

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

Актуальность темы исследования автора не вызывает сомнений и обусловлена значительным социальным аспектом, а именно высокой распространенностью онкологических заболеваний в настоящее время, в связи с чем существует необходимость разработки новых эффективных методов терапии при данной патологии, принимающих во внимание биологическую природу опухолевых клеток. Достижением современной теоретической и экспериментальной иммунологии является приобретение дополнительных знаний о функционировании иммунной системы при онкологических заболеваниях. В этом контексте изучение механизмов «уклонения» трансформированных клеток от иммунного надзора, что явилось областью интереса Даниловой Анны Борисовны, практически важно и имеет несомненную теоретическую значимость.

Иммунотерапия опухолей является эволюционно самым молодым способом лечения пациентов онкологического профиля после хирургических методов, радио- и химиотерапии. Активная специфическая иммунотерапия в настоящее время находится в фокусе внимания специалистов-онкологов в связи с обнадеживающими результатами для части пациентов. Уточнение механизмов «уклонения» опухолевых клеток от контроля иммунной системой имеет большое значение для определения критериев отбора пациентов с целью назначения активной специфической иммунотерапии, а также для разработки новых и оптимизации предложенных методов создания эффективных клеточных противоопухолевых вакцин.

Диссертационная работа Даниловой А.Б. посвящена исследованию морфологических особенностей, пролиферативного потенциала, миграционных и инвазивных свойств клеток солидных опухолей различного генеза, их антигенного фенотипа и секреторного профиля. Особенности опухолевых клеток, несомненно, влияют на течение опухолевого процесса, и полученные знания могут быть использованы в практике лечения пациентов.

Соискателем была поставлена цель – изучить закономерности биологической изменчивости свойств злокачественных клеток, способствующих опухолевой прогрессии, экспериментально доказать значимость изменений клеток в процессе их жизни и использовать полученные знания как основу для обоснования методологии создания клеточных противоопухолевых вакцин. В соответствии с целью исследователем сформулировано 6 задач, которые были успешно решены в ходе диссертационной работы.

Для получения объективной информации по теме исследования и достижения поставленной цели в работе был использован различный биологический материал от 826 больных, включая образцы опухолевой ткани, супернатанты культур нормальных и опухолевых клеток, образцы периферической крови пациентов, фракции клеток крови после лейкофереза. Следует отметить значительное разнообразие использованных в работе методов, включавших культивирование клеток, иммуноцито- и гистохимические, молекулярно-биологические методы, мультиплексный и иммуноферментный анализ, проточную цитометрию, методы клеточного моделирования. Достоверность диссертационной работы обеспечивается адекватной статистической обработкой полученных данных и достаточным количеством проведенных клинических и экспериментальных исследований.

Степень новизны полученных результатов, их научная и практическая значимость не вызывают сомнений. Настоящее исследование имеет не только важное теоретическое, но и практическое значение. Автором создана коллекция клеточных линий из опухолей различного генеза, при этом 110 линий обладают стабильными пролиферативными характеристиками. Обнаружены параллели между изменением фенотипа опухолевых клеток в процессе культивирования и усилением пролиферативного и инвазивного потенциала опухоли *in vivo*. Уточнен спектр супрессивных факторов, таких как TGF- β 1, IL-10, VEGF-A, EGF, FGF, HGF, синтезируемых опухолевыми клетками и ингибирующих *in vitro* подвижность дендритных клеток, а также выявлена их прогностическая роль при проведении клеточной иммунотерапии. Показано, что уровни TGF- β 1 и MICA являются значимыми независимыми факторами прогноза общей выживаемости пациентов с меланомой кожи, получавшими клеточную иммунотерапию. Установлено, что охарактеризованный профиль экспрессии раково-тестикулярных антигенов на клетках меланомы кожи схож с таковым при ряде опухолей другого гистогенеза, что позволило создать и запатентовать клеточный продукт для нагрузки и активации дендритных клеток *in vitro* при

приготовлении вакцин. Созданы новые модели для оценки миграции, инвазии и процессов киллинга клеток солидных опухолей. Приоритет данных исследований также защищен рядом патентов.

Определен профиль экспрессии раково-тестикулярных генов в опухолевых клетках и показано, что их инвазивные свойства связаны с экспрессией генов *PRAME*, *PASDI*, *SSX1*. Показано, что продукцию малигнизированными клетками факторов HB-EGF, IGFBP, PLGF, PECAM-1, FST, SCF, IL-8, также связанных с инвазией, можно оценивать при культивировании клеток конкретного пациента и использовать в качестве новых мишеней для терапевтических технологий, имеющих целью воздействовать на метастатическую болезнь.

Вызывает особый интерес экспериментальная часть работы по оценке секреторного потенциала малигнизированных клеток в зависимости от их пространственной организации. В результате создания моделей трехмерных систем установлено, что их пространственная организация *in vitro* оказывает влияние на метаболические и секреторные функции культивируемых клеток солидных опухолей, что способствует формированию иммуносупрессивного микроокружения.

Широкий кругозор автора в сфере интересов собственных исследований и в смежных областях научного поиска подтверждается огромным списком цитируемой литературы, состоящим из 832 источников.

Выводы диссертационной работы основаны на анализе данных большого количества образцов, полученных от пациентов с онкологическими заболеваниями, соответствуют задачам и цели исследования. По материалам работы имеется достаточное количество публикаций. Результаты исследования многократно были доложены на Российских и международных съездах и конференциях. Значительное число полученных свидетельств интеллектуальной собственности подчеркивает важность проведенных исследований и обосновывает возможность применения результатов в практике профильных медицинских учреждений.

Принципиальных замечаний по работе нет. Автореферат диссертации Даниловой А.Б. адекватно отражает суть выполненной работы, содержит достаточно полное описание методов и результатов исследования. Поставленная цель достигнута, решение задач отражено в положениях, выносимых на защиту. Выводы, сделанные автором, соответствуют цели и задачам, логически вытекают из полученных результатов.

Представленные в автореферате данные позволяют оценить диссертацию Даниловой А.Б. как законченную научно-квалификационную работу, в

которой осуществлено решение актуальной научной проблемы экспериментально-клинического обоснования закономерностей биологической изменчивости свойств злокачественных клеток, способствующих опухолевой прогрессии, что имеет существенное теоретическое и практическое значение для онкологии и иммунологии. Диссертация соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления от 01.10.2018 г. с изменениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Уровень и качество исследований, большой репертуар использованных методов, объем полученных результатов и их значимость, отраженные в автореферате, показывают, что автор диссертационной работы, Данилова А.Б., заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.2.7. Иммунология.

Ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела лабораторной диагностики научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий доктор биологических наук



Бычкова Наталия Владимировна

«14» сентября 2023 г.

Подпись д.б.н. Бычковой Н.В. заверяю:

Заместитель директора (по научной и учебной работе, медицине катастроф) доктор медицинских наук, доктор психологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ



Рыбников Виктор Юрьевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий
Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.4/2
Тел. +79213201262, e-mail BNV19692007@yandex.ru