

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Орлинской Натальи Юрьевной на диссертационную работу Жданова Павла Николаевича на тему «Значение PD-L1 сигнального пути в прогрессии основных молекулярных типов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия

Актуальность темы диссертационного исследования

Рак мочевого пузыря представляет собой одну из наиболее часто диагностируемых злокачественных неоплазий мочевыводящих путей как у мужчин, так и у женщин. Социальная значимость заболевания обусловлены растущей заболеваемостью, высокими риском рецидивирования и смертностью. Гистологически злокачественные опухоли мочевого пузыря могут быть представлены уротелиальными карциномами и опухолями неуротелиального происхождения. Первые включают сосочковую, микропапиллярную, плазмоцитоидную, саркоматоидную карциномы, тогда как неоплазии неуротелиального происхождения могут представлены аденокарциномами, раком с ороговением, нейроэндокринными опухолями и др.

В свою очередь, современная клинико-патологическая классификация разделяет все варианты уротелиального рака на опухоли с инвазией в мышечный слой или мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря и мышечно-неинвазивную форму рака. Помимо существенных различий в клиническом течении и прогнозе эти две формы патологического процесса характеризуются чрезвычайно широким многообразием молекулярных изменений, позволяющих проводить внутригрупповую стратификацию опухолей мочевого пузыря. Гистологический и молекулярный тип опухоли в настоящее время определяет и подходы к лечению заболевания, организации и проведению последующего наблюдения за пациентами.

Идентификация сигнального пути рецептора программируемой гибели клеток – PD-1/PD-L1 позволила не только вскрыть механизмы избегания опухолевых клеток их иммунного распознавания, но и, на основании установленных закономерностей, построить новую эффективную стратегию борьбы с рассматриваемой группой опухолей. Однако, противоречивые результаты, полученные в ходе многочисленных клинических исследований, указывают на то, что проблема поиска эффективных и надежных морфологических и молекулярных маркеров прогрессии и прогноза течения рака мочевого пузыря далека от своего разрешения.

В этой связи, исследование Павла Николаевича Жданова, посвященное определению роли PD-L1 сигнального пути в прогнозировании течения отдельных молекулярных вариантов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря и ответа опухоли на специфическую терапию, представляется безусловно своевременным и актуальным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Представленные в диссертационной работе этапы исследования логично спланированы, включают в себя традиционные для патологической анатомии разделы, такие как, исследования биопсийного и интраоперационного материала, экспериментальные исследования на биологических ксенографтных опухолевых системах, объективный анализ и интерпретация полученных данных, имеющаяся информационно-исследовательская база, позволяют в полной мере дать оценку прогностического потенциала PD-L1 сигнального пути в связи с другими морфологическими и молекулярными факторами, что предоставляет возможность сделать обоснованные выводы и рекомендации.

Новизна полученных результатов

В ходе диссертационного исследования были впервые: разработана биологическая *in vivo* модель с использованием в качестве носителя гуманизированных атимичных мышей BALB/c и сформированы модели гетеротопического ксенографтного мышечно-неинвазивного рака мочевого

пузыря основных молекулярных подтипов: CK5/6-экспрессирующего, GATA3-экспрессирующего и двойного негативного p53-мутантного. Установлена взаимосвязь между уровнем экспрессии PD-L1-сигнального пути опухолевыми клетками и CD8+ Т-лимфоцитами и выживаемостью животных-акцепторов ксенографтной опухоли, прогрессией опухоли и ее метастазированием в легкие. Диссертант впервые показал, что гистологическая оценка степени злокачественности опухоли наряду с определением молекулярных маркеров позволяют прогнозировать ответ опухоли на внутривузырное введение иммуно- и химиотерапевтических средств. Автор впервые показал, что для вискозлокачественных форм люминального молекулярного типа рака мочевого пузыря степень мембранной PD-L1-позитивности опухолевых клеток и Т-супрессоров является независимым фактором безрецидивной выживаемости. Диссертант впервые установил связь между степенью злокачественности люминального молекулярного подтипа опухоли мочевого пузыря и уровнем экспрессии и мутаций гена FGFR3 типа, а также уровнем микроРНК-145 в клетках опухоли.

Достоверность полученных результатов

Достоверность полученных результатов можно обусловлена несколькими факторами, включая достаточное количество биологического клинического материала, экспериментальных животных – носителей различных патолого-молекулярных вариантов опухоли и их рандомизированное распределение по группам, использование современных морфологических методов исследования, включая иммуногистохимические методы, выбор современных, сложных и высокоинформативных методов молекулярно-генетического исследования, а также объективный анализ с помощью современных методов статистики полученных экспериментальных данных.

Научная и практическая значимость результатов

Результаты проведенных исследований позволяют определить ранее неизвестные клеточные механизмы взаимодействия опухолевых клеток и инфильтрирующих опухоль CD8⁺ Т-лимфоцитов в формировании поведения люминального, базального и двойного негативного p53-экспрессирующего типов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. Полученные данные могут быть использованы при выработке морфологических и молекулярных критериев при определении тактики ведения пациентов с данными формами злокачественного процесса в зависимости от уровня экспрессии PD-L1, гена *FGFR3*, микроРНК-145 и микроРНК-200, прогнозирования их выживаемости и частоты рецидивирования, а также определения оптимальных терапевтических опций. Кроме того, полученные в работе результаты могут быть использованы как основа для построения персонализированных стратегий в онкологии.

Оформление и содержание работы

Диссертация Жданова П.Н. на тему «Значение PD-L1 сигнального пути в прогрессии основных молекулярных типов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря» традиционно спланирована по главам. Включает «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов», «Заключение», «Выводы», «Перечень сокращений и условных обозначений», «Список литературы». Библиографический список включает 172 источника, в том числе 170 зарубежных автора. Работа иллюстрирована 26 рисунками и 8 таблицами и изложена на 136 страницах машинописного текста.

Во «Введении» автор отражает актуальность темы исследования и степень разработанности проблемы, формулирует цель и задачи диссертационного исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, методологию и методы исследования. Автором приведены: положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов. Имеются сведения о публикациях и личном вкладе автора.

Глава 1. В литературном обзоре диссертантом подвергаются анализу отечественные и иностранные работы, указывающие на высокий интерес ученых к проблеме изучения патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, раскрывает современные достижения науки в области разработки надежных методов прогнозирования клинического течения опухолевого процесса и его ответа на лечение.

Глава 2. Представлены материалы и методы исследования, использованные соискателем при выполнении диссертационного исследования. Подробно описаны критерии формирования клинических групп, критерии включения и исключения из исследования, исчерпывающе отражено описание методов светоптической микроскопии, иммуногистохимических методов. Описание молекулярно-генетических методов исследования структурировано, что позволяет легко ориентироваться в списке материалов и методов.

Глава 3. Отражает результаты собственных исследований. В частности, диссертант описывает походы к разработке биологической ксенографтной платформы мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, патоморфологическую характеристику каждого молекулярного подтипа опухоли в зависимости от уровня экспрессии рецептора программируемой гибели клеток.

В главах 3 и 4 дается подробное описание прогностической значимости экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками и клетками иммунной системы в связи с активностью FGFR3-сигнальной системы, экспрессией p53 и ряда микроРНК при различных патоморфологических вариантах мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря: люминальном, базальном и дважды негативном раке. В биопсийном материале когорты пациентов с люминальным молекулярным типом опухоли установлена роль степени злокачественности опухоли в сочетании с клеточной экспрессией PD-L1 в прогнозе безрецидивного течения болезни.

В заключении подводятся итоги выполненного исследования, здесь автор обсуждает и резюмирует полученные результаты, подвергает их критическому анализу, сопоставляя с имеющимися литературными данными, формулирует практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Достоинством диссертационной работы являются выводы по каждому разделу, живое обсуждение полученных результатов, достаточное количество публикаций по материалам исследований, полностью отражающих основные результаты работы.

Автореферат диссертационной работы полностью соответствует рукописи диссертации

Общие замечания по диссертационной работе

В целом диссертационная работа производит хорошее впечатление. Принципиальных замечаний по работе нет. Имеющиеся замечания по работе носят непринципиальный характер, встречаются по тексту опечатки, орфографические и стилистические ошибки. Однако, при прочтении диссертационной работы возникло несколько вопросов:

1. Чем, на Ваш взгляд, помимо механизмов иммунного избегания может быть обусловлена прогрессия рака мочевого пузыря, экспрессирующего PD-L1?

2. Существуют ли, помимо молекулярных, патоморфологические признаки люминального и базального подтипов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. И если да, каково их диагностическое значение?

Заключение

Диссертационная работа Жданова Павла Николаевича на тему «Значение PD-L1 сигнального пути в прогрессии основных молекулярных типов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря» – это законченная научно-квалификационная работа, содержащая решение актуальной научной задачи патологической анатомии по определению молекулярных, клеточных

