

УТВЕРЖДАЮ

**Директор ФГБУ «РНЦРР»
Минздрава России
академик РАН, профессор
В.А. Солодкий**



2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Лыжко Натальи Александровны «Клеточная локализация и функциональные свойства онкобелка PRAME», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность темы

Возможности иммунотерапии онкологических заболеваний за последние годы значительно возросли. Именно в этой отрасли клинической онкологии недавно произошел существенный прогресс благодаря появлению лекарственных препаратов на основе гуманизированных антител к ингибиторам контрольных иммунных точек CTLA-4 и PD-1, а также благодаря активному применению клеточной иммунотерапии с использованием модифицированных цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток (CAR-T и CAR-NK клеточная терапия). Пожалуй, главным ограничением для этих методов иммунотерапии является уже не уровень развития технологии культивирования клеток и рекомбинантной ДНК, а недостаточность знаний об эффективных молекулах-мишенях на поверхности опухолевых клеток, против которых эти методы должны быть направлены.

Диссертационное исследование Натальи Александровны Лыжко было посвящено исследованию раково-тестикулярного антигена PRAME. Этот

онкобелок был открыт и получил известность из-за своей высокой иммуногенности и способности вызывать спонтанный противоопухолевый иммунный ответ. Для того, чтобы определить, может ли этот онкомаркер служить мишенью для современных методов иммунотерапии, важно было получить представление о его локализации в различных компартментах опухолевых клеток. Именно это явилось одной из основных задач работы Н.А. Лыжко. Не менее важным являлся вопрос о роли этого белка, которую он играет в цепи биохимических и регуляторных прямых и обратных связей, ответственных за поддержание опухолевого статуса малигнизированных клеток. Поэтому изучение функциональных особенностей онкобелка PRAME было ещё одной важной научной задачей, над решением которой Н.А. Лыжко работала.

Таким образом, высокая актуальность настоящего диссертационного исследования не вызывает сомнений. Задачи, которые были решены в рамках этой работы, были продиктованы насущными потребностями современной онкоиммунологии в обретении новых знаний о свойствах потенциальных терапевтических мишеней, против которых могут быть применимы разработанные недавно высокоэффективные методы иммунотерапии.

Связь с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Лыжко Н.А. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, посвящена решению актуальной проблемы – изучению клеточной локализации онкобелка PRAME и внедрению в дальнейшем моноклональных гуманизированных антител к белку PRAME в клиническую практику иммунотерапии онкологических заболеваний.

Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе впервые показано, что эпитопы антигена PRAME располагаются на поверхности опухолевых клеток, а моноклональные антитела против этих эпитопов ингибируют рост PRAME-экспрессирующих опухолей. Автор работы впервые получил экспериментальные данные о том, что экспрессия гена PRAME приводит к усилению опухолевого статуса малигнизированных клеток, приводя к активации и подавлению экспрессии важных для этого генов. Автор впервые успешно применил рекомбинантный белок PRAME для праймирования дендритных клеток.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов

Диссертационная работа выполнена на экспериментальном и клиническом материале с использованием сертифицированного оборудования. Полученные результаты, которые были проанализированы с использованием современных методов статистической обработки данных, являются воспроизводимыми. Это дает основание считать полученные диссертантом данные достоверными.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

В результате проведенного научного исследования автором было обнаружено, что одним из сайтов локализации онкобелка PRAME является поверхностная мембрана опухолевых клеток. В развитие этой находки, в ходе работы было обнаружено, что моноклональные антитела против антигена PRAME при связывании с этим онкобелком на поверхностной мембране ингибируют рост опухолевых клеток. Это является, безусловно, высоко

значимым научным фактом и открывает новую возможность для разработки иммунотерапевтических подходов к лечению PRAME-положительных опухолевых заболеваний, что, несомненно, является очень важным с практической точки зрения. Кроме того, получение автором данных о том, что дендритные клетки можно успешно нагружать рекомбинантным антигеном PRAME, в ближайшей перспективе позволит применить этот подход для разработки метода лечения злокачественных опухолевых заболеваний при помощи дендритно-клеточных вакцин, нагружаемых рекомбинантным белком PRAME.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа выполнена в традиционном стиле, изложена на 129 листах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав (литературный обзор, материалы и методы исследования, результаты исследования и обсуждение результатов), заключения, выводов, списка литературы и списка сокращений. Список литературы включает 244 источника, из которых 11 — отечественные и 233 — зарубежные. Текст иллюстрирован 4 таблицами и 17 рисунками.

Автором проведена сложная, трудоемкая, требующая опыта в данном разделе науки работа, и представлено владение современными молекулярно-генетическими методами.

Диссертационная работа в целом является логичным, законченным, самостоятельным исследованием, имеющим как научную новизну, так и практическую значимость. Выводы полностью отражают содержание работы, хорошо обоснованы и подкреплены экспериментальными и расчётными данными, целиком и полностью соответствуют поставленным задачам.

Принципиальных замечаний по поводу содержания и изложения материалов диссертационной работы нет.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Материалы диссертации нашли отражение в 9 опубликованных работах, из которых 4 работы входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованный ВАК, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные автором результаты могут быть рекомендованы для практического применения в деятельности гематологических и онкологических отделений стационаров и поликлиник, в качестве теоретической и практической основы для создания новых противоопухолевых иммунных препаратов, а также для использования в образовательной деятельности медицинских и научных организаций по программам последипломного образования по специальностям «онкология».

Заключение

Диссертация Лыжко Натальи Александровны на тему «Клеточная локализация и функциональные свойства онкобелка PRAME» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по определению клеточной локализации онкобелка PRAME и его функциональные свойства с использованием культур нормальных и опухолевых клеток *in vitro*, что дополняет понимание механизмов канцерогенеза и закладывает основы для разработки нового направления иммунотерапии опухолей, что имеет существенное значение для онкологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости, диссертация Лыжко Н.А. «Клеточная локализация и функциональные свойства

онкобелка PRAME» соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), а ее автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзыв обсужден на заседании лаборатории молекулярной онкологии и цитогенетики ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, протокол № 4 от 10 апреля 2019 года

Заведующая лабораторией молекулярной биологии и цитогенетики
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
доктор биологических наук

Снигирева Галина Петровна

Подпись д.б.н. Снигиревой Галины Петровны заверяю

Ученый секретарь
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Цаллагова Земфира Сергеевна

Адрес: 117997, ул. Профсоюзная, д.86
Телефон: 8 (495) 333-91-20
e-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru; www.rncrr.ru