

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующей отделением гематологии и химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», профессора кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Барях Елены Александровны на диссертационную работу Клеиной Елизаветы Вячеславовны на тему «Генетическая стратификация и особенности клинического течения мантийноклеточной лимфомы», представленную к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови

Актуальность темы диссертации

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) – агрессивная неходжкинская лимфома из зрелых В-лимфоцитов, характеризующаяся транслокацией $t(11;14)(q13;q32)$ и aberrантной экспрессией циклина D1, гетерогенностью по клиническим проявлениям, биологическим и молекулярным характеристикам. В большинстве случаев заболевание отличается прогрессирующим клиническим течением, требующего незамедлительного начала противоопухолевой терапии, однако, наряду с агрессивными вариантами выявляются индолентные МКЛ с длительной выживаемостью и возможностью применения тактики «наблюдай и жди». Такое различие обуславливается большим количеством вторичных цито- и молекулярно-цитогенетических aberrаций, выявляющихся в дополнение к высокоспецифической $t(11;14)(q13;q32)$, которые усиливают онкогенный потенциал циклина D1, вовлекают в лимфомогенез гены, регулирующие

клеточный цикл, апоптоз, репарацию поврежденной ДНК, способствуя увеличению нестабильности генома и дальнейшей злокачественной трансформации опухолевого клона. В настоящее время особое внимание уделяется исследованию прогностического влияния изменений кариотипа и aberrаций отдельных генов, таких как *MYC*/8q24, *TP53*/17p13 на выживаемость пациентов с МКЛ и изучению высокоаггрессивной подгруппы «double-hit» МКЛ, которая характеризуется сочетанием нарушений генов *CCND1*/11q13 и *MYC*/8q24, рефрактерным течением заболевания и крайне неблагоприятным прогнозом.

Таким образом, проведенное исследование по оценке генетического профиля больных МКЛ для выявления прогностически значимых цитогенетических и молекулярно-генетических маркеров и их взаимосвязи с продолжительностью общей и безрецидивной выживаемости пациентов с МКЛ является актуальным и представляет научный и практический интерес.

Научная новизна результатов диссертационного исследования

В диссертационном исследовании получены новые данные о частоте встречаемости высокоспецифической транслокации $t(11;14)(q13;q32)$, aberrаций, вовлекающих гены *MYC*/8q24 и *TP53*/17p13, а также комплексных изменений кариотипа с последующим корреляционным анализом выявленных цито- и молекулярно-цитогенетических нарушений с клинико-лабораторными параметрами МКЛ. Полученные результаты продемонстрировали неблагоприятную прогностическую значимость патологического кариотипа у пациентов с МКЛ, в особенности множественных комплексных структурных и числовых aberrаций. Показана ассоциация нарушений генов *MYC*/8q24 и *TP53*/17p13 с более короткой продолжительностью общей и безрецидивной выживаемости.

В диссертации детально рассмотрены цитогенетические и молекулярно-цитогенетические особенности группы пациентов «double-hit» МКЛ.

Диссертационное исследование четко определило важность включения хромосомных аберраций (цито- и молекулярно-цитогенетических) в алгоритм лабораторной диагностики МКЛ, что поможет стратифицировать пациентов на группы риска.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Диссертационная работа Клеиной Елизаветы Вячеславовны является оригинальным научным трудом, в котором последовательно решены поставленные научные задачи и полностью достигнута цель исследования - разработать генетическую стратификацию больных МКЛ на основе прогностически значимых генетических маркеров и их взаимосвязи с клиническими особенностями заболевания.

Автором диссертации для выполнения поставленных задач применены современные методы цито- и молекулярно-цитогенетической диагностики МКЛ, стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) и флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH), а также данные клинико-лабораторных, гистологического и имmunогистохимического методов исследования, многоцветной проточной цитофлуориметрии, рентгенологического и статистического анализа.

Кleinой Е.В. проведен глубокий анализ полученных результатов исследований в контексте современных взглядов на подходы к генетической диагностике МКЛ. Выводы о приоритетном выборе периферической крови как материала, при котором выявлялась наибольшая частота хромосомных аберраций, о более высокой чувствительности FISH-исследования по сравнению со СЦИ, о корреляционном анализе клинико-лабораторных

параметров у пациентов МКЛ в зависимости от FISH-статуса генов *MYC*/8q24, *TP53*/17p13 и обнаружения комплексных нарушений кариотипа, а также включения в алгоритм генетической диагностики МКЛ скрининга на наличие аберраций гена *MYC*/8q24 логически вытекают из результатов работы. Рекомендации по практическому применению результатов исследования полностью базируются на сделанных автором выводах.

В диссертационном исследовании выявлены новые данные частоте встречаемости и прогностической значимости транслокации *t(11;14)(q13;q32)*, комплексных изменений кариотипа, перестройки гена *MYC*/8q24, делеции гена *TP53*/17p13 или моносомии хромосомы 17 у пациентов с МКЛ и взаимосвязи выявленных генетических изменений с клиническими характеристиками МКЛ, определена целесообразность выделения «double-hit» МКЛ как особо неблагоприятной высоко агрессивной подгруппы и важности включения хромосомных аберраций в алгоритм лабораторной диагностики МКЛ для оценки прогноза течения заболевания.

Значимость для науки и практики результатов диссертации и конкретные пути их использования

Научная значимость исследования определяется спектром полученных данных, касающихся генетического профиля МКЛ. Проанализированные в диссертационном исследовании новые данные позволяют более полно представить подход к лабораторной диагностике МКЛ.

С практической точки зрения диссертационная работа помогает повысить качество диагностики пациентов с МКЛ, базирующейся на результатах стандартного цитогенетического исследования и FISH-исследования, которые помогают изучить генетический профиль патологического клона и расширить представления о прогностической значимости выявленных хромосомных нарушений их роли в лимфомогенезе МКЛ.

По результатам работы предложен алгоритм диагностики и оценки прогноза у больных МКЛ с использованием данных молекулярно-цитогенетического и цитогенетического исследований, имеющий важное практическое значение.

Таким образом, результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в области онкогематологии и могут быть внедрены в практику медицинских учреждений и использоваться в научно-исследовательской работе.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа Клеиной Елизаветы Вячеславовны является завершенным научным трудом, выполненном в классическом стиле и изложена на 174 страницах машинописного текста и состоит из введения, глав обзора литературы, описания методов исследования, результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив разработки темы и списка литературы, включающего 142 источника. Работа содержит 63 рисунка и 24 таблицы. Библиография включает 142 источника.

Во введении представлена актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования, чётко сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, соответствие исследования паспорту научных специальностей.

В первой главе представлен обзор литературы о современном представлении о роли цитогенетических и молекулярно-генетических маркеров в диагностике и определении прогностических особенностей течения МКЛ, при написании которого использовались авторитетные российские и зарубежные литературные источники.

Во второй главе «Методы исследования и характеристика больных» дана подробная характеристика пациентов, представлен дизайн исследования, описаны методы статистической обработки материала.

В третьей главе автором отражены клинико-лабораторные характеристики больных МКЛ в зависимости от результатов исследований методом кариотипирования и FISH-анализа с ДНК-пробами для выявления аберраций генов *MYC*/8q24, *TP53*/17p13. В главе приведено описание клинических и лабораторных параметров группы «double-hit» МКЛ. Автором продемонстрированы результаты поиска прогностически значимых клинических и лабораторных параметров, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость больных МКЛ, показаны результаты многопараметрического регрессионного анализа для генетических и клинико-лабораторных факторов риска.

В четвертой главе приведены результаты исследования цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик больных МКЛ, показана частота встречаемости и прогностические особенности хромосомных и молекулярно-генетических нарушений.

В главе «Заключение» соискатель обобщает и анализирует полученные результаты, сопоставляя их с данными литературы, и на их основании предлагает алгоритм генетической диагностики пациентов с МКЛ.

Выводы и практические рекомендации соответствуют содержанию работы и подтверждаются данными исследований, а их достоверность не вызывает сомнений.

Автором указаны перспективы дальнейших исследований по теме диссертации.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, 3 из которых входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертаций, которые в полной мере отражают основные положения диссертации и соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертации.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Основные положения диссертационного исследования изложены в автореферате на 21 странице машинописного текста, дополненного иллюстрациями в виде таблиц и рисунков. В автореферате в сжатой форме отражены основные результаты исследования, обоснованы ключевые положения и выводы работы. Содержание автореферата соответствует сути диссертационного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Клеиной Елизаветы Вячеславовны на тему «Генетическая стратификация и особенности клинического течения мантийноклеточной лимфомы», выполненная под руководством доктора биологических наук Мартынкевич И.С. и кандидата медицинских наук Волошина С.В., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 - Гематология и переливание крови, является законченной научно-квалифицированной работой по своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости, полностью соответствует требованиям п.9

«Положения о Присуждении ученых степеней», утвержденного Правительством РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановлений Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 г., № 168 от 01 октября 2018 г), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 - Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук
(шифр 3.1.28. – гематология и переливание крови), заведующая отделением гематологии и химиотерапии ГБУЗ "ГКБ № 52 ДЗМ",
профессор кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Барях Елена Александровна

Подпись Барях Елены Александровны заверяю:

заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ "ГКБ № 52 ДЗМ",

кандидат медицинских наук

«_17_» ____ 11 ____ 2023 г.



Самсонова Инна Владимировна

123182, Москва, ул. Пехотная, д.3

ГБУЗ "ГКБ 52 ДЗМ"

+74991961788

ebaryakh@gmail.com