

УТВЕРЖДАЮ:

ВРИО директора
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Томский национальный
исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

Член-корреспондент РАН,
доктор биол. наук, профессор

В.А. Степанов

2019 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» на диссертационную работу Алексахиной Светланы Николаевны «Характеристика CHEK2-ассоциированных опухолей молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14. 01. 12 – онкология

Актуальность исследования

Значительная доля случаев возникновения опухолей молочных желез обусловлена наличием наследственной мутации в одном из РМЖ-ассоциированных генов. Наиболее изучены опухоли, связанные с наследственными мутациями в генах BRCA1 или BRCA2. Так, мутации в этих генах исследованы на предмет этнических особенностей, а для пациентов с BRCA-ассоциированными опухолями определено наиболее эффективное специфичное лечение. Опухоли молочной железы, ассоциированные с мутациями других генов (CHEK2, NBS1, PALB2), значительно менее изучены. Мутации гена CHEK2 часто встречаются среди пациентов славянского происхождения. Такие опухоли характеризуются агрессивностью и общим неблагоприятным прогнозом. До сих пор крупных систематических исследований CHEK2-зависимых опухолей не проводилось.

Диссертационная работа Алексахиной С.Н. посвящена исследованию клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей опухолей молочной железы, ассоциированных с наследственными мутациями в гене CHEK2. Получение фундаментальных данных о молекулярных механизмах малигнизации дает возможности повышения эффективности ранней диагностики и улучшения результатов терапии

больных раком молочной железы, в итоге снижение смертности пациентов. Таким образом, диссертационная работа С.Н.Алексахиной, несомненно, является весьма актуальной для онкологической науки и клинической практики.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Алексахиной С.Н. написана согласно общепринятому плану, она изложена на 102 страницах машинописного текста и включает следующие главы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение и заключение, выводы, а также список литературы (147 статей отечественных и зарубежных авторов). Диссертация содержит 16 таблиц и 18 рисунков.

Глава «Обзор литературы» состоит из шести разделов. В начале главы автор приводит общую характеристику синдрома наследственного рака молочной железы и яичников, описывает основные этапы изучения молекулярных основ данного заболевания, особенности BRCA-ассоциированных опухолей молочной железы. Второй и третий разделы посвящены гену СНЕК2, в частности охарактеризовано функционирование киназы Chk2, ее физиологическая роль, описана история изучения наследственных мутаций гена СНЕК2, их спектр, частота и функциональные последствия. Четвертый раздел посвящен описанию данных об имеющихся иммунофенотипических и клинических особенностях СНЕК2-зависимых опухолей, при этом отмечает недостаточность и неоднозначность сведений в литературе. Два последних раздела представляют известные молекулярно-генетические особенности СНЕК2-ассоциированных опухолей, что определяет актуальность дальнейшего изучения этого вопроса.

Глава «Материалы и методы» содержит подробное описание спектра использованных в работе методик. Материалом для исследования послужили несколько крупных коллекций образцов, собранных в научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России. Так, проанализированы образцы ДНК 1750 больных раком молочной железы и 1024 онкологически здоровых женщин. Для анализа клинико-морфологических характеристик были использованы истории болезней 91 СНЕК2-носительницы. Для исследования молекулярно-генетических особенностей СНЕК2-зависимых опухолей был использован материал 46 опухолей. Достоверность полученных в работе данных подтверждается, во-первых, репрезентативным подробно охарактеризованным клиническим материалом, наличием крупных коллекций образцов, из которых были выбраны образцы пациентов с мутациями в гене СНЕК2. Во-вторых, для исследований использованы современные молекулярно-генетические методы, высокотехнологичные подходы секвенирования, проведена верификация полученных данных и адекватная статистическая обработка.

В главе «Результаты» представлены собственные результаты проведенного С.Н. Алексахиной исследования. Глава логично структурирована и ясно изложена. Результаты представлены в виде обобщающих таблиц и рисунков. Полученные результаты изложены и проанализированы в соответствии с поставленными задачами. В ходе работы было проведено молекулярно-эпидемиологическое исследование «случай-контроль». Выявлен значительный вклад (до 3%) наследственных мутаций СНЕК2 в развитие опухолей молочной железы. Далее приводятся результаты исследования клинико-морфологических особенностей СНЕК2-зависимых опухолей, показавшие отсутствие различий у пациентов с разными мутациями в гене СНЕК2. Наиболее значимые результаты представлены в части исследования статуса нормального аллеля в опухолях, ассоциированных с мутациями в гене СНЕК2. С.Н. Алексахина убедительно показывает, что опухоли, развивающиеся у носительниц разных наследственных мутаций, отличаются частотой потери нормального аллеля СНЕК2. Оказывается, что в опухолях, возникающих у носительниц мутации del5395, чаще выявляется потеря гетерозиготности в локусе гена СНЕК2. В рамках диссертационного исследования также был проведен полноэкзомный анализ образцов от 9 пациентов с СНЕК2-зависимыми карциномами. По результатам этой части работы был выполнен анализ соматических мутаций, характерных для СНЕК2-ассоциированных опухолей, а также анализ потери гетерозиготности на уровне экзома.

Глава «Обсуждение и заключение» содержит анализ полученных результатов и их сравнение с мировыми литературными данными. Автор проводит оценку полученных результатов, сопоставляет их с данными литературы, дает научно обоснованную интерпретацию основных данных, полученных при проведении собственного исследования. Установлено, что 3,1% опухолей молочной железы у пациентов Северо-Западного региона ассоциированы с наследственной мутацией СНЕК2, при этом наибольший вклад в заболеваемость вносит мутация del5395. При этом соотношение количества случаев с мутациями del5395 и 1100delC в группах больных и здоровых сохраняется одинаковым – del5395 встречается примерно в 2 раза чаще, чем 1100delC. Результаты проведенного исследования показывают, что опухоли молочной железы, ассоциированные с тремя разными мутациями, могут развиваться по разным молекулярным механизмам. Важнейшей задачей дальнейших исследований является определение наличия или отсутствия специфического паттерна химиочувствительности СНЕК2 LOH+ опухолей молочной железы.

В диссертационной работе Алексахиной С.Н. четко определена цель, и поставленные для ее достижения задачи полностью решены. На основе полученных результатов автор формулирует пять выводов, все они являются научно обоснованными и подкреплены убедительными результатами, хорошо иллюстрированными рисунками и

таблицами. Автореферат диссертационной работы полно отражает содержание диссертации, представляет все основные разделы работы, хорошо оформлен. Замечаний по автореферату нет.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

В представленной работе впервые выполнено крупное систематическое исследование характеристик СНЕК2-ассоциированных опухолей молочной железы. В рамках исследования проведен масштабный молекулярно-эпидемиологический анализ «случай-контроль». Впервые проанализированы клинико-морфологические характеристики опухолей с разными СНЕК2 мутациями и на этой основе выявлены группы больных с разными показаниями к лечению.

В диссертационном исследовании получены новые данные по анализу соматического статуса нормального аллеля гена СНЕК2 в наследственных опухолях. Автору работы удалось показать, что молекулярно-генетический профиль СНЕК2-ассоциированных опухолей различается, в первую очередь в части потери гетерозиготности в локусе гена СНЕК2. Алексахиной С.Н. было показано, что у носительниц мутации del5395 потеря нормального аллеля СНЕК2 происходит чаще, чем у носительниц других наследственных мутаций. Данные результаты могут иметь непосредственное значение при выборе терапии пациенток с раком молочной железы.

Научная новизна и приоритетность исследований подтверждается публикациями в рейтинговых международных журналах, наличием патента, докладами на престижных конференциях.

Теоретическое и практическое значение диссертационной работы

Диссертационное исследование Алексахиной С.Н. имеет большое теоретическое и практическое значение. Тематика исследований соответствует направлениям, обозначенным в Стратегии научно-технологического развития РФ, а именно в части перехода к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных).

Исследование фундаментальных основ и молекулярных механизмов онкогенеза является одной из важнейших задач фундаментальной онкологии и платформой для получения результатов для трансляции в клинику. Для выполнения данной задачи наследственные опухоли представляются чрезвычайно удобной моделью. Результаты данного исследования показывают, что группа СНЕК2-ассоциированных опухолей не может считаться гомогенной на молекулярно-генетическом уровне. Полученные в работе результаты имеют непосредственное практическое значение. Тип мутации, а также

соматический статус опухоли должен быть учтен при проведении исследования эффективности противоопухолевой терапии для носительниц СНЕК2 мутаций.

В практическом плане автор показала перспективность использования производных платины и ингибитора PARP для лечения больных с BRCA подобным фенотипом среди носителей СНЕК мутаций. Полученные результаты могут быть использованы в лекциях и практических занятиях для студентов и аспирантов в учебных заведениях, готовящих биомедицинские кадры, в НИИ, работающих по профилю диссертации, в клинических генетических лабораториях для тестирования с целью оптимизации назначения лечения больных.

Замечания

Диссертация Алексахиной С.Н. производит благоприятное впечатление благодаря ясности и логичности изложения, высокому методическому уровню выполненных исследований, тщательности анализа данных. Литературный обзор полностью охватывает рассматриваемую проблему, список цитируемой литературы является достаточным, результаты исследования изложены четко и лаконично, их обсуждение проведено на достойном уровне.

Замечаний принципиального характера по работе нет. В качестве замечаний к оформлению можно отметить отсутствие в списке сокращений ряда использованных аббревиатур. Кроме этого следует отметить, что словосочетание «СНЕК2-ассоциированных опухолей» является дословным переводом с английского, хотя на русском языке это трактуется так: «опухолей, ассоциированных с мутациями в гене СНЕК2». Замечание не принципиальное.

Указанные замечания не снижают общего высокого уровня исследования и не уменьшают научной ценности и практической значимости результатов диссертации.

Заключение

Диссертационное исследование Светланы Николаевны Алексахиной «Характеристика СНЕК2-ассоциированных опухолей молочной железы», представленное на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.01.12 - онкология, является самостоятельным, законченным научным исследованием, в котором решена актуальная задача онкологии: охарактеризованы молекулярно-генетические особенности опухолей молочной железы, ассоциированных с мутациями в гене СНЕК2, выявлен паттерн соматических мутаций, что позволяет оптимизировать выбор лекарственной терапии для носителей указанных наследственных мутаций. По научному уровню, актуальности и новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от

24.09.2013 г. №842 в редакции с изменениями, утвержденными постановлением Правительства РФ от 01.10.2018. №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.

Диссертационная работа рассмотрена и отзыв одобрен на заседании межлабораторного семинара НИИ онкологии Томского НИМЦ 20 ноября 2019 года (протокол №88 от 20 ноября 2019 года).

Заместитель директора
по научной работе Томского НИМЦ,
Заведующая лабораторией молекулярной
онкологии и иммунологии НИИ онкологии
Томского НИМЦ
чл.-корр. РАН, профессор,
доктор биологических наук

 Чердынцева Надежда Викторовна

Подпись Н.В. Чердынцевой заверяю

Ученый секретарь
Томского НИМЦ
к.б.н.





И.Ю. Хитринская

Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,
634009, Россия, г. Томск,
Кооперативный пер., д. 5
Тел. (3822) 51-10-39, email: center@tnimc.ru