



Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение
здравоохранения

«Городская клиническая больница № 31»
197110, СПб, пр. Динамо, д.3.

Санкт-Петербургское государственное
бюджетное учреждение здравоохранения
"Городская клиническая
больница № 31"

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) характеризуется клональным перерождением гемопоэтических стволовых клеток костного мозга, в результате которого наблюдается блок миелоидной дифференцировки и патологическая пролиферация бластных клеток с вытеснением нормального функционального резерва гемопоэза. Молекулярное профилирование ОМЛ позволило выявить большое количество генетических аномалий, часть из которых легла в основу прогностической стратификации пациентов на группы риска, разработанная Европейской сетью по изучению лейкозов (ELN). Настоящая стратификация является одним из ключевых факторов, на основании которого происходит отбор пациентов на выполнение аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ) в первой полной ремиссии. Тем не менее, несмотря на достижения в понимании механизмов патофизиологии ОМЛ, данное заболевание все еще характеризуется плохим прогнозом. Это может быть обусловлено совокупным и взаимодополняющим характером приобретаемых генетических аномалий, в том числе мутаций, до настоящего времени не включенных в текущую прогностическую модель.

Исследование Шатиловой А.А. посвящено изучению мутаций генов-эпигенетических модификаторов (*DNMT3A*, *IDH1/2*, *ASXL1*) – перспективных прогностических биомаркеров, роль которых в патогенезе ОМЛ очевидна, однако вклад в показатели прогноза всё-ещё остается неоднозначным. Примечательно, что автору удалось реализовать идею совокупной оценки прогностического потенциала нескольких одновременно детектируемых генетических аномалий. Таким образом, настоящее исследование, несомненно, актуально, и имеет высокую научно-практическую ценность.

Диссертантом проведен ретроспективный анализ клинико-гематологических и генетических характеристик, а также показателей прогноза 147 пациентов с впервые

диагностированным ОМЛ. Выявлена ассоциация мутированного варианта генов *IDH1/2* со старшим возрастом, выделены характерные для каждой мутации изменения в показателях гемограммы и ассоциации с другими генетическими аномалиями. Изучен генетический профиль ОМЛ с мутациями генов *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2* и *ASXL1* с использованием современного метода таргетного высокопроизводительного секвенирования и оценкой мутационного статуса 133 генов, что позволило детально проанализировать сочетанные поломки сигнальных путей, факторов транскрипции и сплайсинга. Выделены прогностически неблагоприятные сочетания мутаций эпигенетических модификаторов с мутациями генов *NRAS/KRAS* и *NF-1*. Методом ROC-анализа доказана ассоциация увеличения общего количества мутаций (в 9 и более генах) с ухудшением прогноза пациентов. Наконец, определены когорты больных, в которых мутированные варианты генов *DNMT3A* и *ASXL1* могут быть использованы в качестве предикторов неблагоприятного прогноза. Отмечено, что пациенты с одновременной детекцией трех мутаций (*FLT3-ITD*, в генах *NPM1* и *DNMT3A*) имеют худшие показатели общей и безрецидивной выживаемости, а также более высокую кумулятивную частоту рецидивов по сравнению с когортой пациентов с двумя мутациями (*FLT3-ITD*, в генах *NPM1*).

Полученные результаты имеют высокую прикладную значимость, позволяя выделить из группы промежуточного генетического риска (ELN-2022) пациентов с ожидаемо короткими показателями безрецидивной выживаемости, которым стоит рассмотреть возможность выполнения алло-ТКМ в первой полной ремиссии.

Принципиальных замечаний и вопросов по содержанию автореферата нет. Работа проведена на высоком методическом уровне, с использованием современных молекулярно-генетических методов исследования и адекватной статистической обработки данных. Основные результаты диссертационного исследования Шатиловой А.А. были доложены на профильных гематологических конференциях различного уровня в виде устных и постерных докладов. По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из которых 6 – в российских и международных журналах, рекомендованных ВАК и цитируемых в базе Scopus.

Исходя из анализа автореферата, диссертационное исследование Шатиловой Александры Алексеевны на тему «Прогностическое значение мутаций генов эпигенетической регуляции (*DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *ASXL1*) у пациентов с острым миелоидным лейкозом», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – гематология и переливание крови, является завершенной научно-квалификационной работой, которая решает актуальную для современной гематологии научную задачу.

Диссертация полностью соответствует п. 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 января 2024 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а Шатилова Алексина Алексеевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – гематология и переливание крови.

Заведующая отделением онкогематологии
и химиотерапии Санкт-Петербургского государственного
бюджетного учреждения здравоохранения
"Городская клиническая больница № 31", к.м.н.
(шифр 3.1.28 – гематология и переливание крови)

И.А. Самородова

Подпись Самородовой Ирины Анатольевны заверяю:



Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Городская клиническая больница № 31"
197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, дом 3
Телефон: 8 (812) 24-600-01
Эл. почта: b31@zdrav.spb.ru

« 21 » мая 2024 г.