

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, заведующей онкологическим хирургическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» МЗ РФ, Бит-Сава Елены Михайловны на диссертацию Лаптиева Сергея Александровича на тему: «Молекулярно-генетические и клиничко-биологические характеристики *CHEK2*-, *NBS1*- и *BLM*-ассоциированного наследственного рака молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 03.02.07 – генетика.

Актуальность темы диссертации

Лечение пациенток с раком молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться актуальной проблемой в связи с высокой заболеваемостью и смертностью. В Российской Федерации около 30% новых случаев онкологических заболеваний среди женщин приходится на РМЖ. При этом пик заболеваемости наблюдался в возрасте от 50 до 65 лет. Среди всех онкологических заболеваний РМЖ относятся к одной из самых частых разновидностей семейных форм злокачественных опухолей. До 10 - 15 % случаев РМЖ являются наследственными. Причиной увеличения риска развития РМЖ является носительство наследуемых (онкоассоциированных) мутаций в кандидатных генах этого заболевания. Исследования семей с признаками наследственного РМЖ в середине 1990-х годов привели к идентификации двух ассоциированных с этим заболеванием генов - *BRCA1* (OMIM#113705) и *BRCA2* (OMIM#600185). В дальнейшем, изучение *BRCA*-негативного семейного РМЖ привело к идентификации новых, связанных с этим заболеванием генов: *CHEK2*, *PALB2*, *NBS1*, *PTEN*, *ATM*, *TP53*, *BARD1*, *BLM* и др. В отличие от *BRCA*-ассоциированных карцином молочной железы, молекулярные характеристики которых уже достаточно хорошо исследованы, свойства других нередко встречающихся форм наследственного рака, ассоциированных с мутациями в генах *CHEK2*-, *NBS1*- и *BLM* практически не изучались до настоящего времени. Поскольку наследственные мутации в

генах *CHEK2*, *NBS1* и *BLM* часто встречаются в российской популяции, большую практическую значимость имеет выявление клинко-биологических параметров этих форм заболевания, потенциально пригодных для разработки наилучшего подхода к лечению этих онкологических патологий.

Научная новизна

В представленном исследовании описаны клинко-биологические особенности наследственных форм РМЖ, обусловленные мутациями в генах *CHEK2*, *NBS1* и *BLM*, отработаны протоколы перевивки культур клеток их первичных опухолей, а также выполнен анализ лекарственной чувствительности данных опухолей.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

Диссертант в работе оценил и сравнил молекулярно-биологические параметры и клинические особенности новых разновидностей РМЖ. Полученные результаты в клинической работе демонстрируют определенные клинко-биологические особенности наследственного рака, ассоциированного с мутациями в генах *CHEK2*, *NBS1* и *BLM*, позволяющие персонализировать подход к выбору лекарственной терапии и улучшить прогноз заболевания.

Оценка структуры и содержание работы.

Диссертационное исследование построено по традиционной форме, изложено на 114 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4-х глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Приведено 117 источников, в том числе 34 отечественных и 83 зарубежных авторов. Диссертация содержит 15 таблиц и 14 рисунков.

Во введении автором отражаются актуальность тематики исследования, формулируются цели и задачи, научная новизна, практическая значимость, приводится методология и оценка степени достоверности работы, а также положения, выносимые на защиту.

В **1-ой главе** («Обзор литературы») автор описывает текущее состояние рассматриваемой проблемы, приводя данные по эпидемиологии РМЖ, описывает известные на данный момент данные относительно биологии генетически обусловленных форм рака. Приводятся последние данные мировой литературы относительно роли генов *CHEK2*-, *NBS1*- и *BLM* в клеточном цикле, раскрывается принципиальная значимость для клеток продуктов экспрессии этих генов и возможные негативные последствия для жизни клетки в случае их утраты. Также автор описывает распространенность онкоассоциированных мутаций в мире и у российских женщин и особенности системной противоопухолевой терапии наследственного РМЖ.

Во **2-ой главе** («Материалы и методы») представлен дизайн эксперимента по изучению *CHEK2*-, *NBS1*- и *BLM*-ассоциированного наследственного РМЖ. Представлены методы статистического анализа данных. Описываются все этапы исследовательской работы, включая поиск пациенток с интересующими мутациями среди женщин, проходивших оперативное лечение по поводу РМЖ, а также ретроспективный этап: анализ данных архивного патоморфологического материала. Описываются критерии отбора в сравниваемую выборку случаев наследственного рака для дальнейшей характеристики их клинико-биологических особенностей и лекарственной чувствительности опухолей.

В **3-ей главе** («Результаты») автором изложены результаты собственных исследований. Представлены сравнительные характеристики наследственных *CHEK2*-, *NBS1*- и *BLM*-ассоциированных форм РМЖ, включающие стандартные анализируемые параметры: возраст пациенток на момент манифестации заболевания, распространенность опухоли, поражение регионарных лимфатических узлов, гистологический и молекулярный типы рака. Среди пациенток, получавших предоперационную лекарственную терапию, приведены и сравнены результаты клинического объективного

ответа на проводимое противоопухолевое лечение среди исследуемых групп наследственного РМЖ.

В 4-ой главе («Обсуждение и заключение») диссертантом проведено обобщение результатов клинического исследования, сравнительной оценки клинико-биологических параметров и химиочувствительности *CHEK2*-, *NBS1*- и *BLM*-ассоциированных форм РМЖ и сопоставление их с литературными данными.

Диссертационное исследование заканчивается **выводами**, логично следующими из результатов работы и соответствующими задачам. Сформулированы практические рекомендации.

Материалы диссертации полностью отражены в автореферате, а также в 7 опубликованных работах, из которых – 4 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

В порядке дискуссии хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

1. Какие молекулярно-биологические параметры *CHEK2*-, *NBS1*- и *BLM*-ассоциированных опухолей ответственны или могут влиять при системной лекарственной терапии на клинический и патоморфологический ответ?

2. Можно ли ожидать детализацию данных по лекарственной чувствительности *NBS1*- и *BLM*-ассоциированных форм РМЖ при увеличении количества исследуемых пациенток? Зависит ли это от генетического статуса или коррелирует с биологическими параметрами? И с какими именно?

Заключение

Диссертация Лаптиева Сергея Александровича на тему «Молекулярно-генетические и клинико-биологические характеристики *CHEK2*-, *NBS1*- и

BLM-ассоциированного наследственного рака молочной железы», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 03.02.07 – генетика является завершенной научно-квалификационной работой, положения которой решают задачу повышения эффективности лечения наследственного РМЖ.

Диссертационная работа Лаптиева С.А. полностью соответствует критериям, содержащимся в п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с изменениями от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 14.01.12 – онкология и 03.02.07 – генетика.

Доктор медицинских наук,
заведующая онкологическим хирургическим
методов лечения (молочной железы)
отделением ГБУЗ «СПбКНПЦ СВМП(о)» МЗ РФ

Бит-Сава Е.М.

197785, г. Санкт-Петербург, посёлок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А,
лит. А, тел: +7(812)573-91-31

Подпись д.м.н. Бит-Сава Е.М. «Заверяю»

*И.О. начальника отдела
кадров С.Р. [подпись]*

«13» июня 2020 г.



13.06.2020
[Подпись]