**Тюрин Владислав Ильич**

**дата защиты 16.11. 2021г.**

Тема диссертации: «**Изучение предиктивных молекулярно-генетических маркеров эффективности терапии рака легкого**» по специальностям: 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, 1.5.4. - биохимия, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

При проведении тайного электронного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек - 20 по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, 3 по специальности 1.5.4. - биохимия, участвовавших в заседании из 31 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 23, против - нет, недействительных бюллетеней – нет.





ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.033.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК ТЮРИНУ ВЛАДИСЛАВУ ИЛЬИЧУ

аттестационное дело №\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 16.11.2021 №25

О присуждении Тюрину Владиславу Ильичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Изучение предиктивных молекулярно-генетических маркеров эффективности терапии рака лëгкого» по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.4. Биохимия принята к защите 06.09.2021, протокол №18 диссертационным советом 21.1.033.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. Приказ №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Тюрин Владислав Ильич, дата рождения 30.10.1991, в 2015 году окончил Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Медицинская биофизика». В 2017 году окончил ординатуру по специальности «Лабораторная генетика» в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 2020 году окончил очную аспирантуру в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по специальности «Онкология».

С 2013 года Тюрин В.И. работает в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России в должности лаборанта-исследователя лаборатории молекулярной онкологии, с 2018 года также в должности врача-лабораторного генетика лаборатории молекулярно-генетической диагностики (до 02.11.2020 основная должность – лаборант-исследователь, с 02.11.2020 основная должность – врач-лабораторный генетик).

Справки № 524 и №525 о сдаче кандидатских экзаменов выданы 22.05.2020 в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Диссертация выполнена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России на базе научной лаборатории молекулярной онкологии.

Научный руководитель:

- член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Имянитов Евгений Наумович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, руководитель научного отдела биологии опухолевого роста.

Официальные оппоненты:

- Орлова Рашида Вахидовна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», заведующий кафедрой онкологии медицинского факультета;

- Байков Вадим Валентинович, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры патологической анатомии.

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург), в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук Молчановым Олегом Евгеньевичем, руководителем отдела фундаментальных исследований и доктором биологический наук Евтушенко Владимиром Ивановичем, руководителем лаборатории генной инженерии, указала, что диссертационная работа Тюрина Владислав Ильича является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, направленных на оптимизацию молекулярно-генетического тестирования пациентов с немелкоклеточным раком легкого с целью улучшения алгоритма отбора на терапию ингибиторами тирозинкиназ. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями от 26.05.2021, №751), утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Тюрин Владислав Ильич, заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.4. Биохимия.

Соискатель имеет 30 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 10 работ, из них в рецензируемых научных изданиях – 10, из них в зарубежных изданиях, индексируемых в Web of Science и Scopus – 8.

Основные работы:

1. Моисеенко Ф.В., Тюрин В.И., Левченко Н.Е., Левченко Е.В., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н., Митюшкина Н.В. Использование молекулярно-генетического теста на транслокацию ROS1 при раке легкого для выявления единичных опухолевых клеток (описание клинического случая) // Вопросы Онкологии. – 2018. – Т. 64. – № 3. – С. 331-334. Авторский вклад 90%. *В статье представлен случай применения молекулярно-генетического тестирования ROS1-транслокаций для контроля эффективности терапии рака легкого кризотинибом. Данный тест позволил выявить единичные остаточные опухолевые клетки, которые не детектировались при стандартном морфологическом анализе удаленной ткани.*
2. Orlov S.V., Iyevleva A.G., Filippova E.A., Lozhkina A.M., Odintsova S.V., Sokolova T.N., Mitushkina N.V., Tiurin V.I., Preobrazhenskaya E.V., Romanko A.A., Martianov A.S., Ivantsov A.O., Aleksakhina S.N., Togo A.V., Imyanitov E.N. Efficacy of lorlatinib in lung carcinomas carrying distinct ALK translocation variants: The results of a single-center study // Translational Oncology. – 2021. – Vol. 14. – № 8. – P. 101121. Авторский вклад 60%. *В публикации представлены результаты использования Лорлатиниба для лечения 35 пациентов с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого. Для 28 пациентов были известны варианты ALK-транслокации, что позволило оценить эффективность терапии Лорлатинибом в зависимости от варианта обнаруженной перестройки. Разница в отношении объективных ответов и выживаемости без прогрессирования между пациентами с вариантами EML4ex13/ALKex20 (V.1) и EML4ex6/ALKex20 V.3 оказалась статистически незначимой.*
3. Preobrazhenskaya E.V., Iyevleva A.G., Suleymanova A.M., Tiurin V.I., Mitiushkina N.V., Bizin I.V., Ivanstov A.O., Gorustovich O.A., Shelekhova K.V., Kachanov D.Y., Varfolomeeva S.R., Roschin V.Y., Kazakova A.N., Litvinov D.V., Shamanskaya T.V., Savelov N.A., Suspitsin E.N., Imyanitov E.N. Gene rearrangements in consecutive series of pediatric inflammatory myofibroblastic tumors // Pediatric Blood & Cancer.  – 2020. – Vol. 67. – № 5.  – P. e28220. Авторский вклад 75%. *В данной публикации показана эффективность использования разработанной методики детекции перестроек для выявления транслокаций генов ALK и ROS1 в другом типе опухолей – в детских воспалительных миофибробластических опухолях.*
4. Mitiushkina N.V., Kholmatov M.M., Venina A.R., Tiurin V.I., Yanus G.A., Sokolova T.N., Yatsuk O.S., Zaitseva O.A., Ivantsov A.O., Kuligina E.Sh., Togo A.V., Imyanitov E.N. PCR-based detection of EGFR, ALK, KRAS and BRAF mutations in Russian patients with lung adenocarcinoma: a single-center experience // Neoplasma.  – 2018.  – Vol. 65.  – № 6.  – P. 972-979. Авторский вклад 75%. *В статье представлены результаты ПЦР-тестирования мутаций в наиболее значимых драйверных генах (EGFR, ALK, KRAS и BRAF) у российских больных аденокарциномой легкого. Показаны молекулярно-эпидемиологические различия между курящими и некурящими пациентами, приведен спектр обнаруженных мутаций и продемонстрирован их реципрокный статус по отношению друг к другу.*
5. Mitiushkina N.V., Tiurin V.I., Iyevleva A.G., Kholmatov M.M., Filippova E.A., Moiseyenko F.V., Levchenko N.E., Sardaryan I.S., Odintsova S.V., Lozhkina A.M., Volkov N.M., Karaseva N.A., Moiseyenko V.M., Orlov S.V., Imyanitov E.N. Variability in lung cancer response to ALK inhibitors cannot be explained by the diversity of ALK fusion variants // Biochimie. – 2018. – Vol. 154. – P. 19-24. Авторский вклад 75%. *В исследовании ретроспективно анализировались 64 российских пациента с ALK-позитивным немелкоклеточный раком легкого, которые получали лечение кризотинибом (n = 23), церетинибом (n=39) или алектиниб (n = 2). Было показано, что разные варианты перестроек ALK показывают схожую эффективность терапии при использовании ингибиторов тирозинкиназ. Значимое различие было обнаружено в увеличении выживаемости без прогрессирования при использовании более нового препарата – церитиниба против родоначальника группы ALK-ингибиторов – кризотиниба (p = 0,022).*
6. Demidova I., Grinevich V., Avdalian A., Imyanitov E., Gikalo M., Savelov N., Novikova I., Samuilenkova O., Tiurin V., Ulianova E., Tsimafeyeu I., Tjulandin S. Detection of ALK rearrangements in 4002 Russian patients: The utility of different diagnostic approaches // Lung Cancer. – 2017. – Vol. 103. – P. 17-23. Авторский вклад 30%. *В данном исследовании были представлены результаты тестирования ALK- транслокаций у 4002 российских пациентов с немелоклеточным раком легкого. Патоморфологические образцы опухолей легкого тестировались посредством методик FISH (2334 образца) и ИГХ-скрининга. После дополнительного пересмотра вторым специалистом оставшиеся 4 дискордантных образца (FISH+/ИГХ- и FISH-/ИГХ+) были подвергнуты тестированию с помощью разработанной ПЦР-методики, что позволило подтвердить наличие перестройки гена ALK в 2 случаях и опровергнуть в 2 других.*
7. Iyevleva A.G., Raskin G.A., Tiurin V.I., Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Aleksakhina S.N., Garifullina A.R., Strelkova T.N., Merkulov V.O., Ivantsov A.O., Kuligina E.Sh., Pozharisski K.M., Togo A.V., Imyanitov E.N. Novel ALK fusion partners in lung cancer // Cancer Letters. – 2015. – Vol. 362. – № 1. – P. 116-121. Авторский вклад 90%. *В данной публикации представлено исследование, результатом которого стала идентификация 2 новых, ранее не описанных для рака легкого, вариантов ALK-транслокации: DCTN1ex26/ALKex20 и SQSTM1ex5/ALKex20.*

Материалов или отдельных результатов, используемых в диссертации без ссылок на авторов и (или) источников заимствования, нет. Недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отсутствуют.

На автореферат поступил 1 отзыв от:

* кандидата биологических наук Кузнецовой Дарьи Сергеевны, заведующей лабораторией молекулярных биотехнологий НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв положительный, не содержат замечаний.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются ведущими специалистами по теме представленной диссертации и дали свое согласие, а ведущей организации – тем, что она является ведущей научной организацией в области онкологии и биохимии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**- разработан и апробирован** комбинированный диагностический подход (на основе ПЦР), который позволяет не только выявлять известные химерные транскрипты, но и также идентифицировать новые варианты транслокаций;

**- впервые выявлены** 8 новых вариантов транслокаций, ранее неописанные в научной литературе;

**- оценена** встречаемость и спектр вариантов транслокаций генов рецепторных тирозинкиназ ALK, ROS1, RET на большой выборке российских больных раком легкого;

**- определены** клинические параметры (профиль) позитивных случаев с перестройками.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

**- создан** инструмент, позволяющий выявлять и идентифицировать новые варианты транслокаций генов рецепторных тирозинкиназ;

**- впервые выявлены** 8 новых вариантов транслокаций, ранее неописанные в научной литературе.

Значение полученных результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- **продемонстрирована** необходимость повсеместного типирования отдельных вариантов ROS1-транслокации ввиду неэффективности оценки дисбаланса экспрессии 5’- и 3’-концевых фрагментов гена ROS1 в ткани легкого;

- **установлена** встречаемость и спектр транслокаций генов ALK, ROS1, RET в опухолях легких российских больных, что может быть в будущем использовано для разработки сторонних диагностических ПЦР-наборов, а также стать основой для планирования обеспечения молекулярной диагностики и лекарственными препаратами таких пациентов;

- **сформулирован** алгоритм предтерапевтического молекулярно-генетического тестирования пациентов с немелкоклеточным раком легкого, выявляющий большее число пациентов, которым целесообразно проведение таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ.

Результаты исследования внедрены (акт внедрения от 28.07.2021) и используются в исследовательской и практической деятельности в лаборатории молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Полученные результаты исследования могут быть также использованы в лекциях и практических занятиях по молекулярной диагностике соматических мутаций в опухолях легкого на кафедрах онкологии, биохимии и генетики медицинских ВУЗов.

Оценка достоверности результатов исследования базируется на анализе большой выборки образцов (1000 последовательных случай рака легкого), адекватном наборе оцениваемых показателей, использовании современных молекулярно-генетических методов и адекватной статистической обработке.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии на всех этапах проведения научно-исследовательской работы, а именно: выполнение анализа научной литературы (172 источника), разработка дизайна исследования, разработка и апробации дизайна ПЦР-тестов, выполнение практической части исследований (получение нуклеиновых кислот, генотипирование образцов), анализ и обобщение данных, статистическая обработка полученных результатов. На разных этапах работы полученные результаты подготавливались для публикации и представления на научно-практических мероприятиях различного уровня. Участие соискателя в сборе первичного материала (коллекции образцов) и его обработке – 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 90%. Все научные результаты, представленные в работе, соискателем получены лично.

На заседании 16.11.2021 диссертационный совет пришёл к выводу, что в диссертации решена важная научная задача, направленная на оптимизацию молекулярно-генетического тестирования для отбора российских больных раком легкого на терапию инигибиторами тирозинкиназ. Диссертационный совет принял решение присудить Тюрину Владислав Ильичу степень кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.4. Биохимия.

При проведении тайного электронного голосования диссертационный совет в количестве – 23 человек, из них докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия – 20, по специальности 1.5.4. Биохимия – 3, участвовавших в заседании, из 31 человека, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека по специальности 1.5.4. Биохимия, проголосовали: за – 23, против – нет, не проголосовали – нет.

Председатель диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор Беляев Алексей Михайлович

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук Филатова Лариса Валентиновна

16.11.2021