

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шатиловой Александры Алексеевны «Прогностическое значение мутаций генов эпигенетической регуляции (*DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *ASXL1*) у пациентов с острым миелоидным лейкозом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – гематология и переливание крови

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – злокачественное заболевание системы крови, характеризующееся крайне агрессивным течением и выраженной генетической гетерогенностью. В настоящее время принятие терапевтического решения базируется на риск-адаптированной модели стратификации пациентов (ELN-2022), основой для которой являются выявляемые в дебюте заболевания хромосомные аберрации и генные мутации с известной прогностической значимостью. Однако, не смотря на достигнутый прорыв в понимании биологии ОМЛ и развитии таргетной фармакотерапии, более чем у половины пациентов отмечается рефрактерное или рецидивирующее течение, и лишь четверть остаются живы спустя пять лет от момента верификации диагноза. Трансплантация аллогенных стволовых гемопоэтических клеток (алло-ТГСК) является основной опцией, позволяющей улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости больных. При этом показания для выполнения алло-ТГСК в первой полной ремиссии однозначно определены лишь для пациентов с неблагоприятными генетическими поломками (ELN-2022). Стоит отметить, что последние обновленные рекомендации ELN 2022 года не охватывают весь спектр генетических аномалий, устойчиво выявляемых у пациентов с ОМЛ, в связи с неоднозначным мнением относительно их прогностического значения. Изучение новых потенциальных биомаркеров прогноза с возможностью оптимизации терапевтического подхода является на сегодняшний день крайне важной задачей. Одними из таковых являются мутации генов эпигенетической регуляции, которым и посвящено исследование диссертанта Шатиловой А.А.

Научная новизна работы очевидна. Диссертантом было доказано, что мутированный вариант гена *DNMT3A* является неблагоприятным прогностическим фактором в группе пациентов с нормальным кариотипом, мутациями генов *NPM1* и/или *FLT3* (ITD), благоприятной группы генетического риска (ELN-2022). Впервые на основании исследования комплекса факторов выделена уникальная, до настоящего времени не описанная, когорта пациентов неблагоприятного прогноза с тройным мутационным статусом генов *NPM1*, *DNMT3A* (R882) и *FLT3* (ITD) («*FND*»). Интересным представляется сопоставимость фактора отношения рисков группы «*FND*» с таковым у пациентов с неблагоприятными хромосомными aberrациями. Кроме того, продемонстрировано ухудшение показателей прогноза пациентов благоприятной группы генетического риска (ELN-2022) при наличии сопутствующих мутаций 12 экзона гена *ASXL1*. Полученные данные поднимают вопрос необходимости расширения показаний к выполнению алло-ТГСК в первой полной ремиссии.

Практическая значимость настоящего исследования высока. Так, диссертантом определена когорта пациентов, которым целесообразно проведение в дебюте заболевания оценки мутационного статуса генов *DNMT3A* и *IDH1/2*; а также подчеркнута необходимость исследования мутационного статуса гена *ASXL1* в том числе в группе благоприятного генетического риска (ELN-2022). В работе также проанализировано влияние выбора варианта индукционной химиотерапии на прогноз пациентов с мутированным статусом генов эпигенетической регуляции – для пациентов, которым невозможно проведение стандартных и/или интенсивных вариантов лечения, в случае выявления мутаций в генах *IDH1/2* или *DNMT3A*, предпочтительным является использование низкоинтенсивных схем терапии с включением венетоклакса.

Достоверность представленных результатов и обоснованность полученных выводов не вызывают сомнений. Исследование Шатиловой А.А. проведено на репрезентативной и достаточной по объему (147 пациентов) выборке с использованием современных и высокочувствительных методов диагностики. Выбранные диссертантом методы статистического анализа позволяют реализовать

поставленные задачи и достаточны для соответствия критериям достоверности. Автореферат написан в соответствии с установленными требованиями.

Вопросов и принципиальных замечаний нет. Исходя из анализа автореферата, диссертационная работа Шатиловой А.А. по своей актуальности, научной новизне, объему исследований и практической значимости полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, в редакции от 11 сентября 2021 года, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а Шатилова А.А. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.28 – гематология и переливание крови.

Профессор кафедры терапии онкологических заболеваний «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», д.м.н. (14.01.04 – Внутренние болезни; 14.01.21 – Гематология и переливание крови)

26.04.2024

Булиева Наталья Борисовна

Я, Булиева Наталья Борисовна, даю согласие на обработку моих персональных данных в отзыве и размещение их в сети Интернет.

Подпись д.м.н., профессора Булиевой Н.Б. заверяю

Ученый секретарь: к. ф-м.н., доцент



Шпилевой Андрей Алексеевич

Адрес: 236041, Россия, Калининград, ул. А. Невского, 14 ; телефон: +7 (4012) 59-55-95 ; Электронная почта: post@kantiana.ru, abiturient@kantiana.ru