

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Елены Михайловны Слонимской
на диссертацию Светланы Николаевны Алексахиной
«Характеристика СНЕК2-ассоциированных опухолей молочной железы»,
представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук
по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность темы

Наследственная предрасположенность является причиной возникновения до 10% опухолей молочной железы. Известно, что наследственная предрасположенность к раку молочной железы (РМЖ) обусловлена мутациями в генах системы репарации ДНК. Наиболее изучены BRCA-ассоциированные опухоли. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 обладают высокой пенетрантностью, однако опухоли, возникающие у BRCA-носителей, демонстрируют уникальную чувствительность к терапии препаратами платины и PARP-ингибиторами. Мутации другого гена наследственного РМЖ – СНЕК2 – обладают меньшей пенетрантностью, при этом СНЕК2-ассоциированные опухоли отличаются от BRCA1-ассоциированных новообразований по профилю экспрессии гормональных рецепторов и по чувствительности к химиотерапии. Для них характерны положительный ER-статус, высокая пролиферативная активность (люминальный В подтип) и большая чувствительность к препаратам таксанового ряда.

Наследственные мутации гена СНЕК2 встречаются примерно у 3-5% пациенток. Среди пациентов северо-западного региона России спектр мутаций СНЕК2 ограничен тремя наиболее частыми вариантами - IVS2+1G>A, c.1100delC и del5395, последняя из которых вносит наибольший вклад в заболеваемость. Тем не менее, молекулярно-генетические особенности СНЕК2-ассоциированных опухолей изучены недостаточно. Известно, что по своему молекулярному профилю СНЕК2-зависимые опухоли значительно отличаются, как от BRCA-ассоциированных опухолей, так и от спорадических новообразований. Существуют данные и о морфологических и молекулярных отличиях опухолей, возникших у носителей разных мутаций СНЕК2. Кроме этого, на сегодняшний день практически отсутствуют какие либо рекомендации для проведения

специфической, более эффективной противоопухолевой терапии для СНЕК2-ассоциированных опухолей.

Таким образом, работа Алексахиной Светланы Николаевны, посвященная изучению молекулярно-генетических особенностей СНЕК2-ассоциированных опухолей, представляется весьма актуальной. Основные научные положения диссертации соответствуют специальности 14.01.12 – онкология.

Научная новизна исследования и достоверность полученных данных

Научная новизна диссертационного исследования Алексахиной С.Н. не вызывает сомнений. Автором проведено молекулярно-эпидемиологическое исследование частоты всех трех повторяющихся мутаций гена СНЕК2 у больных раком молочной железы и здоровых контролей – изучены образцы ДНК 1750 пациенток с раком молочной железы и 1024 онкологически здоровых женщины. В рамках выполнения диссертационного исследования на большом клиническом материале проведен анализ клинико-морфологических характеристик СНЕК2-ассоциированных опухолей. Выполнен систематический анализ статуса нормального аллеля в СНЕК2-зависимых опухолях и впервые показано, что частота утраты нормального аллеля достоверно различается в опухолях с разными СНЕК2 мутациями. Выполнено высокопроизводительное экзомное секвенирование СНЕК2-зависимых опухолей.

Научно-практическая значимость

Диссертационное исследование Алексахиной Светланы Николаевны посвящено изучению молекулярно-генетических характеристик СНЕК2-ассоциированных опухолей. Проведенная работа продемонстрировала гетерогенность группы СНЕК2-зависимого РМЖ. Так, частота утраты нормального аллеля у пациенток с разными наследственными мутациями СНЕК2, значительно различается. Статус нормального аллеля в опухолевой ткани является одним из признаков вовлеченности гена в развитие наследственно онкологической предрасположенности.

Представленные данные имеют не только важное фундаментальное, но и прикладное значение. С учетом развития парадигмы молекулярной, прецизионной медицины, необходимости определения персонализированной тактики лечения, выявление определенных

генетических особенностей (например, высокий уровень генетической нестабильности в опухоли и др.) в опухолевой ткани может стать обоснованием к назначению определенного вида терапии.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертация написана и оформлена по традиционному классическому плану, изложена на 102 страницах машинописного текста, хорошо структурирована и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов, собственных результатов исследования, обсуждения полученных результатов, заключения и выводов. Диссертационная работа иллюстрирована 18 рисунками и 16 таблицами. Библиографический указатель включает 149 источников.

Во **введении** автор очень четко обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель и задачи исследования, определяет научную новизну и практическую значимость диссертационной работы. Следует отметить, что формулировка цели исследования больше похожа на задачу, возможно более логичным было бы использование обобщающего определения ... «Изучение молекулярно-генетических и клинических особенностей СНЕК2-ассоциированных опухолей молочной железы», что в целом и отражает суть выполненного исследования.

В главе «**Обзор литературы**» представлен анализ мировых данных, посвященных изучению СНЕК2-ассоциированных опухолей. Изложены современные представления о наследственных онкологических синдромах. Выполнен обзор современных молекулярно-генетических исследований СНЕК2-ассоциированных опухолей. Глава написана очень хорошим литературным языком, легко и с интересом читается и дает полное представление о проблеме.

В главе «**Материалы и методы**» представлено исчерпывающее описание методов исследований и характеристики материала, использованного при выполнении диссертационного исследования. Подробно представлены методики, использованные в работе, такие как генотипирование мутаций СНЕК2, определение соматического статуса локуса гена СНЕК2, высокопроизводительное секвенирование. Тщательно проанализированы клиничко-морфологические характеристики СНЕК2ассоциированных опухолей. Все это свидетельствует о высоком методологическом уровне выполненного исследования.

Третья глава «**Результаты собственных исследований**» посвящена представлению основных результатов выполненных экспериментов.

Автор приводит данные, касающиеся выполнения молекулярно-эпидемиологического исследования частоты мутаций СНЕК2. Показано, что мутации СНЕК2 встречаются у 3% пациентов, при этом наибольший вклад в заболеваемость вносит мутаций del5395. Выполнен анализ клинико-морфологические характеристики СНЕК2-ассоциированных опухолей молочной железы.

Наиболее интересные результаты связаны с изучением соматического статуса локуса гена СНЕК2 в опухолях с разными наследственными мутациями. Светлане Николаевне удалось проанализировать статус нормального аллеля в 46 СНЕК2-зависимых опухолях. Оказалось, что утрата нормальной копии гена СНЕК2 происходит значительно чаще у пациенток с определенной наследственной мутацией (del5395).

Кроме того, чрезвычайно важными представляются данные, полученные методом экзомного секвенирования СНЕК2-зависимых опухолей, особенно в части исследования уровня генетической нестабильности таких новообразований.

Следует отметить, что глава очень хорошо иллюстрирована, много данных представлено в графическом и табличном виде, что значительно улучшает их восприятие.

В четвертой главе «**Обсуждение полученных результатов**» автор обобщает результаты исследования и сопоставляет их с данными мировой литературы.

Выводы логично вытекают из основных результатов исследования, полностью соответствуют поставленным задачам и отражают содержание работы. В целом работа отличается грамотным и логичным изложением материала.

Автореферат соответствует всем положениям диссертации. Основные результаты диссертации опубликованы в 11 печатных работах, большая часть из которых представлена в зарубежных высоко рейтинговых журналах, получен 1 патент РФ.

При прочтении диссертации возникли следующие вопросы:

1. По результатам высокопроизводительного секвенирования в диссертационной работе было показано, что опухоли с потерей нормального аллеля гена СНЕК2 характеризуются высоким уровнем генетической нестабильности в целом. Можно ли считать утрату СНЕК2 причиной такой нестабильности?

2. Как вы видите прикладное значение полученных вами результатов? Можно ли полагать, что выявленные молекулярные особенности СНЕК2-зависимых опухолей могут быть использованы при определении персонализированных подходов к лечению этого контингента пациентов? Какие из полученных вами данных должны и могут быть для этого использованы?

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационного исследования нет.

Заключение

Диссертация Алексахиной Светланы Николаевны «Характеристика СНЕК2-ассоциированных опухолей молочной железы», выполненная под руководством член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Е.Н. Имянитова является самостоятельной законченной научно-исследовательской работой, имеющей существенное фундаментальное и научно-практическое значение. Диссертационная работа соответствует требованиям ВАК «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями от 01.10.2018 г., №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Алексахина С.Н. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.01.12 – онкология.

Профессор кафедры онкологии
медицинского факультета
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский
государственный университет»,
доктор медицинских наук



Е.М. Слонимская

«24» ноября 2019 г.

Личную подпись

*Слонимской
Елена Михайловна*

ЗАВЕРЯЮ

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ

Краснова Е.П.

27.11.2019

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

+7 812 328-97-88

E-mail: spbu@spbu.ru

199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9.

