

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Украинской Валерии Михайловны
**«Изучение влияния опухолевого микроокружения на противоопухолевую
активность CAR T-клеток»,**

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.3 – Молекулярная биология

Опухоль-индуцированная иммуносупрессия играет непосредственную роль в уходе опухоли от иммунологического надзора, способствует прогрессированию опухолевого заболевания и метастазированию, а также является одной из основных причин невысокой эффективности разработанных противоопухолевых терапевтических средств. В настоящее время одним из наиболее эффективных и перспективных подходов в противоопухолевой иммунотерапии является использование T-лимфоцитов, модифицированных химерным антигенным рецептором, так называемые, CAR T-клетки. Не смотря на большое количество работ, посвященных изучению функционирования и эффективности CAR T-лимфоцитов, мало что известно о взаимодействии и влиянии опухолевых иммуносупрессивных факторов на функциональную активность CAR T-лимфоцитов. В этой связи работа В.М. Украинской имеет несомненную актуальность, поскольку посвящена изучению взаимодействия факторов опухолевого микроокружения с CAR T-лимфоцитами.

Целью диссертационной работы Украинской Валерии Михайловны являлось изучение влияния факторов опухолевого микроокружения, включая внеклеточные везикулы, на CAR T-лимфоциты и выяснение возможности применения искусственных антигенных везикул (AV) для специфической стимуляции и получения в культуре CAR T-клеток. Для выполнения поставленных целей автор проделал огромную работу, используя множество современных методов генетической инженерии, молекулярной биологии и иммунологии, в том числе транскрипционный анализ, проточную цитометрию, конфокальную и сканирующую электронную микроскопию, работу с экспериментальными животными *in vivo*. В.М. Украинская показала, что опухолевые экзосомы в зависимости от концентрации способны как активировать, так и подавлять функционирование CAR T-лимфоцитов, влияя на секрецию про-воспалительных цитокинов и изменяя профиль экспрессии множества генов CAR T-клеток, при этом присутствие опухолевого антигена на поверхности экзосом имеет важное значение. Кроме того, был разработан новый способ получения искусственных цитохалазин-индуцированных антигенных везикул, несущих опухолевые антигены, которые можно эффективно применять для детекции, активации и экспансии CAR T-лимфоцитов. Данный результат, несомненно, имеет практическую значимость, поскольку разработанный подход детекции и специфической активации CAR T-лимфоцитов является эффективным, удобным и простым в применении. Кроме того, в работе В.М. Украинской было исследовано иммуносупрессивное действие нейтрофилов и образуемых ими внеклеточных ловушек на противоопухолевые свойства T-лимфоцитов на *in vivo* модели колоректального рака MC38, метастазирующего в печень. Соискателем было показано, что использование адено-ассоциированного вируса, кодирующего ДНКазу I под контролем специфического для печени промотора (AAV-ДНКазы I), не только приводит к

снижению количества нейтрофильных ловушек, но и способствует восстановлению баланса между врожденным и адаптивным типами иммунных ответов в микроокружении опухоли, что в конечном итоге восстанавливало иммунный контроль над опухолевыми клетками. Несомненно, что комбинированное использование CAR T-лимфоцитов и вируса AAV-ДНКазы I имеет большие перспективы для увеличения противоопухолевой активности CAR T-клеток при лечении опухолевых заболеваний печени.

Тщательность, с которой выполнено исследование В.М. Украинской, а также большое количество современных молекулярно-биологических и иммунологических методов, использованных в работе, заслуживает самой высокой оценки. Приятное впечатление производит огромный объем выполненной работы, который полностью изложен в публикациях автора в высокорейтинговых рецензируемых журналах и проходил апробацию на международных и российских конференциях.

По объему, уровню выполнения, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Украинской Валерии Михайловны соответствует критериям (в том числе п. 9), установленным "Положением о присуждении ученых степеней" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426), а сам соискатель, несомненно, заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 - Молекулярная биология.

Заведующая Лаборатории биохимии
нуклеиновых кислот ИХБФМ СО РАН,
д.б.н., проф.

Марина Аркадьевна Зенкова

1 декабря 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт химической
биологии и фундаментальной медицины СО
РАН (ИХБФМ СО РАН)

630090, г. Новосибирск, пр. Академика
Лаврентьева, 8
8 (383) 363-51-60
8-905-937-66-11
e-mail: marzen@niboch.nsc.ru

