

иммунотерапии. Но в большинстве случаев соматические мутации в опухоли уникальны для каждого пациента, и, к сожалению, не могут быть универсальными мишенями для вакцинотерапии рака. Поэтому изучение неоантигенов долгое время не выходило за рамки фундаментальных исследований. В последние годы достижения в NGS-секвенировании и компьютерном анализе полученных данных позволяют идентифицировать индивидуальные неоантигены у пациентов и сделать возможным использование их в качестве мишеней для персонализированной иммунотерапии.

Диссертационная работа Рудаковой Анны Андреевны посвящена оценке иммуногенности и противоопухолевой эффективности синтетических неоантигенных пептидов, полученных в результате секвенирования мышины меланомы B16-F10, и отобранных с помощью биоинформатического анализа по способности высокоаффинно связываться с молекулами главного комплекса гистосовместимости и вызывать активацию иммунного ответа на опухоль. Учитывая все вышеизложенное, актуальность работы Рудаковой А.А. не вызывает сомнений.

Связь с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Рудаковой Анны Андреевны входит в план научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

В диссертационной работе впервые изучена иммуногенность и противоопухолевая эффективность моделей вакцины против мышины меланомы B16-F10, содержащих комбинации смесей синтетических неоантигенных пептидов. Впервые показана эффективность применения адьюванта Poly(I:C) в сочетании с пептидами для увеличения

иммуногенности и противоопухолевого эффекта пептидов. Также впервые показано влияние роста опухоли B16-F10 и иммунизации агонистом TLR-3 Poly(I:C) на иммунофенотип клеток селезенки мышей. Выбраны наиболее иммуногенные синтетические неоантигенные пептиды для мышинной модели противомеланомной вакцины и оценена их противоопухолевая эффективность на экспериментальных животных. Важным результатом работы является вывод, что иммунизация моделями вакцины, содержащими смесь пептидов, в сочетании с адьювантом оказывает более сильный противоопухолевый эффект, чем иммунизация моделью вакцины, содержащей только один пептид.

Достоверность выводов и результатов исследования

Представленное на защиту исследование является законченным научным трудом. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием большого количества современных экспериментальных методов и алгоритмов для статистической обработки результатов. Все научные положения и выводы аргументированы и их достоверность обоснована итогами статистического анализа.

Материалы диссертационной работы были представлены на VII Петербургском международном онкологическом форуме "Белые Ночи 2021", VI Всероссийской конференции по молекулярной онкологии 2021г.

Структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 112 страницах текста и содержит введение, 4 главы («Обзор литературы», «Материалы и методы», «Собственные результаты» и «Обсуждение»), заключение, выводы. Работа содержит 11 таблиц и 19 рисунков. Список литературы включает 200 источников, из них 5 отечественных и 195 иностранных публикаций.

Введение. Во введении автор обосновывает актуальность проблемы, формулирует цель и задачи исследования, описывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость проведенного исследования,

методы и методологию исследования. Подраздел «Положения, выносимые на защиту» отражает новые результаты и заключения проведенного исследования.

Глава 1 (Обзор литературы). Состоит из 5 разделов и содержит основные сведения о современных подходах к вакцинотерапии опухолей. Отдельная глава посвящена опухолевым неоантигенам и обоснованию их применения в качестве мишеней для противоопухолевых вакцин. Также представлены данные клинических испытаний применения Poly(I:C) (агониста TLR-3) в качестве адъюванта для неоантигенных противоопухолевых вакцин.

Глава 2 (Материалы и методы) содержит перечень исследуемых в работе пептидов, способы приготовления моделей вакцин и схемы вакцинации животных. Подробно изложены методы работы с животными и культурами клеток, методы определения иммуногенности тестируемых пептидов и метод проточной цитофлуориметрии. Для оценки результатов использовались современные статистические методы, критерий Манна-Уитни и программа STATISTICA v.7.

В главе 3 (Результаты) автор последовательно представляет результаты оценки иммуногенности и противоопухолевой эффективности моделей вакцины, состоящих из нескольких пептидов, с использованием адъюванта Poly(I:C) и без него, оценивает влияние Poly(I:C) на иммунофенотип спленоцитов мышей, приводит оценку иммуногенности индивидуально для каждого отдельного синтетического неоантигенного пептида и далее оценивает противоопухолевый эффект наиболее иммуногенных пептидов.

Основные данные суммированы в графиках и таблицах, что позволяет оценить достоверность результатов работы.

В главе 4 (Обсуждение) автор обобщает полученные результаты и с помощью литературы приводит интерпретацию полученных данных.

Выводы диссертации логично вытекают из результатов исследования, подтверждены фактическим материалом, аргументированы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в исследовании результаты имеют большое практическое значение. На основании полученных данных был разработан алгоритм оценки иммуногенности и противоопухолевой эффективности синтетических неоантигенных пептидов. Доказана необходимость использования адъюванта для усиления эффективности противоопухолевых неоантигенных пептидов в составе персонализированных вакцин. В результате проведенного исследования выбрана наиболее эффективная схема для иммунизации и показана эффективность применения смесей пептидов в сочетании с адъювантом.

Разработанные подходы к персонализированной вакцинотерапии опухолей в дальнейшем могут быть использованы для создания неоантигенных пептидных вакцин для терапии меланомы человека.

Заключение

Диссертационная работа Рудаковой Анны Андреевны «Эффективность синтетических неоантигенных пептидов в модели персонализированной противоопухолевой вакцины» является завершенной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема разработки подходов к созданию персонализированных неоантигенных пептидных вакцин, которые в дальнейшем могут применяться для терапии меланомы человека. По новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация соответствует всем 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

доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден на заседании № 1 от 10 марта 2023г. отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Заведующая отделением прогноза
эффективности консервативного лечения
МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России,
доктор биологических наук, профессор

 Сергеева Н.С.

Подпись д.б.н., профессора Сергеевой Н.С. «заверяю»

Ученый секретарь
МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Жарова Е.П.

Московский научно-исследовательский институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России)

Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д.3

Телефон: 8-495-945-80-20. E-mail:mnioi@mail.ru; <http://www.mnioi.ru>