

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

доктор биологических наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

В.А. Степанов

« 06 » апреля 2020 года

### ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» о научно-практической значимости диссертационной работы Лаптиева Сергея Александровича на тему: «Молекулярно-генетические и клинико-биологические характеристики СНЕК2-, NBS1- и BLM-ассоциированного наследственного рака молочной железы», представленной к защите в диссертационный совет Д 208.052.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 03.02.07 – генетика.

#### **Актуальность темы диссертации**

Рак молочной железы (РМЖ) на сегодняшний день является одним из самых частых онкологических заболеваний, диагностируемых у женщин во всем мире. С 1990-х годов началось изучение наследственного рака молочной железы, когда были обнаружены мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*, ассоциированные с этим заболеванием. Было показано, что опухоли молочной железы, ассоциированные с мутациями в генах *BRCA1/2*, имеют биологические и клинические особенности, что позволило изменить тактику

лечения таких опухолей и продвинуться в изучении наследственной природы данного заболевания. Особенностью российских пациенток с наследственным РМЖ является относительно высокая частота мутаций в генах *CHEK2*, *NBS1*, *BLM*. Ассоциированные с этими генами формы наследственного рака обладают отличными свойствами по сравнению с *BRCAl/2*-ассоциированными карциномами. Настоящее исследование посвящено детализации молекулярных и клинических характеристик *CHEK2*-, *NBS1*- и *BLM*-ассоциированных форм наследственного РМЖ. Полученные результаты имеют значимый клинический потенциал, так как в отношении этой категории больных до сих пор не сформулированы рекомендации для специфической терапии.

Все вышесказанное обуславливает актуальность диссертационной работы Лаптиева Сергея Александровича, посвященной характеристике молекулярно-биологических и клинических особенностей РМЖ, ассоциированного с мутациями в генах *CHEK2*-, *NBS1*- и *BLM*.

#### **Научная новизна исследования и ценность полученных результатов.**

Научная новизна исследования не вызывает сомнений, автором получены новые знания о патогенезе и биологическом поведении опухолей молочной железы, несущих наследственные мутации в разных генах, а именно *CHEK2*-, *NBS1*- и *BLM*. В ходе клинических исследований автором на большой выборке пациенток проведено сравнение молекулярно-биологических параметров и клинических особенностей наследственных форм РМЖ, обусловленных нередко встречающимися мутациями в генах *CHEK2*, *NBS1* и *BLM*. Показаны различия в ответе опухолей на разные химиотерапевтические агенты в зависимости от наличия той или иной мутации, на основании этого возможен выбор более эффективных препаратов для лечения.

Достоверность полученных результатов подтверждена достаточным объемом клинического материала, корректной методологией, грамотной стратификацией пациентов, согласованной с поставленными задачами, а

также применением современных методов молекулярно-генетических исследований, адекватных для решения поставленных задач, и корректной статистической обработки полученных данных. Ценность результатов определяется их вкладом в фундаментальные знания о поведении опухолей, несущих разные мутации, с одной стороны, и существенной пользой для курации пациента, перспективой их трансляции в клинику для повышения эффективности лечения.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Общие научные положения в работе Лаптиева С.А. основываются на литературных данных и результатах собственных исследований.

Цель и задачи исследования сформулированы четко и последовательно, их решение по сути определяет положения диссертационной работы, выносимые на защиту. Положения сформулированы ясно и основаны на полученных результатах. Положения, выводы и практические рекомендации логичны и выражают суть проведенного диссертационного исследования.

Достаточно четко сформулированные выводы соответствуют поставленным исследователем задачам, научно обоснованы и отражают основные результаты анализа полученных данных.

### **Оценка содержания работы**

Диссертационная работа изложена на 114 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 117 источников, в том числе 34 отечественных и 83 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 14 рисунками.

**Во введении** автор определяет актуальность исследования, цели и задачи, его научную новизну и практическую значимость, описывает методологию исследования, и представляет степень достоверности работы, результаты ее апробации и положения, выносимые на защиту.

**В первой главе** представлен обзор литературы, содержащий современные научные сведения по изучаемой проблеме. Автор приводит данные по эпидемиологии РМЖ, распространенности мутаций в кандидатных генах наследственного рака и результатов современных исследований в этой области. В главе приведены данные большого количества исследований, и проведен их анализ в аспекте подтверждения актуальности планируемых задач. Охарактеризованы отдельные гены, их продукты, а также функция этих продуктов в регуляции жизнедеятельности клеток. Отдельная часть главы посвящена проблеме разработки подходов к лекарственной терапии злокачественных новообразований, ассоциированных с наследственными мутациями в разных генах. Литературные сведения о различной эффективности химиотерапии у пациенток со sporadическим раком молочной железы и женщин, несущих наследственные мутированные гены, ставят вопрос о возможности подбора специфической терапии. Необходимость данного диссертационного исследования обусловлена недостаточно удовлетворительными результатами лечения РМЖ и актуальностью поиска эффективных препаратов и схем для пациенток с герминальными мутациями в разных генах.

**Во второй главе** приводится характеристика пациентов, их стратификации на группы исследования и этапов проведения анализа мутаций. Подробно описывается перевивка опухолевых клеток, полученных из первичных опухолей пациенток, в культуры с целью создания клеточных линий *CHEK2*-, *NBS1*- и *BLM*-ассоциированного РМЖ для последующего тестирования эффективности химиотерапии. Подробно описан дизайн исследования, использованные в работе методические подходы, методы статистической обработки результатов. Эти сведения подтверждают достоверность данных, полученных при выполнении исследований.

**В третьей главе** представлены результаты собственных исследований. Показано что *CHEK2*-, *NBS1*- и *BLM*-ассоциированные карциномы молочной железы манифестируют в разном возрасте, а также отличаются по статусу

экспрессии основных молекулярных маркеров РМЖ. Подробно проанализированы молекулярные и клинические данные трех разновидностей наследственного РМЖ, произведено сравнение групп пациенток между собой и со случаями спорадического рака. Оценена лекарственная чувствительность исследуемых форм рака молочной железы к стандартным схемам химиотерапии, которые используются в качестве неoadьювантной терапии РМЖ. Также было проведено тестирование чувствительности клеточных культур, полученных из опухолей пациенток с разными наследственными мутациями, к химиопрепаратам, используемым в лечении рака молочной железы. Автор показал, что созданные культуры пригодны для тестирования влияния химиотерапии и в дальнейшем с их помощью может проводиться определение наиболее подходящего лекарственного агента для той или иной опухоли.

**В четвертой главе** представлено обсуждение результатов, полученных в ходе исследования, проведен анализ и оценка полученных данных в сопоставлении с научными данными мировой литературы в этой области. Авторы доказывают, что тестирование пациенток на носительство мутаций в генах *CHEK2*-, *NBS1*- и *BLM* может быть полезным для выбора адекватного лечения.

Показана новизна результатов, очевидная практическая значимость выявленных находок, трансляция которых в клинику позволит персонализировать лечение с достижением более значимого результата противоопухолевой терапии.

**Выводы** диссертации сформулированы на основе полученных результатов, научно обоснованы, корректны, и полностью соответствуют поставленным задачам. Представлены практические рекомендации. Список литературы полностью соответствует ссылкам в тексте. Таким образом, поставленная цель диссертационного исследования и задачи полностью решены. На основе полученных результатов автором сформулированы шесть выводов, все они научно обоснованы и следуют из полученных результатов.

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 7 печатных работах, включая 4 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Автореферат и научные публикации достаточно полно отражают содержание диссертационной работы. Замечаний по автореферату нет.

### **Значимость полученных результатов для развития медицинской науки**

Полученные Лаптиевым С.А. в исследовании данные свидетельствуют о гетерогенности молекулярно-биологических и клинических проявлений злокачественных опухолей молочной железы, несущих разные генетические нарушения, ассоциированные с наследственным РМЖ. Показана перспективность тестирования наследственных мутаций в генах *CHEK2*, *NBS1* и *BLM* для оценки прогноза заболевания и подбора адекватной терапии.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты диссертационной работы могут быть использованы как основа для проведения генетического скрининга среди пациенток с РМЖ, клинического изучения наиболее эффективных противоопухолевых химиопрепаратов, применяемых для лечения данных разновидностей рака в неoadьювантном режиме. В случае успешных клинических исследований применение персонализированных подходов к химиотерапии повысит ее эффективность.

### **Вопросы и замечания**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Вопрос к диссертанту: каковы перспективы трансляции в клиническую практику предлагаемого Вами подхода по тестированию мутаций наследственных раков, исследованных в работе, для оптимизации лечения пациенток с мутациями.

### **Заключение**

Диссертационная работа Лаптиева Сергея Александровича на тему «Молекулярно-генетические и клиничко-биологические характеристики *CHEK2*-, *NBS1*- и *BLM*-ассоциированного наследственного рака молочной

железы», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 03.02.07 – генетика, представляет собой законченное научное исследование, в котором содержится решение задачи по детализации молекулярных и клинических особенностей *CHEK2*-, *NBS1*- и *BLM*-ассоциированного РМЖ, а также изучению лекарственной чувствительности этих разновидностей наследственного рака.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям, 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 наук, а ее автор, Лаптиеv Сергей Александрович, заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 03.02.07 – генетика.

Диссертация и отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на заседании межлабораторного семинара НИИ онкологии Томского НИМЦ 06 апреля 2020 года.

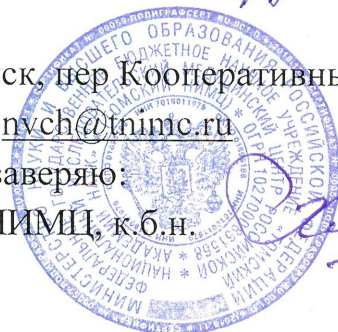
Заведующий лабораторией  
молекулярной онкологии и иммунологии  
Научно-исследовательского института  
онкологии Федерального государственного  
бюджетного учреждения «Томский национальный  
исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук»,  
доктор биологических наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

Чердынцева Н.В.

Адрес: 634009, Россия, г. Томск, пер Кооперативный 5  
Тел.: 8(3822)51-10-39, e-mail: [nvch@tnimc.ru](mailto:nvch@tnimc.ru)

Подпись Н.В. Чердынцевой заверяю:

ученый секретарь Томского НИМЦ, к.б.н.



Хитринская И.Ю.

06.04.2020г.