

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России

А.М. Беляев



М.П.

2019 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация «Характеристика СНЕК2 ассоциированных опухолей молочной железы» выполнена в научной лаборатории молекулярной онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Алексахина Светлана Николаевна работала в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в научной лаборатории молекулярной онкологии в должности младшего научного сотрудника.

В 2012 г. окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет» по специальности «биология».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2019 г. федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Имянитов Евгений Наумович, руководитель научного отдела биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

По итогам обсуждения принято следующее заключение: диссертация Алексахиной Светланы Николаевны «Характеристика СНЕК2-ассоциированных опухолей молочной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является самостоятельно

выполненной законченной научно-квалификационной работой. В диссертации выполнено систематическое исследование СНЕК2-ассоциированных опухолей: проведено молекулярно-эпидемиологическое исследование, выполнен анализ клинико-морфологических характеристик СНЕК2-зависимых опухолей, выполнено исследование соматических особенностей таких опухолей (потеря гетерозиготности по локусу гена СНЕК2, спектр соматических мутаций).

Актуальность

Актуальность темы исследования не вызывает сомнения. Рак молочной железы является одним из самых частых онкологических заболеваний среди женщин. Наследственные формы опухолей молочной железы представляют особую группу заболеваний, отличающуюся как по стратегиям терапии, так и по механизмам молекулярного патогенеза. СНЕК2-ассоциированные опухоли составляют около 3% всех карцином молочной железы и в целом характеризуются неблагоприятным прогнозом. Таким образом, изучение особенностей молекулярного патогенеза СНЕК2-зависимых опухолей представляется перспективным.

Научная новизна

Впервые выполнен систематический анализ соматического статуса локуса СНЕК2 в СНЕК2-ассоциированных опухолях. Выполнено масштабное исследование «случай-контроль» для определения вовлеченности наследственных мутаций СНЕК2 в формирование предрасположенности к раку молочной железы. Впервые определены молекулярно-генетические различия опухолей молочной железы, ассоциированных с разными наследственными мутациями СНЕК2. Показано, что потеря нормального аллеля гена СНЕК2 чаще происходит в карциномах, ассоциированных с мутацией del5395, чем с мутациями 1100delC или IVS2+1G>A. Выполнено высокопроизводительное экзомное секвенирование СНЕК2-зависимых опухолей, определены соматические мутации, характерные для этого типа новообразований.

Научно-практическая значимость работы

Выявление различий в молекулярно-генетическом профиле опухолей, связанных с разными мутациями СНЕК2, позволяет предположить о наличии различий и в их чувствительности к специфической терапии.

Степень достоверности результатов исследований

Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнений, так как они основаны на большом объеме исследованного материала, а также на применении современных методов молекулярно-генетического анализа.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад автора состоит в непосредственном выполнении молекулярно-генетических исследований, обобщении и анализе результатов работы.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По теме диссертации опубликовано 11 работ, из которых 2 – в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК, 9 – в зарубежных изданиях:

1. Sokolenko A.P., Bulanova D.R., Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Preobrazhenskaya E.V., Ivantsov A.O., Kuligina E.Sh., Mitiushkina N.V., Suspitsin E.N., Yanus G.A., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Togo A.V., Kota P., Dixon J.M., Larionov A.A., Kuznetsov S.G., Imyanitov E.N. High prevalence of GPRC5A germline mutations in BRCA1-mutant breast cancer patients // *Int J Cancer*, 2014, Vol. 134(10), P. 2352-2358.
2. Sokolenko A.P., Bogdanova N., Kluzniak W., Preobrazhenskaya E.V., Kuligina E.S., Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Mitiushkina N.V., Gorodnova T.V., Bessonov A.A., Togo A.V., Lubinski J., Cybulski C., Jakubowska A., Dork T., Imyanitov E.N. Double heterozygotes among breast cancer patients analysed for BRCA1, CHEK2, ATM, NBN/NBS1, and BLM germ-line mutations // *Breast Cancer Research and Treatment*, 2014, Vol. 145, P. 553-562.
3. Sokolenko A.P., Preobrazhenskaya E.V., Aleksakhina S.N., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Tiurin V.I., Strelkova T.N., Togo A.V., Imyanitov E.N. Candidate gene analysis of BRCA1/2 mutation-negative high-risk Russian breast cancer patients // *Cancer Lett*, 2015, Vol. 359(2), P. 259-261.
4. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Aleksakhina S.N., Yanus G.A., Togo A.V., Maximov S.Y., Imyanitov E.N. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA mutation // *Cancer Lett*, 2015, Vol. 369(2), P. 363-367.
5. Котив Х.Б., Городнова Т.В., Иванцов А.О., Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Манихас Г.М., Лисянская А.С., Саломатов Р.П., Шушания М.С., Бороденко М.В., Роман Л.Д., Михайлюк Г.И., Михеева О.Н., Григорьева Т.Г., Берлев И.В., Имянитов Е.Н., Соколенко А.П. Клинико-морфологические особенности наследственного рака яичника // *Сибирский онкологический журнал*, 2017, №16(6), С. 31–40.
6. Yanus G.A., Akhapkina T.A., Ivantsov A.O., Preobrazhenskaya E.V., Aleksakhina S.N., Bizin I.V., Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Kuligina E.S., Suspitsin E.N., Venina A.R., Holmatov M.M., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Pashkov D.V., Belyaev A.M., Togo A.V., Imyanitov E.N., Iyevleva A.G. Spectrum of APC and MUTYH germ-line mutations in Russian patients with colorectal malignancies // *Clin genet*, 2018, Vol. 93(5), P. 1015-1021.
7. Yanus G.A., Akhapkina T.A., Iyevleva A.G., Kornilov A.V., Suspitsin E.N., Kuligina E.S., Ivantsov A.O., Aleksakhina S.N., Sokolova T.N., Sokolenko A.P., Togo A.V., Imyanitov E.N. The spectrum of Lynch syndrome-associated germ-line mutations in Russia // *Eur J Med Genet*, 2019, P. 103753 (1-4).
8. Yanus G.A., Akhapkina T.A., Whitehead A.J., Bizin I.V., Iyevleva A.G., Kuligina E.S., Aleksakhina S.N., Anisimova M.O., Holmatov M.M., Romanko A.A., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Zagorodnev K.A., Matsneva M.A., Koloskov A.V., Togo

A.V., Suspitsin E.N., Imyanitov E.N. Exome-based search for recurrent disease-causing alleles in Russian population // Eur J Med Genet, 2019, Vol. 62(7), P. 103656 (1-7).

9. Aleksakhina S.N., Kashyap A., Imyanitov E.N. Mechanisms of acquired tumor drug resistance. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2019, Vol. 1872(2), P. 188310 (1-9).

10. Raskin G.A., Iyevleva A.G, Aleksakhina S.N., Sokolenko A.P., Ivantsov A.I, Imyanitov E.N. Three types of truncating CHEK2 germline mutations may differ by the frequency of somatic loss of the wild-type allele. Virchows Arch, 2019, Vol. 475, S76.

11. Патент на изобретение № 2522501. Способ прогнозирования наследственной предрасположенности к раку молочной железы. Соколенко А.П., Иевлева А.Г., Абышева С.Н., Преображенская Е.В., Митюшкина Н.В., Суспицын Е.Н., Кулигина Е.Ш., Иванцов А.О., Того А.В., Имянитов Е.Н.

Заключение

Диссертация Алексахиной Светланы Николаевны «Характеристика СНЕК2 ассоциированных опухолей молочной железы» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология.

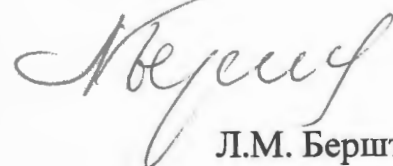
Заключение принято на расширенном заседании научного отдела биологии опухолевого роста.

Присутствовало на заседании 34 чел.

Результаты голосования: «за» - 34 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел.

Протокол № 6 от «04» октября 2019 г.

Главный научный сотрудник
научной лаборатории онкоэндокринологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России
д.м.н., профессор


Л.М. Берштейн