

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Абакушиной Елены Вячеславовны на диссертацию 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 входит в первую десятку по частоте встречаемости у мужчин и реже встречается у женщин. В более чем 90% случаев рак мочевого пузыря представлен переходно-клеточной (уротелиальной) карциномой. Помимо основных типов уротелиальной карциномы, в ряде случаев злокачественные неоплазии мочевого пузыря могут быть представлены редкими формами заболевания. Морфологическая верификация различных гистологических вариантов опухолей мочевого пузыря является сложной задачей как для практикующего патологоанатома, так и для исследователя. Зачастую окончательная верификация рака мочевого пузыря без дополнительных исследований не представляется возможной. Несмотря на детальное описание иммунофенотипических, молекулярно-генетических характеристик основных гистологических вариантов ультраструктура, иммуногистохимический и молекулярный профили данных видов рака недостаточно изучены.

Универсальность механизма иммунного контроля при развитии ряда онкологических заболеваний и эффективность терапии ингибиторами контрольных иммунных точек предопределили значительный интерес к изучению данной категории таргетных молекул в онкоурологии. Иммунологические контрольные точки — это система ингибиторных механизмов, которые участвуют в регуляции активации иммунного ответа. Наиболее хорошо изученные контрольные точки носят ингибирующий характер и включают молекулы CTLA-4, рецептор программируемой клеточной гибели-1 (PD-1) и его лиганд (PD-L1). Эффективный иммунный

ответ требует адекватного баланса между положительными и отрицательными костимуляторными сигналами. В настоящее время все большую актуальность приобретает изучение роли внутриклеточных сигнальных систем в канцерогенезе. Таким образом, поставленная в исследовании Павла Николаевича Жданова цель определяют актуальность выбранной диссертантом темы исследования и безусловную научно-практическую значимость полученных в ней результатов.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Большой объем морфологического материала, использование как классических микроскопических, так и иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования, адекватных поставленным задачам и применение современных методов статистического анализа подтверждают достоверность полученных результатов. Экспрессия иммуногистохимических маркеров анализировалась внутри гистологических и молекулярных подгрупп. Использован уникальный подход к воспроизведению биологической модели формирования ксенографтной опухоли мочевого пузыря, представляющей основные молекулярные классы. Проведено корректное сопоставление результатов иммуногистохимического, гистологического и молекулярно-генетического анализа с количественными характеристиками опухолевой прогрессии как в зависимости от типа опухоли, так и предшествующей интервенции. В ходе исследования поставленные задачи были полностью решены, а цель – достигнута.

Выводы и положения, выносимые на защиту, обоснованы и не вызывают сомнения. Сформулированные в диссертации практические рекомендации строго аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов морфологического исследования.

Научная новизна и значимость для науки и практики полученных результатов

Диссертантом впервые были разработаны ксенографтные модели люминального, базального и двойного негативного мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря различной степени злокачественности. Для указанных молекулярных типов уротелиальной карциномы были впервые установлены закономерности экспрессии рецептора PD-L1 – опухолевыми клетками и популяцией CD8⁺ Т-лимфоцитов. Приоритетными являются результаты клинико-молекулярного анализа, позволившие провести патоморфологическое картирование образцов опухолей мочевого пузыря по степени злокачественности и уровню активации внутриклеточного PD-L1-сигнального пути. Впервые показана зависимость между экспрессией PD-L1 и предшествующей внутрипузырной терапией у больных с рецидивным вариантом уротелиальной карциномы мочевого пузыря. Установлена взаимосвязь между активацией протеина p53, экспрессией гена фактора роста фибробластов и некоторых микроРНК в прогрессии основных молекулярных типов как первичной, так и рецидивной форм неинвазивного рака мочевого пузыря. Впервые доказано, что сочетание степени злокачественности наряду с экспрессией PD-L1 и p53 может выступать независимым предиктором безрецидивного течения люминального варианта опухоли.

Объем и структура диссертации, полнота изложения результатов диссертации в опубликованных материалах

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 139 страницах, выполнена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7011-2011 и содержит введение, обзор литературы, главу Материалы и методы исследования, три главы собственных результатов исследования, заключение, выводы и практические результаты, список сокращений и список использованной литературы (172 источника, из которых 2 – отечественных и 170 иностранных авторов). Большинство приведенных источников за

последние 5-10 лет. Работа хорошо иллюстрирована и содержит 26 рисунков и 8 таблиц.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 5 печатных работ, из которых 3 статьи в иностранных журналах, индексируемых международными базами цитирования Scopus и Web of Science.

Введение традиционно посвящено актуальности темы исследования и степени ее разработанности. Сформулирована цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость. Автором выделены основные положения, выносимые на защиту, достоверно и полно отражающие результаты исследования.

Литературный обзор написан грамотно и легко читается. В нем автор большое внимание уделил описанию современных подходов к морфологической классификации рака мочевого пузыря, значению отдельных молекулярных факторов и межклеточной кооперации в прогрессии, диагностике и прогнозировании течения опухолевого заболевания.

В главе материалы и методы, автор отражает дизайн исследования, его соответствие нормативным регулирующим документам, описанию клинических групп, лабораторных животных, использованных в экспериментальном разделе работы. Автор детализирует подходы и методы морфологического и молекулярно-генетического исследования, статистического анализа полученных данных.

В главах, отражающих собственные результаты исследования, автор, опираясь на иллюстративный и расчетный материал описывает ключевые результаты своей работы: молекулярные и морфологические паттерны неинвазивной уротелиальной карциномы, воспроизведенные на гуманизированных нокаутных животных, несущих ксенографты опухоли, а также на клиническом материале как первичных и рецидивных опухолей мочевого пузыря.

В заключении автор обсуждает полученные результаты, сопоставляет их с известными в научной литературе фактами в изучаемой области. Диссертант

формулирует основные итоги проведенного исследования, указывает важные направления для дальнейшего развития темы диссертации.

Соответствие автореферата изложенным положениям работы

Автореферат диссертации полностью соответствует изложенным в работе Жданова П.Н. положениям и отражает основные выводы диссертационного исследования.

Замечания по диссертационной работе и вопросы

Принципиальных замечаний к способам изложения и содержанию работы нет. Однако главу 5 собственных исследований, состоящую из 7 страниц, логичнее было бы объединить с предыдущей главой исследования.

Для продолжения дискуссии, мне бы хотелось задать несколько вопросов:

- 1) Почему, по Вашему мнению, выживаемость мышей с дважды негативным р53-экспрессирующим типом опухоли не зависит от уровня экспрессии PD-L1?
- 2) Как Вы объясните, что в результате экспериментальной части исследования выявлена взаимосвязь между различной выживаемостью животных-носителей опухолей и количеством PD-L1 позитивных клеток?

Заключение

Диссертация Жданова Павла Николаевича на тему «Значение PD-L1 сигнального пути в прогрессии основных молекулярных типов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря» по научной специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная научная задача патологической анатомии – сформулированы основные патоморфологические и молекулярные признаки, определяющие диагностику и прогноз течения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря.

По своей актуальности и научной новизне, теоретической и практической значимости исследования, а также достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, диссертация Жданова Павла Николаевича 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 от 31.01.2020г. №0094/Р, а соискатель Жданов П.Н. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

заместитель генерального директора,
руководитель отдела по разработке и исследованиям в области иммунологии
ООО «Текон Медицинские приборы», доктор медицинских наук (14.01.12 –
онкология, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология)

 /Абакушина Е. В./

« 1 » декабрь 2021 г.

Подпись доктора медицинских наук Абакушиной Елены Вячеславовны
«заверяю»

Генеральный директор ООО «ТЕКОН МТ»

- управляющей организации ООО «ТЕКОН МП»



/ Пресняков В.В./

Контактная информация: Общество с ограниченной ответственностью
«Текон Медицинские приборы» (ООО «Текон МП»), отдел по разработке и
исследованиям в области иммунологии. 123298 Российская Федерация, г.
Москва, ул. 3-я Хорошевская д. 16, корп. 2, Тел: +7 (495) 730-41-12; e-mail:
abakushina@tecon.ru