

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора медицинских наук

Любченко Людмилы Николаевны

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

Онкологические заболевания являются одной из самых значимых медицинских и общественных проблем как в России, так и в большинстве стран мира. Несмотря на достижения медицины, многие виды опухолей продолжают выявляться на поздних стадиях, что существенно снижает шансы на успешное лечение. Ранняя диагностика, профилактика и создание систем скрининга являются приоритетными задачами для уменьшения смертности и повышения качества жизни пациентов.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологических заболеваний у женщин, на него приходится почти пятая часть всех случаев. Особенно интересен трижды негативный рак молочной железы, отличающийся агрессивным течением и сложностью лечения. Для борьбы с такими формами рака необходимы точные молекулярные исследования, которые помогают разработать персонализированные подходы к терапии.

Рак яичников (РЯ) также представляет серьезную угрозу, особенно в контексте позднего выявления. Более 90% случаев составляют эпителиальные опухоли, для лечения которых молекулярно-генетический анализ стал неотъемлемой частью. Герминальные мутации, например, *BRCA1/2*, *PALB2*, *CHEK2*, *RAD51C/D*, *ATM* и др. играют ключевую роль в прогнозировании и профилактике как для самих пациенток, так и для их родственников.

Современные технологии, такие как высокопроизводительное секвенирование (NGS), открывают новые возможности в онкологии. Они ускоряют процесс диагностики, уточняют молекулярный профиль опухолей и помогают назначать таргетные препараты, повышая шансы на выздоровление. Развитие таких подходов становится стратегически важным для повышения выживаемости пациентов с РМЖ и РЯ.

Научная новизна исследования и теоретическая значимость работы

В рамках настоящего исследования проведено комплексное молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК опухолевой ткани и цельной крови у пациенток с РМЖ и РЯ, в результате которого идентифицированы новые генетические варианты с разной клинической значимостью, имеющие важное значение для развития этих заболеваний и назначения таргетной терапии.

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-РМЖ 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.).

Результаты диссертационной работы Кагировой Э.М. представляют научный интерес с точки зрения более детального понимания молекулярного патогенеза таких сложных и гетерогенных заболеваний, как РМЖ и РЯ.

Научно-практическая значимость работы

Молекулярно-генетический анализ злокачественных новообразований представляет значительный научно-практический интерес в области онкогенетики. Изучение генетических вариаций позволяет выявить наследственную предрасположенность к развитию этих видов рака, что открывает возможности для разработки и реализации мер профилактики и программ скрининга в группах повышенного риска.

Кроме того, молекулярно-генетическое исследование опухолевых тканей углубляет понимание биологических механизмов канцерогенеза, что способствует идентификации новых молекулярных мишеней для терапевтического воздействия. Это, в свою очередь, стимулирует разработку инновационных методов лечения, направленных на специфические генетические аномалии.

Результаты подобных исследований обладают междисциплинарной значимостью и могут быть интегрированы в образовательный процесс, включая лекционные курсы для студентов биологических и медицинских специальностей, а также в программы повышения квалификации медицинских работников.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Диссертационная работа Кагировой Э.М. выполнена на высоком научно-методологическом уровне с применением современных технологий молекулярно-генетического анализа. В ходе исследования использовались передовые методики, такие как выделение ДНК, высокопроизводительная ПЦР в реальном времени, а также массовое параллельное секвенирование (NGS). Для обработки данных применялись биоинформатические подходы, включая использование предсказательных алгоритмов (SIFT, PolyPhen-2, MutTaster, VarSome, CADD, The IARC TP53 Database и др.) для выявления, аннотации и интерпретации генетических вариантов. Анализ осуществлялся с привлечением баз данных геномного и таргетного секвенирования (1000 Genomes Project, gnomAD), базы однонуклеотидных вариантов (dbSNP) и их клинической значимости (ClinVar), а также базы данных структурных изменений (dbVar).

Надежность и валидность полученных результатов подтверждаются значительным объемом исследуемой выборки, включающей 1275 образцов пациентов с диагнозом «рак молочной железы» и 337 образцов с диагнозом «рак яичников».

Результаты диссертации нашли отражение в 7 опубликованных научных работах, включая 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из которых 2 статьи опубликованы в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus. Кроме того, разработаны и зарегистрированы две базы данных.

Структура работы

Текст диссертации соответствует традиционной структуре и включает в себя введение, основную часть и заключение. Основная часть работы состоит из нескольких глав, включающих обзор литературы, где рассматривается актуальность проблемы, а также материалы и методы исследования,

полученные результаты и их последующее обсуждение. Список цитируемой литературы содержит 401 источник. Диссертация изложена на 227 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу и 13 рисунков.

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 РМЖ и РЯ. В целом, содержание главы изложено последовательно, ясно и логически подводит к собственному исследованию автора.

Вторая глава **«Материалы и методы»** посвящена описанию методологических подходов, использованных при выполнении диссертационной работы. Автор подробно охарактеризовал выборку пациенток с установленными диагнозами «рак молочной железы» и «рак яичников». Для достижения целей исследования применён широкий спектр современных методов молекулярно-генетического анализа и биоинформатической обработки данных. Завершает главу описание дизайна исследования, в котором отражены основные направления выполненной 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 проведена идентификация вариантов изменений нуклеотидной последовательности в опухолевой ткани женщин с трижды негативным и

гормонозависимым РМЖ. У 44,6% женщин с трижды негативным РМЖ выявлены патогенные и вероятно патогенные мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN* и *TP53*. Также выявлены уникальные мутации, наблюдающиеся в единичных случаях. При гормонозависимом раке молочной железы мутации обнаружены у 39,1% женщин, наиболее частыми оказались изменения в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2*. Сравнительный анализ мутационного профиля опухолей показал различия в частоте и типах мутаций между разными подтипами рака молочной железы, что открывает перспективы для персонализированного подхода к лечению. При исследовании герминальных мутаций у женщин с трижды негативным раком молочной железы мутации обнаружены у 17,4% пациенток, а при гормонозависимом – у 15,14%. Анализ крови и опухолевой ткани позволил подтвердить наследственное происхождение ряда частых мутаций. У женщин с серозным раком яичников герминальные мутации выявлены у 22,2% пациенток, а в опухолевой ткани патогенные варианты обнаружены у 50%. Скрининг мутаций в гене *PIK3CA* показал, что 38,56% женщин с гормонозависимым раком молочной железы соответствуют критериям для назначения таргетной терапии. Эти результаты подчёркивают важность генетического анализа для разработки персонализированных подходов в лечении онкологических заболеваний.

В «**Заключении**» автор обобщает основные результаты проведенного исследования, ключевые положения диссертационной работы изложены в полном объеме. «**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.

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.

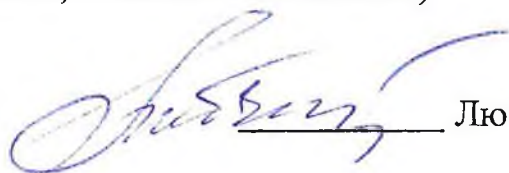
Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9-11, 13,14, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09. 2013 г., предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор Кагирова Эвелина Марсельевна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

Официальный оппонент:

Заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России

доктор медицинских наук,

(03.02.07 - Генетика, 14.01.12 – Онкология)



Любченко Людмила Николаевна

« 20 » декабря 2024г.

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

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России»

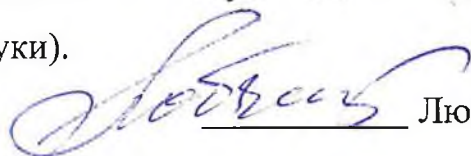


Жарова Е.П.

« 20 » декабря 2024г.

Согласна 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).



Любченко Людмила Николаевна

« 20 » декабря 2024г.

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

