

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, руководителя лаборатории молекулярной генетики федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России» Мартынкевич Ирины Степановны на диссертационную работу Басхаевой Галины Александровны «Определение мутационного статуса гена *IKZF1* при В-клеточных острых лимфобластных лейкозах взрослых», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Актуальность избранной темы

Гетерогенность В-клеточных острых лимфобластных лейкозов (В-ОЛЛ) на молекулярном уровне отражает многообразие патогенетических механизмов опухолевого процесса, что в свою очередь обуславливает особенности клинического течения, различия в ответе на применяемую терапию. Высокая частота развития рецидивов при В-ОЛЛ взрослых диктует необходимость поиска молекулярных маркеров неблагоприятного прогноза для своевременного определения показаний к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и возможности применения таргетного воздействия.

Исследования транскрипционного фактора гена *IKZF1* в течение последних двух десятилетий демонстрируют его ключевое значение в лимфоидной дифференцировке. Внутригенные делеции и мутации этого гена приводят к нарушению его нормальной функции, что играет важную роль в патогенезе В-ОЛЛ. Представленные в литературе данные о прогностическом значении делеций гена *IKZF1* у взрослых больных В-ОЛЛ неоднозначны. В ряде исследований отражена высокая частота встречаемости делеций гена *IKZF1* при Rh-положительном В-ОЛЛ (в 80% случаев), где при анализе долгосрочных результатов терапии ассоциация с прогнозом не было выявлено. При Rh-негативном В-ОЛЛ внутригенные делеции гена *IKZF1* встречаются значительно реже (в 16% случаев), при этом установлено, что они преимущественно выявляются при Rh-подобном подтипе (60-70%), ассоциированном с персистенцией МРБ и неблагоприятным прогнозом. Исходя из этого, исследование внутригенных делеций гена *IKZF1* является перспективным методом для выделения прогностически неблагоприятной группы среди взрослых больных В-ОЛЛ при применении протоколов Российской исследовательской группы (ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2012, ОЛЛ-2016). Актуальность диссертационной работы Басхаевой Галины Александровны не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Цель и задачи данного исследования сформулированы на основании изучения большого объема литературы. Степень достоверности результатов исследования определяется достаточным объемом проведенного обследования 67 пациентов с использованием достоверных объективных методов исследования (молекулярное исследование методом ПЦР, проточная цитометрия) и статистической обработкой полученных результатов. Научные положения диссертации базируются на существующих экспериментально обоснованных данных. Выводы и практические рекомендации рецензируемой диссертационной работы являются полностью обоснованными и соответствуют содержанию работы.

Научная новизна

Впервые проведено исследование прогностической значимости внутригенных делеций гена *IKZF1* у больных В-клеточными острыми лимфобластными лейкозами при применении программ химиотерапии Российской исследовательской группы по изучению ОЛЛ (по протоколам ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2012, ОЛЛ-2016).

В рамках проведенного исследования впервые выполнен анализ динамики минимальной остаточной болезни в зависимости от наличия внутригенных делеций гена *IKZF1* у взрослых пациентов с В-клеточными ОЛЛ при неинтенсивном, но постоянном цитостатическом воздействии.

Ценность для науки и практики

Метод детекции внутригенных делеций гена *IKZF1* внедрен в рутинную клиническую практику ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

Несомненным практическим достоинством работы является обнаружение корреляции между выявлением внутригенных делеций гена *IKZF1* и позитивным статусом МОБ. Это позволяет рассматривать молекулярное исследование делеций гена *IKZF1* как метод, который в дебюте заболевания позволяет выделить группу больных с высокой вероятностью сохранения МОБ, требующую обязательного динамического контроля МОБ методом проточной цитометрии на всех этапах терапии.

Определение внутригенных делеций гена *IKZF1* предоставляет возможность целенаправленно использовать новые терапевтические подходы при неэффективности стандартного цитостатического воздействия.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 3 печатных работы в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, а также 5 тезисных сообщений. Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на научных конференциях.

Структура, содержание и оценка диссертационной работы

Диссертационная работа Басхаевой Галины Александровны написана в традиционном стиле, изложена на 119 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных результатов и обсуждения, заключения, выводов и списка цитируемой литературы. Список литературы содержит ссылки на 229 источников, из которых 12 работ отечественных авторов. Работа иллюстрирована 12 рисунками, 9 таблицами и 2 приложениями.

Во введении автор научной работы достаточно убедительно доказывает актуальность изучаемой проблемы, ее новизну и практическую значимость, приведены положения выносимые на защиту, представлены результаты публикаций.

Особого внимания заслуживает литературный обзор, в котором Басхаевой Галиной Александровной сделан подробный анализ данных отечественной и иностранной литературы по отдельным вопросам диагностики и прогнозирования В-клеточных острых лимфобластных лейкозов. Подробный анализ литературы позволил соискателю убедительно продемонстрировать роль молекулярно-генетических методов диагностики и доказать целесообразность внедрения их для определения факторов прогноза. Несомненный интерес представляет та часть обзора, в котором наглядно проиллюстрирована роль гена *IKZF1* в патогенезе В-ОЛЛ. Логическое изложение материала в литературном обзоре позволяет Басхаевой Галине Александровне убедительно обосновать научную и практическую значимость проведенного исследования.

Несомненным достоинством диссертационной работы является раздел, посвященный описанию материалов и методов исследования. Чёткость и полнота описания методов свидетельствуют о высоком профессиональном мастерстве соискателя, владении современными высокотехнологичными лабораторными методиками. Используемые методы полностью соответствуют целям и задачам научного исследования.

Обработка полученных результатов выполнена с использованием стандартных методов статистического анализа.

Работа соискателя выполнена на достаточном клиническом материале – проведен комплексный анализ клинических, лабораторных и молекулярно-генетических показателей у 67 больных В-ОЛЛ.

В главе «Результаты и обсуждение» автором представлены полученные результаты, проведен детальный разбор данных, выполнено сравнение с данными литературы.

Показано различие частоты встречаемости внутригенных делеций гена *IKZF1* у больных Rh-положительным и Rh-отрицательным В-ОЛЛ, охарактеризован спектр выявляемых делеций. Интересным наблюдением стал тот факт, что при иммунофенотипическом исследовании у больных Rh-отрицательным В-ОЛЛ с внутригенными делециями гена *IKZF1* на бластных клетках с высокой частотой определяется коэкспрессия миелоидных маркеров CD13, CD33.

Автору удалось впервые показать, что у больных В-ОЛЛ с делециями *IKZF1*, при применении протоколов ОЛЛ-2009 и ОЛЛ-2016, наблюдается более медленный клиренс минимальной остаточной болезни по сравнению с больными с неизмененным геном *IKZF1*. При этом анализ долгосрочных результатов свидетельствует о том, что делеции гена *IKZF1* у больных Rh-положительным и Rh-отрицательным В-ОЛЛ при выполнении протоколов Российской исследовательской группы не имеют прогностической значимости.

Особого внимания заслуживают данные, свидетельствующие о том, что у больных Rh-отрицательным В-ОЛЛ с внутригенными делециями *IKZF1* при рефрактерном течении заболевания таргетная терапия (блинотумаб в сочетании с полностью транс-ретиноевой кислотой и ингибитором тирозинных киназ) позволяет достичь ремиссии заболевания с отрицательным статусом минимальной остаточной болезни.

Выводы логичны. Они соответствуют целям и задачам научного исследования. Обоснованность выводов не вызывает сомнений, так как они обоснованы результатами, полученными в ходе выполнения исследования.

Обоснованность положений диссертации

Достоверность и обоснованность выводов, представленных в диссертационной работе Басхаевой Галины Александровны, не вызывает сомнений, так как они основаны на результатах, полученных на достаточном объеме материала с использованием современной методологической базы. Содержание автореферата отражает основные

положения диссертации. Существенных замечаний по методологическим подходам, обоснованности выводов, научной новизне и практической значимости нет.

Заключение

Диссертация Басхаевой Галины Александровны на тему «Определение мутационного статуса гена *IKZF1* при В-клеточных острых лимфобластных лейкозах взрослых», выполненная под руководством д.м.н. Паровичниковой Е.Н., к.б.н. Бидерман Б.В. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой приводится решение актуальной научно-практической задачи – исследования мутационного статуса гена *IKZF1* при В-клеточных острых лимфобластных лейкозах взрослых, что имеет существенное значение для гематологии. Диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и №784 от 02.08.2016 года «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а сам автор, Басхаева Галина Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 - гематология и переливание крови.

30 января 2019 года

Доктор биологических наук,
Руководитель лаборатории молекулярной генетики
ФБГУ «Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии ФМБА России

Мартынкевич И.С.

Подпись Мартынкевич Ирины Степановны завсряю:

и.о. Ученого секретаря

ФБГУ РосНИИГТ ФМБА России



д.м.н. Павлова И.Е.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»
191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-ая Советская, д.16, тел. +7(812)717-07-97; e-mail:
mis2907@mail.ru; сайт: www.bloodscience.ru