

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Карповой Виктории Сергеевны
на тему: «Клинические и молекулярно-генетические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы с поражением центральной нервной системы»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 1.5.7. Генетика**

В настоящее время невозможно представить современную медицину в целом и онкологию в частности без молекулярно-генетических методов исследования. Они положены в основу диагностики, мониторинга течения, эффективности терапии и прогноза злокачественных заболеваний.

Вместе с тем, молекулярно-биологические основы опухолевой прогрессии новообразований системы крови по-прежнему остаются до конца не изученными. Поскольку онкогенез является комплексным и многостадийным процессом, при котором нарушается работа многих генов и путей регуляции, для наиболее точной молекулярной диагностики злокачественной опухоли требуется профилирование возникающих в ней аббераций в масштабах всего генома.

В последние годы отмечается существенное увеличение числа лимфоидных опухолей, как в России, так и за рубежом. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (В-ККЛ) является одним из наиболее распространенных вариантов заболевания. Наибольшую клиническую проблему при данной опухоли представляют собой случаи с вторичным вовлечением центральной нервной системы (ЦНС), частота которых не уменьшается, несмотря на совершенствование терапии и внедрение в схемы лечения больных таргетного препарата моноклональных анти-CD20 антител ритуксимаба.

С этих позиций исследование Карповой Виктории Сергеевны, посвященное изучению клинических и молекулярно-генетических особенностей диффузной В-ККЛ с поражением центральной нервной системы является очень актуальным для таких областей медицинской науки, как генетика и онкогематология. Анализ литературы показывает недостаточную разработанность выбранной темы.

Цель работы и задачи исследования оправданы, корректны и логичны.

Проведенный объем исследований вполне достаточен, статистический анализ полученного материала проведен с помощью современных статистических программ, что позволило автору аргументировать основные положения, выводы и рекомендации.

Собственные результаты изложены в автореферате диссертации подробно, четко и демонстрируют клинические особенности группы обследованных пациентов с лимфомой, имеющих поражение ЦНС. Дополнительно автором проведена оценка корреляция полученных данных с результатами зарубежных исследований. Диссертантом установлены актуальные клинико-лабораторные и молекулярно-генетические факторы риска рецидива опухоли в ЦНС у больных группы собственного исследования.

Подробно описана онкогенность и клиническая значимость выявленных в опухолевой ткани больных автором диффузной В-ККЛ уже на этапах диагностики вариантов нуклеотидной последовательности, их частота, функциональный анализ, прогностическая и предиктивная значимость. Последнее стало возможным благодаря полноэкзомному подходу высокопроизводительного секвенирования и

применению современных методов статистического и биоинформационного анализа данных.

Несомненную научную новизну и практическую значимость имеют впервые полученные диссертантом данные о том, что самыми частыми мутациями при диффузной В-ККЛ с вторичным вовлечением ЦНС являются мутации в генах *MYD88*, *CD79B*, *PIM1*, *ARID1A*, *INO80* и *SMARCA4*.

Карповой В.С. впервые доказано, что, несмотря на кажущуюся гетерогенность мутационного профиля лимфомы, в большей части случаев с поражением ЦНС для опухолевых клеток характерны генетические нарушения, приводящие к продукции злокачественными лимфоцитами большого количества про-воспалительных цитокинов, а также абберации, снижающие иммуногенность и/или способствующие избеганию опухоли иммунного надзора.

Впервые в данном диссертационном исследовании четко показано, что среди диффузной В-ККЛ с рецидивами в ЦНС панель из указанных выше генов позволяет выделить, по меньшей мере, 2 подгруппы случаев по спектру драйверных мутаций близких первичной лимфоме ЦНС и лимфоме Беркитта, к каждой из которых может быть отнесено до трети больных.

Выводы по диссертационному исследованию логично вытекают из задач исследования и полученных результатов.

Работа завершается практическими рекомендациями, которые отличаются корректностью и логичностью. Автором рекомендуется на этапах диагностики системной диффузной В-ККЛ с целью выделения группы пациентов, имеющих высокий риск вторичного вовлечения в опухолевый процесс ЦНС, проводить скрининговое тестирование на наличие мутации p.L265P в гене *MYD88*, а при доступности анализа мутационного профиля лимфомы методами высокопроизводительного секвенирования в панель анализируемых генов включать *MID88*, *PIM1*, *CD79*, *ARID1A*, *INO80* и *SMARCA4*, мутации в которых ассоциированы с рецидивами лимфомы в ЦНС. Также Карповой В.С. рекомендуется выполнение молекулярно-генетического тестирования на этапах диагностики системной ДВККЛ с целью выявления у больного мутаций с доказанной терапевтической значимостью и проведения у него высокоэффективной таргетной терапии лимфомы, в том числе препаратами проникающими через гематоэнцефалический барьер.

Публикации по теме отражают сущность работы. Автором опубликовано 11 печатных работ по теме диссертации, 4 из которых – статьи в журналах из перечня ВАК, 2 – в зарубежных рецензируемых изданиях, которые в полной мере отражают содержание диссертации.

Автореферат построен логично, написан простым языком, хорошо иллюстрирован.

Заключение

Представленный автореферат позволяет сделать следующий вывод, что диссертационная работа Карповой Виктории Сергеевны на тему: «Клинические и молекулярно-генетические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы с поражением центральной нервной системы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 1.5.7. Генетика, является завершенным трудом, выполненным на высоком научном и методическом уровне, представляет собой самостоятельное завершённое исследование, отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к

диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, изложенным в постановлении Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (ред. от 18.03.2023) "О порядке присуждения ученых степеней" (вместе с "Положением о присуждении ученых степеней"), а ее автор, Карпова В.С., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 1.5.7. Генетика.

Директор ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», академик РАН, профессор, д.м.н.


Воевода Михаил Иванович
28.11.2023г.



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», 630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, дом 2, тел.: +7 (383) 274 95 80, E-mail: director@frcftm.ru.

Личную подпись Воевода М.И. заверяю
вед. специалист отдела кадров ФИЦ ФТМ
"28" ноября 2023 г. подпись С.В. Веледимова

