

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора биологических наук

Глотова Андрея Сергеевича

На диссертационную работу Кагировой Эвелины Марсельевны на тему: «Молекулярно-генетическая характеристика рака молочной железы и рака яичников у женщин из Республики Башкортостан», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.7 Генетика (биологические науки).

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность диссертационного исследования, посвященного молекулярно-генетической характеристике рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ) у женщин Республики Башкортостан, определяется широкой распространенностью и значительной смертностью от этих заболеваний. Исследование молекулярного профиля опухолей играет ключевую роль в решении приоритетных задач здравоохранения, таких как ранняя диагностика, персонализированное лечение и профилактика онкопатологий. Особую значимость приобретает изучение агрессивных форм, включая трижды негативный РМЖ, характеризующийся неблагоприятным прогнозом, а также серозный РЯ, который часто выявляется на поздних стадиях. Данные исследования соответствуют государственной стратегии Российской Федерации по улучшению качества медицинской помощи и повышению продолжительности жизни.

Уникальной чертой работы является использование биологического материала из опухолевых блоков и образцов крови, что обеспечивает комплексный подход к изучению как соматических, так и герминальных мутаций. Применение современных технологий секвенирования и анализа данных позволило не только провести точное молекулярное профилирование

опухолей, но и выявить наследственные генетические факторы, что имеет большое значение для прогнозирования риска, профилактики и раннего выявления заболеваний у родственников пациентов.

Таким образом, диссертация Кагировой Э.М., посвященная изучению молекулярно-генетических основ РМЖ и РЯ, обладает высокой научной и практической значимостью, вносит вклад в совершенствование методов диагностики и терапии онкологических заболеваний.

Научная новизна исследования и теоретическая значимость работы

В рамках диссертационной работы Кагировой Э.М. проведена оценка спектра и частоты герминальных и соматических мутаций при раке молочной железы и яичников у женщин из Республики Башкортостан с учетом подтипов опухоли, наследственных факторов и структуры исследуемой выборки с помощью NGS-секвенирования с последующей биоинформатической обработкой данных. В результате исследования выявлен спектр и частоты вариантов изменения нуклеотидной последовательности в образцах опухолевой ткани женщин с трижды-негативным РМЖ, гормонозависимым РМЖ и серозным типом РЯ.

Выявлены редкие, ранее не описанные патогенные варианты в генах *BRCA1* (с.1430del, с.2496del, с.5159G>A, с.5566C>T, с.3743_3752del, с.9463_9464insG), *BRCA2* (с.3023_3026del, с.476-3_476-2del, с.476-2A>T, с.5874T>A), *CHEK2* (с.1137+1G>A, с.1497dup), *TP53* (с.322_326del, с.709delA, с.320dupA) и *FANCL* (с.712_714del) у пациентов с раком молочной железы и раком яичников.

Впервые обнаружены редкие синонимичные варианты с установленной клинической значимостью в генах *ATM* - с.3576G>A(p.Lys1192=) и *BRIP1* - с.507G>A (p.Gln169=) у женщин с ER+PR+HER2-раком молочной железы.

Впервые доказана этническая специфичность патогенного варианта *BRCA1**с.5161C>T (p.Gln1721Ter), который встречается преимущественно у

женщин с раком молочной железы татарского этнического происхождения в Республике Башкортостан.

Впервые в Республике Башкортостан в опухолевой ткани пациентов с ER+PR+HER2-PMЖ определен спектр и частоты выявленных вариантов в гене *PIK3CA*.

Впервые созданы базы данных по спектру и частотам патогенных вариантов с учетом популяционных особенностей региона и типа опухолей у пациентов с раком молочной железы (свидетельство о регистрации № 2024623071 от 12.07.2024 г.) и с раком яичников (свидетельство о регистрации № 2024624198 от 26.09.2024г.).

Полученные в рамках диссертационной работы данные представляют интерес для понимания молекулярно-генетических механизмов PMЖ и РЯ, а также для разработки новых методов диагностики и лечения с учетом генетических особенностей пациентов. Выявленные мутации, включая редкие и этнически специфичные варианты, могут быть использованы для создания более точных прогностических моделей и индивидуализированных терапевтических подходов, что способствует улучшению исходов лечения и профилактики этих заболеваний.

Научно-практическая значимость работы

Молекулярно-генетические исследования злокачественных новообразований имеют высокую научно-практическую значимость в сфере онкогенетики и позволяют более точно классифицировать различные подтипы рака молочной железы и яичников. Исследования генетических вариантов могут помочь выявить наличие наследственной предрасположенности к развитию рака молочной железы и яичников, что позволяет реализовать меры профилактики и скрининга в группах риска. Помимо этого, молекулярно-генетические исследования опухолевой ткани расширяют понимание биологии рака и помогают выявлять новые мишени для лекарственных препаратов, что способствует развитию новых методов лечения, направленных

на конкретные генетические варианты. Результаты этих исследований являются междисциплинарными и могут быть использованы при чтении лекций для студентов биологических факультетов, в медицинских вузах и при повышении квалификации медицинского персонала.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Диссертационная работа в соответствии с поставленными задачами проведена на большом объеме клинического материала пациентов (изучено 1611 образцов) и на высоком научно-методическом уровне с использованием современных методов молекулярно-генетического исследования (выделение ДНК, высокопроизводительная ПЦР в режиме реального времени, массовое параллельное секвенирование (NGS)); биоинформатических методов анализа, включая использование разных предсказательных программ для определения, аннотации и интерпретации вариантов (SIFT, PolyPhen-2, MutTaster, VarSome, CADD, The IARC TP53 Database и т.д.), баз данных геномного и таргетного секвенирования (1000 Genomes Project, gnomAD), база данных однонуклеотидных вариантов (dbSNP) и их клинической значимости (ClinVar), а также база данных структурных вариантов (dbVar).

Структура работы

Диссертационная работа представлена на 227 страницах машинописного текста, построена по традиционной схеме и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение и выводы, и список литературы, включающего 401 источник. Иллюстративный материал содержит 21 таблицу и 13 рисунков.

Во «**Введении**» автором убедительно обоснована актуальность исследуемой проблемы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Сформулированные автором задачи исследования адекватны и соответствуют поставленной цели.

В **«Обзоре литературы»** соискатель достаточно полно раскрывает вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза заболеваний, классификацию рака молочной железы и рака яичников. Описаны молекулярно-генетические технологии анализа, отмечены перспективы использования мультиомиксных подходов в диагностике, которые позволяют интегрировать данные геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики для более точной стратификации пациентов и разработки персонализированных методов лечения.

Глава **«Материалы и методы»** состоит из двух разделов, в которых подробно описаны объект исследования и используемые методы.

В главе **«Результаты и обсуждение»** автором проводится детальное описание полученных в ходе исследования результатов. Автор описывает молекулярный портрет опухолей (двух типов РМЖ и серозный РЯ), анализируя варианты с различным клиническим значением, которые могут влиять на развитие рака. Он также описывает спектр и частоты выявленных герминальных мутаций, которые могут быть унаследованы и способствуют повышенному риску возникновения опухолей. В своей работе автор проводит сравнение полученных данных с результатами других исследований, чтобы выявить сходства и различия, а также оценить значимость найденных мутаций в контексте диагностики и прогноза заболеваний.

В **«Заключении»** автор обобщает основные результаты проведенного исследования, ключевые положения диссертационной работы изложены в полном объеме. **«Выводы»** отражают результаты проделанной работы и соответствуют поставленным задачам.

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

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из них 2 статьи в изданиях,

индексируемые в международной базе Scopus, имеется два зарегистрированных базы данных.

Общие вопросы и замечания по работе

В целом по структуре и содержанию диссертационной работы принципиальных замечаний нет. Однако имеются некоторые вопросы и небольшие замечания:

Замечания:

- 1) Автору стоит пояснить Вывод 3 в отношении фразы: «38,56% женщин с мутациями в гене *PIK3CA* рекомендована оптимизация таргетной терапии». Что здесь имелось в виду?

Вопросы:

- 1) Важным разделом работы является клиническое описание пациентов с раком молочной железы с сочетанными вариантами соматических мутаций в изученных генах. Как наличие таких комбинаций согласуется с двуударной гипотезой возникновения РМЖ?
- 2) Какие из выявленных герминальных вариантов связаны с иными наследственными синдромами (кроме изученной патологии)?

Заключение

Диссертационная работа Кагировой Эвелины Марсельевны на тему: «Молекулярно-генетическая характеристика рака молочной железы и рака яичников у женщин из Республики Башкортостан», 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 Кагирова Эвелина Марсельевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 Генетика (биологические науки).

Официальный оппонент:

Заведующий отделом геномной медицины им. В.С. Баранова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», доктор биологических наук по специальности 03.02.07-Генетика

Глотов Андрей Сергеевич
«26 » декабря 2024г.

Подпись Глотова Андрея Сергеевича заверяю:

Врио Ученого секретаря Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»



к.м.н. Коптеева Екатерина Вадимовна

Согласен на сбор, обработку, хранения и передачу моих персональных данных при работе диссертационного совета 24.1.218.01 по диссертационной работе Кагировой Эвелины Марсельевны на тему: «Молекулярно-генетическая характеристика рака молочной железы и рака яичников у женщин из Республики Башкортостан», представленной на соискание ученой степени

кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 Генетика (биологические науки).



Глотов Андрей Сергеевич

«26» декабря 2024г.

Адрес места работы: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

Должность: заведующий отделом геномной медицины им. В.С. Баранова

Телефон: +7 (812) 325-32-20

E-mail оппонента: anglotov@mail.ru