

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)**

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-

исследовательской работе

ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И. М. Сеченова Минздрава

России (Сеченовский Университет),

кандидат медицинских наук

доцент Бутнару Д.В.



15.01. 2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) о научно-практической значимости диссертации Филипповой Елены Александровны «Аномальная экспрессия и aberrантное метилирование генов и микроРНК, связанных с апоптозом, в патогенезе рака молочной железы и яичников», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология.

Актуальность темы исследования, ее связь с планами медицинских отраслей науки и народного хозяйства.

Во всем мире проблема заболеваемости и смертности, связанная с онкологическими заболеваниями, на протяжении последних 30 лет занимает лидирующие позиции. Ежегодно от рака умирают более 9.5 млн. человек в мире. В России в 2017 г. выявлено более 617 тысяч случаев злокачественных новообразований (в том числе 282 тыс. и 335 тыс. пациентов мужского и женского пола соответственно), в том числе выявлено более 70500 новых случаев рака молочной железы и 14500 новых случаев рака яичников. В отличие от рака молочной железы, выявляемого в основном на ранних стадиях развития опухоли, рак яичников представляет группу крайне агрессивных злокачественных опухолей, которые отличает высокая частота летальных исходов, из-за отсутствия симптоматики и выявления заболевания на поздних стадиях, осложнённых метастазированием и образованием асцита. В результате уровень 5-летней выживаемости больных раком яичников в среднем составляет 30%.

Понимание эпигенетических факторов и механизмов, вовлеченных в развитие онкологических заболеваний, а также их связи с клинико-патофизиологическими характеристиками опухолевых образцов больных может повысить эффективность диагностики и прогноза злокачественных опухолей, позволит более точно прогнозировать течение заболевания, от которого также зависит объем хирургического вмешательства и

последующей персонализированной терапии заболевания. Разработка методов ранней диагностики онкологических заболеваний является общей проблемой для опухолей различной локализации. Однако и до момента обнаружения и после того, как неоплазия уже обнаружена, лечащие врачи сталкиваются с необходимостью дополнительного молекулярно-генетического описания опухоли для более оптимального выбора дальнейшей тактики лечения.

Именно этой актуальной проблеме и посвящена настоящая диссертация. С этой точки зрения результаты исследования Филипповой Е.А. являются уникальными и ценными для поиска новых биомаркеров, которые могут быть использованы для ранней диагностики, для более точного прогнозирования течения заболевания и ответа на терапию.

Диссертационная работа Филипповой Е.А. выполнена в соответствии с тематикой и планом научной деятельности Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» и Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» Минздрава РФ. Эта диссертация выполнена при поддержке грантами Российского научного фонда №14-15-00654 (2014-2018) «МикроРНК и метилирование в механизмах онкогенеза: идентификация новых взаимодействующих микроРНК и целевых генов как инновационных лекарственных средств в таргетной терапии рака молочной железы и яичников».

Новизна исследования, полученных в нем результатов, выводов и рекомендации, сформулированные в диссертации.

В работе Филипповой Е.А. впервые показана роль аномального повышения метилирования промоторных областей в подавлении экспрессии группы белок-кодирующих генов, связанных с апоптозом, и генов микроРНК, предположительно участвующих в их регуляции, в опухолях молочной железы и яичников. Выявлена связь эпигенетических изменений с клинико-патофизиологическими и иммуногистохимическими характеристиками образцов опухолей пациенток (стадией онкологического процесса, степенью дифференцировки опухолевых клеток, размером опухоли, наличием или отсутствием метастазов в лимфатических узлах или отдаленных органах, показателями гормональной зависимости (Her2/neu и PR) и пролиферации раковых клеток (Ki67)).

На основе изменения степени метилирования белок-кодирующих генов и генов микроРНК в ДНК опухолей пациенток в сравнении с ДНК тканей доноров, Филипповой Е.А. определены новые, ранее неизвестные, наборы маркеров, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью и потенциально применимые для диагностики рака молочной железы и рака яичников и прогноза метастазирования рака яичников.

Филипповой Е.А. показаны обратные зависимости между аномальным уровнем экспрессии трех белоккодирующих генов, связанных с апоптозом, и трех микроРНК в опухолях молочной железы, что указывает на прямое или опосредованное патологическое взаимодействие данных микроРНК и мРНК между собой. Этот результат в дальнейшем может быть использован для разработки таргетной персонализированной терапии рака молочной железы.

Обоснованность использованных методов, а также полученных результатов и положений диссертации.

Полученный с применением современных методологий фактический материал отвечает поставленной цели и задачам исследования, подтверждает основные положения диссертации, выносимые на защиту.

В соответствии с поставленными в работе целью и задачами автором проведено сравнение изменения уровня метилирования и экспрессии белоккодирующих генов и генов микроРНК у больных раком молочной железы и раком яичников, разбитых на группы в соответствии с клинико-патофизиологическими и иммуногистохимическими характеристиками исследованных опухолей. Результаты собственного исследования сопоставлены с международными и отечественными данными по данной проблеме с целью разработки практических рекомендаций при создании новых диагностических и прогностических панелей маркеров.

Выбор автором темы работы, ее цели и задач, методов исследования, формулировка ее основных положений обоснованы результатами анализа современных данных отечественной и зарубежной литературы, степенью разработанности проблемы, достоинств и недостатков достижений клинических исследований по изучению факторов риска онкогенеза.

Выводы, теоретические положения и практические результаты диссертации Филипповой Е.А. базируются на достаточном объеме наблюдений (165 человек), выборе критериев включения и исключения из исследования.

Результаты работы доложены и обсуждены на российских и международных конференциях, съездах и форумах с участием представителей как экспериментальных лабораторий, так и практикующих врачей. Филиппова Е.А. является лауреатом II степени за победу в IV Международной научно-практической конференции «Фундаментальные научные исследования: теоретические и практические аспекты»; победителем конкурса 2018 года на право получения стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам (Конкурс СП-2018); руководителем гранта Российского Фонда Фундаментальных Исследований «мол_а» (Мой первый грант).

В работе использованы современные методы статистической обработки данных с использованием программ входящих в IBM SPSS Statistics 22, в том числе точный критерий Фишера, критерий Манна-Уитни для независимых выборок, а при сравнении 3-х независимых групп использовался критерий Краскала-Уоллиса. Уровень статистической значимости был на уровне ошибки 0.05. Для поиска новых диагностических и прогностических панелей маркеров автором был использован ROC-анализ, что аргументирует выводы и рекомендации диссертации. Сопоставление результатов исследования с таковыми других авторов дают основания считать, что полученные в работе данные являются новыми и достоверными. В диссертационном исследовании приведено большое количество таблиц и расчетных данных, что позволяет объективно оценивать результаты исследования.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.

Обнаружение аномальной экспрессии и aberrантного метилирования белок-кодирующих генов и регуляторных микроРНК в опухолях молочной железы и яичников и выявление связи молекулярных изменений с клиническими и патофизиологическими характеристиками образцов опухолей пациенток помимо важной фундаментальной составляющей имеют значение для практической медицины.

Полученные результаты открывают перспективы для разработки более эффективных методов диагностики и лечения рака молочной железы и рака яичников. Так, на основе данных по aberrантному метилированию генов микроРНК и белок-кодирующих генов подобраны новые комбинации маркеров для ранней диагностики рака яичников (*MIR-124-1*, *-129-2*, *-137*, *-148a*, *-193a*) и рака молочной железы (*MIR-125b-1*, *DAPK1*, *BIM*, *BAX*, *APAF1*). Кроме того, определен

набор маркеров для предсказания метастазирования у больных раком яичников (*MIR-137, -193a, -203a, -127, -125b-1, -129-2*).

Идентифицированные в опухолях молочной железы, патологически взаимодействующие пары миРНК – мРНК ген-мишень можно рассматривать как молекулярные маркеры для разработки индивидуальных подходов в лечении больных раком молочной железы. Гены миРНК *MIR-125b, -129-2, -137* и *-193a*, аномально высокое метилирование которых приводило к снижению уровня их экспрессии, – потенциальные мишени для заместительной терапии больных раком яичников в сочетании с общим лечением.

Полученные результаты и их внедрение будут способствовать индивидуализации планирования программ лечения больных раком молочной железы и раком яичников.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Фактические данные и теоретические положения, сформулированные в диссертации, могут использоваться как в работе научно-исследовательских коллективов, занимающихся проблемами этиологии и патогенеза онкологических заболеваний, так и в клиниках, участвующих непосредственно в лечении этих заболеваний.

Материалы диссертации могут быть включены в курс лекций медико-биологических факультетов университетов, медицинских ВУЗов, на курсах повышения квалификации медицинских работников.

Личный вклад автора диссертационного исследования

Автор самостоятельно сформулировал цель и задачи исследования. Филиппова Е.А. лично: участвовала в постановке и выполнении экспериментов, в сопоставлении полученных молекулярно-генетических результатов с патоморфологическими, гистологическими, иммуногистохимическими и клиническими характеристиками образцов опухолей пациенток, проводила биоинформатический анализ на основе доступных баз данных, проводила статистический анализ полученных результатов, участвовала в научной интерпретации результатов. Также автор участвовала в оформлении научных статей и заявок на патенты по теме диссертационной работы и делала устные и стендовые сообщения на конференциях.

Оценка структуры, языка и стиля диссертации

Диссертация построена по традиционному плану. Ее материалы изложены на 134 страницах машинописного текста. Работа включает введение, обзор литературы, описание материалов, методов и результатов исследования с их обсуждением, заключение, выводы и список цитируемой литературы, содержащий 222 источников (40 отечественных и 182 зарубежных). Рукопись содержит 15 таблиц и 36 рисунков.

Диссертация изложена хорошим научным языком, грамматически и стилистически правильно, представлена целостно и логично, имеет существенную научную новизну и практическую значимость.

Замечания

При анализе диссертации Филипповой Е.А. принципиальных замечаний не возникло. Автореферат соответствует содержанию диссертации, а тема исследования – специальности 14.03.03 – Патологическая физиология.

Заключение

Диссертационная работа Филипповой Елены Александровны по теме «Аномальная экспрессия и aberrантное метилирование генов и микроРНК, связанных с апоптозом, в патогенезе рака молочной железы и яичников» на соискание степени кандидата медицинских наук, представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, содержащую новое решение актуальной задачи современной патофизиологии: выявление и описание роли метилирования и микроРНК в процессах онкогенеза в тканях молочной железы и яичников.

Диссертация соответствует пункту 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 1168 от 01 октября 2018 г.), а ее автор, Филиппова Елена Александровна, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на научно-методической конференции сотрудников кафедры патофизиологии Института клинической медицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 09 от 10 января 2020 г.

Заведующий кафедрой патофизиологии

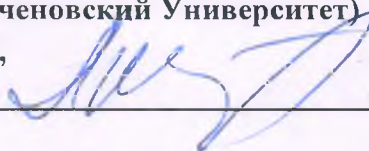
института клинической медицины

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)

д.м.н., член-корр. РАН,

профессор _____



Литвицкий Петр Францевич

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; телефон: 609-14-00,

сайт: <http://www.sechenov.ru>,

электронная почта: rektorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru

