

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заместителя директора по лечебной работе НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцента кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Бондаренко Сергея Николаевича на диссертационную работу Шатиловой Александры Алексеевны «Прогностическое значение мутаций генов эпигенетической регуляции (*DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *ASXL1*) у пациентов с острым миелоидным лейкозом», представленную к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови**

Актуальность исследования

Актуальность диссертационной работы Шатиловой Александры Алексеевны не вызывает сомнений. Выбор оптимальных условий и времени для выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), варианта индукционной и консолидирующей терапии – важнейшие факторы, определяющие длительный период общей и беспрогрессивной выживаемости пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). В настоящее время тактика ведения базируется на стратификации больных по группам генетического риска (ELN-2022), в основе которой лежит выявление в дебюте заболевания прогностически значимых молекулярно-генетических аномалий. Одновременно с тем, большая часть обнаруживаемых при ОМЛ мутаций имеет неуточненный прогностический потенциал и формирует когорту пациентов промежуточного риска, для которой вопрос необходимости выполнения алло-ТГСК в первой полной ремиссии остается открытым.

В исследовании Шатиловой А.А. проведен детальный анализ факторов прогноза пациентов с впервые выявленным ОМЛ с фокусом на мутации генов, кодирующих ключевые эпигенетические модификаторы (*DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *ASXL1*). Мутации эпигенетической регуляции считаются ранними событиями лейкозогенеза, однако до настоящего времени их прогностическое значение остается до конца не определенным, в том числе при сочетаниях с другими генетическими аномалиями.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, их достоверность и новизна

Диссертационное исследование Шатиловой А.А. основано на ретроспективном анализе репрезентативной когорты из 147 пациентов с впервые выявленным ОМЛ. Работа выполнена на достаточном количестве материала с использованием высокоточных и чувствительных методов молекулярно-генетического анализа. Сформулированные научные положения и выводы логично следуют из полученных результатов, а практические рекомендации убедительны и хорошо обоснованы.

Научная новизна настоящего исследования заключается в том, что впервые на значительном числе больных с использованием современных лабораторных технологий и методов статистического анализа проведена оценка прогностического потенциала мутаций в генах *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* и *ASXL1* в совокупности с другими рутинно определяемыми молекулярно-генетическими аномалиями. Выделена уникальная когорта с «тройным мутационным статусом» - «*FND*» (мутация *FLT3-ITD* в сочетании с мутированным вариантом генов *NPM1* и *DNMT3A*), для которой характерны худшие показатели общей, безрецидивной выживаемости и кумулятивной частоты рецидивов, по сравнению с группой больных без сопутствующей мутации R882 в гене *DNMT3A*. Кроме того, с помощью метода секвенирования нового поколения, проанализирован молекулярный профиль ОМЛ с мутированным статусом генов *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* и *ASXL1* и выявлены прогностически неблагоприятные кооперации с мутациями генов *KRAS*, *NRAS* и *NF-1*. Наконец для пациентов, не являющихся кандидатами на проведение интенсивного лечения (включая алло-ТГСК), определен оптимальный режим индукционной терапии при обнаружении мутаций генов *IDH1*, *IDH2* или *DNMT3A*.

Ценность для науки и практики

Представленное диссертационное исследование имеет несомненно высокую научно-практическую ценность. Проведенное автором секвенирование нового поколения и основанные на результатах данные по мутационному профилю опухолевого клона позволяют более детально охарактеризовать генетический ландшафт ОМЛ с мутациями эпигенетических модификаторов, что имеет большую теоретическую и практическую значимость. Результаты высокопроизводительного секвенирования также могут быть использованы для выделения предикторов недостижения полной ремиссии (сопутствующие мутации генов *NRAS*, *KRAS*, *NF-1*, мутации девяти и более генов).

В исследовании достаточно четко определены когорты пациентов, которым показано проведение оценки мутационного статуса генов *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* и *ASXL1* в реальной клинической практике. Так, поиск мутации R882 в гене *DNMT3A* целесообразен у больных с нормальными кариотипом, мутациями гена *NPM1* или *FLT3-ITD*, а поиск мутаций 12 экзона гена *ASXL1* – у пациентов благоприятной группы генетического риска. Методом многофакторного анализа выделены ключевые факторы, оказывающие негативное влияние на показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов с впервые выявленным ОМЛ. Выявлено, что показатель отношения рисков фактора одновременной детекции трех мутаций (когорта «*FND*») сопоставим с фактором наличия у пациента кариотипа высокого риска (ELN-2022). Полученные данные могут быть полезны в выделении прогностически неблагоприятной когорты больных из группы промежуточного генетического риска (ELN-2022) с целью уточнения показаний к выполнению алло-ТГСК в первой полной ремиссии.

Кроме того, в исследовании Шатиловой А.А. приведены доказательства преимущества использования ингибитора bcl-2 венетоклакса у пожилых и коморбидных пациентов с мутациями эпигенетических модификаторов, что позволяет персонализировать подход к ведению данной когорты больных.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 6 работ в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 12 тезисных сообщений, в том числе 7 – в англоязычных сборниках конференций. Основные результаты диссертации докладывались и обсуждались на различных научных медицинских конференциях, в частности на V и VI Конгрессах гематологов России и на Международном симпозиуме «The XVIII International Symposium Acute Leukemias: Biology and Treatment Strategies» (г. Мюнхен, Германия).

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста, написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристикам исследуемой группы пациентов и методам исследований, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив разработки темы, списка условных сокращений и списка литературы. Библиография включает 33 источника на русском языке и 183 источника на английском языке. Рукопись хорошо и

информативно иллюстрирована, содержит 37 рисунков и 20 таблиц, что облегчает восприятие информации и повышает качество работы.

Во введении автор развернуто и убедительно обосновывает актуальность выбранной темы исследования, формулирует основную цель и задачи, способствующие её достижению и раскрытию.

В первой главе приводится обзор имеющихся литературных данных по нарушениям регуляции эпигенетических процессов при ОМЛ, раскрывается патогенетическая роль мутаций генов эпигенетической регуляции в клональном гемопоэзе с неопределенным потенциалом. Автором анализируются исследования, в которых оценивалась частота встречаемости, клинико-лабораторные характеристики и прогностический потенциал мутаций в генах *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* и *ASXL1*. Кроме того, в последнем разделе описываются доступные и исследуемые варианты таргетной терапии, нацеленной на эпигенетические процессы. Автором приводятся ключевые клинические исследования, которые ведутся в настоящий момент, а также результаты ретроспективных исследований эффективности различных вариантов терапии у пациентов с мутациями генов *IDH1/2* и *DNMT3A*.

Вторая глава представляет собой описание характеристик исследуемой когорты пациентов, результаты цитогенетических и молекулярно-генетических исследований, выполненных на момент верификации диагноза ОМЛ. Изложены методы оценки мутационного статуса генов *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* и *ASXL1* и статистического анализа.

Третья глава состоит из тринадцати разделов и описывает собственные результаты. Приведены данные по частоте встречаемости мутаций эпигенетических модификаторов у пациентов с впервые выявленным ОМЛ, в том числе с распределением по отдельным регионам РФ. Далее автором приведены результаты по корреляции исследуемых мутаций с возрастом пациентов – выявлена ассоциация мутированного варианта генов *IDH1/2* со старшим возрастом. В четвертом, пятом и шестом разделах автор анализирует лабораторно-гематологические, морфологические, молекулярно-генетические особенности ОМЛ в зависимости от мутационного статуса исследуемых генов и выявляет ассоциации с характерными показателями гемограммы, иммунофенотипом, цитогенетическим и молекулярным профилем. В следующих двух разделах приводятся результаты высокопроизводительного секвенирования когорты пациентов с мутированным статусом генов эпигенетической регуляции: как в целом перечень мутированных генов, так и влияние дополнительных сопутствующих мутаций на прогноз. Далее автор анализирует комплекс факторов, влияющих на прогноз пациентов с впервые выявленным ОМЛ. Приводятся данные по исходам в зависимости от мутационного

статуса генов-эпигенетических модификаторов, как в общей когорте больных, так и в определенных группах пациентов: с нормальным кариотипом, мутированным вариантом генов *NPM1* или *FLT3-ITD*, в различных группах генетического риска (ELN-2022). Выделяется когорта «*FND*», характеризующаяся наиболее неблагоприятным прогнозом. В двенадцатом разделе приводится анализ различных вариантов индукционной терапии у пациентов с мутациями эпигенетических регуляторов. Завершается глава описанием результатов многофакторного анализа с детальным сравнением параметров, влияющих на показатели выживаемости.

В заключении автор суммирует полученные результаты и приводит сравнение с данными других исследований, дискутируя на предмет выявленных расхождений и объясняя возникшие несоответствия.

Выводы диссертационной работы полностью отвечают на поставленные задачи, непосредственно вытекают из материалов диссертации. Практические рекомендации аргументированы, логичны и понятны, однозначно будут востребованы специалистами, занимающимися ведением пациентов с ОМЛ.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с актуальными требованиями ГОСТ, написана академическим научным языком. Личный вклад автора несомненен. Работа Шатиловой А.А. имеет перспективное будущее для дальнейших исследований.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, в нем достаточно полно и лаконично отражены основные разделы работы, результаты и выводы, приведены ключевые иллюстрации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования

Исследование Шатиловой А.А. может быть использовано в рамках повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с впервые выявленным ОМЛ в специализированных гематологических отделениях, а также в образовательных учреждениях высшего образования и при последипломном образовании врачей. Результаты исследования являются новыми научными знаниями в области гематологии и уже внедрены в практическую работу и научно-исследовательскую работу ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко»

(г. Улан-Удэ) и кафедры терапии онкологических заболеваний «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта».

Недостатки по содержанию и оформлению работы, вопросы

Диссертационная работа Шатиловой А.А. выполнена на высоком методическом и профессиональном уровне. Существенных замечаний по смыслу выполненного исследования, содержанию, обоснованности положений и выводов, теоретической и практической значимости нет.

В ходе ознакомления с результатами исследования возникли следующие вопросы:

1. Учитывая полученные Вами результаты высокопроизводительного секвенирования, порекомендуете ли Вы этот метод к применению в рутинной клинической практике? Или же предпочтительней расширить диапазон минимального диагностического обследования методом прямого секвенирования по Сэнгеру с включением генов, мутации которых имеют ассоциацию с плохим прогнозом (например, *NRAS/KRAS* и *NF-1*)?

Заданный вопрос носит дискуссионный характер, не затрагивает сути основных выводов и положений диссертации и не влияет на высокую положительную оценку выполненного исследования.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

Диссертационное исследование Шатиловой Александры Алексеевны «Прогностическое значение мутаций генов эпигенетической регуляции (*DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *ASXL1*) у пациентов с острым миелоидным лейкозом», представленное к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, является законченной самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, в которой исследована прогностическая роль мутаций генов *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2* и *ASXL1* при впервые выявленном ОМЛ. Выявлены когорты пациентов, в которых вышеперечисленные мутации могут являться предикторами неблагоприятного прогноза. Принципиальных замечаний к оформлению, результатам и выводам нет.

Таким образом, диссертация Шатиловой Александры Алексеевны по своей актуальности, уровню проведенных исследований, научной новизне, научной и

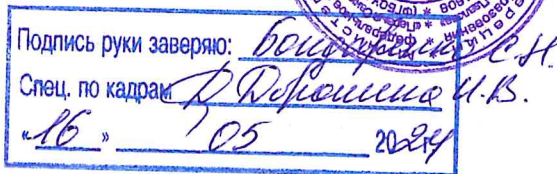
практической ценности полученных результатов полностью соответствует пунктам 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 года (с изменениями и дополнениями в редакции от 25.01.2024 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, 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 14.01.21 – гематология и переливание крови), доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева, заместитель директора по лечебной работе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ

15.05.2024

Бондаренко Сергей Николаевич



Подпись Бондаренко Сергея Николаевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ
д.м.н., профессор



Беженарь Виталий Федорович

Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Тел.: +7 (812) 338 71 04. e-mail: info@1spbgnu.ru

Сайт: <http://www.1spbgnu.ru/> /