

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России

академик РАН, профессор

В.А.Солодкий

«26» сентября 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России)
о научно-практической значимости диссертационной работы Матвеева Алексея Всеволодовича на тему «Молекулярно-генетические маркеры метастазирования светлоклеточного почечно-клеточного рака», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («Медицинские науки»)

Актуальность диссертационной работы

Рак почки представляет важную медицинскую проблему в связи со значительным ростом заболеваемости. Наиболее распространенным и агрессивным среди гистологических типов рака этой локализации является светлоклеточный почечно-клеточный рак (скПКР). Почти у половины пациентов со скПКР развиваются метастазы. Даже после радикально выполненного хирургического лечения локализованного светлоклеточного рака почки метастазы возникают в 5–15% случаев в течение пяти лет наблюдения, что существенно влияет на выживаемость пациентов. Риск развития метастазов не всегда коррелирует с клиническими характеристиками опухоли. Информация о риске метастазирования нужна для определения необходимости проведения возможного адъювантного лечения, а также для планирования более, или менее интенсивного наблюдения в послеоперационном периоде. Механизмы метастазирования при почечно-клеточном раке до сих пор полностью не изучены. В настоящее время известны некоторые гены, ассоциированные с метастазированием скПКР, но возможность их использования в качестве маркеров не показана. Функции опухолевой супрессии и анти-метастатические функции были продемонстрированы также для некоторых микроРНК. Активация данных генов осуществляется при участии транскрипционного фактора HIF1A, накопление которого наблюдается при

мутации VHL или гипоксии и, следовательно, являются одним из начальных звеньев развития опухоли.

Перспективным является изучение экспрессии и функциональных качеств микроРНК с одновременным изучением экспрессии белок кодирующих генов.

Идентификация маркеров метастазирования может позволить индивидуализировать подходы к послеоперационному лечению, а также способствовать пониманию молекулярных путей для целевых терапевтических воздействий.

Диссертация Матвеева Алексея Всеволодовича отражает современный взгляд на проблему индивидуализации подхода к лечению больных распространенным светлоклеточным почечно-клеточным раком и основана на анализе крупнейшего в мире опыта.

В связи с вышеизложенным, исследование, целью которого явилось создание молекулярно-генетической панели для прогнозирования метастазирования светлоклеточного рака почки, крайне актуально, так как позволяет с высокой вероятностью предсказать метастатический потенциал опухоли и применить индивидуальный подход в выборе лечебной тактики для данной группы пациентов.

Связь с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Матвеева Алексея Всеволодовича 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 Научно-исследовательского Института клинической онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации 31.12.2019г., о чем свидетельствует выписка из приказа № 5930/ОП-32.

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

Впервые на репрезентативной выборке больных скПЖР изучены результаты одновременного анализа экспрессии белок кодирующих генов и метилирования генов микроРНК, на основании чего сформирована панель для прогнозирования метастазирования в условиях отделения онкоурологии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Показано преимущество использования комбинированных панелей в точности предсказания метастазирования, что подтверждается высокими показателями чувствительности и специфичности.

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 клиническом материале, углубленном анализе исходов лечения, применении современных методов исследования и статистической обработки данных, что делают полученные результаты достоверными и научно обоснованными.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертационная работа Матвеева Алексея Всеволодовича представлена на 103 страницах машинописного текста, написана в традиционной форме, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы из 211 наименований отечественных и зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 9 таблицами и 6 рисунками. Является завершенной и логичной.

В главе «Литературный обзор» автор подробно анализирует современное состояние проблемы разработки прогностических методов на основе исследования молекулярно-генетических маркеров и обосновывает выбор мишеней для настоящей работы, что позволяет логично сформулировать цель и задачи работы.

В Главе «Материалы и методы» подробно разбирается комплекс использованных методических подходов для исследования метилирования промоторов генов и их уровня экспрессии.

В Главе «Результаты и обсуждение» приводятся результаты анализа уровня экспрессии белок-кодирующих генов и уровня метилирования генов микро РНК и их связь с развитием метастазирования. Автор провел подробный анализ прогностической значимости исследованных маркеров. Полученные результаты позволили разработать модель оценки риска метастазирования с высокой диагностической эффективностью – более 90%.

В разделе «Обсуждение» приводит подробный анализ полученных результатов и их сопоставление с результатами международных исследований.

Полученные Выводы и Практические рекомендации полностью соответствуют полученным результатам.

Замечаний принципиального характера к диссертации нет.

По материалам диссертации опубликовано 2 печатные работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Автореферат отражает содержание диссертации.

Рекомендации по использованию полученных результатов

Полученные автором результаты рекомендуется использовать в работе онко-урологических отделений, а также является основанием для расширенных исследований в области предиктивных онко-маркеров.

Заключение

Диссертационная работа Матвеева Алексея Всеволодовича на тему «Молекулярно-генетические маркеры метастазирования светлоклеточного почечно-клеточного рака», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи современной онкоурологии – прогнозирование метастазирования опухоли скПКР.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Матвеева Алексея Всеволодовича полностью соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в ред. постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 26.09.2022 № 1690), 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 Матвеева Алексея Всеволодовича на тему «Молекулярно-генетические маркеры метастазирования светлоклеточного почечно-клеточного рака», обсужден и одобрен в научно-исследовательском отделе молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, протокол заседания от 19 сентября 2024 г. № 4

Заведующий научно-исследовательским отделом
молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
д.м.н., профессор

Боженко Владимир Константинович

«20» сентября 2024 г.



Подпись проф. В.К. Боженко «заверяю»:
Ученый секретарь
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
д.м.н., профессор



Цагаллова Земфира Сергеевна

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, 117997, г. Москва, Профсоюзная, д.86.
Телефон: +7(499)120-11-14
E-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru
www.rncrr.ru