

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

Изучение регуляции эпигенетических процессов при онкогематологических заболеваниях является крайне перспективным направлением. Известно, что для острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) характерна выраженная генетическая гетерогенность, проявляющаяся, в частности, множественными эпигенетическими нарушениями. Мутации в генах, кодирующих ключевые эпигенетические модификаторы (*TET2, DNMT3A, IDH1/2, ASXL1, KMT2A* и т.д.) часто выявляются у пациентов с впервые диагностированным ОМЛ и вносят непосредственный вклад в патогенез заболевания. Несмотря на это, вопрос их значимости в определении прогноза пациентов остается открытым. Согласно обновленной стратификации по группам риска ELN-2022 некоторые мутации генов-эпигенетических модификаторов (*ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1* и *ZRSR2*) рекомендовано считать мутациями неблагоприятного прогноза при отсутствии выявляемых мутаций благоприятного риска. Наряду с этим, многие эпигенетические альтерации, включая мутации в генах *DNMT3A* и *IDH1/2*, не включены в текущую прогностическую модель. Цель исследования Шатиловой А.А. заключалась в совершенствовании модели стратификации пациентов на группы риска и в ходе проделанной работы была уточнена прогностическая роль мутаций генов *DNMT3A, IDH1/2* и *ASXL1* у пациентов с различными вариантами молекулярного профиля.

Научная новизна настоящего исследования определяется полученными данными по прогностическому потенциалу мутации R882 в гене *DNMT3A* у пациентов с нормальным кариотипом, благоприятной группы генетического

риска (ELN-2022), мутациями генов *NPM1* и/или *FLT3* (ITD). Впервые предложено выделить отдельную группу пациентов неблагоприятного риска с комбинациями мутаций в трех генах – *NPM1*, *DNMT3A* (R882) и *FLT3* (ITD) («*FND*»). Помимо этого, было обнаружено, что прогноз пациентов с благоприятными генетическими аномалиями ухудшается при выявлении сопутствующих мутаций 12 экзона гена *ASXL1*.

Приведенные результаты NGS-анализа подтверждают выраженную биологическую гетерогенность ОМЛ и открывают еще больше возможностей для оптимизации прогностической модели. Так, выявление более девяти мутированных генов, а также сочетание мутаций в генах эпигенетической регуляции с мутациями генов *NF-1* и *NRAS/KRAS* являются факторами неблагоприятного прогноза.

Исследование Шатиловой А.А. имеет высокую практическую значимость. Уточнена когорта пациентов, которые могут иметь преимущество при использовании венетоклакс-содержащих режимов терапии (пациенты с мутациями генов *IDH1/2* и *DNMT3A*). Полученные данные также полезны в уточнении показаний для выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в первой полной ремиссии у пациентов с мутациями эпигенетических модификаторов. Результаты настоящего исследования могут быть использованы как в клинической практике гематологических отделений, так и в рамках усовершенствования образовательного процесса.

Автором была проанализирована репрезентативная группа больных с впервые выявленным ОМЛ с использованием качественных методов статистического анализа. Кроме того, в ходе проведения работы использовались современные и высокочувствительные методы молекулярной диагностики, такие как NGS и цифровая капельная ПЦР. Всё вышеперечисленное определяет достоверность полученных данных. Результаты работы отражены в 20 научных публикациях, 6 из которых

опубликованы в российских и международных журналах, рекомендованных ВАК.

Автореферат оформлен в соответствии с актуальными стандартами, результаты изложены полно, логично и последовательно.

В ходе анализа автореферата принципиальных замечаний и вопросов не возникло. Диссертационная работа Шатиловой А.А. представляет собой завершённое исследование и по своей актуальности, научной новизне 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. Шатилова А.А. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.28 – гематология и переливание крови.

Руководитель межкрупного гематологического центра ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 ДЗМ», к.м.н.



Е.Н. Мисюрина

Департамент здравоохранения города Москвы

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»

123182 г. Москва, ул. Пехотная, д. 3

e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

тел. 8 (495) 870-36-07

« 15 » мая 2024 г.