



«УТВЕРЖДАЮ»  
Директор  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России  
д.м.н., профессор  
Беляев А.М.

«31» июля 2019 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы  
Бабышкиной Наталии Николаевны «Прогностическая и предсказательная значимость  
молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с PI3K/Akt/mTOR- сигнальным путем  
при раке молочной железы», представленной к защите на соискание ученой степени доктора  
медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

#### Актуальность темы диссертационного исследования

В настоящее время развитие резистентности к системной терапии остается основной причиной ее недостаточной эффективности для гетерогенной группы опухолей молочной железы. Возможности создания новых подходов к контролю опухолевого процесса и персонализации лечения рака молочной железы связаны с изучением многогранных механизмов, ответственных за устойчивость опухолевых клеток к терапевтическим воздействиям.

Особый интерес в этом аспекте представляет изучение PI3K/Akt/mTOR сигнального пути как магистральной внутриклеточной системы, которая активирована при многих злокачественных новообразованиях, в том числе, при раке молочной железы. Регуляторная роль этого каскада в процессах пролиферации и метаболизма клеток и его широкая коммуникативность с внутриклеточными сигнальными путями во многом определяет развитие опухолевого фенотипа, резистентного к гормоно- и химиотерапии. Формирование такого фенотипа в опухолях молочной железы разных молекулярных типов позволяет предполагать специфические для каждого из них функциональные особенности поведения PI3K/Akt/mTOR сигнального пути. Однако, несмотря на то, что киназы PI3K, Akt и mTOR обладают высоким прогностическим потенциалом и рассматриваются в качестве перспективных мишеней для противоопухолевой терапии рака молочной железы, многие аспекты функциональной роли компонентов PI3K/Akt/mTOR каскада в механизмах



устойчивости к гормоно- и химиотерапии при разных типах рака молочной железы недостаточно полно освещены.

В связи с этим, тема диссертационной работы Н.Н. Бабышкиной представляет собой актуальное и современное исследование, направленное на решение проблемы индивидуализации подхода к выбору системной терапии у больных раком молочной железы на основе анализа PI3K/Akt/mTOR- ассоциированных компонентов как потенциальных маркеров эффективности терапии и исхода заболевания.

### Научная новизна

Диссертационное исследование Н.Н. Бабышкиной обладает несомненной научной новизной и расширяет теоретические данные о функциональных особенностях интегрального для опухоли сигнального пути PI3K/Akt/mTOR для разных молекулярных типов РМЖ.

Автором диссертационной работы впервые проанализированы патогенетически значимые компоненты PI3K/Akt/mTOR сигнального каскада на уровне генетической регуляции (полиморфизм генов), транскрипционной активности генов (экспрессия генов) и фенотипа опухоли (белковая экспрессия), на основе которых разработан методологический подход к определению ожидаемой эффективности терапии и возможного исхода заболевания у больных с разными молекулярными типами РМЖ

Впервые определены молекулярные маркеры чувствительности и резистентности к адьювантной терапии тамоксифеном у больных эстроген-зависимым РМЖ и выявлены их особенности для пациенток люминального А и В типов. Впервые установлено, что чувствительность опухоли к тамоксифену связана с генетическими вариантами *KDR* rs2305948, высоким уровнем генной и белковой экспрессии TGF- $\beta$ RI, высоким процентом клеток с двойным негативным фенотипом CD44<sup>-</sup>/IGF1R<sup>-</sup> и гомогенным характером распределения ER $\alpha$  в опухоли. Показано, что резистентность к тамоксифену у больных эстроген-зависимым РМЖ ассоциирована с высоким уровнем экспрессии фосфорилированного белка Akt и CD44<sup>+</sup>/IGF1R<sup>+</sup> популяции клеток, также с гетерогенным характером распределения ER $\alpha$ . Впервые выявлено, что маркерами неэффективности терапии тамоксифеном у больных люминальным А типом являются варианты гена *IGFRI* rs2016347, высокий уровень экспрессии белка EGFR и высокий уровень экспрессии клеток с фенотипом стволовых CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-low</sup>. Показано, что резистентность к тамоксифену в опухолях люминального В типа связана с мутациями гена *ESR1* rs2228480.

Впервые получены данные о том, что предсказательной значимостью в отношении эффективности НАХТ у больных тройным негативным РМЖ обладают мутантные варианты генов *EGFR* rs1468727 и *KDR*-604T>C rs2071559. Показано значимое снижение уровня



экспрессии белков EGFR и VEGFR2 в процессе НАХТ, которое ассоциировано с выраженным клиническим и патоморфологическим ответом опухоли.

Впервые установлено, что выявленные молекулярные маркеры чувствительности и резистентности к адьювантной терапии тамоксифеном и маркеры предсказания эффективности НАХТ ассоциированы с исходом заболевания.

### **Достоверность полученных результатов**

Достоверность результатов диссертационной работы определяется большим объемом клинического материала, полученного при обследовании 625 больных операбельным раком молочной железы, получавших лечение на базе отделения общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. Из них 300 пациенток с люминальным А подтипом и 157 больных с люминальным В подтипом составили эстроген-зависимую группу, 101 пациентка была включена в группу эстроген-независимого рака молочной железы. Все пациентки были отобраны в исследуемые группы согласно строгим критериям включения/исключения, что свидетельствует о надежности полученных результатов.

Для поиска информативных маркеров прогноза и предсказания в работе использован комплекс современных молекулярно-генетических, иммуногистохимических и иммунологических методов. Полученные данные детально проанализированы и обработаны с применением адекватных методов описательной статистики, логистического анализа и математического моделирования, что позволило автору сформулировать обоснованные выводы.

Основные положения диссертационной работы всесторонне отражены в 20 статьях в рецензируемых научных журналах, 7 из них опубликованы в зарубежных изданиях. Результаты исследования широко представлены на российских и международных форумах.

### **Практическая значимость работы**

В результате исследования, проведенного Н.Н. Бабышкиной, разработаны математические модели, позволяющие прогнозировать риск прогрессирования заболевания на фоне адьювантного лечения тамоксифеном у больных эстроген-позитивным РМЖ и пациенток с люминальным А молекулярным типом опухоли. Для прогнозирования эффективности адьювантной терапии тамоксифеном в эстроген-позитивных опухолях целесообразно учитывать генетические варианты *ESR1* в локусе rs2228480 и характер распределения эстрогеновых рецепторов, в опухолях люминального А типа РМЖ – состояние регионарных лимфатических узлов, характер распределения ER $\alpha$  и уровень экспрессии EGFR.

Автором показано, что предсказательной значимостью в отношении эффективности неoadьювантной химиотерапии у больных эстроген-независимым РМЖ обладают такие



маркеры как возраст пациенток и уровень белковой экспрессии VEGFR2 в опухоли до предоперационного лечения.

Сформулированные рекомендации обоснованы, информативны и отражают практическую значимость работы.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты представленного исследования, а именно, выявленные молекулярные маркеры чувствительности и резистентности к терапии тамоксифеном и маркеры предсказания эффективности НАХТ могут быть рекомендованы для практического применения при разработке алгоритма назначения персонализированной гормонотерапии и химиотерапии у больных раком молочной железы.

Теоретические положения диссертации рекомендовано использовать в преподавательской деятельности на кафедрах онкологии, молекулярной биологии и генетики.

#### **Общие замечания по работе**

Диссертация подготовлена на высоком научном и методическом уровне и не вызывает принципиальных замечаний по форме, способу изложения или содержанию работы.

Автореферат и научные публикации отражают содержание диссертации, раскрывают положения, выносимые на защиту. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, соответствуют задачам исследования и положениям, выносимым на защиту.

Диссертация Н.Н. Бабышкиной «Прогностическая и предсказательная значимость молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с PI3K/Akt/mTOR- сигнальным путем при раке молочной железы» обсуждена на заседании научного отдела биологии опухолевого роста федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт–Петербург (протокол №1 от 30 июля 2019 г.).

#### **Заключение**

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 ней решена актуальная научно-практическая проблема повышения эффективности лечения рака молочной железы.

По объему и методологическому уровню выполненных исследований, научной новизне, практической значимости полученных результатов, количеству публикаций работа



полностью 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 заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12-онкология.

Руководитель научного отдела биологии опухолевого роста  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России  
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф.



Е.Н. Имянитов

Подпись Е.Н. Имянитова заверяю

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России  
к.б.н.




Г.С. Киреева

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский  
центр онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
197758, Россия, г. Санкт-Петербург,  
пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68  
Тел. (812) 439-95-66, email: [oncl@rion.spb.ru](mailto:oncl@rion.spb.ru)

