

ОТЗЫВ

доктора биологических наук, профессора Александры Давидовны Харазовой на автореферат диссертационной работы Анны Борисовны Даниловой «Изучение механизмов «уклонения» опухолевых клеток от иммунного надзора в контексте разработки современных методов активной специфической иммунотерапии», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.2.7. Иммунология

Проблема борьбы с онкологическими заболеваниями представляет собой одну из ведущих в медицинской мировой практике, так как, несмотря на значительный прогресс, достигнутый последние десятилетия в этой области, численность контингента больных продолжает расти.

Иммунотерапия злокачественных опухолей – одна из наиболее бурно развивающихся областей онкологии, и не подлежит сомнению тот факт, что именно биологические особенности опухоли определяют гетерогенность иммунологического ответа на опухолевые антигены, различную чувствительность опухолевых клеток к действию клеток-эффекторов, различия в интенсивности ингибирующего влияния опухоли на иммунокомпетентные клетки и, как следствие, различную чувствительность к иммунотерапии, химиотерапии, лучевой терапии.

Более углубленное изучение биологии злокачественных новообразований привело к возрождению интереса к клеточной иммунотерапии, так как новые знания о природе взаимоотношений опухоли и иммунной системы позволяют создавать более совершенные противоопухолевые вакцины, способные приводить к регрессу опухоли, устранению минимальной остаточной болезни, созданию устойчивой противоопухолевой памяти, и в тоже время не провоцировать неспецифических или побочных реакций организма пациента. Однако индуцированная опухолью иммуносупрессия и иммунорезистентность создают серьезные проблемы для достижения этой цели.

Таким образом, тема диссертационного исследования А.Б. Даниловой, посвященная изучению закономерностей биологической изменчивости свойств злокачественных клеток, способствующих опухолевой прогрессии, и их экспериментальное обоснование как основа для развития перспективной методологии создания клеточных противоопухолевых вакцин, является своевременной и актуальной.

В работе представлены результаты создания клеточных линий солидных опухолей, которые послужили инструментом для дальнейших исследований. Проведен комплексный анализ антигенной презентации, антигенной экспрессии культивируемыми клетками меланом, сарком и опухолей эпителиального происхождения, метаболической активности опухолевых клеток в культуре, касающейся синтеза и экскреции факторов, индуцирующих иммуносупрессию. Важность этих параметров для активации противоопухолевого иммунного ответа продемонстрирована в экспериментах, которые позволили изучить миграцию дендритных клеток (ДК) и реактивность специфически активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ).

Важным представляется обнаружение факта «универсальности» раково-тестикулярных антигенов (РТА), присутствующих в клетках опухолей разного гистогенеза для генерации Т-лимфоцитов, способных «атаковать» РТА-положительные клетки-мишени, и разработка универсального клеточного продукта для нагрузки и активации ДК при создании дендритно-клеточных вакцин.

Представленное диссертационное исследование транслирует полученные экспериментальные данные в клинику, что находит отражение в ретроспективном анализе результатов лечения методами клеточной иммунотерапии пациентов с меланомой кожи, раком почки и саркомами мягких тканей в зависимости от свойств клеток злокачественных новообразований у больных. Данная часть исследования позволила автору создать алгоритм оценки эффективности клеточной иммунотерапии и прогноза заболевания на основе количественных измерений иммуносупрессивных факторов, продуцируемых культивируемыми опухолевыми клетками пациентов, и подтвердить принципиальную возможность использования свойств культивируемых опухолевых клеток пациента в качестве прогностических и предиктивных факторов, которые могут применяться для планирования лекарственного лечения.

Автореферат Даниловой А.Б. построен по традиционному принципу, имеет достаточный объем. Материал в автореферате представлен логично и последовательно. Структура представленного материала, иллюстрированного таблицами и рисунками и сопровождаемого кратким и емким описанием использованных методик, позволяет получить из автореферата исчерпывающую информацию о сути и результатах диссертационного исследования.

Диссертантом опубликовано достаточное количество печатных работ: основное содержание диссертационного исследования изложено в 75 печатных работах, из них 29 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, из которых 27 — в изданиях международной реферативной базы данных и системы цитирования. Получено 13 патентов на изобретение РФ, два свидетельства о регистрации баз данных. Подготовлено одно учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.

Результаты исследования достоверны и обоснованы, что обеспечивается достаточным объемом материала для исследований (образцы тканей и крови 826 больных злокачественными новообразованиями), широким спектром методов исследований, корректной статистической обработкой данных.

Научная новизна исследований не вызывает сомнений. Созданная коллекция хорошо охарактеризованных и длительно культивируемых клеточных линий солидных опухолей позволила выявить, что закономерности эволюции антигенного и метаболического профиля, наблюдаемые *ex vivo*, приближены к реальной клинической ситуации, что позволяет использовать эти клеточные линии как тест-системы для определения индивидуальной чувствительности пациентов к клеточной иммунотерапии. Создана модель, которая позволяет визуализировать процесс киллинга и выживаемости клеток солидных опухолей после взаимодействия с ЦТЛ *in vitro*, провести количественный и качественный анализ эффективности этого взаимодействия, что может внести существенный вклад для предварительной оценки оправданности применения тех или иных подходов при создании новых противоопухолевых вакцин. Подтвержденное сходство профилей экспрессии РТА клетками опухолей различных гистотипов позволило создать новый клеточный продукт для нагрузки и активации ДК. Обнаружена высокая предиктивная и прогностическая ценность данных о продукции культивируемыми опухолевыми клетками ИСФ для клеточной иммунотерапии.

Критических замечаний, касающихся содержания и выводов работы, нет.

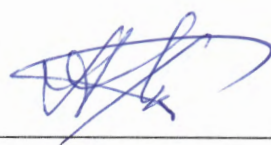
Заключение

Анализ автореферата показал, что диссертационная работа А.Б. Даниловой «Изучение механизмов «уклонения» опухолевых клеток от иммунного надзора в контексте разработки современных методов активной

специфической иммунотерапии» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, выполненное по актуальной проблеме современной онкологии и иммунологии, и полностью соответствует требованиям ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук в п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 11.09.2021 г. №1539), а ее автор – Данилова А.Б. заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.2.7. Иммунология.

Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных.

Зав. кафедрой цитологии и гистологии
Биологического факультета
Санкт-Петербургского государственного
университета
доктор биологических наук,
профессор



А.Д. Харазова

«19» сентября 2023 г.

199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»
тел. +7 (812) 328-08-82
E-mail spbu@spbu.ru

