

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Натальи Александровны Лыжко «Клеточная локализация и функциональные свойства онкобелка PRAME»», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 «Онкология»

В последнее время интерес к изучению раково-тестикулярных антигенов (РТА) значительно возрос, так как было обнаружено, что их экспрессия коррелирует с клиническими особенностями течения злокачественных опухолевых заболеваний. Как правило, активация экспрессии генов, кодирующих РТА, связана с недостаточно эффективным ответом на химиотерапию, сниженной общей выживаемостью и повышенным риском рецидива. Молекулярные механизмы действия РТА, которые приводят к тому, что злокачественные опухолевые заболевания протекают более агрессивно, изучены пока ещё недостаточно. Опухолевый онкобелок PRAME принадлежит семейству РТА и является одним из наиболее часто активируемых белков РТА у больных раком. Онкобелок PRAME интересен ещё и тем, что в ряде случаев у раковых больных наблюдался спонтанный противоопухолевый иммунный ответ против этого белка. В связи с этим диссертационное исследование Н.А. Лыжко «Клеточная локализация и функциональные свойства онкобелка PRAME» весьма актуально.

Автором данного диссертационного исследования было установлено, что онкобелок PRAME локализуется на поверхности опухолевых клеток, причём моноклональные антитела против этого белка сдерживают рост линий опухолевых клеток, экспрессирующих PRAME. Этот результат открывает новые возможности для разработки подходов к иммунотерапии PRAME-положительных опухолевых заболеваний. Также Н.А. Лыжко показала, что ген PRAME является позитивным либо негативным регулятором большого числа разнообразных генов, координирующих работу таким образом, что это приводит к усилению признаков злокачественного перерождения клеток. Кроме того, Н.А. Лыжко продемонстрировала принципиальную возможность использования рекомбинантного белка PRAME для нагрузки дендритных клеток без ущерба для их жизнеспособности, что открывает новые возможности для получения противоопухолевых дендритно-клеточных вакцин.

Результаты диссертационного исследования в полной мере отражены в автореферате. Представленные автором рисунки и таблицы хорошо иллюстрируют излагаемый материал. Выводы соответствуют поставленным задачам, объем исследованного материала и методический уровень работы не оставляют сомнений в достоверности полученных автором выводов.

Таким образом, диссертационная работа Натальи Александровны Лыжко «Клеточная локализация и функциональные свойства онкобелка PRAME», является законченным научно-квалификационным трудом, который по содержанию, актуальности, научной новизне, методическому уровню и корректности выводов полностью соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 28 августа 2017 года №1024), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Н.А. Лыжко, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – «Онкология».

Научный сотрудник лаборатории

химической физики биоаналитических процессов

ФГБУН Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН,

кандидат биологических наук

Т.М. Заварыкина

25.04.2019

Подпись Т.М. Заварыкиной заверяю

Учёный секретарь ИБХФ РАН

к.б.н. Скалацкая С.И.



Адрес: 119334, Российская Федерация, г. Москва, ул. Косыгина, д.4

Тел.: +7(495) 939-71-92, E-mail: [ibcp@sky.chph.ras.ru](mailto:ibcp@sky.chph.ras.ru)

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Натальи Александровны Лыжко «Клеточная локализация и функциональные свойства онкобелка PRAME», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 «Онкология»

Гуманизированные антитела и искусственные рецепторы цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток (CAR-T, CAR-NK) с успехом применяются для терапии злокачественных опухолевых заболеваний. Впечатляющие результаты получены при лечении В-клеточных лейкозов и лимфом при помощи CAR-T против поверхностного антигена CD19. Против этой мишени получено также биспецифическое химерное антитело, которое связывает не только CD19 на поверхности опухолевой клетки, но и молекулу CD3 цитотоксических Т-лимфоцитов. Этот подход тоже оказался весьма эффективным при лечении В-клеточных гемобластозов. В настоящее время решены основные технологические задачи создания генно-инженерных конструкций, необходимых для получения гуманизированных рекомбинантных антител и CAR-T, CAR-NK. Основной проблемой данного направления иммунотерапии является поиск новых эффективных мишеней на поверхности опухолевых клеток, с которыми могут связываться антитела и CAR. Диссертационное исследование Н.А. Лыжко посвящено изучению клеточной локализации и биологическим функциям онкомаркера PRAME, который является одной из таких потенциальных мишеней для разработки новых подходов в иммунотерапии злокачественных новообразований. В связи с этим работа Н.А. Лыжко является очень актуальной и находится в русле современных тенденций развития онкологии и онкогематологии.

Н.А. Лыжко впервые показала, что эпитопы белка PRAME локализуются не только внутриклеточно, но и на поверхности опухолевых клеток. Ею было показано, что моноклональные антитела против PRAME обладают цитостатическим действием в отношении опухолевых клеток, которые экспрессируют PRAME. Кроме того, Н.А. Лыжко впервые показала, что ген PRAME способствует малигнизации клеток, в которых активирована его экспрессия. Автор изучила возможность применения рекомбинантного белка PRAME для нагрузки дендритных клеток. Оказалось, что рекомбинантный белок

PRAME не только не токсичен для дендритных клеток, но и способен усиливать их цитостатическое действие в отношении опухолевых клеток.

Таким образом, диссертационная работа Лыжко Натальи Александровны «Клеточная локализация и функциональные свойства онкобелка PRAME» является завершённым научно-квалификационным трудом, который по содержанию, актуальности, научной новизне, методическому уровню, глубине анализа и корректности выводов полностью соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 28 августа 2017 года №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а её автор Лыжко Наталья Александровна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 –онкология.

Научный сотрудник  
кафедры химической энзимологии  
химического факультета  
Московского государственного университета  
имени М.В.Ломоносова,  
кандидат химических наук

Теймур Кантамирович Алиев

13.05.19

Подпись Т.К. Алиева заверяю



Адрес: Кафедра Химической Энзимологии, Химический факультет  
Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва,  
Ленинские горы, 1/11  
Тел.: (495) 939-31-70  
E-mail: ta12345@list.ru