

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОПОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора Орловой Рашиды Вахидовны на диссертацию Тюрина Владислава Ильича на тему: «Изучение предиктивных молекулярно-генетических маркеров эффективности терапии рака лёгкого», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6. – онкология, лучевая терапия, 1.5.4. – биохимия

### **Актуальность темы выполненной работы**

Рак лёгкого является самым распространённым злокачественным новообразованием, лидирующим в структуре онкологической смертности. Опухолевый процесс при РЛ характеризуется высокой агрессивностью течения – около половины больных с впервые выявленным раком имеют неоперабельную стадию. В таких случаях онкологам приходится прибегать к неоперативным методам лечения – к лучевой и лекарственной терапии. За последние два десятилетия был достигнут большой прогресс в разработке новых препаратов для таргетной и иммунотерапии, критерием для назначения которых является обнаружение предиктивных молекулярно-генетических маркеров.

Диссертационная работа Тюрина Владислав Ильича посвящена изучению одной из групп таких маркеров – транслокациям с участием генов рецепторных тирозинкиназ *ALK*, *ROSI*, *RET*. В рамках данной работы была проведена разработка и апробация нового комбинированного диагностического подхода для выявления и идентификации указанных перестроек.

### **Научная новизна исследования и достоверность полученных данных**

В результате исследования выявлена частота и спектр перестроек генов *ALK*, *ROSI*, *RET* в опухолях лёгкого российских больных, были описаны 6 ранее неизвестных вариантов их химерных транскриптов.

Достоверность полученных результатов обусловлена корректным выбором диагностических и статистических методов, продуманным дизайном, большим объёмом исследованных образцов (1000 последовательных случаев немелкоклеточного рака лёгкого).

### **Научно-практическая значимость**

Решение задач, поставленных в исследовании, имеет как теоретическое, так и практическое значение. Оптимальный подбор таргетной терапии для больных раком лёгкого на первом этапе требует разработки несложной в техническом отношении и доступной молекулярной диагностики. Актуальность представленной диссертационной работы, таким образом, очевидна.

### **Оценка структуры и содержания работы**

Диссертационная работа построена классическим образом, включает в себя: введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение полученных

результатов и заключение), выводы, практические рекомендации, перспективы разработки темы, список сокращений, список литературы и приложения. Текст работы изложен на 120 страницах, проиллюстрирован 21 рисунком, 11 таблицами. Список использованных литературных источников включает 172 позиции, из них 18 отечественных и 154 зарубежных.

Во введении показана актуальность выбранной темы исследования, степень её разработанности, отражён личный вклад автора, сформулирована цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость выполненной диссертационной работы, представлены положения, выносимые на защиту.

В I главе автором выполнен обзор научной литературы, посвящённый изучению рака лёгких. В обзоре приводятся, как исторически представления о природе опухолей лёгкого на протяжении их изучения, так и обобщение актуальных научных знаний о молекулярном патогенезе рака лёгкого, методах диагностики ассоциированных с ним мутаций и о наиболее современных таргетных препаратах.

Во II главе «Материалы и методы» представлен поэтапный план работы и дизайн исследования, охарактеризована изучаемая коллекция образцов. Подробно описаны использованные молекулярно-генетические методы детекции генных перестроек (ОТ-ПЦР, РНК-секвенирование следующего поколения – NGS), приведены примеры ПЦР-картины позитивных и негативных образцов. Описаны статические методы (критерии), использованные при обработке полученных результатов в среде разработки Rstudio для языка программирования R.

В главе III приведены непосредственно результаты диссертационного исследования. Для тестирования исследуемой коллекции образцов использовалась, разработанная соискателем, комбинация двух методик – оценки несбалансированной экспрессии концевых фрагментов перестраиваемых генов и типирования отдельных вариантов транслокаций. Результаты тестирования обеими методиками сопоставлялись для определения порогового значения уровня дисбаланса экспрессии концевых фрагментов изучаемых генов в образцах с транслокациями. Для гена ROS1 данное значение определить не удалось, ввиду его высокой эндогенной экспрессией в лёгочной ткани. В связи с чем соискателем отмечается необходимость в повсеместном типировании отдельных вариантов ROS1-транслокации при исследовании рака лёгкого.

В части (6 из 15) дискордантных образцов, демонстрирующих несбалансированную экспрессию при отсутствии известных вариантов перестроек, с помощью таргетного РНК-секвенирования нового поколения (NGS) автору удалось выявить 6 новых, ранее не описанных, химерных транскриптов: EML4ex21/ALKex20, EML4ex13-ALKex3-ALKex20; UBCex1/ALKex18; CD74ex6/ROS1ex35; ACTBex6/ROS1ex35; EML4ex15/GOLGA3ex9.

Таким образом, автором доказана целесообразность использования именно комбинированного подхода для выявления транслокаций рецепторных тирозинкиназ.

Определена встречаемость перестроек генов ALK, ROS1, RET у российских больных раком лёгкого составила 6,1%; 2,5% и 1,1% соответственно. Изученные автором перестройки оказались в большей степени характерны для молодых некурящих пациентов, что соответствует уже известным клиническим ассоциациям.

В главе IV «Обсуждение полученных результатов и заключение» приведено описание всех выявленных вариантов химерных транскриптов (транслокаций), представлен сформулированный автором алгоритм предтерапевтического молекулярно-генетического тестирования пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого. Алгоритм подробно рассмотрен и проиллюстрирован логической схемой.

На основе полученных результатов соискателем сформулированы 6 подробных выводов, полностью соответствующих поставленным задачам.

Работа заканчивается практическими рекомендациями, раскрывающими некоторые нюансы выполнения молекулярно-генетической диагностики опухолей.

Подготовленный автореферат полностью отражает содержание диссертационного исследования. По теме диссертации соискателем опубликованы 10 работ, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ и 8 в зарубежных изданиях, входящих в системы Web of Science и Scopus.

#### **Вопросы для научной дискуссии:**

1. Какими преимуществами обладает разработанный комбинированный ПЦР-подход для выявления перестроек генов ALK, ROS1, RET по сравнению с другими существующими методиками детекции (ИГХ, FISH, NGS)?

#### **Заключение**

Диссертационная исследование Тюрина Владислав Ильича на тему «Изучение предиктивных молекулярно-генетических маркеров эффективности терапии рака лёгкого», представляемое на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. – онкология, лучевая терапия, 1.5.4. – биохимия, является самостоятельной законченной квалификационной научно-исследовательской работой, имеющей существенное фундаментальное и научно-практическое значение. Выполненная диссертационная работа соответствует требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями и дополнениями от 30.06.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748,

от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021 №426 и от 11.09.2021 №1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой онкологии  
Медицинского факультета  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Санкт-Петербургский  
государственный университет»,  
доктор медицинских наук, профессор

Р.В. Орлова

«26» октября 2021 г.

Подпись профессора Орловой Р.В. заверяю:



Данные об авторе отзыва:

Орлова Рашида Вахидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»  
Правительства РФ

Адрес: 199034, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная,  
д. 7-9, Санкт-Петербургский государственный университет.

Тел. 8 (812) 328-20-00, email: [spbu@spbu.ru](mailto:spbu@spbu.ru)

Интернет- сайт: [www.spb.ru](http://www.spb.ru)