

ОТЗЫВ

*на автореферат диссертации Вороновой Вероники Михайловны на тему
«Разработка рациональной комбинированной иммунотерапии с
применением PD-1/PD-L1 моноклональных антител методами
математического моделирования», представленной на соискание ученой
степени кандидата фармацевтических наук по специальности*

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Несмотря на достигнутый прогресс в терапии злокачественных новообразований, согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения онкологические заболевания по-прежнему остаются одной из ведущих причин смерти во всем мире. Диссертационная работа Вороновой В.М. затрагивает актуальную проблему разработки новых методов лечения данной нозологии. Механизм действия рассматриваемого в исследовании класса препаратов – моноклональных антител к рецептору PD-1 и его лиганду PD-L1, является иммунопосредованным: противоопухолевая активность достигается за счет увеличения уровня опухольинфильтрирующих лимфоцитов, осуществляющих лизис раковых клеток. Предоставленные диссертантом литературные данные свидетельствуют о том, что комбинирование PD-1/PD-L1-специфичных препаратов с другими видами лечения может привести к значимому увеличению эффективности терапии.

Фокус диссертационного исследования направлен на изучение количественных аспектов эффективности комбинированной терапии с использованием PD-1/PD-L1-специфичных моноклональных антител и ионизирующего облучения на платформе мышинной колоректальной карциномы методами математического моделирования. В частности, впервые был проведен

сравнительный анализ эффективности различных режимов лечения, как использованных в доклинических исследованиях, так и «гипотетических», противоопухолевая активность которых рассчитывалась на основании предложенной автором математической модели. Установлено, что прием иммунотерапевтических препаратов начиная с первого дня лучевой терапии обладает максимальной эффективностью, при этом высокодозные режимы характеризуются наиболее высокой противоопухолевой активностью.

Наряду с использованием стратегий комбинированного лечения в целях увеличения эффективности иммунотерапевтических воздействий активно исследуются методы персонализации терапии. Поиск предиктивных биомаркеров, позволяющих оценить вероятность ответа на лечение, является одной из ключевых задач в рамках реализации данного подхода. В своей работе Воронова В.М. использовала методы математического моделирования для изучения межиндивидуальных различий в динамических изменениях компонентов иммунной системы у животных с разным ответом опухоли на терапию, что позволило ей установить потенциальные предиктивные биомаркеры.

Одной из проблем разработки новых иммунотерапевтических препаратов является низкая транслируемость результатов доклинических исследований в клиническую практику, что может быть обусловлено значительными межвидовыми различиями в функционировании иммунной системы. Чтобы подтвердить полученные в рамках диссертационного исследования результаты экспериментов и модельных расчетов, автор провела обширный систематический анализ литературы и собрала данные 40 клинических исследований эффективности и безопасности комбинированной радио- и иммунотерапии у пациентов с олигометастатическими поражениями головного мозга. Метаанализ клинических данных показал значительное увеличение одногодичной общей

выживаемости у пациентов при добавлении иммуноактивирующих препаратов к лучевой терапии. Как и в доклинических исследованиях, максимальный эффект терапии наблюдался при одновременном назначении радио- и иммунотерапии.

Данные результаты обладают высокой практической значимостью так как могут быть использованы при планировании дизайна дальнейших доклинических и клинических исследований иммунотерапии с использованием PD-1/PD-L1-специфичных моноклональных антител и ионизирующего облучения а также более полной интерпретации существующих экспериментальных наблюдений.

Замечаний к автореферату нет.

Заключение

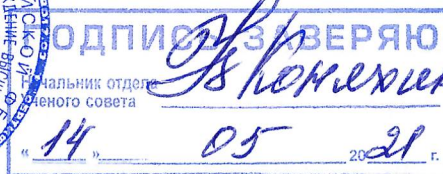
Диссертационная работа Вороновой В.М. «Разработка рациональной комбинированной иммунотерапии с применением PD-1/PD-L1 моноклональных антител методами математического моделирования» является полноценной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной для фармакологии научной задачи – оптимизации режима комбинированной иммунотерапии с использованием PD-1/PD-L1-специфичных моноклональных антител.

Автореферат соответствует 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.

Старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела "Центр персонализированной онкологии" Института персонализированной медицины, заместитель директора Клинического центра по онкологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кандидат медицинских наук по специальности 14.00.14 – Онкология

Поддубская Елена Владимировна



ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Тел.: +7 (495) 628-44-53; e-mail: rektorat@sechenov.ru