

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Моисеенко Федора Владимировича  
на диссертацию Мусаеляна Арама Ашотовича на тему: «Молекулярно-генетические и иммунологические маркеры ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа при злокачественных опухолях», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 Онкология

### Актуальность работы

Применение иммунотерапии, противоопухолевый механизм которой реализуется за счет направленного воздействия на пути, способствующие блокированию иммунного надзора, значительно расширяется в течение последних лет. Масштабность изменений была отмечена в 2018 году присуждением Нобелевской премии по медицине ученым, участвовавшим в идентификации ключевых контрольных точек иммунитета. На настоящий момент применение в клинической практике достигли лишь участники двух сигнальных каскадов цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного антигена 4 (CTLA-4), белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) и лиганда белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L1). Их блокада способствует устойчивому ответу у некоторых больных метастатическими злокачественными опухолями. Несмотря на эти успехи, только часть больных получает пользу от этих методов лечения, а скорость ее достижения сильно различается в зависимости от типа опухолей. Кроме неоспоримых преимуществ, среди которых возможность достижения длительных ответов на терапию, при ее применении может увеличиваться токсичность и стоимость. Эти факторы обозначили важность более точного отбора пациентов для иммунотерапии при метастатических злокачественных опухолях и привели к изучению эффективных маркеров ответа и резистентности к терапии.

Несмотря на активное изучение в течение последних лет, число биомаркеров, позволяющих прогнозировать ответ на иммунотерапию, очень ограничено. Так, экспрессия PD-L1 и микросателлитная нестабильность (МСН) являются единственными биомаркерами, которые в настоящее время используются в клинической практике. В первом случае ограничением маркера являются высокая гетерогенность опухолей, для которых одобрено применение PD-L1, отсутствие стандартизации методов определения и низкая отрицательная прогностическая ценность. В случае с МСН независимо от локализации в более половине случаев отмечается первичная резистентность, что требует поиска дополнительных характерных клинических сигнатур, ассоциированных с ответом на иммунотерапию.

Ограничения тканевых маркеров привели исследователей к изучению маркеров периферической крови. Показатели периферической крови имеют преимущества в виде легкой доступности метода, воспроизводимости, более низкой стоимости, минимально инвазивного характера, а также возможности мониторинга ответа на проводимую иммунотерапию с помощью таких маркеров.

Таким образом, обозначенная Мусаеляном Арамом Ашотовичем проблема поиска предиктивных маркеров ответа на иммунотерапию для улучшения результатов лечения больных метастатическими солидными опухолями.

### **Научная новизна**

В ходе исследования больных метастатическим колоректальным раком с МСН были идентифицированы морфологические особенности опухолей, которые связаны с ответом и резистентностью на проводимую терапию ингибиторами контрольных точек.

Автором работы была впервые продемонстрирована взаимосвязь между ответом различных нозологических форм злокачественных опухолей на терапию анти-PD-1 и особенностями аутоиммунитета. Так, были установлены особенности появления иммунноопосредованных нежелательных явлений, антител к ТПО и генотипом, ассоциированным с развитием аутоиммунных заболеваний, HLA-DRB1. Установлена связь эффективности этой терапии и целым рядом ранее неизученных маркеров системного воспаления (бета-2-микроглобулин, неоптерин и цитокины IL-6 и IL-18).

Достоверность полученных данных обусловлена большим объемом исследуемой выборки (в отношении микросателлитной нестабильности - 400, а для оценки иммунотерапии - 104), корректным дизайном исследования, использованными методами, а также достоверным статистическим анализом.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Автором были предложены характерные паттерны ответа для колоректального рака с МСН, что позволит оптимизировать тактику ведения больных этой нозологией. Также предложены новые предикторы и маркеры мониторинга ответа на иммунотерапию у пациентов с распространенным раком легкого и меланомой кожи и сформулированы практические рекомендации, которые успешно применяются врачами-онкологами в ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России.

### **Содержание и структура диссертации**

Диссертационная работа построена по стандартному плану, изложена на 118 машинописных листах. Состоит из введения, обзора публикаций по теме

исследования, характеристики материалов и методов, применявшихся в работе, описания результатов исследований их их обсуждения, а также заключения и выводов. Текст адекватно и информативно проиллюстрирован 19 рисунками и 10 таблицами. Список литературы включает 120 источников.

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы, изложена степень разработанности темы, предложены четкие цели и задачи диссертационного исследования, определены теоретическая и практическая значимость проведенной работы, сформулированы положения, выносимые на защиту. Также продемонстрированы сведения об апробации, публикации и внедрении результатов исследования в клиническую практику, личном вкладе автора.

В главе «Обзор литературы» проведен анализ источников, посвященных маркерам эффективности проводимой иммунотерапии. Описаны преимущества и недостатки применения «тканевых» маркеров, которые в настоящее время одобрены для клинического использования. Обсуждены экспрессия PD-L1, MCH, а также мутационная нагрузка опухоли. Автором диссертационной работы описаны молекулярный патогенез микросателлитной нестабильности, методы ее детекции и ключевые клинические исследования, которые изучали предиктивную ценность этого маркера. Также в обзоре автор подобно описывает результаты различных клинических исследований, рассматривающих в качестве потенциальных предиктивных маркеров циркулирующие иммунные клетки и сывороточные факторы у пациентов с опухолями различных локализаций. В рецензируемой работе проанализирован большой объем современной литературы, посвященной данной проблеме и выделены наиболее перспективные направления. Особый интерес представляет раздел, посвященный аутоантителам, продукция которых, как и степень выраженности иммуноопосредованных нежелательных явлений ингибиторов контрольных точек иммунитета, может служить предиктивным маркером ответа на иммунотерапию.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит детальное описание использованных в работе методов и материалов, в также включает поэтапный план работы. В этой главе представлены клиническая характеристика изучаемой коллекции образцов. Подробно описан большой арсенал использованных молекулярно-генетических и иммунологических методов исследования. Также охарактеризованы статистические методы исследования, которые позволили доказать возможность применения ряда новых иммунологических маркеров, определяющих эффективность проведения иммунотерапии.

В главе «Результаты» представлено описание результатов выполненной экспериментальной части. Полученные данные представлены в табличном и графическом виде, что в значительной степени улучшает их восприятие.

Определена распространенность МСН при колоректальном раке, описаны характерные клинические, морфологические, лабораторные и генетические особенности опухолей с данным феноменом. Была изучена взаимосвязь между особенностями КРР с МСН и ответом на проводимую иммунотерапию.

Автором были выявлены ряд маркеров, ассоциированных с развитием аутоиммунитета: появление анти-ТПО антител, развитие иммуноопосредованных явлений, а также вклад гена-предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям (HLA-DRB1) в эффективность терапии. Несмотря на то, что автором не исследован уровень анти-ТПО антител до начала терапии, был проанализирован уровень тиреотропного гормона, который позволяет оценить наличие патологии щитовидной железы. Также в диссертационной работе были показаны новые перспективные маркеры мониторинга ответа, которые отражают системный иммунный ответ. Высокие показатели бета-2-микроглобулина и неоптерина были независимыми предикторами короткой выживаемости без прогрессирования.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автор последовательно и систематично анализирует обнаруженные предиктивные маркеры МСН-положительного колоректального рака и выявленные новые иммунологические маркеры в периферической крови.

Выводы диссертации логичны, следуют из полученных экспериментальных данных и соответствуют поставленным задачам.

По теме диссертационной работы были опубликованы 10 работ, которые соответствуют требованиям "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842. Автореферат отражает основное содержание диссертационного исследования.

### **Замечания по работе**

В тексте диссертации были отмечены ряд орфографических и стилистических ошибок. Однако эти замечания не являются принципиальными. Таким образом, выполненная диссертационная работа заслуживает положительной оценки. Вопросов по диссертационной работе нет.

По результатам работы возник следующий вопрос:

- Позволяли ли другие аутоантитела, кроме анти-ТПО, прогнозировать развитие иммуноопосредованных нежелательных явлений?

### **Заключение**

