

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

Куликовой Екатерины Владимировны на тему «Индукция противоопухолевого иммунного ответа *in vitro* дендритными клетками, трансфицированными полиэпитопными ДНК-конструкциями», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Диссертационная работа. Куликовой Е.В. относится к современному и актуальному направлению онкоиммунологии, а именно разработке дендритно-клеточных вакцин для индукции противоопухолевого иммунного ответа. На настоящий момент показана важная роль дендритных клеток в развитии клеточно-опосредованного иммунного ответа на опухоль, и работы по получению функционально-активных дендритных клеток и доставки в них опухоль-ассоциированных антигенов для стимуляции цитотоксического ответа являются перспективными. В этом контексте несомненный интерес представляет исследование возможности генерации из периферической крови больных колоректальным раком функционально активных дендритных клеток и их трансфекции полиэпитопными ДНК-конструкциями, кодирующими иммуногенные эпитопы опухоль-ассоциированных антигенов. Всё описанное выше и определяет важность и актуальность темы диссертационной работы Куликовой Екатерины Владимировны.

Автором проведено изучение эффективности индукции противоопухолевой цитотоксической активности мононуклеарных клеток (МНК) больных колоректальным раком с помощью аутологичных ДК, трансфицированных ДНК-конструкциями, кодирующими эпитопы 3-х опухоль-ассоциированных антигенов: карциноэмбрионального антигена (СЕА), молекулы адгезии эпителиальных клеток (ЕрСАМ), муцина 4 (MUC4). В исследовании были использованы образцы периферической крови и опухолевой ткани, полученные от 49 пациентов, больных колоректальным раком. Были охарактеризованы по фенотипическим и функциональным показателям ДК, генерированные из прилипающей фракции МНК периферической крови пациентов; исследовано влияние ДК, трансфицированных полиэпитопными ДНК-конструкциями или нагруженных лизатом опухолевых клеток, на цитотоксическую активность МНК; оценен цитотоксический потенциал МНК при сокультивировании с трансфицированными ДК. Используемые методики и достаточный объем проведенных исследований позволил автору успешно выполнить поставленные исследовательские задачи.

В автореферате подробно представлены данные по фенотипическим и функциональным характеристикам ДК, генерированных из МНК периферической крови, по эффективности использования ДК, трансфицированных полиэпитопными ДНК-конструкциями, для индукции противоопухолевого иммунного ответа *in vitro* у больных колоректальным раком, по экспериментальному обоснованию способа индукции клеточного иммунного ответа в культуре МНК, который может быть основой новой клеточной технологии лечения колоректального рака. По результатам работы получен один патент на изобретение.

Основные результаты работы отражены в 12 публикациях, из них 2 статьи опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

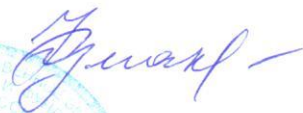


Научная новизна заключается в том, что разработана ДНК-конструкция pCI-UB-POLYER1, кодирующая эпитопы опухоль-ассоциированных антигенов колоректального рака, для индукции противоопухолевого иммунного ответа *in vitro*. Автором показана индукция способности мононуклеарных клеток больных колоректальным раком лизировать опухолевые клетки-мишени после совместного культивирования со зрелыми дендритными клетками, трансфицированными ДНК-конструкцией pCI-UB-POLYER1. Установлено, что использование для трансфекции дендритных клеток ДНК-конструкции pCI-UB-POLYER1 так же эффективно для индукции цитотоксического иммунного ответа в культуре мононуклеарных клеток больных колоректальным раком, как и использование дендритных клеток, нагруженных лизатом опухолевых клеток.

Критических замечаний, касающихся содержания и выводов работы, нет. Однако, имеются следующие небольшие замечание, которое несколько не умаляет ценности работы. В разделе *Задачи* отсутствует задача разработки ДНК-конструкции, кодирующей опухолеспецифические антигены. Тем не менее, в разделе *Научная новизна* написано «Разработана ДНК-конструкция..» и далее в тексте указано, что разработка ДНК-конструкции проводилась автором совместно с к.б.н. Филипенко М.Л. Автору следовало подчеркнуть ценность своей работы и отразить это в задачах.

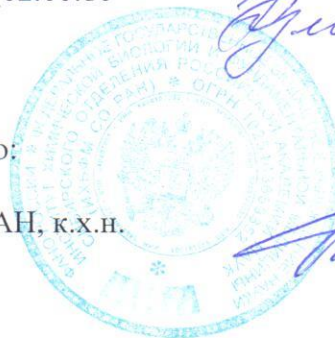
Анализ автореферата показал, что диссертационная работа Е.В. Куликовой «Индукция противоопухолевого иммунного ответа *in vitro* дендритными клетками, трансфицированными полиэпитопными ДНК-конструкциями» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, выполненное по актуальной проблеме современной иммунологии, полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – Куликова Е.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии нуклеиновых кислот ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук», кандидат биологических наук (02.00.10 - биоорганическая химия)



Миронова Н.Л.

Подпись Мироновой Н.Л. заверяю:



Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН, к.х.н.



Пестряков П.Е.

Данные об авторе отзыва:

Миронова Надежда Львовна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории биохимии нуклеиновых кислот Федерального государственного бюджетного

учреждения науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины  
Сибирского отделения Российской академии наук», 630090, г. Новосибирск, пр. ак.  
Лаврентьева, 8, тел (383)363-51-61, e-mail: [mironova@niboch.nsc.ru](mailto:mironova@niboch.nsc.ru)