

ОТЗЫВ

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

Формирование подходов к активной специфической иммунотерапии протекает параллельно с развитием теории о механизмах иммунного контроля, толерантности опухоли к воздействиям иммунной системы - как феномена «уклонения», обеспечивающего ее дальнейшую прогрессию. В связи с этим, концепция «иммунного редактирования опухоли», динамического процесса, отражающего взаимоотношения опухоли и иммунной системы, приобретает все большее значение. В современной литературе широко известен тот факт, что процессе элиминации трансформированных клеток - клетками эффекторами (NK-клетки, ЦТЛ), приводит к иммунной селекции и иммунному «редактированию», которые способствуют созданию клонов опухолевых клеток с меньшей иммуногенностью, секретирующих целый спектр молекул, способных блокировать активность иммунокомпетентных клеток. События, связанные с феноменом иммуноредактирования злокачественных новообразований, происходят во время их естественного прогрессирования, а также при применении различных методов противоопухолевой иммунотерапии. В связи с вышесказанным, более детальное понимание механизмов «уклонения» опухолевых клеток от воздействия иммунной системы, имеет большое значение для разработки критериев отбора пациентов, которым показана активная специфическая иммунотерапия, для развития методологии создания клеточных противоопухолевых вакцин, обладающих достаточной клинической и иммунологической эффективностью.

Для эффективных исследований *in vitro* необходимо создание и развитие банков биологических образцов онкологических больных, в том числе коллекций культур клеток злокачественных новообразований, охарактеризованных с использованием современных методов исследований на клеточном и субклеточном уровнях. Клеточное моделирование может стать основой для выявления предиктивных и прогностических факторов, позволяющих предсказать течение болезни и выбрать персонализированную терапию, оптимальную для конкретных пациентов. Это определяет необходимость дальнейшего сравнительного изучения свойств клеток злокачественных новообразований различного гистогенеза с использованием методов культивирования *in vitro*, позволяющих оценивать реализацию феномена «уклонения» малигнизированных клеток от воздействия клеток иммунной системы и выявлять факторы, препятствующие развитию полноценного противоопухолевого иммунного ответа.

В связи с вышесказанным, актуальность темы, представленной в автореферате Даниловой А.Б., посвященная изучению закономерностей биологической изменчивости свойств злокачественных клеток, способствующих опухолевой прогрессии, а также их экспериментальному обоснованию - как основы для развития перспективной методологии создания клеточных противоопухолевых вакцин, не вызывает сомнений и позволяет считать представленное исследование

перспективным и востребованным в области онкологии и иммунологии.

Обнаруженные автором общие закономерности эволюции антигенного профиля и метаболических особенностей клеток солидных опухолей в процессе длительного культивирования, зависимость секреторных свойств малигнизированных клеток от пространственной организации модели, позволяют, в дальнейшем, специалистам более адекватно подходить к вопросу клеточного моделирования, с целью создания условий, максимально приближенных к реальной клинической ситуации. Следует отметить, что соискателем создана уникальная коллекция охарактеризованных индивидуальных клеточных линий меланомы кожи (МК), сарком мягких тканей и остеогенных сарком (СМТ/ОС) и опухолей эпителиального происхождения (ЭО), которые могут быть использованы в качестве экспериментальных моделей в доклинических исследованиях. Приоритетными являются данные об обнаруженном сходстве изменений антигенного фенотипа клеток МК, СМТ/ОС, ЭО в процессе длительного культивирования, приводящих к объединению презентации опухолеассоциированных антигенов (ОАА) и антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса, появлению антигенов IIА II класса, усилению пролиферативных и инвазивных свойств, с наблюдаемыми в реальной клинической практике.

Автором впервые обнаружено, что длительно культивируемые клетки солидных опухолей способны синтезировать и секретировать в окружающую среду широкий спектр факторов, ассоциированных с иммуносупрессией (ИСФ). Кроме того, заслуживают внимания данные, свидетельствующие, что трехмерная пространственная организация клеточной модели *in vitro* способствует усилению секреторных функций культивируемых опухолевых клеток, связанных с формированием иммуносупрессивного микроокружения.

Впервые созданы и апробированы новые клеточные модели для оценки миграционного и инвазивного потенциала клеток солидных опухолей, воздействия свойств малигнизированных клеток на активность антиген-презентирующих клеток и ЦТЛ. Кроме того, автором создана модель, которая позволяет визуализировать процесс киллинга и выживаемости клеток солидных опухолей после взаимодействия с ЦТЛ *in vitro*. Впервые обнаружена высокая предиктивная и прогностическая ценность данных о продукции культивируемыми опухолевыми клетками ИСФ для клеточной иммунотерапии, что позволяет их использовать в качестве прогностических и предиктивных факторов, которые могут применяться при планировании лекарственного лечения. Представленное исследование выполнено с использованием современных высокотехнологичных методов (культуральные методы исследования, проточная флюориметрия, иммуногистохимия, ПЦР и др.) и методических подходов, высокотехнологичного оборудования, а также адекватных критериев для статистической обработки результатов, что свидетельствует в достоверности полученных результатов.

Дизайн исследования подробно изложен, отражает последовательность проведенных исследований, соответствует целям и задачам работы.

Результаты проведенного исследования широко обсуждены научной и медицинской общественностью на региональных, всероссийских и международных съездах и научно-практических конференциях. По теме диссертации опубликовано 75 печатных работ, из них 29 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени

доктора биологических наук, 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.

Положения, выносимые на защиту, и выводы диссертации, сделанные автором, являются логическим завершением выполненного исследования, убедительны, корректны, в полной мере раскрывают научную новизну и практическую значимость работы.

Заключение

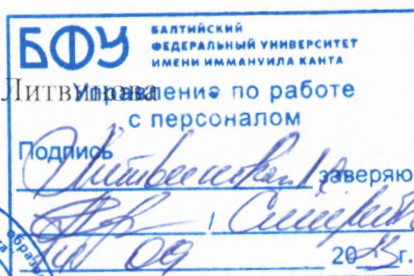
Анализ автореферата показал, что диссертационная работа А.Б. Даниловой «Изучение механизмов «уклонения» онкологических клеток от иммунного надзора в контексте разработки современных методов активной специфической иммунотерапии» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, выполненное 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 искомой 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.

Директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий,
профессор кафедры фундаментальной медицины
ОИИ «Институт медицины и наук о жизни (ИМЭДБИО)»
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Балтийский федеральный университет
имени Иммануила Канта»
доктор медицинских наук

Л.С. Литвинкина

« 14 » 09 2023 г.



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»
Адрес организации: 26041, Россия, Калининград, ул. А. Невского, д.14
Тел +7 (4012) 59-55-95
E-mail post@kantiana.ru