

## ОТЗЫВ

**доктора биологических наук ведущего научного сотрудника ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России Николаевой Ирины Александровны на автореферат диссертационной работы Рудаковой Анны Андреевны на тему: «Эффективность синтетических неоантигенных пептидов в модели персонализированной противоопухолевой вакцины», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия**

Одним из новых перспективных направлений в лечении онкологических больных является персонализированная терапия опухолей. Технологии секвенирования нового поколения и достижения в компьютерном анализе привели к быстрой идентификации индивидуальных неоантигенов и позволили расширить спектр потенциальных мишеней для иммунотерапии опухолей.

Целью диссертационной работы является оценка иммуногенности и противоопухолевой эффективности синтетических неоантигенных пептидов для модели персонализированной противоопухолевой вакцины против мышиной меланомы B16-F10, в связи с этим актуальность не вызывает сомнений.

Научная новизна работы заключается в разработке алгоритма оценки эффективности неоантигенных пептидов, входящих в модель персонализированной противоопухолевой вакцины. Впервые изучена иммуногенность и противоопухолевая эффективность моделей вакцины против мышиной меланомы B16-F10, содержащих комбинации смесей синтетических неоантигенных пептидов без адьюванта и с адьювантом Poly(I:C). Впервые показано влияние роста опухоли и иммунизации адьювантом на иммунофенотип клеток селезенки мышей. В результате проведенной работы показано, что иммунизация моделями вакцины, содержащими смесь нескольких неоантигенных пептидов в сочетании с адьювантом более эффективна по сравнению с иммунизацией только одним пептидом.

Достоверность результатов исследования, основных положений и выводов подтверждается использованной автором диссертационной работы методологией оценки эффективности моделей вакцины, применением адекватных методик статистической обработки данных. Основные результаты исследования и вытекающие из них положения отражены в 3 опубликованных работах в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

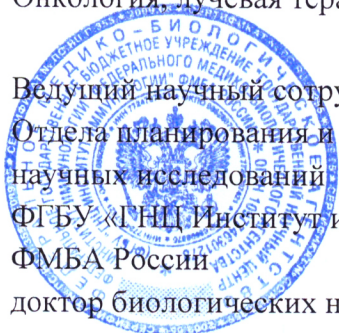
Автореферат диссертации в целом отражает все этапы исследования и дает полное представление о проделанной работе. Концепция автореферата, цели, задачи и

представленные результаты соответствуют шифру специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

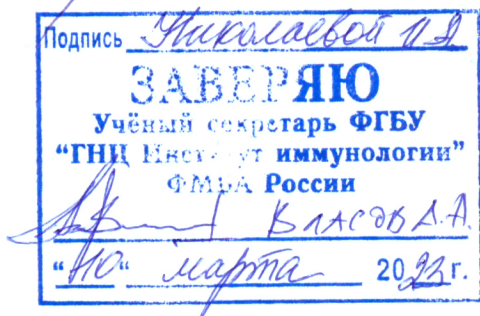
Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Согласно представленному автореферату, диссертационная работа Рудаковой Анны Андреевны «Эффективность синтетических неоантигенных пептидов в модели персонализированной противоопухолевой вакцины» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая важное значение для разработки подходов к персонализированной иммунотерапии онкологических заболеваний. Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «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 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Ведущий научный сотрудник  
Отдела планирования и координации  
научных исследований  
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»  
ФМБА России  
доктор биологических наук



Согласна на сбор, обработку, хранение  
и передачу моих персональных данных  
Николаева Ирина Александровна



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства  
115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24, тел. 8 499 311-67 78, 8 499 617 10 27,  
E-mail: [info@nrcii.ru](mailto:info@nrcii.ru), [www.nrcii.ru](http://www.nrcii.ru)

## ОТЗЫВ

**врача-онколога, кандидата медицинских наук, лидера группы по меланоме, опухолям кожи и саркомам Института Онкологии Хадасса Москва филиала компании «Хадасса Медикал Лтд», директора отдела клинических исследований Группы Компаний Медскан, Утяшева Игоря Аглымовича на автореферат диссертационной работы Рудаковой Анны Андреевны на тему: «Эффективность синтетических неоантигенных пептидов в модели персонализированной противоопухолевой вакцины», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.**

В последнее десятилетие иммунотерапия стала самым бурно развивающимся направлением в противоопухолевой терапии. Одним из новых перспективных экспериментальных подходов к иммунотерапии злокачественных опухолей является создание персонализированных вакцин, направленных на усиление распознавания иммунной системой мутантных опухолевых неоантигенов. Генетическая нестабильность опухолевых клеток приводит к возникновению большого количества мутаций, а экспрессия несинонимичных мутаций может продуцировать опухолеспецифические антигены, называемые неоантигенами. Неоантигены специфичны для опухолей и не присутствуют в нормальных тканях, к ним не вырабатывается центральная толерантность, и поэтому они являются отличными мишенями для генерации и развития иммунных ответов. Благодаря применению технологии секвенирования последнего поколения (NGS – next genome sequence) и развитию алгоритмов биоинформатики появилась возможность прогнозировать и идентифицировать неоантигены, которые будут высокоаффинно связываться с аутологичными молекулами человеческих лейкоцитарных антигенов с последующей активацией иммунного ответа.

В связи с этим актуальность и значимость полученных результатов представленной работы, целью которой является оценка иммуногенности и противоопухолевой эффективности синтетических неоантигенных пептидов для модели персонализированной противоопухолевой вакцины против мышиной меланомы B16-F10, не вызывает сомнений.

Научная новизна работы состоит в разработке новых подходов к иммунотерапии злокачественных опухолей. Впервые изучена иммуногенность и противоопухолевая эффективность моделей вакцины против мышиной меланомы B16-F10, содержащих комбинации смесей синтетических неоантигенных пептидов без адъюванта и с адъювантом Poly(I:C). Выбраны наиболее иммуногенные синтетические неоантигенные пептиды для мышиной модели противомеланомной вакцины и оценена их противоопухолевая эффективность на экспериментальных животных. Показано, что иммунизация моделями вакцины с адъювантом, содержащими смесь пептидов, оказывает лучший противоопухолевый эффект, чем иммунизация моделью вакцины, содержащей один пептид.

На основании полученных в исследовании результатов разработан алгоритм оценки иммуногенности и противоопухолевой эффективности синтетических неоантигенных пептидов, показана необходимость применения адъюванта для усиления эффективности противоопухолевых неоантигенных пептидных персонализированных вакцин, показана

иммуногенность и противоопухолевая эффективность многократной иммунизации вакциной, содержащей смесь нескольких неоантигенных синтетических пептидов и адьювант Poly(I:C).

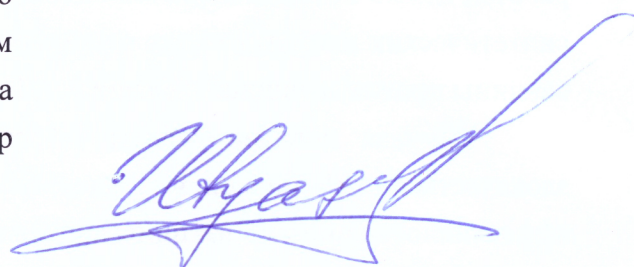
Достоверность результатов, основных положений и выводов диссертации подтверждаются объемом исследований и тщательной проработки значительного экспериментального материала с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам. Основные результаты исследования изложены в полном объеме в 3 научных статьях в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Автореферат диссертации в полном объеме отражает все этапы исследования. Концепция автореферата, цели, задачи и представленные результаты соответствуют шифру специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Согласно представленному автореферату, диссертационная работа Рудаковой Анны Андреевны «Эффективность синтетических неоантигенных пептидов в модели персонализированной противоопухолевой вакцины» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, разработаны подходы к персонализированной вакцинотерапии злокачественных опухолей. Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «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 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Врач-онколог, к.м.н., Лидер группы по меланоме, опухолям кожи и саркомам Института Онкологии Хадасса Москва филиала компании «Хадасса Медикал Лтд», Директор отдела клинических исследований ГК Медскан



Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

Утяшев Игорь Аглямович

Подпись врача-онколога, к.м.н., Утяшева И.А. «заверяю»  
Директор по персоналу ФК ОО «Хадасса Медикал ЛТД»



14.03.2023г.

Шифрина Лариса Юрьевна

Филиал компании с ограниченной ответственностью «Хадасса Медикал Лтд».  
121205, г. Москва, территория ИЦ «Сколково», Большой бульвар, дом 46, стр.1, тел. +7(495)800-10-00. Эл. почта: [info@skolkovomed.com](mailto:info@skolkovomed.com), <https://hadassah.moscow/>