

Отзыв

на автореферат диссертации Чуркиной Марии Игоревны на тему: «Метилирование генов p53-чувствительных микроРНК *MIR-34A*, *MIR-34B/C*, *MIR-129-2* и *MIR-203* при диффузной В-крупноклеточной лимфоме», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 1.5.7. Генетика

В последние годы отмечается существенное увеличение числа лимфоидных опухолей, как в России, так и за рубежом. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) является одним из наиболее распространенных вариантов заболевания. Наибольшую клиническую проблему при данной опухоли представляют собой случаи с резистентностью к первой линии терапии по схеме R-CHOP, частота которых не уменьшается, несмотря на совершенствование стратификации пациентов на группы риска.

На сегодняшний день молекулярно-генетические методы исследования составляют основу диагностики, мониторинга течения, эффективности терапии и прогноза злокачественных заболеваний системы кроветворения. Вместе с тем, биологические основы опухолевой прогрессии и резистентности к лечению ДВККЛ по-прежнему остаются до конца не изученными.

С этих позиций исследование Чуркиной Марии Игоревны, посвященное изучению молекулярно-генетических особенностей ДВККЛ, обеспечивающих новые пути для разработки стратегии таргетной терапии при данном типе лимфомы, является очень актуальным для таких областей медицинской науки, как онкогематология и генетика. Анализ литературы показывает недостаточную разработанность выбранной темы.

Цель работы и задачи исследования оправданы, корректны и логичны.

Проведенный объем исследований вполне достаточен. Данные получены с использованием метил-специфичной ПЦР и метил-чувствительного анализа кривых плавления, прямого капиллярного секвенирования по Сенгеру и бисульфитного секвенирования, а также с применением современных методов статистического и биоинформационного анализа данных, что позволило автору аргументировать основные положения, выводы и рекомендации.

Собственные результаты изложены в автореферате диссертации подробно, четко и демонстрируют опухоль-специфичный характер метилированного статуса *MIR-34A*, *MIR-34B/C*, *MIR-129-2* и *MIR-203*.

Подробно описан спектр и частоты aberrаций ключевых участников p53-сигнального пути в опухолевой ткани больных ДВККЛ, их функциональный анализ, прогностическая и предиктивная значимость.

Диссертантом установлена ассоциация метилированного статуса изучаемых генов с прогнозом и клинико-лабораторными показателями у больных ДВККЛ. Дополнительно автором проведено сопоставление полученных данных с результатами зарубежных исследований.

Несомненную научную новизну и практическую значимость имеют впервые полученные диссертантом данные о том, что метилирование генов *MIR-34A*, *MIR-34B/C*, *MIR-129-2* и *MIR-203* является опухоль-специфичным, частым, сочетанным и независимым от aberrаций в гене *TP53* явлением.

Чуркиной М.И. впервые доказано, что, опухолевый субстрат больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с метилированием генов *MIR-34B/C* и *MIR-203* характеризуется более высоким пролиферативным потенциалом.

Впервые в данном диссертационном исследовании четко показано, что при ДВККЛ случаи с метилированием гена *MIR-34A* ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, согласно международному прогностическому индексу, и снижением показателей эффективности первой линии терапии по протоколу R-CHOP.

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

Работа завершается практическими рекомендациями, которые отличаются корректностью и логичностью. Автором рекомендуется у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой при выявлении метилирования гена *MIR-34A*, независимо от мутационного статуса *TP53*, обсуждать возможность применения более агрессивных схем терапии первой линии. Также Чуркиной М.И. рекомендуется определение статуса метилирования генов микроРНК *MIR-203*, *MIR-129-2*, *MIR-34A* и *MIR-34B/C* в ткани увеличенных лимфоузлов в качестве дополнительного биомаркера для дифференциальной диагностики диффузной В-крупноклеточной лимфомы и реактивных изменений.

Публикации по теме отражают сущность работы. Автором опубликовано 18 печатных работ по теме диссертации, 8 из которых, статьи в журналах из перечня ВАК, 5 - в зарубежных рецензируемых изданиях, которые в полной мере отражают содержание диссертации.

Автореферат построен логично, написан простым языком, хорошо иллюстрирован.

Заключение

Представленный автореферат позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Чуркиной Марии Игоревны «Метилирование генов p53-чувствительных микроРНК *MIR-34A*, *MIR-34B/C*, *MIR-129-2* и *MIR-203* при диффузной В-крупноклеточной лимфоме», 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 завершенное исследование, отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, изложенным в постановлении Правительства РФ от

24.09.2013 № 842 (ред. от 18.03.2023) «О порядке присуждения ученых степеней» (вместе с «Положением о присуждении ученых степеней»), а ее автор, Чуркина М.И., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 1.5.7. Генетика.

На обработку персональных данных согласна.

Врио заместителя директора по научной работе,
заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии Научно-исследовательского института онкологии - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

д.б.н., профессор, чл.-корр. РАН

Чердынцева Н.В.

03.06.2024

Подпись д.б.н., профессора, чл.-корр. РАН Чердынцевой Н.В.

ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь Научно-исследовательского института онкологии - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,

к.м.н.



Савина Е.В.

Научно-исследовательский институт онкологии - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

634009 г. Томск, пер. Кооперативный 5, тел. 8 (3822) 51-10-39 e-mail: nvch@tnimc.ru