

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Вшивковой О. С.

«Аберрации гена транскрипционного фактора IKZF1 при В-линейных острых лимфобластных лейкозах»

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.21 - гематология и переливание крови

К числу наиболее перспективных генетических маркеров в прогнозировании течения острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) относят аберрации гена IKZF1. Однако в некоторых европейских и американских исследованиях аберрации IKZF1 не были ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, что обусловлено, вероятно, особенностями отдельных протоколов лечения. Ген IKZF1 в норме выполняет функции транскрипционного фактора, контролирующего лимфоидную дифференцировку. Проблемой остается диагностика дисфункции IKZF1 в клинических условиях. Размер этих делеций слишком мал для цитогенетического анализа, а вариабельность точки разрыва на хромосоме затрудняет подбор праймеров для ПЦР анализа. Диссертация Вшивковой О.С. посвящена разработке и апробации методов диагностики аберраций IKZF1 с использованием двух молекулярно-генетических подходов: традиционной ПЦР и количественной ПЦР в реальном времени (ОТ-ПЦР). Автором показано, что дисфункция гена IKZF1 при ОЛЛ может выражаться как в наличии внутригенной делеции, так и в экспрессии трех коротких доминантно-негативных изоформ (транскриптов). При чем подход, основанный на ОТ-ПЦР, является более чувствительным и лишен недостатков, которые автор диссертации описывает в контексте применения других методов.

Основной практический вывод диссертации заключается в том, что определение аберраций IKZF1 остро необходимо при первичном В-ОЛЛ в рамках молекулярно-генетической диагностики этого заболевания с целью последующей интенсификации лечения для предупреждения первого рецидива. Для первичной диагностики аберраций IKZF1 рекомендовано два подхода: выявление делеций геномными методами, а также оценка экспрессии изоформ IKZF1, однако второй является наиболее чувствительным. Особое внимание следует уделять пациентам с аберрациями группы стандартного риска, поскольку именно у них аберрации являются независимым прогностическим маркером развития рецидива. Тогда как в группе высокого риска уже обозначены другие молекулярные маркеры, позволяющие проводить им эффективную терапию.

Вшивкова О.С. в своей работе затронула не только вопрос диагностики аберраций при ОЛЛ, но и провела модельный эксперимент с целью дать характеристику основных процессов, происходящих в лейкозной клетке при дисфункции исследуемого гена. Несмотря на выявленные различия в кинетике клеточного цикла и экспрессии генов репарации, клетки линии K562 Ik6 были в

такой же степени чувствительны к воздействию глюкокортикоидов, как и Nalm-6 Ik6. В совокупности, полученные в диссертации результаты демонстрируют, что значение aberrаций IKZF1 в развитии лекарственной устойчивости не ограничивается лишь нарушением его контроля над ключевыми процессами в клетке, такими как пролиферация, репарация или клеточная гибель. Механизм нарушений при потере функций IKZF1 гораздо шире, может затрагивать множество сигнальных путей, вплоть до непосредственного воздействия на гены-мишени лекарственных препаратов.

Использованные методы и объем исследованного материала соответствуют поставленным задачам и характеру анализируемых данных. Методы статистического и математического анализа соответствуют типам обрабатываемых данных.

Результаты опубликованы в полной мере в рецензируемых научных изданиях, апробированы на многих международных конференциях и рекомендованы к практическому применению, что подтверждено 4 актами о внедрении в работу государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии».

Диссертация является полным и самостоятельно выполненным научным трудом высокой квалификации, а диссертант Вшивкова Ольга Сергеевна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.21 - гематология и переливание крови.

Заведующий кафедрой
клинической гематологии
и трансфузиологии
Института повышения квалификации
и переподготовки кадров здравоохранения
учреждения образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»
к.м.н., доцент



И.А.Искров