

## **ОТЗЫВ ОФФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора Духанина А.С.

на диссертацию Вороновой Вероники Михайловны на тему «Разработка рациональной комбинированной иммунотерапии с применением PD-1/PD-L1 моноклональных антител методами математического моделирования», представленную к защите в диссертационный совет ДСУ 208.001.11 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

### **Актуальность темы исследования**

Несмотря на значительные достижения медицины и биологии, современные методы терапии онкологических заболеваний по-прежнему демонстрируют ограниченную эффективность у ряда пациентов. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно от онкологических заболеваний умирает порядка 10 миллионов человек, что указывает на необходимость как оптимизации уже существующих методов лечения, так и разработку инновационных терапий. Ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ) являются перспективным, активно изучаемым классом противораковых препаратов, механизм действия которых связан с активацией специфического противоопухолевого иммунного ответа. Отличительной особенностью ИКТИ является возможность достижения стойкой ремиссии у пациентов с метастатическими формами заболевания, однако, стоит отметить что доля таких пациентов составляет менее 50%.

Оптимизация режима лечения, персонализация терапии а также использование комбинированного подхода, предполагающего прием нескольких препаратов, являются ключевыми инструментами для увеличения

эффективности ИКТИ. Математическое моделирование является одним из современных способов решения поставленных задач, и на данный момент опубликовано большое количество работ, посвященных применению различных моделей в разработке новых онкологических препаратов.

В диссертационном исследовании В.М. Воронова ставит перед собой задачу увеличения эффективности комбинированной радио- и иммунотерапии с применением PD-1/PD-L1 моноклональных антител. Выбор данной комбинации терапевтических воздействий обусловлен возможностью синергетического взаимодействия между ними, что связано с локальным иммуностимулирующим действием ионизирующего облучения на сайт опухоли. Таким образом, можно сделать вывод о высокой актуальности выбранной темы диссертационной работы.

### **Научная новизна полученных результатов**

Автором показано, что увеличение временного интервала между радио- и иммунотерапией приводит к снижению эффективности лечения. На основании модельных расчетов В.М. Воронова смогла оценить зависимость между дозой ионизирующего облучения и индексом ингибирования роста опухоли, а также показать более высокий терапевтический потенциал гиперфракционных режимов облучения по сравнению с гипофракционными в сочетании с PD-1/PD-L1-направленной терапией.

Автором исследованы механизмы, обуславливающие влияние различных факторов на эффективность рассматриваемых терапевтических воздействий. Так, расчетные значения уровней иммунных клеток в сайте опухоли указывают на кратковременный характер активации иммунных процессов, что подтверждает важность своевременного приема иммуноактивирующих препаратов для достижения максимального синергетического эффекта.

На основании экспериментальных данных и математических расчетов В.М. Воронова установила взаимосвязь между исходным уровнем опухолеинфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) и эффективностью комбинированной радио- и иммунотерапии.

Автор впервые применила методы метарегиессионного моделирования в отношении клинических данных эффективности и безопасности комбинированной радио- и иммунотерапии, что позволило ей подтвердить целесообразность единовременного применения рассматриваемых терапевтических воздействий. Так, взвешенная оценка показателя одногодичной общей выживаемости у пациентов, получающих иммунотерапию одновременно с лучевой терапией составила 68% [95% доверительный интервал (ДИ): 60-75%] по сравнению с показателем 32% [95% ДИ: 25-39%], рассчитанным для пациентов, получающих только лучевую терапию. При этом не наблюдалось статистически значимого увеличения частоты рассматриваемых побочных эффектов (радионекроза) при назначении иммунотерапевтических препаратов на фоне лучевой терапии.

### **Научно-практическая значимость полученных результатов**

Описанные в диссертационной работе результаты имеют большую практическую значимость. Разработанная В.М. Вороновой математическая модель может быть использована в качестве вычислительной платформы для оптимизации дизайна доклинических исследований различных комбинаций иммунных препаратов и поиска предиктивных биомаркеров, позволяющих оценить вероятность ответа на терапию.

Установленные на основании модельных расчетов предиктивные биомаркеры (ОУЛ) могут быть использованы для оценки вероятности ответа на комбинированную радио- и иммунотерапию.

Результаты метарегрессионного моделирования, основанного на ретроспективных клинических наблюдениях, могут применяться при планировании проспективных клинических исследований.

### **Достоверность результатов и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций**

В рамках исследования автор провела обширный анализ опубликованной ранее литературы, при подготовке диссертационной работы было использовано 204 источника, в том числе 28 отечественных и 176 зарубежных публикаций. Сопоставление наблюдений собственных исследований с уже существующими данными позволило автору корректно интерпретировать полученные результаты.

Используемые В.М. Вороновой методы математического моделирования и анализа данных являлись целесообразными и соответствовали поставленным задачам. Предлагаемая автором структура математической модели была аргументирована детальным описанием рассматриваемых биологических процессов, использование методологии моделирования смешанных эффектов было обусловлено значительной межиндивидуальной вариабельностью в экспериментально наблюдаемой динамике роста опухоли. Применение метарегрессионных моделей смешанных эффектов для анализа клинической информации было обосновано ввиду высокой гетерогенности данных, связанной, вероятно, с ретроспективным характером рассматриваемых клинических исследований.

Основные положения диссертационного исследования были представлены как на отечественных, так и на международных конференциях. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ в том числе 3 статьи в индексируемых в SCOPUS и Web of Science журналах, 1 – в ведущем

рецензируемом научном журнале, включенном в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

### **Общая характеристика работы**

Текст диссертационной работы построен по традиционному плану и состоит из введения, основной части (обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав с результатами собственных изысканий и обсуждения), выводов, практических рекомендаций и приложений. Общий объем работы составляет 160 страниц текста, проиллюстрированного 20 рисунками и 12 таблицами.

Во введении автор рассматривает актуальность проблемы, цель и задачи исследования, научную новизну и практическую значимость работы.

Обзор литературы состоит из двух частей, посвященных фармакологическому и математическому аспектам исследования, соответственно. В первой части главы автор рассматривает ключевые этапы противоопухолевого иммунного ответа, дает характеристику иммуносуппрессивных компонентов микроокружения опухоли и перечисляет существующие иммунотерапевтические стратегии. Во второй части главы приводится характеристика различных методов математического моделирования, используемых в онкологии. Обзор написан художественным и понятным языком, текст легко читается.

В секции материалов и методов исследования приводится дизайн доклинических экспериментов и дается описание используемых в работе методов моделирования и метаанализа данных. В рамках исследования оценивалась противоопухолевая активность PD-L1-специфичных моноклональных антител (внутрибрюшинные инъекции препаратов в дозе 10 мг/кг раз в 3 дня), лучевой терапии (режимы облучения 5x2 Гр, 3x4 Гр и 7 Гр) а

также их комбинации при одновременном и последовательном приеме на модели мышины колоректальной аденокарциномы СТ26.

В третьей главе представлены результаты доклинических экспериментов – показана большая эффективность комбинированного подхода по сравнению с монотерапиями, при этом наиболее выраженная противоопухолевая активность отмечена при приеме антител одновременно с облучением опухоли.

В четвертой главе приводится описание ключевых этапов разработки математической модели, а именно, (1) построения системы уравнений, отражающих рассматриваемые биологические процессы, (2) оценку параметров модели на основе литературных данных, (3) определение и верификацию статистического компонента модели, характеризующего наблюдаемую МИВ в ответе на терапию на основе полученных экспериментальных данных, (4) анализ и валидацию модели на независимом наборе данных, не включенных в процедуру верификации.

Пятая глава посвящена использованию предложенной В.М. Вороновой модели для оптимизации комбинированной радио- и иммунотерапии. Автор приводит результаты расчетов эффективности для различных терапевтических схем. В главе даются оценки уровней отдельных клеточных популяций в сайте опухоли у животных с различным ответом на терапию. Таким образом, при помощи модельных расчетов, автор смогла установить наиболее эффективные режимы лечения и идентифицировать предиктивные биомаркеры.

Шестая глава посвящена метаанализу клинических исследований эффективности и безопасности комбинированной радио- и иммунотерапии у пациентов с метастатическими поражениями головного мозга. На основе результатов 40 клинических исследований автор показала статистически-значимое увеличение одногодичной общей выживаемости при добавлении рассматриваемых иммуностимулирующих препаратов к лучевой терапии.

Одновременное назначение терапии оказалось более эффективным по сравнению с последовательным, что подтвердило полученные на предыдущих этапах работы результаты.

Оценивая работу в целом, можно сказать, что диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне. Автореферат отражает структуру и соответствует содержанию текста диссертации.

### **Замечания и вопросы по содержанию и оформлению диссертации**

Текст содержит незначительные стилистические неточности, которые, тем не менее, не снижают научной ценности работы. В процессе изучения работы возникли некоторые вопросы:

1. Почему в доклинических экспериментах лечение инициировалось на 7 день после имплантации опухолевого инокулята?
2. Обоснуйте выбор сингенной опухолевой модели (колоректальной аденокарциномы СТ26).

### **Заключение**

На основании вышеизложенного считаю, что представленная В.М. Вороновой диссертационная работа «Разработка рациональной комбинированной иммунотерапии с применением PD-1/PD-L1 моноклональных антител методами математического моделирования» является разносторонним, полноценным и законченным научным исследованием, посвященным решению актуальной проблемы современной фармакологии – применению методов математического моделирования для оптимизации дизайна доклинических исследований. По объему проведенных экспериментальных исследований, новизне, научно-практической значимости работа В.М. Вороновой отвечает требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего

образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора Сеченовского университета от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор В.М. Воронова, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева МБФ, ведущий научный сотрудник НИЛ молекулярной фармакологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» им. Н.И. Пирогова

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор  
(14.03.06)

Духанин Александр Сергеевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Духанина Александра Сергеевича заверяю



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1  
тел.: 8 (495) 434-14-22, e-mail: rsmu@rsmu.ru