

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шатиловой Алексины 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

Генетический профиль пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) является основополагающим фактором, определяющим дальнейший прогноз и тактику ведения. Рекомендации ELN 2022 года, Национальные клинические рекомендации предписывают необходимость выполнения аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ) в группе соматически сохраненных пациентов с неблагоприятными генетическими аномалиями (комплексный кариотип, делеции 7 и 5 хромосом, мутации гена TP53 и др.). Принятие решения о проведении алло-ТКМ в первой полной ремиссии у пациентов группы промежуточного генетического риска базируется на ряде дополнительных факторов, таких как клиренс минимальной остаточной болезни, сроки достижения полной ремиссии, доступность оптимального донора и т.д. Однако данную тактику нельзя считать совершенной: более чем у половины больных промежуточного риска развивается рецидив заболевания. Исследования, нацеленные на поиск дополнительных прогностически значимых молекулярных аномалий, позволят не только оптимизировать существующую прогностическую модель и определить показания для выполнения алло-ТКМ в первой полной ремиссии для большинства больных, но также расширят возможности персонафицированной и таргетной терапии, что особенно актуально для группы пожилых и коморбидных пациентов.

В работе Шатиловой А.А. проведен детальный анализ клинико-лабораторных показателей и прогностической значимости мутаций в генах *DNMT3A*, *IDH1/2* и *ASXL1*. Обнаружено, что прогноз пациентов с нормальным кариотипом, мутированным вариантом гена *NPM1*, мутацией *FLT3-ITD*, группой благоприятного генетического риска (ELN-2022) ухудшается в случаях детекции мутации R882 в гене *DNMT3A*. Кроме того выявлено, что в группе пациентов с благоприятными генетическими аномалиями (в частности, с мутациями гена *NPM1*), мутации 12 экзона гена *ASXL1* является фактором неблагоприятного прогноза. Также Шатиловой А.А. впервые продемонстрировано неблагоприятное прогностическое значение кооперации мутаций эпигенетических модификаторов с мутациями генов *NRAS/KRAS*, *NF-1* и выделена группа «FND» с крайне неблагоприятным прогнозом, характеризующаяся тройным мутационным статусом генов *FLT3* (мутация ITD), *NPM1* и *DNMT3A* (R882), а увеличение общего количества мутированных генов коррелирует со снижением частоты достижения ПР. Полученные данные имеют высокую практическую значимость, поскольку позволяют выделить

подгруппу пациентов неблагоприятного прогноза среди больных благоприятной и промежуточной групп риска, что позволит расценивать их как потенциальных кандидатов на выполнение алло-ТКМ в первой полной ремиссии. Практическая значимость работы также заключается в выделении группы пациентов с мутациями генов *DNMT3A* и *IDH1/2*, у которых показано преимущество неинтенсивных венетоклакс-содержащих режимов индукционной терапии по частоте достижения ПР.

Результаты высокопроизводительного секвенирования обладают научной новизной и могут быть применены в составлении оптимальной панели генов для проведения таргетного секвенирования пациентов с впервые выявленным ОМЛ.

Используемые в настоящем исследовании методы молекулярной диагностики и статистической обработкой данных, а также количество включенных в исследование пациентов, позволяют подтвердить достоверность полученных результатов и сформулированных выводов.

Таким образом, анализ автореферата показал, что исследование Шатиловой А.А. обладает высокой практической и теоретической значимостью, научной новизной и нацелено на решение актуальных научных задач. Диссертационная работа Шатиловой А.А. полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 года (в редакции №335 от 21.04.2016, №748 от 02.08.2016, №1168 от 01.10.2018, №1539 от 11.09.2021), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.28. – гематология и переливание крови.

Первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, главный внештатный специалист гематолог Минздрава России в Центральном федеральном округе, доктор медицинских наук, Вера Витальевна Троицкая

Подпись Троицкой Веры Витальевны, заверяю, Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, У.Л. Джулакян

«22» апреля 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, д. 4  
nauka@blood.ru  
+7 (495) 612-64-63