

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Мисюрина Всеволода Андреевича «PRAME – драйверный белок канцерогенеза и мишень противоопухолевой терапии», представленной на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6

Онкология, лучевая терапия

При лечении злокачественных лимфом особенно сложными оказываются случаи трансформации фолликулярной и диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Трансформацию трудно предсказать и практически невозможно предотвратить. В диссертации В.А. Мисюрина получены новые данные о том, как можно использовать активность гена *PRAME* для оценки рисков развития трансформации и других нежелательных явлений. Повышенная активность гена *PRAME* при фолликулярной лимфоме оказалась существенным дополнением к международному прогностическому индексу FLIPI-1 и его модификации FLIPI-2. Внедрение простой и недорогой методики определения уровня экспрессии *PRAME* может быть полезно для любого специалиста, ведущего больных злокачественными лимфомами.

До недавнего времени существовало единственное направление таргетной терапии *PRAME*-экспрессирующих опухолей – это иммунотерапия посредством иммунизации рекомбинантным белком и введение дендритных клеток. Данные способы терапии не гарантируют успешное развитие иммунного ответа, так как зачастую развивается толерантность к опухоли, а иммунизация повышает количество *PRAME*-распознающих Т-регуляторных клеток. У больных злокачественными лимфомами, когда функции В- или Т-клеточного звена иммунитета значительно изменены или утрачены, методы иммунизации могут быть совершенно неэффективными. По этой причине необходимо найти новые способы терапии, не требующие участия иммунной системы больного.

Автор предположил, что можно использовать иные подходы, не связанные с привлечением иммунной системы больного. Такими способами могли быть регуляция уровня экспрессии гена *PRAME*, или блокирование функций кодируемого этим геном белка. Однако для снижения уровня экспрессии *PRAME* необходимо было определить причины этой экспрессии, что и было сделано в данной работе. Автором было установлено, что значимым регулятором экспрессии *PRAME* является малоизученный белок PHF8. Метод РНК-интерференции позволил достигнуть не только нокаута PHF8, но также снизить уровень экспрессии *PRAME*. Другой способ был основан на свойствах белка *PRAME*, связанных с убиквитинированием и необходимостью в расщеплении убиквитинированных белков в протеасоме. Используя ингибитор протеасом, автору удалось обратить эффекты

экспрессии PRAME в опухолевой клетке, и увеличить её чувствительность к классическим химиопрепаратам.

Таким образом, было экспериментально установлено что блокирование функций гена или белка PRAME в опухолевой клетке повысит её чувствительность к химиопрепаратам. Данный способ терапии потенциально безопасен для больного, так как соматические клетки не экспрессируют белок PRAME.

Диссертация Мисюрина Всеволода Андреевича соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановлений Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, от 02 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. №1024 и от 01 октября 2018 г. №1168, от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Заведующий отделением клинической гематологии и иммунотерапии, в.н.с., заведующий кафедрой гематологии и клинической трансфузиологии факультета усовершенствования врачей
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н (шифр 14.01.21–гематология и переливание крови)



Митина Т.А.

17.02.2022г

Подпись д.м.н. Митиной Т.А. заверяю
Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор



Берестень Н.Ф.

17.02.2022г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.

Тел.: 8-(495)-681-73-81

www.monikiweb.ru

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Мисюрина Всеволода Андреевича
**«PRAME – драйверный белок канцерогенеза и мишень противоопухолевой
терапии»**, представленной на соискание учёной степени доктора биологических наук
по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Исследования раково-тестикулярного белка PRAME остаются актуальными, так как не решены проблемы терапии PRAME-экспрессирующих опухолей. Согласно имеющимся данным, активность PRAME наблюдается примерно у половины больных онкологическими заболеваниями. Особенно часто данный белок активен у больных меланомой, нейроblastомой и раком молочной железы.

Многочисленные исследования указывают на то, что PRAME может быть мишенью для иммунотерапии, так как активен в опухолевой ткани, но не экспрессируется в нормальных соматических клетках взрослого человека. Значительный уровень экспрессии белка и его мембранная локализация позволяют применять разные терапевтические подходы, в том числе использование моноклональных антител.

К настоящему моменту в мире проходят клинические испытания дендритноклеточные и пептидные вакцины против PRAME. Однако подобные вакцины характеризуются низкой эффективностью, которая очевидно, обусловлена низкой иммуногенностью раково-тестикулярных антигенов. Известно также о создании генетически модифицированных Т-клеток с химерным Т-клеточным рецептором, антигенраспознающий участок которого нацелен на PRAME (CAR-T-клетки), однако эффективность этой технологии еще предстоит оценить в клинических условиях.

Перспективным направлением блокирования белка PRAME являются моноклональные антитела. По сравнению с дендритными клетками и рекомбинантными белками антитела не требуют времени на развитие иммунного ответа. Моноклональные антитела отличаются высокой специфичностью, могут быть произведены в достаточном количестве и использованы в сочетании с другими методами консервативного противоопухолевого лечения.

Поэтому, работа Мисюрина Всеволода Андреевича посвящена актуальной теме и направлена на решение важной проблемы – повышения эффективности противоопухолевой терапии. В работе исследовано влияние экспрессии PRAME на продолжительность жизни онкологических больных и эффективность химиотерапии. Автором создана генетически модифицированная линия эмбриональных клеток, экспрессирующая PRAME. С использованием этой линии клеток диссертантом

исследована роль PRAME в качестве драйвера канцерогенеза. Оценив драйверные свойства PRAME, автор обосновывает возможные терапевтические стратегии, направленные на блокаду PRAME. В результате проведенных исследований созданы анти-смысловые пептиды, позволяющие провести нокаут гена PRAME. Важное практическое значение может иметь разработка моноклональных антител против PRAME. Проведенные автором исследования на иммунодефицитных животных показали эффективность созданных моноклональных антител в отношении контроля PRAME+ меланомы человека линии mel P.

Таким образом, представленный автореферат свидетельствует о том, что диссертационная работа Мисюрина Всеволода Андреевича на тему «PRAME – драйверный белок канцерогенеза и мишень противоопухолевой терапии» по актуальности темы, объему исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции Постановлений Правительства № 335 от 21 апреля 2016 г., № 748 от 02 августа 2016 г., № 650 от 29 мая 2017 г., № 1024 от 28 августа 2017 г., № 1168 от 01 октября 2018 г., № 426 от 20 марта 2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата/доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Заведующий лабораторией терапевтических вакцин
ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова
доктор медицинских наук, профессор

Е.А. Курбатова

18.02.2022

Подпись заведующего лабораторией Е.А. Курбатовой ЗАВЕРЯЮ

Заместитель директора ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова
кандидат медицинских наук



О.В. Артемьева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

Адрес: 105064 Москва, Малый Казенный переулок д.5А

Телефон: +7 (495) 917-49-00

E-mail: mech.inst@mail.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Мисюрина Всеволода Андреевича «Онкомаркер PRAME – драйверный белок канцерогенеза и мишень противоопухолевой терапии», представленной на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6 – «Онкология, лучевая терапия».

Автореферат построен по классической схеме и содержит 44 страниц, 19 рисунков и 6 таблиц. Список работ, опубликованных по теме диссертации содержит 10 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК. Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения.

Изложенные автором результаты свидетельствуют в пользу мнения, что белок PRAME выглядит как очень удобная мишень (что в англоязычной литературе часто характеризуют словом «druggable») для противоопухолевой терапии. В самом деле, он экспрессируется часто и довольно специфично для опухолей, причем он активен на высоком уровне именно в так называемых стволовых опухолевых клетках, и присутствует в плазмалемме, а это чрезвычайно ценно для применения антител.

Очень перспективным представляется то, что использованные в рамках работы моноклональные антитела против белка PRAME демонстрируют во многих тестах высокий потенциал использования в качестве лекарственного средства. Благодаря данной работе можно считать выясненным, что их эффект должен быть значительно более сильным, чем, например, иммунизация белком PRAME. Также очень важен наблюдаемый синергизм бортезомиба с цитарабином, доксорубицином и некоторыми другими цитостатиками на эффекты, опосредованные сверхэкспрессией PRAME; важно подчеркнуть, что подобного рода работы весьма трудоемки, но совершенно необходимы для разработки персонализированных подходов противоопухолевой терапии будущего.

К недостаткам работы следует отнести некоторую непроработанность вопроса о нормальной функции PRAME (не совсем прояснен тезис о совершенно полном отсутствии экспрессии гена в здоровых клетках), соответственно, трудно оценить вероятность побочных эффектов терапии, направленной против PRAME. Обзор молекулярной эволюции генов PRAME следовало бы сопроводить хотя бы одним филогенетическим деревом. Также не совсем понятно, почему автор включил не все свои статьи в список публикаций данного автореферата. Впрочем, эти замечания нисколько не умаляют ценности представленной работы.

Следует заключить, что В.А. Мисюрин является высококвалифицированным специалистом в области современной онкологии. Выполненная им работа полностью соответствует высоким требованиям ВАК. Без сомнения, диссертация Мисюрина Всеволода Андреевича соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. №842 от 24 сентября 2013 ((в редакции постановлений Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, от 02 августа

2016 г. №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. №1024 и от 01 октября 2018 г. №1168, от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.6. – «Онкология, лучевая терапия».

Старший научный сотрудник лаборатории клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов
ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита)
кандидат химических наук
e-mail: pestov_nb@chumakovs.su

Пестов Николай Борисович

21.02.2022

Подпись к.х.н. Пестова Н.Б. удостоверяю.

Ученый секретарь
ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита)
кандидат биологических наук.



А.В. Белякова

«17» февраля 2022 года.

Федеральное государственное автономное научное учреждение «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), 108819 город Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1.
Тел./факс (495) 841-90-02; (495) 549-67-60; (495) 841-93-21
E-mail: sue_polio@chumakovs.su; www.chumakovs.ru