

ОТЗЫВ НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ

**на диссертацию Вшивковой Ольги Сергеевны
«Аберрации гена транскрипционного фактора IKZF1 при В-линейных
острых лимфобластных лейкозах», представленную на соискание ученой
степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.21 –
гематология и переливание крови (биологические науки)**

Диссертация Вшивковой О.С. представляет собой самостоятельное завершённое исследование генетических нарушений гена IKZF1 при остром лимфобластном лейкозе из В-клеток предшественников (В-ОЛЛ).

Исследование включает в себя подробное и последовательное изучение генетических мутаций в локусе IKZF1 с использованием различных цитогенетических и молекулярно-генетических методов. Проведены количественный и качественный анализы экспрессии транскриптов (изоформ) этого гена, оценка влияния основного патогенетического белка Ik 6 на клеточный цикл и лекарственную резистентность лейкозных клеток, и, наконец, статистическая оценка влияния аберраций IKZF1 на результаты лечения пациентов.

Актуальность исследована клиническими обстоятельствами лечения и фундаментально-научными вопросами молекулярной биологии лейкозов. Острый лимфобластный лейкоз является самым распространенным онкологическим заболеванием детского возраста. Несмотря на эффективность современных протоколов полихимиотерапии с возможностью аллогенной трансплантации и CAR-T терапии, 100% безрецидивная выживаемость не достигнута даже для стандартной группы риска. При этом в последние десятилетия в основу диагностики, прогнозирования и выбора стратегии лечения лейкозов положены молекулярно-генетические факторы. Стратификация по группам риска и интенсивность терапии определяется, в числе прочих факторов, с учетом структуры кариотипа лейкозных клеток и основных патогенетических генетических аберраций, таких как химерный онкоген BCR::ABL1, транслокации с участием гена MLL (KMT2A). Однако роль ряда других мутаций и, тем более, нарушений сплайсинга осталась недооцененной. Доминирующей концепцией канцерогенеза до недавнего времени была систематизация данных о геноме опухолевых клеток. В последнее десятилетие внимание переключилось на транскриптом, эпигенетику и регуляцию экспрессии генов, включая сплайсинг. Аберрации гена IKZF1 попали в фокус внимания онкогематологов относительно

недавно, после 2010 года. Таким образом, предмет исследования диссертационной работы является современным, полученные результаты и публикации автора укладываются в актуальную тематику молекулярной генетики лейкозов.

Работа выполнялась в течении длительного периода времени – с конца 2015 по 2022 г. (7 лет). В ходе обучения в аспирантуре, Ольга Сергеевна освоила широкий спектр модулярно-генетических методов выявления мутаций на уровне геномной ДНК и экспрессии гена, провела анализ диагностических и аналитических характеристик этих методов. Соискатель основывает выводы на рекордно большой для экспериментальных работ выборке – 319 пациентов с В-ОЛЛ, не считая контролей здоровых доноров и клеточных линии. Длительный период выполнения работы обеспечил достаточный период наблюдения отдаленных исходов терапии, что дало возможность проанализировать 5-летнюю выживаемость, которая является стандартом для оценки прогностического значения факторов.

Результаты диссертационной работы опубликованы на достаточно высоком уровне: 8 статей в рецензируемых научных журналах, в том числе 3 статьи в англоязычных изданиях, представленных в базе PubMed.

В процессе выполнения работы Вшивкова О.С. продемонстрировала профессиональные и личные качества, необходимые для ученой степени кандидата наук, в том числе требовательное отношение к качеству лабораторной работы, скрупулезность в обработке и представлении статистических данных, терпение в рутинной работе, ответственность и целеустремленность. Ольга Сергеевна наладила продуктивное сотрудничество с другими лабораториями и коллективами как внутри страны, так и в международном партнерстве с российскими коллегами.

Учитывая актуальность предложенной темы исследования, результативность проведенной опытно-экспериментальной работы, интегративность методологического подхода к материалу, представленному к защите, а также его практическое значение, можно утверждать, что научный труд Вшивковой О.С. заслуживает положительной оценки, а его автор, показавший себя как состоявшийся исследователь, может претендовать на присуждение ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови (биологические науки).

Вшивкова О.С. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук за следующие результаты:

1. Установление спектра транскриптов гена IKZF1, идентификации транскриптов, ассоциированных с патогенезом острого лимфобластного лейкоза, а именно доминантно-негативных изоформ Ik 6, 9 и 10, определение количественных порогов экспрессии этих транскриптов, имеющих диагностическое значение при В-ОЛЛ;

2. Доказательство неблагоприятного прогностического значения aberrаций IKZF1 у пациентов с В-ОЛЛ группы стандартного риска и обоснование целесообразности выявления aberrаций на этапе первичной диагностики с целью стратификации на группы прогноза рецидива В-ОЛЛ.

Научный руководитель
ведущий научный сотрудник
лаборатории генетических биотехнологий
государственного учреждения
«Республиканский научно-практический
центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии»,
кандидат биологических наук



Мелешко А.Н.

