

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Зарубиной Ксении Игоревны
**«Молекулярно-генетические маркеры эффективности
химиотерапевтического воздействия у больных острыми
лимфобластными лейкозами»**, представленной на соискание учёной
степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 –
гематология и переливание крови

Диссертационная работа Зарубиной К.И. посвящена изучению молекулярно-генетических нарушений, а именно мутаций генов *NRAS*, *KRAS* сигнального каскада *RAS/RAF/MEK/ERK*, *JAK2*, *CRLF2* сигнального каскада *JAK/STAT* и мутаций гена *TP53* у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами, как на момент диагностики заболевания, так и во время развития рецидива.

Исследования последних лет с применением массивного параллельного секвенирования выявили у больных ОЛЛ спектр соматических мутаций в генах, вовлеченных в многочисленные сигнальные пути, которые регулируют транскрипцию, лимфоидную дифференцировку, клеточный цикл, модификацию структуры хроматина, эпигенетическую регуляцию, а также *TP53*-, *RAS/RAF/MEK/ERK* -, *JAK/STAT*-, *NOTCH*-, *PI3K/AKT/mTOR*-, *Wnt/β-катенин*-зависимые передачи сигнала.

Исследование сигнальных каскадов *RAS/RAF/MEK/ERK* (включает гены *NRAS*, *KRAS*, *FLT3*, *PTPN11*) и *JAK/STAT* (гены *JAK1*, *JAK2*, *IL7R*, *CRLF2*), активацию которых часто регистрируют у больных ОЛЛ представляет большой интерес. К наиболее распространенным механизмам активации этих каскадов в ходе лейкемогенеза относят возникновение мутаций в генах киназ и рецепторов цитокинов, формирующих эти каскады. Интерес к изучению активирующих мутаций в генах, формирующих вышеописанные сигнальные пути, обусловлен двумя клиническими аспектами. Во-первых, точная идентификация генетических изменений и их

комбинаций способствует более строгой стратификации пациентов на группы риска, а во-вторых, обнаружение аномалий, на которые возможно осуществлять таргетное воздействие, позволяет внедрять новые методы лечения в клиническую практику. Значение активирующих мутаций в генах *NRAS*, *KRAS*, *JAK2*, *CRLF2* у больных, которым проводили терапию по протоколам российских многоцентровых исследований, неизвестно. Поэтому, с учетом всего вышеописанного изучение биологической и клинической роли мутаций *NRAS*, *KRAS*, *JAK2*, *CRLF2* у взрослых больных В-клеточным ОЛЛ при проведении химиотерапии по протоколам российских многоцентровых исследований является актуальной задачей.

Другим важным предметом исследования является мутационный статус гена *TP53*. Хотя нарушения гена *TP53* описаны при множестве опухолей, при ОЛЛ они встречаются достаточно редко, за исключением рецидивов ОЛЛ и ОЛЛ с гипоплоидным кариотипом. Примечательно, что более половины мутаций гена *TP53* у больных ОЛЛ с гипоплоидным кариотипом детектируют в неопухолевых клетках, что позволяет предположить наследственный характер этих мутаций, и в этом случае лейкоз может считаться проявлением синдрома Ли-Фраумени (СЛФ). Эти данные имеют важное значение для понимания генетического патогенеза ОЛЛ.

Автором было показано, что мутации в генах сигнальных каскадов RAS/RAF/MEK/ERK (*KRAS*, *NRAS*) у больных *de novo* Ph-негативными В-клеточными ОЛЛ ассоциированы с ранней летальностью, связанной с терапией. Также продемонстрировано, что мутации гена *TP53* были обнаружены, главным образом, у больных В-клеточным ОЛЛ (11,2 %). Все выявленные мутации клональны и основная их часть у больных В-клеточным ОЛЛ носит герминальный характер и ассоциирована с синдромом Ли-Фраумени.

Результаты, полученные автором соответствуют поставленным задачам, не вызывают сомнения, выводы и практические рекомендации составлены логично и обоснованы данными диссертационного исследования. Данная диссертационная работа К.И. Зарубиной, судя по автореферату, является законченным научно-квалификационным исследованием. Материалы диссертации опубликованы в рецензируемых журналах, входящих в рекомендуемый список ВАК.

Таким образом, представленный в автореферате материал, позволяет заключить, что работа Зарубиной К.И. «Молекулярно-генетические маркеры эффективности химиотерапевтического воздействия у больных острыми лимфобластными лейкозами» решает важную научно-практическую задачу гематологии и отвечает требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Заведующий отделением гематологии (гематологии и химиотерапии)
врач-гематолог ГБУЗ ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ, канд. мед. наук
«07» апреля 2021 г.

В.А.Шуваев

подпись В.А. Шуваева заверяю

НАЧАЛЬНИК
ОТДЕЛА КАДРОВ
Л.Н. ЧУВИЛОВА



Государственная клиническая Больница им. В.В.Вересаева

Адрес: 127644, Москва, ул. Лобненская, д. 10

Адрес электронной почты: gkb81@zdrav.mos.ru

Телефон: +7 (499) 450-55-81

Официальный сайт: <https://gkb81.ru/>