

Заключение экспертной комиссии диссертационного совета 24.1.218.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

от 26.06.2023 года (двадцать шестого июня две тысячи двадцать третьего года)

(протокол № 15)

по принятию к защите диссертационной работы Валовой Яны Валерьевны «Исследование молекулярно-генетических основ наследственного и спорадического рака яичников», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Председатель комиссии: д-р биол. наук, проф. Хидиятова И.М.

Члены комиссии:

д-р биол. наук, доц. Карунас А.С.

д-р биол. наук, Бермишева М.А.

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 рассмотрела документы диссертационной работы о принятии к защите диссертации младшего научного сотрудника лаборатории популяционной и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимского университета науки и технологий» (ФГБОУ ВО УУНиТ) Валовой Яны Валерьевны «Исследование молекулярно-генетических основ наследственного и спорадического рака яичников» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Научный руководитель: Хуснутдинова Эльза Камилевна, д.б.н., проф., член-корр. РАО, заведующая кафедрой генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», а также директор Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

Комиссия пришла к следующему заключению:

1. Актуальность темы

На сегодняшний день рак яичников (РЯ) является одной из наиболее часто диагностируемых опухолей женской репродуктивной системы, по частоте встречаемости

уступая лишь раку эндометрия и раку шейки матки. В то же время именно рак яичников считается основной причиной летальности от рака среди женской части населения. Важнейшая роль в формировании данной онкопатологии отводится генетическим факторам. Наследственные формы РЯ составляют более одной пятой (около 23%) случаев злокачественных новообразований яичников. В последние десятилетия особенно активно ведется поиск молекулярно-генетические маркеров предрасположенности к развитию различных онкологических заболеваний. Идентификация таких маркеров позволит врачам выявлять заболевание на ранних стадиях, еще до его клинических проявлений, что обеспечит лучший ответ на противоопухолевую терапию и лучший прогноз выживаемости. В связи с необходимостью разработки персонализированных подходов лечения онкологических заболеваний, в частности рака яичников, все большую актуальность приобретает более глубокое понимание механизмов и наследственной основы канцерогенеза.

2. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Определение общего плана работы, формулировка цели и задач исследования проводились автором совместно с научным руководителем д.б.н., проф., Хуснутдиновой Э. К. Соискатель самостоятельно провел анализ зарубежной и отечественной литературы по теме диссертации, участвовал в подготовке публикаций и лично написал рукопись данной работы. Экспериментальная часть работы, включающая в себя формирование выборки, выделение ДНК, NGS-секвенирование, секвенирование по Сэнгеру, генотипирование образцов ДНК, а также биоинформатическая и статистическая обработка полученных данных выполнена автором самостоятельно.

3. Достоверность результатов проведенных исследований

Достоверность полученных результатов подтверждается репрезентативностью выборки, а также применением современных молекулярно-генетических, биоинформатических и статистических методов. Результаты исследования согласуются с данными, представленными в отечественной и зарубежной литературе.

4. Научная новизна и практическая значимость

В результате проведенного таргетного NGS-секвенирования 48 образцов ДНК больных с клиническими признаками наследственного рака яичников из Республики Башкортостан, у одной пациентки выявлена ранее не описанная нонсенс мутация в гене *NBN* (с.429G>A). Впервые у пациентки с клиническими признаками НРЯ обнаружено сочетанное носительство двух патогенных вариантов – с.2199delG/*BRCA1* и с.1100delC/*CHEK2*. В результате биоинформатического анализа данных таргетного секвенирования впервые у пациенток с клиническими признаками НРЯ были выявлены 4

варианта неясной клинической значимости – с.3968A>G/*BRCA2*, с.1486G>C/*PALB2*, с.515T>C/*NBN*, с.1967_1969dupGTC/*BARD1*.

Впервые проведена оценка частоты гетерозиготного носительства редких аллелей вероятно патогенных вариантов с.3143delG/*BRCA1*, с.3700_3704delGTAAA/*BRCA1*, с.2199delG/*BRCA1*, с.3751dupA/*BRCA2*, с.1187G>A/*MUTYH*, с.429G>A/*NBN*, а также вариантов неясной клинической значимости с.5624A>C/*BRCA2*, с.3968A>G/*BRCA2*, с.1492G>A/*MRE11*, с.1480G>A/*MRE11*, с.985G>A/*MUTYH*, с.2149C>T/*ATM*, с.315G>C/*PALB2*, с.1912T>C/*NBN* и с.1967_1969dupGTC/*BARD1* среди больных РЯ и здоровых доноров из Республики Башкортостан. Установлено, что описываемые варианты с низкой частотой встречались у больных РЯ и женщин из контрольной группы, проживающих в Республике Башкортостан.

Впервые проведен анализ встречаемости частот редких аллелей 10 генетических вариантов потенциальных генов-кандидатов РЯ rs117230607/*ATP23*, rs144292904/*ADPRH*, rs147006695/*PON3*, rs17850034/*USP45*, rs17879749/*MMP1*, rs36007488/*TBRG4*, rs61757718/*PIK3C2G*, rs73052628/*NRIP2*, rs763243801/*RGS20*, rs201755391/*PARP14* среди больных РЯ и здоровых женщин русской этнической принадлежности из Республики Башкортостан. Установлено, что носительство редкого аллеля полиморфного варианта rs17879749 в гене *MMP1* было ассоциировано с пониженным риском развития спорадических форм РЯ (OR=0,19, p=0,035).

Впервые проведен ассоциативный анализ полиморфных вариантов rs13181, rs238406, rs4150407, rs861539 и rs3218536 генов системы репарации ДНК (*ERCC2*, *ERCC3*, *XRCC2*, *XRCC3*) с риском развития эпителиального РЯ у женщин из Республики Башкортостан. Установлено, что аллель rs13181*G гена *ERCC2* является генетическим маркером повышенного риска развития РЯ у русских, аллель rs861539*G гена *XRCC3* – маркером повышенного риска развития РЯ у татар. Выявлена ассоциация аллеля rs13181*G и генотипа rs13181*GG гена *ERCC2* с повышенным риском наследственных форм РЯ, РЯ в постменопаузе и с тяжелым течением заболевания.

Впервые построены предсказательные модели на основе выявленных молекулярно-генетических маркеров с использованием алгоритмов машинного обучения.

Результаты проведенной работы расширяют наши знания о патогенезе злокачественных опухолей яичников, а также могут быть использованы при разработке новых подходов к профилактике, ранней диагностике и персонализации лечения. Материалы исследования могут использоваться при подготовке курса лекций по

медицинской генетике и онкогенетике на биологических факультетах университетов, медицинских ВУЗов, на курсах повышения квалификации медицинских работников.

5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По теме исследования опубликовано 28 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 3 статьи из которых индексируются в международных базах данных.

Научные статьи:

1. Валова Я. В. Рак яичников в составе наследственных онкологических синдромов (обзор)/ Я. В. Валова, Э. Т. Мингажева, Д. С. Прокофьева, и др. //Научные результаты биомедицинских исследований. – 2021. – Т. 7. – №. 4. – С. 330-362 DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-2 (Scopus).
2. Валова Я. В. Роль полиморфных вариантов гена эксцизионной репарации *ERCC2* в патогенезе рака яичников у женщин разного этнического происхождения/ Я. В. Валова, Э. Т. Мингажева, Д.С. Прокофьева и др. //Гены и клетки. – 2022. – Т. 17. – №. 2. – С. 56-59 DOI: 10.23868/202209008 (Scopus)
3. Prokofyeva D. S. Targeted next-generation sequencing of 21 candidate genes in hereditary ovarian cancer patients from the Republic of Bashkortostan/ D. S. Prokofyeva, E. T. Mingazheva, Y. V. Valova, D. D. et al. //Journal of Ovarian Research. – 2023. – Т. 16. – №. 1. – С. 1-8 doi: 10.1186/s13048-023-01119-z (WoS, Scopus)
4. Богданова Н. В. Поиск ассоциаций вариантов с. 1492 G> A/*MRE11* и с. 1480G>A/*MRE11* с риском развития рака яичников у женщин из Республики Башкортостан/ Н. В. Богданова, Я. В. Валова, Д. С. Прокофьева и др. //Медицина труда и экология человека. – 2021. – №. 2 (26). – С. 93-100. DOI: 10.24411/2411 -3794-2021 -10208 (ВАК)

6. Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационная работа «Исследование молекулярно-генетических основ наследственного и sporadического рака яичников» соответствует формуле специальности 1.5.7. Генетика. В работе проведено исследование генетических основ риска развития sporadических и наследственных форм РЯ, выявлены новые патогенные/вероятно патогенные варианты в генах-кандидатах РЯ, обнаружены генетические маркеры риска развития заболевания у женщин различной этнической принадлежности из Республики Башкортостан.

7. Ценность научных работ соискателя.

Полученные автором данные расширяют знания о генетической предрасположенности к возникновению рака яичников, а также могут быть полезны для разработки новых

подходов ранней диагностики, прогнозирования тяжести течения патологии и персонализации лечения пациентов с онкологическими заболеваниями. Результаты исследования могут использоваться при чтении лекций по медицинской генетике и онкогенетике на биологических факультетах университетов, медицинских ВУЗов, а также на курсах повышения квалификации медицинских работников.

8. Научная зрелость соискателя

Валова Я.В. в ходе выполнения диссертационной работы проявила себя как высококвалифицированный специалист, способная самостоятельно ставить задачи исследования и эффективно их решать, владеющая обширными знаниями в области биологии и медицинской генетики, свободно ориентирующаяся в специализированной отечественной и зарубежной литературе. Валова Я.В. является зрелым, компетентным специалистом, владеющим необходимыми навыками практической и научной деятельности, по своей квалификации заслуживающим степени кандидата биологических наук.

9. Проверка диссертации на заимствованного материала без ссылки на авторов.

В тексте диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов, также отмечает полученные лично и (или) в соавторстве результаты, что соответствует п. 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. Итоговая оценка оригинальности по системе проверки использования заимствованного материала без ссылки на автора составила 97,4% (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертационная работа Валовой Яны Валерьевны «Исследование молекулярно-генетических основ наследственного и sporadicского рака яичников», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки) представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п.9-11,13,14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отмечено отсутствие в диссертации заимствованного материала без ссылок на авторов или источники заимствования. Диссертационная работа

Валовой Яны Валерьевны «Исследование молекулярно-генетических основ наследственного и sporadического рака яичников» может быть рекомендована к официальной защите на Диссертационном совете 24.1.218.01, по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Экспертная комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 единогласно решила:

Рекомендовать представляемую диссертацию Валовой Яны Валерьевны к официальной защите на Диссертационном совете 24.1.218.01 при Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Утвердить официальных оппонентов, обратив внимание на их научные публикации:

Глотова Андрея Сергеевича – доктора биологических наук, руководителя отдела геномной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», (199034, г. Санкт-Петербург, линия Менделеевская, д. 3), тел.: +7 (812) 328-23-61, e-mail: iagmail@ott.ru, сайт: <https://ott.ru/>, директор: д.м.н., проф., член корр. РАН Игорь Юрьевич Коган.

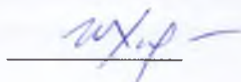
Любченко Людмилу Николаевну – доктора медицинских наук, заведующей отделом молекулярной генетики и клеточных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национального медицинского исследовательского центра Радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3), тел.: +7 (495) 150-11-22, e-mail: contact@nmicr.ru, сайт: <http://nmicr.ru>, генеральный директор: д.м.н., проф., академик РАН Каприн Андрей Дмитриевич.

Утвердить ведущую организацию, обратив внимание на то, что одно из основных направлений научно-исследовательской деятельности структурного подразделения, где будет проходить обсуждение, соответствует тематике диссертации соискателя:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова (ФГБНУ «МГНЦ»), (115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1), тел.: +7 (499) 612-86-07, e-mail: mgnc@med-gen.ru, сайт: <https://med-gen.ru/>, директор ФГБНУ «МГНЦ» д.м.н. Куцев Сергей Иванович.

Председатель экспертной комиссии Диссертационного совета 24.1.218.01 при Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук:

д.б.н., проф. Хидиятова И.М. (по специальности 1.5.7. Генетика)



Члены комиссии:

д.б.н., доц. Карунас А.С. (по специальности 1.5.7. Генетика)

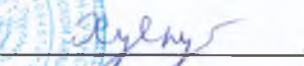


д.б.н., Бермишева М.А. (по специальности 1.5.7. Генетика)



Председатель диссертационного совета 24.1.218.01

д.б.н., проф. член корр. РАО Хуснутдинова Э. К.



Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.01

д.б.н., доцент Корытина Г. Ф.



Дата: 26.06.2023 (Двадцать шестое июня две тысячи двадцать третьего года)