

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Троицкой Ольги Сергеевны тему «Исследование способности потенциальных противоопухолевых агентов индуцировать иммуногенную гибель клеток», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 — молекулярная биология

Актуальность темы выполненной работы

Несмотря на выдающиеся достижения последних десятилетий, по данным ВОЗ, онкологические заболевания будут по-прежнему оставаться одной из основных причин смертности населения в развитых странах. Это своего рода «расплата» человечества за увеличение продолжительности жизни, достигаемое снижением детской и юношеской смертности, ростом вероятности в старости развития опухолей и ряда других болезней цивилизации. В этой связи проблема разработки подходов, обеспечивающих максимальную эффективность терапии онкологических заболеваний – одна из наиболее актуальных проблем современной медико-биологической науки, в рамках которой и сформулирована цель диссертационной работы О.С.Троицкой. Развитие новых способов терапии в настоящее время сосредоточено на вовлечении иммунитета в борьбу со злокачественными образованиями. Как один из наиболее перспективных подходов к иммунотерапии опухолей рассматривается индукция иммуногенной клеточной гибели (Immunogenic cell death, ICD), при которой гибель онкотрансформированных клеток сопровождается высвобождением в межклеточное пространство иммуностимулирующих молекул, которое в значительной степени и определяет долгосрочный успех противораковой терапии. Закономерно, что особую актуальность приобрёл поиск противоопухолевых агентов, способных индуцировать ICD, сопровождающуюся активацией иммунной системы организма, которой и посвящено исследование О.С.Троицкой.

Научная значимость и новизна исследования.

В работе О.С.Троицкой впервые дана оценка способности трех различных потенциально иммуногенных противоопухолевых агентов - аналога лактапина RL2, рекомбинантного вируса осповакцины VV-GMCSF-Lact, кодирующего GM-CSF человека и лактапин, а также холодной плазменной струи (ХПС) - вызывать иммуногенную гибель опухолевых клеток человека. Сравнение уровня и динамики активации маркеров ICD в обработанных исследованными индукторами клеток показало, что наиболее эффективным из них индуктором ICD и активатором эффекта вакцинации является аналог лактапина RL2. Автором впервые установлено, что трансплантация обработанных RL2 гибнущих

клеток оказывает вакцинирующий противоопухолевый эффект, что доказывает перспективность использования этого аналога лактапина в комбинированной химиотерапии и определяет **научно-практическую значимость** диссертационного исследования.

Краткая характеристика основного содержания диссертации

Диссертационная работа О.С.Троицкой изложена на 155 страницах, включает 46 рисунков и 4 таблицы. Список литературы содержит 258 литературных источников. Оформление диссертации соответствует требованиям, установленным Министерством образования Российской Федерации.

Во введении автор обосновывает актуальность проблемы исследования, формулирует цели и основные задачи исследования, оценивает научную новизну, теоретическую и практическую значимость результатов, формулирует положения, выносимые на защиту. Раздел о личном вкладе автора в получение результатов подробно и четко отражает как личный вклад автора, так и вклад коллег-ученых, принимавших участие в совместных работах по теме диссертации.

В обзоре литературы представлен подробный и всесторонний анализ имеющихся в литературе сведений о феномене иммуногенной гибели клеток, возможностях и перспективах его использования в терапии онкологических заболеваний. На 35 страницах автор дает исчерпывающую информацию о механизмах иммуногенной гибели клеток, эндогенных факторах её реализации и регуляции, о возможных путях индукции с помощью различных препаратов, онколитических вирусов и физических воздействий. Обзор отлично структурирован, логически выстроен, прекрасно иллюстрирован и написан грамотным и доступным языком. Его завершает обобщающее заключение, в котором автор делает акцент на нерешенных вопросах и дает исчерпывающее обоснование актуальности своего исследования.

В Главе 2, содержащей экспериментальную часть, приведено подробное описание методов и подходов, которые автор применил для решения поставленных задач и достижения цели исследования. Следует отметить их высокий научно-методологический уровень, широкий спектр использованных в работе иммунологических и молекулярно-биологических методов, многочисленные эксперименты с использованием лабораторных животных. Все методики, использованные и оптимизированные в исследовании, детально прописаны и пояснены, что предоставляет возможность для воспроизведения экспериментов по приведенным протоколам. Полученные результаты обработаны с

помощью адекватных статистических методов, информация о которых представлена в этом разделе.

Глава 3 - «Результаты и обсуждение» - посвящена подробному изложению результатов комплексного сравнения индукции иммуногенной клеточной гибели под действием трех потенциальных противоопухолевых агентов: рекомбинантного аналога лактапина RL2, рекомбинантного вируса осповакцины, кодирующего лактапин и ГМ-КСФ человека, и холодной плазменной струи. О.С.Троицкой проведено детальное исследование механизмов активации молекулярных маркеров иммуногенной гибели клеток на опухолевых линиях человека и мыши. Эксперименты по вакцинации животных погибающими клетками с последующей трансплантацией им опухолевых клеток позволили убедительно доказать, что RL2 способен индуцировать у мышей иммуногенную гибель клеток, в результате которой происходит формирование специфического противоопухолевого иммунного ответа. Автором установлено, что при этом опухолевые клетки, гибель которых вызвана аналогом лактапина RL2, поглощаются антигенпрезентирующими клетками как *in vitro*, так и в условиях организма и стимулируют созревание дендритных клеток более эффективно, чем рекомбинантный вирус VV-GMCSF-Lact и холодная плазменная струя. Все полученные автором экспериментальные данные достаточно подробно и глубоко проанализированы по ходу изложения и сопоставлены с уже имеющимися в литературе данными.

В разделе «Заключение» О.С.Троицкая суммирует полученные результаты, приводит сравнительную характеристику исследуемых противоопухолевых агентов в виде таблицы, что позволяет легко провести сравнение полученных данных по каждому потенциальному индуктору. Раздел «Выводы» содержит 5 пунктов, они соответствуют поставленным задачам и сформулированы на основе полученных результатов.

Достоверность и обоснованность полученных результатов

Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием комплекса современных методов и подходов, количество которых впечатляет. Объем, сложность и глубина проведенных исследований определили важность и новизну полученных результатов. Достоверность полученных результатов обусловлена применением соответствующих поставленным задачам методических подходов, критическим анализом мировой литературы, а также использованием адекватных статистических методов обработки данных. Результаты диссертационной работы опубликованы в четырех научных статьях в высокорейтинговых журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, доложены на шести российских и международных конференциях. Все

сформулированные в диссертации положения, выводы полностью базируются на результатах проведенных исследований.

Вопросы и замечания по работе

Принципиальных замечаний по работе нет. Отмечу лишь, что вызвало удивление количество положений, выносимых на защиту: их оказалось больше (шесть!), чем выводов и даже задач исследования. Полагаю, что результатов, полученных в работе, достаточно для более глубокого общения. Однако это обстоятельство никак не влияет на высокую положительную оценку исследования и не умаляют значимости проделанной работы.

Заключение

Диссертационная работа Троицкой Ольги Сергеевны, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «молекулярная биология», является цельным завершенным научным исследованием, направленным на решение актуальной задачи — разработку подходов к повышению эффективности противоопухолевой терапии с помощью индукции иммуногенного типа клеточной гибели. По научной новизне, высокому методическому уровню и значимости полученных результатов работа полностью соответствует требованиям и критериям, установленным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Диссертационная работа оформлена в соответствии с Приложениями № 5 и 6 Положения о диссертационных советах Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Таким образом, её автор Троицкая Ольга Сергеевна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 - молекулярная биология.

Официальный оппонент:

заведующая научно-исследовательской лабораторией
молекулярных механизмов старения

ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр

Институт цитологии и генетики СО РАН

доктор биологических наук, профессор

" 20" июня 2022 г.

Подпись Н.Г. Колосовой заверяю



Колосова Наталия Гориславовна

Ученый секретарь ИЦиГ СО РАН
к.б.н. Г.В. Орлова