостоятельно выполненное научно-квалификационное исследование, позволяющее комплексно оценить клинические, патоморфологические, иммуногистохимические и генетические особенности различных подтипов РМЖ, что в дальнейшем может быть использовано для

неинвазивной и инвазивной диагностики, стратификации риска, индивидуализации лечения и оценки прогноза.


По совокупности представленных диссертантом положений и выводов данная работа может быть квалифицирована как значимое научное достижение в онкологии.

По актуальности, новизне и уровню выполненных исследований, важности полученных результатов и практической значимости диссертация Талипова О.А. 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 к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Заведующий лабораторией эпигенетики  
ФГБНУ «Медико-генетический  
научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,  
доктор биологических наук, доцент  
(03.02.07 - генетика)

 В.В. Стрельников.

*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*


 В.В. Стрельников.

*16.11.2020 г.*

Подпись д.б.н. В.В. Стрельников «ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь  
ФГБНУ «Медико-генетический  
научный центр имени академика Н.П. Бочкова»  
кандидат медицинских наук



 Е. С. Воронина

Адрес: 115522, Москва, ул. Москворецкая, дом 1  
Телефон: +74996128607  
mgnc@med-gen.ru