

## Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук

Любченко Людмилы Николаевны на диссертационную работу

Валовой Яны Валерьевны на тему:

**«Исследование молекулярно-генетических основ наследственного и спорадического рака яичников», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).**

### Актуальность темы выполненной работы

В настоящее время проблема рака яичников (РЯ) актуальна для многих стран мира. В экономически развитых странах Европы и Северной Америки заболеваемость РЯ занимает второе ранговое место среди злокачественных опухолей женских половых органов, а смертность - первое, превышая соответствующие показатели для рака шейки и тела матки, вместе взятые. По заболеваемости раком яичников Российская Федерация занимает лидирующие позиции (10,46 случаев на 100 000 женщин в год). В России злокачественные опухоли яичников ежегодно выявляются более чем у 13000 женщин, и около 7 000 женщин умирают от этого заболевания.

Проблема диагностики и лечения злокачественных новообразований яичников является одной из самых трудных и актуальных в онкогинекологии. У большинства больных злокачественными опухолями яичников заболевание выявляется на поздних стадиях, а результаты их лечения остаются неудовлетворительными. Это приводит к тому, что общая пятилетняя выживаемость больных раком яичников не превышает 35-40%.

Знания об этиологии и патогенезе РЯ постоянно расширяются и обновляются. Одним из значительных достижений в области изучения наследственных форм РЯ и рака молочной железы (РМЖ) явилось открытие генов *BRCA1* и *BRCA2*. На сегодняшний день эти знания уже нашли практическое применение в ранней диагностике данных заболеваний. За последнее десятилетие обнаружено множество онкогенов и генов-супрессоров, ассоциированных с наследственными формами РЯ, включая гены mismatch репарации (MMR), ген супрессора опухоли *TP53*, и несколько других генов, вовлеченных в процесс репарации двуниевых разрывов ДНК, такие как *CHEK2*, *RAD51*, *BRIP1* и *PALB2*. Однако значительная часть случаев заболевания имеет неуточненную этиологию. В этой связи поиск новых генетических детерминантов, связанных с развитием РЯ, является

актуальным для будущего развития молекулярных диагностических стратегий и целенаправленных терапевтических подходов.

#### **Обоснованность и достоверность результатов исследования**

Диссертация Вальной Я.В. выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных методов молекулярно-генетического анализа (выделение ДНК методом фенольно-хлороформной экстракции, ПЦР-анализ, массовое параллельное секвенирование (NGS), секвенирование по Сэнгеру, высокопроизводительное генотипирование по технологии Fluidigm, анализ кривых плавления с высокой разрешающей способностью HRM), биоинформатического анализа результатов NGS-секвенирования (Illumina Variant Interpreter, NextGene), программ для предсказания функциональной значимости генетических вариантов (SIFT, Polyphen, MutTaster, MutAssessor и тд) и программ статистической обработки данных.

Основные положения и выводы диссертации подтверждаются результатами анализа литературных данных, а также собственными эмпирическими данными, полученными соискателем на репрезентативной выборке, включающей 313 пациенток с РЯ и 317 женщин контрольной группы различной этнической принадлежности.

По результатам диссертации опубликовано 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, из которых 3 индексируются в международных базах данных Web of Science и Scopus. Результаты исследования доложены на многочисленных конференциях и конгрессах в виде устных и стендовых докладах.

#### **Научная новизна исследования и теоретическая значимость работы**

В рамках настоящего исследования проведено комплексное молекулярно-генетическое исследование РЯ и идентифицированы новые генетические варианты, которые могут иметь патогенетическое значение для развития болезни. В частности в результате проведенного таргетного NGS секвенирования пациенток с наследственными формами РЯ было выявлено 11 вероятно патогенных вариантов у 16/48 пациенток, 1 из которых ранее не описан в литературе (с.429G>A/NBN). Особый интерес представляет обнаружение у пациентки сочетанного носительства двух патогенных вариантов (с.1100delC/CHEK2 и с.2199delG/BRCA1). Кроме того соискателем идентифицировано 13 вариантов неясной клинической значимости, 4 из которых являются неописанными (с.3968A>G/BRCA2, с.1486G>C/PALB2, с.515T>C/NBN, с.1967\_1969dupGTC/BARD1). Впервые была проведена оценка частоты встречаемости редких аллелей выявленных вариантов в группе больных раком яичников и здоровых женщин из Республики



Башкортостан. В результате проведенных ассоциативных исследований впервые установлена ассоциация полиморфных локусов rs13181/ERCC2 и rs861539/XRCC3 с повышенным риском развития эпителиального РЯ у женщин из Республики Башкортостан.

Результаты диссертационной работы Валовой Я.В. представляют научный интерес с точки зрения более детального понимания молекулярного патогенеза такого сложного и гетерогенного заболевания как РЯ.

### **Научно-практическая значимость работы**

Полученные данные в последующем могут послужить основой для разработки профилактических мероприятий у женщин с отягощенным анамнезом по РЯ и РМЖ. Результаты и выводы диссертации могут быть использованы в рамках образовательного процесса в учебных заведениях высшего профессионального образования медицинского профиля.

### **Структура работы**

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 260 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, библиографического списка и приложений. Работа иллюстрирована 36 рисунками и 41 таблицей. Библиографический указатель содержит 427 литературных источника.

В разделе Введение автором обозначена актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. В соответствии с поставленной целью автором четко сформулированы задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы подготовлен на основании анализа большого объема отечественных и зарубежных источников, наглядно иллюстрирован таблицами и рисунками, что позволяет читателю получить достаточно полное и детальное представление о современном состоянии изучаемой проблемы. Глава состоит из нескольких разделов, в которых диссертантом представлены актуальные литературные данные по эпидемиологии, этиологии, молекулярным аспектам патогенеза РЯ. В целом, содержание главы изложено последовательно, ясно и логически подводит к собственному исследованию автора.

Вторая глава посвящена материалам и методам, использованным при выполнении диссертационной работы. В разделе материал исследования автором подробно охарактеризована выборка пациенток с установленным диагнозом «рак яичников» и женщин без онкологических заболеваний,

которые составили контрольную группу. Автором использован широкий спектр современных методов молекулярно-генетического анализа, биоинформатической и статистической обработки данных. Обращает на себя внимание раздел, в котором описано построение предсказательных моделей риска развития заболевания с помощью алгоритмов машинного обучения. В конце главы представлен дизайн исследования, в котором отражены основные направления работы.

Результаты собственных исследований соискателя и их обсуждение представлены в главе 3. Глава разделена на несколько подглав, в которых подробно изложены результаты по каждому направлению исследования. На первом этапе автором проведен поиск патогенных вариантов в генах-кандидатах РЯ у пациенток с наследственными формами исследуемого заболевания методом NGS-секвенирования с использованием таргетной панели. В результате спектр выявленных изменений составил 11 патогенных/вероятно патогенных вариантов в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *MSH6*, *NBN*, *MUTYH* и 13 вариантов неясной клинической значимости в генах *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, *NBN*, *MRE11*, *MUTYH*, *CHEK2*, *BARD1*. В большинстве случаев молекулярный дефект был локализован в гене *BRCA1*. В гене *NBN* обнаружен ранее не описанный нонсенс вариант с.429G>A. Следующий этап работы включал в себя скрининг выявленных изменений на расширенной выборке больных РЯ и контроля из Республики Башкортостан, в результате которого была установлена низкая частота их встречаемости в исследуемых группах. В заключении данного направления исследования автор приводит результаты анализа показателей выживаемости и клинкоморфологических особенностей течения заболевания у пациенток с выявленными патогенными вариантами и без них. Еще одним направлением представленной работы был анализ встречаемости частот редких аллелей 10 генетических вариантов потенциальных генов-кандидатов РЯ, отобранных по результатам международных исследований, среди больных РЯ и здоровых женщин русской этнической принадлежности. Также в работе проведена оценка ассоциации 5 полиморфных локусов генов, участвующих в репарации ДНК (*ERCC2*, *ERCC3*, *XRCC2*, *XRCC3*) с риском развития эпителиального РЯ у женщин из РБ, в результате которого были выявлены маркеры повышенного риска заболевания у лиц русской и татарской этнической принадлежности. В последнем разделе автором приводятся 2 предсказательные модели, построенные на основе изученных полиморфных локусов с помощью алгоритмов машинного обучения.

В «Заключении» автор в краткой форме подводит итог проделанной работы, четко и лаконично резюмирует ключевые положения

диссертационного исследования. Выводы четко отражают результаты исследования, научно обоснованы и полностью соответствуют поставленным задачам.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертационной работы. Автореферат оформлен в соответствии с п.25 положения о присуждении ученых степеней.

В целом работа изложена ясно, лаконично, читается с интересом. По структуре диссертации принципиальных замечаний нет.

#### **Общие вопросы и замечания о работе**

Высказанные замечания в целом не противоречат положительной оценке работы и не снижают ее научно-практической ценности.

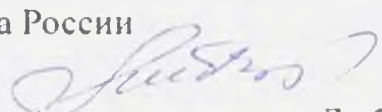
#### **Заключение**

Диссертационная работа Валовой Яны Валерьевны «Исследование молекулярно-генетических основ наследственного и спорадического рака яичников», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 Генетика (биологические науки), является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи и ценные научно-практические сведения, имеющие важное значение для медицинской генетики и онкогенетики.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9-11, 13,14, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09. 2013 г., предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор Валова Яна Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

#### **Официальный оппонент:**

Заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России  
доктор медицинских наук,  
(03.02.07– Генетика, 14.01.12– Онкология)



Любченко Л.Н.

Подпись д.м.н. Любченко Л.Н. «заверяю»:

25 августа 2023г.

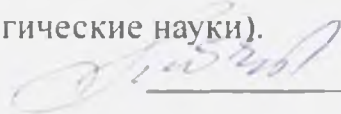
Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России



Жарова Е.П.

25 августа 2023г.

Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных при работе диссертационного совета 24.1.218.01 по диссертационной работе Валовой Яны Валерьевны «Исследование молекулярно-генетических основ наследственного и спорадического рака яичников», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – Генетика (биологические науки).



Любченко Людмила Николаевна

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023г.

Адрес места работы: 125284, Москва, 2-ой Боткинский проезд, д.3  
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр Радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Должность: заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий

Телефон: 8 495-150-1122

E-mail оппонента: [clingen@mail.ru](mailto:clingen@mail.ru)