

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Вшивковой Ольги Сергеевны «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.

Современный взгляд на проблему В-линейных острых лимфобластных лейкозов (В-ОЛЛ) отражает стремительное развитие науки в области молекулярной биологии лейкозов, фармакогеномики, фармакогенетики и смежных направлений в течение последнего десятилетия. Благодаря полногеномным методам исследования доказана гетерогенность В-ОЛЛ на молекулярном уровне, что свидетельствует о разнообразии патогенетических механизмов опухолевого процесса и обуславливает особенности клинического течения заболевания, различия в чувствительности к применяемой терапии, выделения групп с неблагоприятными прогностическими признаками для определения показаний к более интенсивной терапии. Использование статуса гена *IKZF1* для стратификации по группам риска в настоящее время дискутируется в публикациях и на всех гематологических конференциях.

Работа Вшивковой О.С. посвящена этим аспектам и представляется особенно актуальной в связи с неизменно высокой частотой рецидивов при В-ОЛЛ, зачастую сложно прогнозируемых. Цель, поставленная в работе соискателя ученой степени, состоит в разработке метода выявления (диагностики) аберраций гена опухолевого супрессора *IKZF1* и оценке прогностической значимости аберраций этого гена при В-ОЛЛ.

В настоящее время описано ограниченное разнообразие генетических поломок, главным образом внутригенных делеций в локусе *IKZF1* при ОЛЛ. Гораздо меньше внимания уделено экспрессии коротких, доминантно-негативных изоформ гена *IKZF1*, хотя, как показано автором диссертации, именно они определяют патогенез лейкоза и их анализ технически проще.

В норме ген *IKZF1* является гематopoэтическим транскрипционным фактором, ключевым для лимфоидной дифференцировки. Характерными для лейкозов аберрациями этого гена являются внутригенные делеции, которые приводят к аберрантной (повышенной) экспрессии коротких, доминантно-негативных изоформ (транскриптов). В диссертации Вшивковой О.С. применено несколько методов анализа аберраций, однако наиболее эффективным и чувствительным был признан метод ПЦР «в реальном времени», разработанный автором лично.

Показана ассоциация аберраций *IKZF1* с достоверно сниженной бессобытийной выживаемостью и повышенной для пациентов с первичным В-ОЛЛ, лечившихся по протоколам MB 2002 и MB 2008. При этом в группе пациентов стандартного риска, у которых не было других неблагоприятных прогностических маркеров, аберрации гена *IKZF1* были ассоциированы с неблагоприятным прогнозом.

Также в работе достоверно показано, что лейкозные клетки с аберрациями гена *IKZF1* могут характеризоваться лекарственной устойчивостью к некоторым

цитостатическим препаратам и ингибиторам тирозинкиназ *ex vivo*. Несмотря на то, что данный вывод не подкреплён исследованиями на пациентах, и является в большей степени фундаментальным, исследования в этом направлении имеют высокий потенциал для ответа на вопрос применения каких именно цитостатических препаратов в стандартных дозировках у пациентов с аберрациями IKZF1 не целесообразно.

Работа выполнена согласно поставленным цели и задачам, имеет научную новизну и практическую значимость. Задачи исследования, сформулированные соискателем, органично связаны между собой и позволяют достичь поставленной цели исследования. Автореферат оформлен корректно, замечаний по оформлению нет.

Обоснованность и достоверность результатов представленной диссертационной работы обеспечивается правильностью выбора методик исследования и их разнообразием. В работе присутствуют как фундаментальные выводы, так и практические, применимые в организациях здравоохранения Республики Беларусь для диагностики острых лимфобластных лейкозов.

Достаточно высок уровень опубликованности и апробации результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 9 статей в рецензируемых научных журналах, из них 5 статей соответствуют биологической отрасли наук согласно перечню рекомендуемых изданий ВАК, в том числе 3 статьи на английском языке. Это свидетельствует также об актуальности и обсуждаемости полученных результатов не только в Республике Беларусь, но и за рубежом. Работа соответствует специальности и отрасли наук – биологические.

Таким образом, Вшивкова Ольга Сергеевна заслуживает присуждения ей искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

19.01.2024 г.

Заместитель директора по гематологии
ГУ «Минский научно-практический
центр хирургии, трансплантологии
и гематологии»,
Руководитель республиканского центра
гематологии и пересадки костного мозга
доктор медицинских наук, профессор



А.Л. Усс



Е.А. Савицкий