

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «РНЦРР»

Минздрава России

Д.м.н., профессор, академик РАН,



В.А. Солодкий

« 06 » 10 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно–практической значимости диссертационной работы Уткина Дмитрия Олеговича «Клиническое значение гиперметилированных генов микроРНК и растворимых форм рецептора и лиганда контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1 при раке яичников», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы выполненной работы

Рак яичников (РЯ) считают наиболее агрессивной опухолью женских репродуктивных органов, заболеваемость и смертность от которого неуклонно с каждым годом увеличивается практически во всех экономически развитых странах мира, в том числе и в России. Рак яичников характеризуется трудностями ранней диагностики и 70% случаев диагностируется на третьей стадии заболевания. В Российской Федерации в структуре онкологических заболеваний среди женского населения РЯ занимает 9 место, а по смертности 8.

В литературе данные по метилированию генов микроРНК и их роли в патогенезе и прогрессии рака яичников ограничены единичными экспериментальными исследованиями. Кроме того, представленные единичные научные работы, в которых исследовали клиническую значимость и связь ключевых точек иммунитета с гиперметилением генов микроРНК.

Известно, что молекулы микроРНК регулируют экспрессию как минимум половины транскриптома человека путем ингибирования трансляции и запуская процессы деградации мРНК, благодаря данным свойствам эти молекулы могут координировать как физиологические процессы, так и патологические, в том числе процессы канцерогенеза.

Настоящее исследование посвящено клинической роли метилирования опухоль-ассоциированных генов микроРНК в первичной опухоли и метастазах у больных раком яичников в различных стадиях опухолевого процесса. А также исследованию растворимых форм белка программируемой клеточной гибели 1 и его лиганда (sPD-1 и sPD-L1), которые обладают иммунодепрессивной активностью и являются потенциальными биомаркерами как для разработки иммуноонкологических препаратов, так и многообещающими диагностическими и прогностическими биомаркерами, сведения о которых в настоящее время в литературных источниках лимитированы.

С целью более углубленного понимания основ определенных этапов развития новообразований яичников в условиях свершившейся опухолевой трансформации клеток, важно изучение базовых биологических характеристик опухоли, а именно, конкретных молекул, связанных с механизмами регуляции скорости роста, пролиферативной активности, апоптоза, неоангиогенеза, а при РЯ – инвазивной способности и метастазирования. Все вышеуказанные биологические характеристики опухолевого процесса отражают не только «поведение» новообразования и его клинические проявления, но и связаны с ответом опухоли на терапию. Это определяет актуальность и научный потенциал, проводимой работы.

Диссертация Уткина Дмитрия Олеговича отражает современный взгляд на проблему диагностики и оценки прогноза больных раком яичников. Учитывая, все выше изложенное, актуальность и своевременность представленного исследования не вызывает сомнений.

Связь темы диссертации с планом основных научных работ

Диссертационная работа Уткина Дмитрия Олеговича выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. Тема диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия утверждена на заседании Ученого Совета НИИ Клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 6 от 28 апреля 2021 г.).

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна обусловлена оригинальными данными по исследованию растворимых форм контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1, уровней метилирования и экспрессии генов микроРНК полученными на репрезентативной группе пациентов. Автором впервые показано, что концентрации sPD-1 повышаются при наличии очагов канцероматоза по брюшине размером более 1 см. Уровень sPD-L1 в плазме крови отражал стадию заболевания и наличие асцита.

Впервые у больных РЯ выявлено повышение уровня метилирования 11 из 14 генов микроРНК в первичной опухоли, а также выявлена ассоциация

гиперметилирования генов *MIR-124a-2*, *MIR-125b-1*, *MIR-127* с прогрессированием рака яичников и повышением стадии заболевания. При многофакторном анализе, было получено, что стадия заболевания и уровни sPD-1 следует считать независимыми факторами прогноза при РЯ.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Многофакторный анализ показал, что стадия заболевания и уровни sPD-1 следует считать независимыми факторами прогноза при РЯ.

Впервые показано, что исходные уровни растворимых форм контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1 рецептор программируемой гибели клеток sPD-1 и его лиганд sPD-L1 в плазме крови больных РЯ связаны с основными клинико-морфологическими характеристиками новообразования, что позволяет использовать показатели указанных маркеров при обследовании этой категории пациенток с целью оценки прогноза заболевания. По результатам исследования уровней рецептора sPD-1 и его лиганда sPD-L1 в плазме крови можно предсказать с высокой долей вероятности длительность безрецидивной выживаемости у больных РЯ. Концентрации sPD-1 в плазме крови более 50 пг/мл, sPD-L1 более 22 пг/мл, а также повышенные уровни метилирования генов микроРНК *MIR-9-1*, *MIR-124a-2* в опухоли перед началом лечения, статистически значимо связаны с низкими показателями 3-летней безрецидивной выживаемости больных РЯ.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных исследовательских методик, адекватных поставленным задачам и построена с учетом принципов доказательной медицины. Основные положения диссертации базируются на достаточном экспериментальном материале, длительном периоде наблюдения за больными, углубленным анализом исходов лечения, применением современных методов

исследования и статистической обработки данных, что делают полученные результаты достоверными.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты и рекомендации внедрены в практическую деятельность работы Централизованного научно-клинического лабораторного отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Акт внедрения от 18.05.2023г.) и могут быть рекомендованы для внедрения в практику специализированных онкологических отделений.

Личный вклад

Автором самостоятельно проведен обзор отечественной и зарубежной литературы, касающийся определения уровней метилирования и экспрессии генов микроРНК в ткани первичной опухоли и перитонеальных метастазов, и их связи с клиническими факторами заболевания, а также биохимических маркеров (sPD-1, sPD-L1) у больных РЯ. Создана база данных и разработан дизайн исследования. Автор принимал участие в сборе биологического материала, практическом ведении и лечении больных, изучении отдаленных результатов лечения и безрецидивной выживаемости. Им произведена статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов, оформление диссертации.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертационная работа Уткина Дмитрий Олеговича представлена на 168 страницах машинописного текста, написана в традиционной форме, состоит из введения главы «Материалы и методы исследования», 3 глав собственных результатов исследования, заключения и обсуждения полученных результатов, практических рекомендаций, выводов и списка цитируемой литературы,

включающего 203 источника. Работа иллюстрирована 62 таблицами и 33 рисунками.

В разделе «Введение» автор аргументированно обосновывает актуальность работы, степень разработанности темы, корректно формулирует цель и задачи исследования. В главе «Обзор литературы» четко изложены современные сведения по направлению исследования, в полной мере отражающие состояние проблемы и целесообразность выполнения диссертационного исследования.

В главе «Материалы и методы» включены характеристики объекта исследования, полное и развернутое описание методов исследования и статистической обработки результатов.

Представленная в данном разделе информация, позволяет заключить, что автором использовались современные клинические и диагностические технологии.

В главах, описывающих результаты собственных исследований, полученные данные, излагаются подробно.

Так в третьей главе, содержание маркера sPD-1, sPD-L1 оценивается в плазме крови больных опухолями яичников разных групп и в контроле. Проводится анализ с данными анамнеза и основными клиническими характеристиками заболевания.

В главе 4 произведена оценка метилирования и экспрессии генов микроРНК у больных раком яичников, а также их связь с клиническими факторами заболевания, с sPD-1 и sPD-L1, прогрессией заболевания. Полученные результаты доказывают функциональную роль метилирования генов.

В 5 главе «Отдаленные результаты лечения больных злокачественными опухолями яичников», произведена оценка безрецидивной выживаемости с учетом уровней растворимых форм sPD-1 и sPD-L1 и метилирования генов микроРНК. Получены статистически значимые различия безрецидивной выживаемости у пациенток с определенными показателями sPD-1.

Заключение полностью отражает итоги полученных результатов. Выводы диссертационной работы сформулированы корректно, полностью соответствуют полученным результатам диссертационной работы.

По материалам диссертации опубликованы 13 печатных работ, в том числе 9 из них в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по дизайну и существу диссертационного исследования, в том числе по оформлению диссертационной работы и автореферата Уткина Дмитрия Олеговича, нет. В работе имеются единичные стилистические погрешности, которые не влияют на научную ценность проведенного исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований: п.2. Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.); п.3. Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики онкологических заболеваний.

Заключение

Диссертационная работа Уткина Дмитрия Олеговича на тему «Клиническое значение гиперметилированных генов микроРНК и растворимых форм рецептора и лиганда контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1 при раке яичников» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение

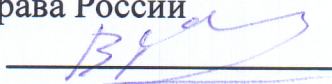
научной задачи по повышению эффективности диагностики и прогнозирования течения заболевания у больных раком яичников, имеющей важное значение для развития клинической онкологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная диссертационная работа соответствует требованиям пп. 9-14 «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 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв на диссертацию Уткина Дмитрия Олеговича заслушан, обсужден и одобрен на заседании научно-исследовательского отдела молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России № 9 от « 29 » сентября 2023 г.

Заведующий научно-исследовательским
отделом молекулярной биологии и
экспериментальной терапии опухолей
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России

д.м.н., профессор



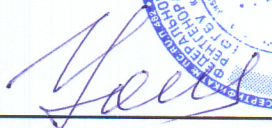
Боженко Владимир Константинович

« 29 » 09

2023г.

Подпись д.м.н., профессора Боженко В.К. «Заверяю»

Ученый секретарь
ФГБУ РНЦРР Минздрава России
д.м.н., профессор



Цаллагова Земфира Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Тел. +7 (495) 333-41-80. E-mail: mailbox@rncrr.ru