

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертации Сорокиной Марии Андреевны, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему:

«ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СЕКВЕНИРОВАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ БИОМАРКЕРОВ ОТВЕТА И РЕЗИСТЕНТНОСТИ НА ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ТЕРАПИЮ» по специальности
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Выполненное Сорокиной М.А. исследование посвящено важнейшей проблеме современной фармакологии и онкологии – персонализация противоопухолевой терапии у пациентов с неходжкинскими лимфомами за счет выявления биомаркеров чувствительности методами высокопроизводительного секвенирования (NGS).

Применение фармакогеномики в онкологии имеет существенные отличия от других заболеваний, поскольку здесь необходимо учитывать два генома – зародышевый или врожденный, а также опухолевый или соматический. Геном зародышевой линии учитывает индивидуальные наследственные генетические вариации, а накопление соматических мутаций в геноме опухоли обуславливает фармакокинетическую и фармакодинамическую вариабельность ответа на противоопухолевые препараты.

Секвенирование экзона и РНК опухолевого биоптата, наряду с классической иммуногистохимией, позволяют максимально всесторонне проанализировать как опухоль, так и ее микроокружение. В связи с этим валидация методов секвенирования для их последующего использования в реальной клинической практике и поиск новых биомаркеров на основании данных фармакогеномики, фармакоэпигеномики и фармакотранскриптомики имеет особую важность, а работа Сорокиной М.А. является актуальной.

Автор четко поставила цель, задачи, определила методики исследования, выполненные в несколько этапов с применением современных методов анализа данных.

Научная новизна диссертации Сорокиной М.А. определяется тем, что автором впервые на основе данных эксзома опухоли проведен биомаркерный анализ у пациентов, получавших пероральный азацитидин в качестве хемосенсибилизации перед СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон) в рамках клинического исследования II фазы терапии первой линии периферической Т-клеточной лимфомы с превалированием Т-fh подтипа, в ходе которого обнаружено, что мутации *TET2* достоверно связаны с чувствительностью на азацитидин + СНОР, а мутации *DNMT3A* с резистентностью.

В диссертационном исследовании впервые разработаны биомаркеры чувствительности (мутации *TET2*, повышенная экспрессия сигнатуры экспрессии генов Т-fh и фосфоинозитид-3-киназного пути) на монотерапию дувелисибом или его комбинацию с ромидепсином или бортезомибом у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной периферической Т-клеточной лимфомой в рамках клинического исследования Ib/IIa фазы.

В рамках ретроспективного анализа биоптатов методами NGS выявлены потенциальные биомаркеры чувствительности к терапии Т лимфоцитами с химерными антигенными рецепторами, распознающими опухолевый антиген CD19 (Аксикабтаген силорейсел, Лизокабтаген маралейсел, Тисагенлеклейсел): амплификация *PIK3CA* и мутация *CREBBP* у пациентов с рефрактерной или рецидивирующей диффузной В крупноклеточной лимфомой.

В диссертации Сорокиной М.А. полученные данные дополняют и расширяют имеющиеся сведения о конкордантности измерения PD-L1 методом иммуногистохимии и методом РНК-секвенирования, а также о его связи с ответом на ингибиторы иммунных контрольных точек.

Автор является автором 42 печатных работ. По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 5 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Итоги работы изложены в 5 выводах, которые логически вытекают из данных проведенного исследования.

Автореферат даёт исчерпывающее представление о содержании кандидатской диссертации, которая по своей актуальности, научной новизне и

практической ценности а также, по объему проанализированного биопсийного материала, достоверности, обоснованности выводов и рекомендаций, полностью соответствует критериям, установленным п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 26.01.2023 № 101), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Ознакомившись с авторефератом, можно полагать, что автор диссертации Сорокина Мария Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Доктор медицинских наук
(14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология),
Профессор, профессор РАН, академик РАН,
заведующий кафедрой клинической
фармакологии и терапии имени
академика Б.Е. Вотчала
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Согласен на обработку моих персональных данных.

Д.А. Сычев

Подпись доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Сычева Д.А. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
Д.м.н., профессор



Т.А. Чеботарева

Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1
Телефон: 8 (499) 252-21-04 E-mail: rmaro@rmaro.ru

“20” ноября 2023 года