

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Бабышкиной Наталии Николаевны «Прогностическая и предсказательная значимость молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с PI3K/Akt/mTOR-сигнальным путем при раке молочной железы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Прогресс двух последних десятилетий в лечении онкозаболеваний в основном обусловлен внедрением персонализированного подхода с использованием таргетных препаратов, позволивших существенно увеличить продолжительность жизни отдельным категориям пациентов. Однако таргетные препараты эффективны лишь при наличии определенных генетических и эпигенетических нарушений, которые выявляются лишь у небольшой части пациентов. В настоящее время применение таргетных препаратов ограничено количеством известных молекулярных мишеней, и выявление новых генетических нарушений, ассоциированных с патогенезом онкозаболеваний, является одним из наиболее актуальных направлений развития современной онкологии. Диссертационная работа Н.Н. Бабышкиной посвящена решению этой проблемы в отношении рака молочной железы, одной из наиболее распространенных нозологических форм онкозаболеваний. На сегодняшний день совершенно очевидно, что эффективное лечение гетерогенных по своей природе опухолей молочной железы возможно лишь при доскональном понимании молекулярных основ заболевания и обоснованного выбора терапии. В связи с этим, диссертационная работа Н.Н. Бабышкиной, направленная на изучение молекулярно-генетических особенностей патогенеза различных форм рака молочной железы и анализ ассоциаций выявленных молекулярно-генетических нарушений с прогнозом, во-первых, течения заболевания и, во-вторых, потенциальной чувствительности опухоли к различным таргетным и химиотерапевтическим препаратам, представляет собой исследование, выполненное по исключительно актуальной для современной онкологии и молекулярной биологии теме.

Научная новизна работы состоит в том, что автор применила комплексный анализ функционирования сигнального пути PI3K/Akt/mTOR для выявления молекулярно-генетических нарушений его отдельных компонентов у больных с разными молекулярно-генетическими подтипами рака молочной железы. Автором

выявлены специфичные для люминального А и В подтипов генетические и белковые группы маркеров (эстрогеновые рецепторы ER $\alpha$ ; рецепторы факторов роста IGFR1, TGF- $\beta$ R1, EGFR, VEGFR2; мембранные рецепторы CD44, CD24), которые могут определять потенциальную резистентность/чувствительность к гормональной терапии тамоксифеном. Показано, что для пациентов с трижды негативным раком молочной железы наилучший ответ на неоадьювантную химиотерапию ассоциирован с уровнем экспрессии рецепторов ростовых факторов EGFR и VEGFR2. Автором определена вероятная роль выявленных нарушений в механизмах развития лекарственной резистентности/чувствительности, реализуемая с участием PI3K/Akt/mTOR сигнального пути.

Практическая значимость исследования заключается в том, что на основании полученных данных об ассоциации выявленных молекулярных нарушений с характером течения заболевания и ответом пациентов на химиотерапию автором разработаны математические модели для оценки прогноза течения заболевания (развития рецидивов или отдаленного метастазирования) при назначении тамоксифена пациенткам с люминальными подтипами рака молочной железы, а также математическая модель для определения вероятного клинического эффекта неоадьювантного химиотерапевтического лечения у больных с трижды негативным фенотипом. Применение полученных Н.Н. Бабышкиной данных в клинической практике позволит более точно персонализировать лечение рака молочной железы и повысить ее эффективность.

Структура и содержание автореферата полностью раскрывают основные положения диссертационной работы. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, основаны на достаточном количестве клинического материала. Автор использовала современные, адекватные методы статистического анализа. По материалам диссертации опубликовано 55 научных работ, из них 20 статей в журналах из перечня ВАК и ведущих зарубежных журналах, 1 патент РФ, 2 свидетельства на базы данных.

Замечаний по оформлению автореферата диссертации нет.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что диссертационная работа Н.Н. Бабышкиной «Прогностическая и предсказательная значимость молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с PI3K/Akt/mTOR-

сигнальным путем при раке молочной железы», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы повышения эффективности лечения рака молочной железы.

Работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 с изменениями и дополнениями от 21 апреля 2016 года № 335, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Бабышкина Н.Н. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12-онкология.

д.м.н Якубовская Марианна Геннадиевна  
Заведующая отделом химического канцерогенеза  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
онкологии имени Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
электронная почта: [mgyakubovskaya@mail.ru](mailto:mgyakubovskaya@mail.ru)  
телефон: +7(925)6761167

« 28 » августа 2019 г.

Подпись д.м.н. М.Г.Якубовской заверяю

к.м.н. Ирина Юрьевна Кубасова  
Ученый секретарь  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
онкологии имени Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
электронная почта: [kubasova\\_i@mail.ru](mailto:kubasova_i@mail.ru)  
телефон: 8 (499) 324-92-50



Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе 24,  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени  
Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Бабышкиной Натальи Николаевны «Прогностическая и предсказательная значимость молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с PI3K/Akt/mTOR- сигнальным путем при раке молочной железы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Внедрение в рутинную клиническую практику молекулярного типирования рака молочной железы (PMЖ) определило принципиально разные подходы к терапии этого гетерогенного заболевания. Однако, несмотря на высокую чувствительность гормоноположительного PMЖ к эндокринотерапии, а опухолей с тройным негативным фенотипом – к химиотерапии, использование этих терапевтических подходов не всегда демонстрирует ожидаемую эффективность. В связи с этим поиск новых молекулярно-генетических маркеров, позволяющих повысить эффективность лечения и положительно влиять на прогноз пациентов с PMЖ, является, несомненно, важной научно-практической задачей, чему и посвящена представленная диссертационная работа Н.Н. Бабышкиной.

В работе впервые изучена широкая панель молекулярно-генетических маркеров PI3K/Akt/mTOR сигнального пути (рецепторы ростовых факторов EGFR, TGF- $\beta$ R1, VEGFR2, IGF1R, эстрогеновые рецепторы ER $\alpha$ , белки Akt и PTEN, стволовые опухолевые клетки CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-low</sup>), проанализированы их особенности при двух подтипах гормоноположительного PMЖ и тройном негативном типе, оценено влияние на показатели выживаемости больных.

Новыми и наиболее значимыми полученными результатами являются найденные молекулярные факторы, позволяющие прогнозировать ожидаемую эффективность тамоксифена (полиморфизм гена *ESR1* в локусе rs2228480 и характер распределения ER $\alpha$  – для гормоноположительного PMЖ; наличие метастатического поражения лимфоузлов, характер распределения ER $\alpha$  и уровень экспрессии EGFR – для люминального A подтипа). Использование данных маркеров наряду с классическими прогностическими параметрами представляет большой практический интерес в отношении определения тактики лечения и наблюдения за больными с гормоноположительными опухолями.

Полученные в данной работе независимые предсказательные факторы в отношении неоадьювантной химиотерапии (возраст пациенток и статус белковой экспрессии VEGFR2 до предоперационного лечения) могут быть использованы для оптимизации терапии тройного негативного PMЖ.

Представленная работа выполнена на современном методическом уровне, автором проанализирован большой объем клинического материала, что определяет достоверность полученных результатов.

Автор имеет 55 печатных работ, в том числе 20 статей, из них 7 - в зарубежных журналах, 1 патент на изобретение и 2 свидетельства на базы данных.

Автореферат построен по традиционному плану, его структура и содержание полностью соответствуют представленной диссертации. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию автореферата нет.

В заключении следует отметить, что диссертационная работа Н.Н. Бабышкиной «Прогностическая и предсказательная значимость молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с PI3K/Akt/mTOR- сигнальным путем при раке молочной железы», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является законченной научно-квалификационной работой.

По актуальности темы, новизне полученных результатов, использованным методам и объему проведенного исследования диссертационная работа Н.Н. Бабышкиной отвечает требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 с изменениями и дополнениями от 21 апреля 2016 года № 335, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12-онкология.

Заведующий кафедрой онкологии  
лучевой терапии и лучевой диагностики с курсом ДПО  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Алтайский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
член-корр. РАЕ, д.м.н., профессор



Александр Федорович Лазарев

« 5 » 09 2019 г.

Подпись член-корр. РАЕ, д.м.н., профессора А.Ф. Лазарева заверяю



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д.40  
Тел. 7 (3852) 566-888, [rector@agmu.ru](mailto:rector@agmu.ru)

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Бабышкиной Наталии Николаевны «Прогностическая и предсказательная значимость молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с PI3K/Akt/mTOR- сигнальным путем при раке молочной железы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Развитие лекарственной устойчивости злокачественных опухолей является одной из основных причин, ограничивающих терапевтическую эффективность. Механизмы формирования резистентности затрагивают фундаментальные характеристики опухолевых клеток и связаны с изменениями внутриклеточного сигналинга, как правило, активацией ростовых сигнальных путей, среди которых центральное место отводится PI3K/Akt/mTOR. Для генетически и фенотипически гетерогенных опухолей молочной железы выбор для изучения компонентов PI3K/Akt/mTOR сигнального каскада представляется особо актуальным, поскольку может способствовать как пониманию фундаментальных процессов канцерогенеза, так и идентификации новых критериев для прогнозирования клинического течения заболевания и эффективности лечения.

В представленной диссертационной работе, Н.Н. Бабышкиной в двух группах пациентов с раком молочной железы (РМЖ) – эстроген-зависимой (люминальный А и В подтипы) и эстроген-независимой (тройной негативный РМЖ) впервые проведена оценка полиморфного статуса, генной и белковой активности вышестоящих эффекторов PI3K/Akt/mTOR, ключевых белков каскада, а также трансмембранных гликопротеинов и эстрогеновых рецепторов, регуляторно связанных с данным сигналингом. Используя такой методологический подход, автор установил принципиальные отличия показателей генетического фона, экспрессионного и белкового профиля маркеров, ассоциированных с PI3K/Akt/mTOR-путем для каждого молекулярного подтипа РМЖ, что послужило основой для последующего поиска значимых прогностических и предсказательных маркеров.

В результате проведенного многофакторного анализа автор определил ряд независимых прогностических маркеров эстроген-зависимого РМЖ – генетические варианты *ESR1* и характер распределения эстрогеновых рецепторов в опухоли. Для опухолей люминального А подтипа существенное значение для оценки риска прогрессирования на фоне антиэстрогенной терапии имели такие параметры, как состояние регионарных лимфатических узлов, характер распределения ER $\alpha$  и уровень экспрессии EGFR в опухоли. Выявлена роль комплексной оценки возраста пациенток и уровня экспрессии в опухоли VEGFR2 в качестве предикторов ответа на предоперационную химиотерапию у больных

тройным негативным РМЖ. Результаты исследования могут быть использованы в практической деятельности онкологических учреждений для прогнозирования эффективности назначения антиэстрогенов (тамоксифена) и неоадьювантной химиотерапии.

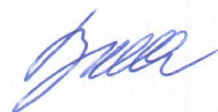
С позиций выявленных генетических и экспрессионных изменений компонентов PI3K/Akt/mTOR сигналинга, автор описывает возможные механизмы развития лекарственной чувствительности и резистентности в опухолях разных молекулярных подтипов, что, несомненно, дополняет современные представления об их участии в биологии опухолевого роста.

Научные положения, сформулированные автором в диссертации, основаны на глубоком и тщательном анализе значительного репрезентативного клинического материала с применением комплекса современных молекулярно-генетических методов, соответствующих поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из результатов проведенных исследований.

Материалы, изложенные в диссертации, отражены в виде 20 статей в журналах из перечня ВАК и ведущих зарубежных журналах.

Таким образом, содержание автореферата свидетельствует о том, что диссертационная работа Бабышкиной Наталии Николаевны «Прогностическая и предсказательная значимость молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с PI3K/Akt/mTOR- сигнальным путем при раке молочной железы», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология является законченной научно-квалификационной работой, соответствующей требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 с изменениями и дополнениями от 21 апреля 2016 года № 335, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12-онкология.

Проректор по научной работе  
Заведующая кафедрой патологической физиологии им. проф. В.В. Иванова  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Красноярский государственный медицинский университет  
имени профессора В.Ф. Войно-Яснецкого»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
д.м.н., профессор

 Т.Г. Рукша

«29» августа 2019 г.

Подпись д.м.н., профессора Т.Г. Рукши заверяю

ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования  
«Красноярский государственный медицинский университет

имени профессора В.Ф. Войно-Яснецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Д.м.н., профессор



 Медведева Н.Н.

Федеральное государственное бюджетное

образовательное учреждение высшего образования

«Красноярский государственный медицинский университет

имени профессора В.Ф. Войно-Яснецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

+7 (391) 228 08 60

[rector@krasgmu.ru](mailto:rector@krasgmu.ru)

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Бабышкиной Наталии Николаевны «Прогностическая и предсказательная значимость молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с PI3K/Akt/mTOR- сигнальным путем при раке молочной железы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

За последние годы существенно расширились представления об особенностях биологии рака молочной железы, выявлен ряд характерных генетических и молекулярных изменений, определяющих принципиально разные подходы к лечению заболевания. Однако проблема развития резистентности к лекарственной терапии до настоящего времени остается предметом интенсивных исследований. Весьма актуальным направлением исследования в этой связи является изучение различных биологических показателей, участвующих в механизмах лекарственной устойчивости при раке молочной железы, что напрямую связано с разработкой подходов для её преодоления и определением выбора эффективной терапии. Всем этим аспектам посвящена диссертация Н.Н. Бабышкиной, в которой изучаются молекулярные маркеры одного из основных сигнальных путей, регулирующих опухолевый рост - PI3K/Akt/mTOR, как с позиции оценки чувствительности к определенным видам терапии (гормоно- и химиотерапии), так и предикции ответа на лечебное воздействие при гормон-зависимом и гормон-независимом типе рака молочной железы.

В представленной работе установлена значимость многокомпонентного анализа молекул PI3K/Akt/mTOR сигнального пути для поиска прогностических и предсказательных критериев биологических подтипов рака молочной железы. Определены новые маркеры – генетические варианты *ESR1* и характер распределения эстрогеновых рецепторов, которые имеют существенную корреляцию с ответом на гормональную терапию тамоксифеном у больных гормон-зависимым раком. Кроме того, характер распределения эстрогеновых рецепторов и уровень экспрессии рецептора эпидермального фактора роста могут значимо дополнить существующие клинико-морфологические критерии в плане прогнозирования индивидуальной чувствительности к тамоксифену у групп больных с люминальным А подтипом рака молочной железы. Результаты настоящей работы позволяют считать, что для определения эффективности предоперационной химиотерапии у пациенток гормон-независимым раком молочной железы необходимо определение уровня экспрессии рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста в опухолевой ткани до начала лечения. Показано, что чувствительность (или резистентность) как к гормональной, так и химиотерапии, может определяться регуляторным воздействием мембранных тирозинкиназ TGF- $\beta$ 1, VEGFR2, IGF1R, EGFR и эстрогеновых рецепторов ER $\alpha$  на процессы ингибирования или активации PI3K/Akt/mTOR сигнального пути.


Таким образом, представленное исследование несомненно имеет научную новизну, а также большую практическую и фундаментальную значимость.

Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале, с использованием корректных и обоснованных методов исследования. Выводы диссертационной работы конкретны и соответствуют полученным результатам. Автореферат по содержанию и оформлению соответствует требованиям ВАК РФ и полностью отражает основные положения диссертации.

Основные материалы диссертационной работы представлены в 55 научных работах, из них 20 статей в рецензируемых научных журналах, в том числе 7 статей в зарубежных изданиях, индексируемых в базах научного цитирования Scopus и Web of Science. Оформлен патент на изобретение и два свидетельства о государственной регистрации баз данных.

Таким образом, на основании данных, представленных в автореферате, можно сделать заключение, что диссертационная работа Бабышкиной Н.Н. «Прогностическая и предсказательная значимость молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с PI3K/Akt/mTOR- сигнальным путем при раке молочной железы», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология является законченной научно-квалификационной работой, и по своей актуальности, новизне, научно-практической значимости соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 с изменениями и дополнениями от 21 апреля 2016 года № 335, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Бабышкина Н.Н. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12-онкология.

Ведущий научный сотрудник  
лаборатории молекулярной медицины  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Институт химической биологии и фундаментальной медицины  
Сибирского отделения Российской академии наук  
(ИХБФМ СО РАН)  
д.б.н.

  
Елена Юрьевна Рыкова  
«19» сентября 2019 г.

Подпись д.б.н. Е.Ю. Рыковой заверяю  
ученый секретарь  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Институт химической биологии и фундаментальной медицины  
Сибирского отделения Российской академии наук  
(ИХБФМ СО РАН)  
к.х.н.



П.Е. Пестряков

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт химической биологии и фундаментальной медицины  
Сибирского отделения Российской академии наук  
(ИХБФМ СО РАН)

630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8

Тел. 8 (383) 363-51-50

[niboch@niboch.nsc.ru](mailto:niboch@niboch.nsc.ru)