



### **Научные руководители:**

- Замятнин Андрей Александрович, доктор биологических наук, доцент, директор Института молекулярной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);
- Савватеева Людмила Владимировна, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник Института молекулярной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Тема диссертационного исследования была утверждена в редакции «Исследование иммуногенности слитых белков HSP70 с опухолеспецифичными эпитопами онконеврольных белков» на заседании Института молекулярной медицины.

Название темы диссертации в окончательной редакции было утверждено на заседании Института молекулярной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 4 от 18.09.2020 г.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Раково-сетчаточные антигены в контексте диагностических и иммунотерапевтических подходов в онкологии», представленного на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 Молекулярная биология, принято следующее заключение:

### **Оценка выполненной соискателем работы**

Данная диссертационная работа является актуальным, законченным, самостоятельным исследованием. Методология работы отвечает современным тенденциям. Полученные в ходе выполнения диссертационной работы фундаментальные и прикладные результаты отвечают критериям научности, являются новыми и имеют теоретическое и практическое значение для молекулярной биологии и онкологии. Результаты диссертационной работы логично структурированы, изложены грамотным научным языком. Обсуждение и выводы из проделанной работы аргументированы и критически оценены. Таким образом, диссертационная работа заслуживает высокой положительной оценки и рекомендуется к защите для соискания степени кандидата биологических наук.

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Современной тенденцией в настоящее время является применение персонализированного и точного подхода в медицине. Ключевым является именно последовательный подход, когда по результатам специфических диагностических тестов, несущих диагностическую ценность сами по себе, выявляются терапевтические мишени, на которые впоследствии может производиться специфическое воздействие в рамках терапии конкретной патологии. В контексте иммунотерапевтического подхода в онкологии, предлагаемом в данной диссертационной работе, раннее выявление

аберрантной экспрессии опухоле-специфичных антигенов и последующее применение этих антигенов в качестве компонентов противоопухолевых вакцин может быть применено в качестве диагностической и терапевтической стратегии, соответственно. Такой подход укладывается в актуальные тенденции терапевтических методов в онкологии.

### **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Диссертационная работа основана на собственных данных, полученных соискателем и соавторами в период с 2016 по 2020 г.г. Соискатель самостоятельно проводил анализ имеющейся литературы, планировал и проводил описанные эксперименты, кроме иммуногистохимических исследований и бисульфитного секвенирования. Соискатель самостоятельно производил сбор, анализ, интерпретацию, статистическую обработку и визуализацию полученных данных. Соискатель самостоятельно представлял результаты исследований на конференциях и непосредственно осуществлял написание всех публикаций. Имена всех соавторов, а также их вклад, указаны в опубликованных работах.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных в диссертационной работе результатов подтверждается их воспроизводимостью при проведении нескольких независимых экспериментов, а также результатами статистической обработки полученных данных.

По теме диссертационной работы было опубликовано три статьи в рецензируемых научных журналах. Результаты работы были представлены на четырех конференциях в виде устных и постерных докладов.

### **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В данной диссертационной работе соискателем впервые была продемонстрирована возможность экспрессии раково-сетчаточного антигена аррестина-1 в клетках почечно-клеточной карциномы, а также была выявлена возможность возникновения гуморального иммунного ответа на аррестин-1, экспрессируемый в почечно-клеточной карциноме, в виде образования аутоантител к аррестину-1. Было сделано заключение о большом потенциале использования аутоантител к аррестину-1 в качестве маркера ранней диагностики карциномы почки. Помимо этого, в данной работе впервые был использован раково-сетчаточный антиген рековерин в качестве компонента противоопухолевой вакцины. Полученные слитые белки, состоящие из белка теплового шока и эпитопов рековерина, обладали иммуногенностью – они были способны индуцировать активацию и созревание дендритных клеток, полученных из человеческих моноцитов периферической крови.

### **Практическая значимость проведенных исследований**

Полученные в рамках диссертационной работы данные расширяют представление об аберрантной экспрессии раково-сетчаточных антигенов при

различных онкологических заболеваниях. Данный задел можно использовать для обоснования дальнейшей разработки диагностических тестов на основе определения антигенов или антител к ним, а также для дальнейших фундаментальных исследований о выяснении механизма aberrантной экспрессии и роли раково-сетчаточных антигенов в злокачественных клетках. Полученные данные об иммуногенности сконструированных слитых белков подтверждают их потенциал в качестве компонентов противоопухолевой вакцины и могут быть использованы в дальнейшей ее разработке и трансляции в клиническую практику.

### **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Данная диссертационная работа расширяет представление об экспрессии раково-сетчаточных антигенов в различных злокачественных новообразованиях. Полученные результаты свидетельствуют о рациональности продолжения исследования раково-сетчаточных антигенов. Более того, в условиях востребованности усовершенствования противоопухолевых вакцин и доминирования раково-герминальных антигенов в качестве их компонентов, описание новой группы опухолевых антигенов и ее представителей открывает новые направления для модификации иммунотерапевтических подходов. Более того, описание новых антигенов в опухолях дает субстрат для изучения их возможного участия в онкогенезе.

### **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа соответствует формуле специальности по паспорту ВАК 03.01.03 Молекулярная биология.

### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 4 работы, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых изданий Университета, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 3 статьи в зарубежных научных изданиях, индексируемых Scopus и WoS, 1 патент на изобретение).

### **Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых изданий Университета:**

- 1) Baldin A.V., Zamyatnin A.A.Jr., Bazhin A.V., Xue W.H., Savvateeva L.V. Advances in the Development of Anticancer HSP-based Vaccines. Current Medicinal Chemistry, 2019, 26, 427-445. Doi: 10.2174/0929867325666180129100015.
- 2) Baldin A.V., Grishina A.N., Korolev D.O., Kuznetsova E.B., Golovastova M.O., Kalpinskiy A.S., Alekseev B.Y., Kaprin A.D., Zinchenko D.V., Savvateeva L.V., Varshavsky V.A., Zernii E.Yu., Vinarov A.Z., Bazhin A.V., Philippov P.P., Zamyatnin A.A.Jr. Autoantibody against arrestin-1 as a potential

biomarker of renal cell carcinoma. *Biochimie*, 157 (2019), 26-37. Doi: 10.1016/j.biochi.2018.10.019.

- 3) Baldin A.V., Savvateeva L.V., Bazhin A.V., Zamyatnin A.A.Jr. Vaccination: Rationale for Ex Vivo Loading or In Vivo Targeting. *Cancers*. 2020 Mar 5; 12(3):590. Doi: 10.3390/cancers12030590.

#### **Патент на изобретение:**

- 1) Замятнин А.А., Бажин А.В., Балдин А.В., Винаров А.З., Головастова М.О., Гришина А.Н., Зерний Е.Ю., Королев Д.О., Савватеева Л.В., Филиппов П.П. Патент на изобретение «Способ ранней диагностики почечно-клеточной карциномы по наличию антител к зрительному аррестину» № RU 2 707 884 С1. Дата начала отсчета срока действия патента: 03.10.2018. Дата регистрации: 02.12.2019. Опубликовано: 02.12.2019 Бюл. № 34.

#### **Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

- 1) Baldin Alexey V., Grishina Alena N., Korolev Dmitry O., Golovastova Marina O., Varshavsky Vladimir A., Vinarov Andrey Z., Philippov Pavel P., Andrey A. Zamyatnin Jr. Evaluation of visual arrestin as a novel cancer-retinal antigen in renal tumors. International Conference "Vaccines and Vaccination", 2017, Moscow, Russia.
- 2) Baldin Alexey V., Grishina Alena N., Korolev Dmitry O., Golovastova Marina O., Varshavsky Vladimir A., Vinarov Andrey Z., Philippov Pavel P., Andrey A. Zamyatnin Jr. Autoantibodies against Visual Arrestin as Biomarker of Renal Cell Carcinoma. Sechenov International Biomedical Summit 2018, Moscow, Russia.
- 3) Baldin Alexey V., Grishina Alena N., Korolev Dmitry O., Kuznetsova Ekaterina B., Golovastova Marina O., Kalpinskiy Alexey S., Alekseev Boris Y., Kaprin Andrey D., Zinchenko Dmitry V., Savvateeva Lyudmila V., Varshavsky Vladimir A., Zernii Evgeni Yu, Vinarov Andrey Z., Bazhin Alexandr V., Philippov Pavel P., Andrey A. Zamyatnin Jr. Autoantibodies Against Visual Arrestin as a Potential Biomarker of Renal Cell Carcinoma. International conference "Perspective technologies in vaccination and immunotherapy", 2018, Moscow, Russia.
- 4) Alexey Baldin, Alexandr Bazhin. Monocyte-derived dendritic cells as a model for immunogenicity investigation and vaccine component. Forschungstag 2019, Klinikum der LMU München, Germany.

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней Университета и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Балдина Алексея Викторовича «Раково-сетчаточные антигены в контексте диагностических и иммунотерапевтических подходов в онкологии» рекомендуется к защите на

соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03. Молекулярная биология.

Заключение принято на заседании Института молекулярной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании: 21 человек.

Результаты голосования: «за» – 21 человек, «против» – 0 человек, «воздержалось» – 0 человек, протокол № 13 от 21.12.2020 г.

**Председательствующая на заседании**

профессор, доктор биологических наук  
заведующая лабораторией  
медицинской генетики

Института молекулярной медицины  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)

 Немцова М.В.