

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кузнецовой Марии Сергеевны «Фенотипические и функциональные характеристики *in vitro*- генерированных цитотоксических Т-лимфоцитов, специфичных к эпитопам антигена HER2/neu», представленной на соискание степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Настоящая работа посвящена чрезвычайно актуальной теме, связанной с иммунотерапией злокачественных опухолей. Использование противоопухолевых вакцин является одним из наиболее перспективных направлений развития иммунотерапии. Идея создания и применения таких вакцин заключается в стимуляции специфического Т-клеточного иммунного ответа против опухоль-ассоциированных антигенов для селективного уничтожения опухолевых клеток.

Достаточно активно развивается направление, связанное с использованием дендритных клеток, нагруженных опухоль-ассоциированными антигенами, в частности ДНК-вакцинами. Обычно в качестве эффекторов против опухолевых клеток используют смешанные культуры активированных моноклеарных клеток (МНК). Оригинальность и несомненный научный интерес данной работы заключается в том, что автор диссертации исследует возможность использования в качестве эффекторной популяции не смесь МНК, а обогащенную фракцию антиген-специфичных Т- лимфоцитов.

Основными задачами диссертационной работы была разработка протокола получения *in vitro* антиген-специфичных Т-лимфоцитов с использованием дендритных клеток, трансфицированных ДНК-вакциной, кодирующей HER2, а также изучение цитотоксического эффекта отсортированных E75- и E88-специфических Т-лимфоцитов *in vitro*.

В результате проведенной работы автором было выяснено, что в крови пациентов HER2-позитивных по РМЖ количество цитотоксических Т-лимфоцитов, специфичных к эпитопам E75 и E88 значительно выше, чем у здоровых пациентов, что свидетельствует о их значимости в иммунном ответе на РМЖ. Разработан протокол получения фракции HER2-специфичных Т-лимфоцитов с помощью технологии стрептамеров и магнитной сепарации антиген-специфичных клеток из смеси активированных моноклеарных клеток, трансфицированных ДНК-вакциной HER2.

Автором показано, что полученные HER2-специфичные CD8⁺ Т-лимфоциты характеризуются достоверно значимым уровнем цитотоксичности в отношении опухолевых клеток аденокарциномы молочной железы MCF-7. Субпопуляционный состав E75-специфичных и E88-специфичных Т-лимфоцитов характеризуется значительным содержанием Т-клеток памяти со свойствами стволовых клеток и меньшим содержанием наивных Т-клеток по сравнению с таковым в популяции CD8⁺ Т- клеток периферической крови, что свидетельствует о произошедшей активации HER2- специфичных Т-клеток.

Т.о., в результате проведенных исследований автор продемонстрировал перспективность работ в направлении использования обогащенной популяций антиген-специфических Т-лимфоцитов для элиминирования HER2- экспрессирующих опухолевых клеток.

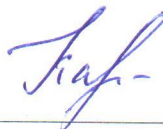
Результаты работы М.С. Кузнецовой были представлены на 8-ми Российских и международных конференциях, по теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, получен патент на изобретение.

Достоверность полученных результатов обеспечена применением актуальной научно-методической базы, использованием большого арсенала современных иммунологических и молекулярно-биологических методов и сертифицированного оборудования. Выводы основаны на достаточном экспериментальном материале.

Критических замечаний, касающихся содержания и выводов работы, нет.

Работа М.С. Кузнецовой выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне и по актуальности, научной новизне и значимости результатов соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, а ее автор, Кузнецова Мария Сергеевна, достойна присвоения степени кандидата биологических наук по специальности «14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология».

доктор биологических наук, доцент,
специальность 03.01.03 – молекулярная биология
заведующая лабораторией рекомбинантных вакцин
ФБУН «Государственный научный центр
вирусологии и биотехнологии «Вектор»
Роспотребнадзора



Карпенко Лариса Ивановна

Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
630559, р.п. Кольцово, Новосибирской области,
Тел. +7(383)3364700 (26-13)
e.mail: karpenko@vector.nsc.ru

Подпись Карпенко Ларисы Ивановны подтверждаю:

Начальник отдела кадров

ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора

26 июля 2019 г.



Ильин И.В.