

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «РНЦРР»

Минздрава России

Д.м.н., профессор, академик РАН,

  
В.А. Солодкий

« 26 » 10 2020 г.



## ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Талипова Орифжона Абсаматиллаевича на тему «Роль метилирования генов микроРНК в прогнозе и лечении рака молочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

### Актуальность темы

Актуальность диссертационной работы Талипова О.А. несомненна, так как изучение молекулярных особенностей механизма развития злокачественных опухолей и их ассоциация с клиническими проявлениями делает диагностику этих заболеваний более информативной, а также лежит в основе создания методов персонализированной терапии. Несмотря на определённые успехи в прогнозировании эффективности лечения и относительно благоприятный клинический прогноз рака молочной железы (РМЖ), проблема поиска значимых для лечения и контроля над течением заболевания молекулярно-генетических маркеров по-прежнему остаётся открытой и значимой для мировой клинической онкологии. Рак молочной железы (РМЖ) среди злокачественных

новообразований женских репродуктивных органов занимает ведущее место. На сегодняшний день значительный успех, достигнутый в области ранней диагностики злокачественных новообразований молочной железы, к сожалению, не изменяет лидирующего положения РМЖ среди первопричин онкологической смертности женщин. В связи с этим изучение клинико-морфологических, молекулярно-генетических, иммуногистохимических характеристик рака молочной железы, представленное в данной диссертационной работе, представляет собой большое клиническое и прогностическое значение.

### **Связь с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Талипова О.А. выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Работа согласуется с планом Стратегии научно-технического развития Российской Федерации в рамках перехода к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет применения рационального применения лекарственных препаратов, так как посвящена решению актуальной проблемы клинической онкологии - изучению клинико-морфологических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических характеристик рака молочной железы.

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

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 микроРНК (*miR-124a-1/3*, *miR-125b-1*, *miR-127*, *miR-137*, *miR-130b*) в опухолевых клетках рака молочной железы. Показано, что метилирование промоторных районов генов *miR-124a-2* и *miR-107* значимо 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. Также на уровне тенденции ( $0.05 < p < 0.1$ ) отмечена высокая частота метилирования генов *miR-127* в опухолях с низкой дифференцировкой. Метилирование *miR-124a-3* специфически ассоциирует 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*, *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*, *miR-375*) и клинико-патологическими признаками РМЖ можно использовать для неинвазивной диагностики, стратификации больных РМЖ, при оценке прогноза заболевания и разработке индивидуальной тактики лечения пациентов.

Подтверждены данные ранее проведенных исследований о том, что выживаемость больных РМЖ статистически значимо зависит от стадии и степени злокачественности опухоли, уровня экспрессии Ki-67 и Her2. Выявлена тенденция к статистической значимости влияния возраста больных на общую выживаемость. Показано, что у больных с уровнем экспрессии Ki-67 более 20% результаты лечения люминального РМЖ хуже за счет достоверно более высокой частоты отдаленного метастазирования (>3-5 раз) и смертности пациентов (>6 раз), а также статистически значимого снижения 5-летней выживаемости без признаков прогрессирования заболевания (77,9% против 81,8%) и общей выживаемости (78,6% против 90,9%).

### **Достоверность выводов и результатов исследования**

Достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений. В работе использовались современные молекулярно-генетические методы,

позволяющие получить новые данные, а также новейшее программное обеспечение. Кроме того, автором были использованы современные статистические методы для оценки достоверности результатов. Репрезентативная выборка, достаточный для анализа выживаемости период наблюдения за больными, детальный анализ исходов лечения наряду с применением адекватных методов статистической обработки данных свидетельствует о достоверности полученных результатов. Выводы диссертационной работы сформулированы четко и последовательно, отражают содержание исследования, соответствуют его цели и задачам.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Значимость диссертационной работы для науки и практики не вызывает сомнений. На материале ведущего онкологического учреждения России получены данные, которые показывают, что частота метилирования генов *miR-124a-1*, *miR-124a-3*, *miR-137*, *miR-127*, *miR-125b-1*, *miR-130b* при РМЖ составила 75.7%, 38,6%, 37,1%, 30.0%, 48.6% и 37,1% соответственно и во всех случаях была достоверно выше, чем в образцах гистологически нормальной ткани ( $p < 0,01$ ). Выявлены значимые корреляции частоты метилирования генов *miR-127*, *miR-137*, *miR-124a-2*, *miR-125b-1* и *miR-107* с клинико-морфологическими параметрами РМЖ. Впервые показана связь метилирования промоторного района *miR-375* с люминальным В фенотипом. Для *miR-127*, *miR-137*, *miR-125b-1* установлена ассоциация метилирования с параметрами прогрессирования РМЖ. Данные о повышенной частоте метилирования большинства из 10 изученных генов микроРНК, их связь с клиническими характеристиками опухоли, полученные в этой работе, указывают на онкосупрессорную функцию этих микроРНК при РМЖ, что может быть использовано для разработки методов ранней диагностики. Анализ кометилирования генов микроРНК установил пары микроРНК, которые могут служить маркером неблагоприятного прогноза РМЖ.

Полученные данные об эпигенетических нарушениях дополняют «молекулярный портрет» РМЖ и вносят вклад в понимание его патогенеза.

Выявленные особенности метилирования исследованных генов в дальнейшем могут быть использованы в разработке современных подходов к прогнозированию, профилактике и выбору тактики лечения РМЖ.

### **Рекомендации по использованию результатов работы**

Полученные автором результаты могут быть предложены как дополнительные маркеры для диагностики, дифференциальной диагностики и прогнозирования течения РМЖ и целесообразно активное внедрение в повседневную работу научно-исследовательских и лечебно-профилактических учреждений.

### **Заключение**

Диссертационная работа Талипова Орифжона Абсаматиллаевича на тему: «Роль метилирования генов микроРНК в прогнозе и лечении рака молочной железы» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая решает актуальную задачу современной онкологии, заключающейся в поиске значимых для лечения и контроля над течением заболевания биологических маркеров рака молочной железы с целью улучшения прогнозирования эффективности лечения и контроля над течением заболевания. Автореферат и опубликованные статьи полностью отражают основные положения диссертационной работы (в рецензируемых журналах рекомендованных ВАК при Минобрнауки России опубликовано 4 статей).

Диссертация Талипова О.А. полностью 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 в диссертациям на соискание

ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Диссертация обсуждена на научно-практической конференции отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы с койками хирургии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России (протокол № 9 от «26» 10 2020 г.)

Руководитель клиники комплексных методов диагностики и лечения заболеваний молочной железы ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России  
доктор медицинских наук (14.01.12 - Онкология),

*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*

Подпись д.м.н. О.С. Ходорович «ЗАВЕРЯЮ»:

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



О.С. Ходорович

З.С. Цаллагова

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

Тел: +7(495)333-91-20

E-mail: [mailbox@rncrr.rssi.ru](mailto:mailbox@rncrr.rssi.ru)

---