**Ибрагимова Марина Константиновна**

 **дата защиты 15.06.2021г.**

Тема диссертации: «Изменение генетического ландшафта опухоли молочной железы в процессе неоадъювантной химиотерапии: связь с метастазированием» по специальности 14.01.12 – онкология, представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек все по специальности 14.01.12 – онкология, участвовавших в заседании из 28 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против - нет, недействительных бюллетеней – нет.

 

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.052.01, 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 БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК ИБРАГИМОВОЙ МАРИНЫ КОНСТАНТИНОВНЫ

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

решение диссертационного совета от 15.06.2021 № 11

О присуждении Ибрагимовой Марине Константиновне, гражданину РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Изменение генетического ландшафта опухоли молочной железы в процессе неоадъювантной химиотерапии: связь с метастазированием» по специальности 14.01.12 – онкология (биологические науки) принята к защите 12.04.2021 протокол № 8 диссертационным советом Д 208.052.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. Приказ №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Ибрагимова Марина Константиновна, дата рождения 18.05.1989, в 2011 г окончила специалитет Биологического института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (НИ ТГУ), присвоена квалификация биолог по специальности «Биология». В 2019 году окончила аспирантуру по специальности 06.06.01 Биологические науки на базе Биологического института НИ ТГУ.

С 2010 года по настоящее время является младшим научным сотрудником в лаборатории онковирусологии Научно-исследовательского института онкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр российской академии наук». Справки № 41 от 12.02.2018г. и № 71 от 24.12.2020г. о сдаче кандидатских экзаменов выданы в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» и федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр российской академии наук».

Диссертация выполнена в лаборатории онковирусологии Научно-исследовательского института онкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр российской академии наук».

Научный руководитель:

– доктор биологических наук Литвяков Николай Васильевич, научно-исследовательский институт онкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр российской академии наук», заведующий лабораторией онковирусологии.

Официальные оппоненты:

– Рукша Татьяна Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой патологической физиологии им. проф. В.В. Иванова;

– Жуков Николай Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела междисциплинарной онкологии.

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном отзыве, подписанном кандидатом биологических наук Смирновой Ксенией Валерьевной, заведующей лабораторией вирусного канцерогенеза НИИ канцерогенеза, указала, что диссертационная работа Ибрагимовой Марины Константиновны является законченным самостоятельным научным квалифицированным исследованием, в результате которого решена актуальная проблема современной онкологии – изучено изменение CNA-генетического ландшафта опухоли молочной железы в процессе неоадъювантной химиотерапии и выявлен новый ключевой процесс метастатического каскада, который обусловлен амплификациями генов стволовости. По методическому уровню, актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа М.К. Ибрагимовой представляет значительный вклад в развитие молекулярной онкологии и соответствует лучшим мировым аналогам. Диссертационная работа М.К. Ибрагимовой соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г., № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология (биологические науки).

Соискатель имеет 230 научных опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 70 печатных работ, в том числе, 18 статей в рецензируемых журналах из списка ВАК. Из них 12 статей в зарубежной печати, в том числе 6 статей Q1 и 4 статьи Q2. Получено 2 патента: RU № 2682879 «Способ прогнозирования безметастатической выживаемости у больных раком молочной железы на основе экспрессии генов сомато-стволового перехода в резидуальной опухоли после предоперационной терапии» от 22 марта 2019 г. (Бюл. № 9), RU №2594251 «Способ персонализированного назначения неоадъювантной химиотерапии больным люминальным В раком молочной железы» от 20 июля 2016 г (Бюл. № 22) и 8 баз данных об изменениях генетического ландшафта опухоли молочной железы при проведении неоадъювантной химиотерапии (RU 2020620652, RU 2020620411, RU 2019620995, RU 2019620731, RU 2019620470, RU 2015621620, RU 2020622457, RU 2018620706).

Основные работы из числа статей, опубликованных по теме диссертации:

1. Litviakov N.V., Cherdyntseva N.V., Tsyganov M.M., Slonimskaya Е.М., **Ibragimova M.K.,** et al. Deletions of multidrug resistance gene loci in breast cancer leads to the down-regulation of its expression and predict tumor response to neoadjuvant chemotherapy// Oncotarget. – 2016. – V. 7, No. 7. – P. 7829-7841. Авторский вклад 80%. *В работе представлены результаты комбинированного анализа делеций локусов генов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) в опухолевой ДНК, экспрессии генов МЛУ и клинического ответа на неоадъювантную химиотерапию у пациентов с РМЖ.*
2. **Ibragimova M.K.,** Tsyganov M.M., Litviakov N.V. Natural and chemotherapy-induced clonal evolution of tumors// Biochemistry (Moscow). – 2017. – Т. 82. № 4. – С. 413-425. Авторский вклад 90%. *В работе рассматриваются подходы к лечению опухолей на основе клональной эволюции, в частности, рассматривается презиционная терапия, прогнозирование вероятности стимуляции метастазирования у пациента под действием химиотерапии, представлены методы генетической оценки эффективности химиотерапии и клонально направленного лечения, а также подходы к манипулированию клональной эволюцией опухоли.*
3. Tsyganov M.M, Freidin M.B., **Ibragimova M.K.,** et al. Genetic variability in the regulation of the expression cluster of MDR genes in patients with breast cancer// Cancer Chemotherapy and Pharmacology. – 2017. – V. 80, N.2. – P. 251-260. Авторский вклад 80%. *В публикации представлены результаты исследования связи между полиморфизмами и паттернами экспрессии генов МЛУ в опухолях РМЖ.*
4. **Ibragimova M.K.,** Tsyganov M.M., Slonimskaya E.M., et al. Copy number aberrations landscape of a breast tumor, connection with the efficiency of neoadjuvant chemotherapy// AIP Conference Proceedings. – 2017. – V. 1882, N.020026, P. 1-5. Авторский вклад 90%. *В данной статье приведены результаты изучения CNA ландшафта опухоли молочной железы в зависимости от ответа на неоадъювантную химиотерапию.*
5. Litviakov N.V., **Ibragimova M.K.,** Tsyganov M.M., et al. Neoadjuvant chemotherapy induces the appearance of new copy number aberrations in a breast tumor and this associated with metastasis// Current Cancer Drug Targets. – 2020. – V. 20, I. 9. – P. 681-688. Авторский вклад 80%. *В статье показаны результаты изучения CNA ландшафта РМЖ до и после неоадъювантной химиотерапии и корреляция изменения в ландшафте опухоли с эффективностью химиотерапии и безметастатической выживаемостью.*
6. Litviakov N., **Ibragimova M.,** Tsyganov M., et al. Amplifications of stemness genes and the capacity of breast tumors for metastasis// Oncotarget. – 2020. – V. 11, No. 21. -– P. 1988-2001. Авторский вклад 80%. *В работе описан результат определения важности амплификации генов стволовости для метастазирования РМЖ, stem-like activity и дедифференцировки от не-ОСК к ОСК клеток молочной железы.*
7. Litviakov N.V., **Ibragimova M.K.,** Tsyganov M.M., et al. Association of the combination of stemness gene amplifications and copy number aberrations of WNT-signaling genes in breast tumors with metastasis// Siberian Journal of Oncology. – 2020. – V. 19(3). – P. 78-88. Авторский вклад 80%. *В работе приведены результаты изучения ассоциации наличия 2 и более амплификаций генов стволовости и CNA локусов генов WNT-сигнального пути в остаточной резидуальной опухоли молочной железы с гематогенным метастазированием и идентифицированы гены WNT- сигнального пути, ассоциированные с метастазированием.*
8. **Ибрагимова М.К.,** Цыганов М.М., Слонимская Е.М., Литвяков Н.В. Аберрации числа копий в геноме опухоли молочной железы люминального подтипа B// Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19(3). – С.22-28. Авторский вклад 90%. *В работе представлены результаты анализа аберраций числа копий в геноме опухоли молочной железы люминального подтипа B. Установлены локусы с наибольшей частотой амплификаций и делеций для рака молочной железы люминального подтипа В. Идентифицированы потенциальные предиктивные маркеры для данного молекулярного подтипа.*
9. Litviakov N.V., Bychkov V.A., Stakheeva M.N., **Ibragimova M.K.,** et al. Breast tumour cell subpopulations with expression of the MYC and OCT4 proteins// Journal of Molecular Histology. – 2020. – V. 51. – P. 717-728. Авторский вклад 80%. *В статье представлены результаты изучения, в каких субпопуляциях опухолевых клеток молочной железы экспрессируются MYC и OCT4, и оценке взаимосвязи с метастазированием и ответом на НХТ.*
10. **Ibragimova M.K.,** Tsyganov M.M., Pevzner A.M., et al. Transcriptome of breast tumors with different amplification status of the long arm of chromosome 8// Anticancer research. – 2021. – 41(1), P.187-195. Авторский вклад 90%. *В работе представлены результаты исследования изменений транскриптома опухоли молочной железы и статуса амплификации длинного плеча хромосомы 8 (с локусом 8q24) в процессе предоперационной химиотерапии.*

На автореферат поступило 3 отзыва от:

– доктора биологических наук, профессора Брага Элеоноры Александровны, заведующей лабораторией патогеномики и транскриптомики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (ФГБНУ НИИОПП);

– кандидата биологических наук, доцента Тамкович Светланы Николаевны, старшего научного сотрудника лаборатории молекулярной медицины федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН);

– доктора медицинских наук Цуканова Алексея Сергеевича, заведующего отделом лабораторной генетики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский Центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» (НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Все отзывы положительные, 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.

Диссертационный совет отмечает, что выполненные соискателем научные исследования в совокупности можно квалифицировать как решение важной научной задачи, касающейся исследования механизмов связи изменений CNA-генетического ландшафта опухоли молочной железы при проведении неоадъювантной химиотерапии и последующим метастазированием.

Научно-практическая значимость исследования обоснована тем, что:

– **выявлены** изменения CNA-генетического ландшафта опухоли молочной железы при проведении неоадъювантной химиотерапии;

– **показано**, что амплификации хромосомных регионов, которые возникают под действием неоадъювантной химиотерапии (3q(26.33; 34), 5p(15.33; 13.1), 6p(24.3; 22.3; 21.33; 21.32), 7q(11.23; 21.13; 31.2; 32.1), 8q(11.21; 24), 9p(21.2), 9q(34.3; 21.13; 31.2, 22.33), 10p(15.2; 13; 12.2; 11.22), 10q22.1, 12р(13.31) 13q(34; 32.3; 22.1; 13.3; 12.2), 16p(11.2; 13.3), 18q(21.1; 21.2) 19p(13.3; 13.2; 13.12), ассоциированы с метастазированием;

– **установлено**, что во всех этих хромосомных регионах, локализованы гены стволовости;

– **показано**, что при 2-х и более амплификациях разных хромосом в остаточной резидуальной опухоли резко увеличивается частота метастазирования, а элиминация при проведении неоадъювантной химиотерапии имеющихся амплификаций приводила к 100% выживаемости;

– **доказано**, что дедифференцировка или стволовая пластичность опухолевых клеток происходит только, если в них есть 2-е и более амплификации генов стволовости (прямой эксперимент с индукцией стволовой пластичности на первичных культурах опухолевых клеток);

– **сформулирована** гипотеза и получены ее доказательства о способности опухоли к метастазированию: приобретение способности к метастазированию происходит при эктопической экспрессии генов стволовости (*MYC, SOX2, KLF4, OCT4, NODAL, NOTCH1, NANOG* и др.) за счет амплификаций их локусов в разных хромосомах опухолевых клеток.

Результаты диссертационного исследования расширяют представления о механизмах связи изменений CNA-генетического ландшафта опухоли молочной железы при проведении неоадъювантной химиотерапии и последующим метастазированием. Полученные приоритетные данные о феномене стволовой пластичности опухолевых клеток, его клиническом значении для метастазирования и механизмах его осуществления, дает возможность приступить к изучению эффективности ингибирования эктопической экспрессии генов стволовости для подавления способности опухолевых клеток к стволовой пластичности и метастазированию. Тем самым будет обоснован выбор генов стволовости в качестве мишеней для их ингибирования и предотвращения развития метастазирования. Амплификации генов стволовости показали высокую прогностическую значимость, как маркеров для оценки способности опухоли к метастазированию и могут быть использованы для определения целесообразности назначения неоадъювантной химиотерапии и оценки ее эффективности, что позволяет персонализировать назначение неоадъювантной химиотерапии больным раком молочной железы. Эти принципы назначения неоадъювантной химиотерапии могут быть экстраполированы на другие молекулярные подтипы рака молочной железы и другие локализации опухолей и могут стать новым направлением персонализированной терапии онкологических больных.

Результаты исследования могут быть использованы в учебном процессе и научной деятельности медицинских, биологических факультетов ВУЗов и исследовательских учреждений. Основные положения и результаты исследования внедрены в учебный план автономной магистерской программы «Трансляционные химические и биомедицинские технологии» Томского государственного университета по курсу «Молекулярная онкология».

Оценка достоверности результатов исследования базируется на анализе достаточного клинического и экспериментального материала исследования (в исследование включено 60 больных РМЖ люминального В HER2-негативного подтипа и 7 клеточных культур РМЖ, для проведения аналитической работы по данным проекта TCGA - 8356 больных с 17 солидными ЗНО), высоким методологическим и методическим уровнем с использованием современных информативных и полногеномных методов исследования: микроматричных, биоинформатических, молекулярно-генетических, экспериментальных моделей in vitro. Обоснованность полученных результатов подтверждается корректной статистической обработкой материала. Степень достоверности результатов проведенных исследований и выводов не вызывают сомнений и определяется как объемом обработанного материала, так и адекватным набором оцениваемых показателей, примененными статистическими критериями, которые соответствуют целям и задачам исследования.

Личный вклад соискателя состоит в изучении и анализе литературы по теме диссертационного исследования. Соискатель самостоятельно проводил комплекс исследований по изучению изменения генетического ландшафта опухоли молочной железы при проведении неоадъювантной химиотерапии, включающие: выделение ДНК и РНК, капиллярный электрофорез, количественную ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени, биоинформатическую обработку данных. Соискатель непосредственно участвовал в проведении микроматричного анализа на ДНК- и РНК- чипах и проведении эксперимента по индукции стволовой пластичности в популяции дифференцированных опухолевых клеток in vitro на базе Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН). Разработка дизайна исследования, определение методологии исследования, анализ, создание электронных баз данных, а также подготовка научных публикаций проводилась совместно с научным руководителем. Статистическая обработка материала, обобщение полученных данных и интерпретация результатов, оформление диссертации проводилась соискателем самостоятельно. Участие соискателя в сборе первичного материла и его обработке – 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%.

На заседании 15.06.2021 диссертационный совет принял решение присудить Ибрагимовой Марине Константиновне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология (биологические науки).

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве - 19 человек, из них докторов наук по специальности 14.01.12 – онкология – 19, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за –19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,

профессор Беляев Алексей Михайлович

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук Балдуева Ирина Александровна

15.06.2021