

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Регузовой Алёны Юрьевны
«ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИЭПИТОПНЫХ
Т-КЛЕТОЧНЫХ ВИЧ-1 ИММУНОГЕНОВ, ПОЛУЧЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
РАЗЛИЧНЫХ СТРАТЕГИЙ ПРОЕКТИРОВАНИЯ», представленной на соискание ученой
степени кандидата биологических наук по специальности
03.01.03 – молекулярная биология

Диссертация А.Ю. Регузовой посвящена одной из актуальнейших проблем современной биологии и медицины, связанной с разработкой вакцины против ВИЧ-1. Базируясь на результатах испытаний множества вакцин против ВИЧ-1, очень остро стоит проблема повышения их иммуногенности. Это является крайне необходимым условием создания эффективной профилактической вакцины.

В настоящей работе исследуются различные, в том числе оригинальные подходы, направленные на повышение иммуногенности полиэпитопных конструкций, индуцирующих ВИЧ-специфический Т-клеточный ответ. Автором была поставлена задача сравнить в одних условиях возможные стратегии повышения иммуногенности ДНК-вакцинных конструкций (ответа CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов), включая оптимизацию структуры Т-клеточного иммуногена и использование дополнительных сигнальных последовательностей (N-концевого убиквитина, N-концевой сигнальной последовательности белка E3/gp19K аденовирусов в комбинации с C-концевым тирозиновым мотивом LAMP-1), обеспечивающих процессинг и представление антигенов по пути МНС I и МНС II класса.

В первой части работы несомненную научную и практическую ценность представляют результаты, полученные А.Ю. Регузовой в ходе иммунологических исследований, показывающие, что для обеспечения высокого уровня ответа CD8⁺ Т-лимфоцитов, недостаточно ограничиваться исключительно только оптимизацией взаимного расположения эпитопов и аминокислотных последовательностей спейсеров в искусственной полиэпитопной конструкции. Чтобы повысить иммуногенность полиэпитопной конструкции, необходимо её доставить для процессинга либо в лизосому, либо в протеасому. Влияние этих двух путей презентации антигенов на их иммуногенность было показано другими авторами. Однако их сравнение впервые было проведено в представленной диссертации. При этом впервые было показано, что убиквитин-зависимое нацеливание полиэпитопного белка на протеасому обеспечивает

более выраженный ответ как CD8+, так и CD4+ Т-лимфоцитов по сравнению с LAMP-зависимым нацеливанием полиэпитопа на лизосому.

Вторая часть работы посвящена исследованию формирования Env- и Gag-специфических CD8+ Т-лимфоцитов у вакцинированных «КомбиВИЧвак» добровольцев с помощью метода пептид-МНС-пентамеров. Эти исследования являются уникальными для России, так как нет подобных опубликованных данных, полученных в рамках клинических испытаний вакцин. Полученные А.Ю. Регужовой результаты свидетельствуют о том, что выбранные CD8+ Т-клеточные эпитопы в составе искусственного иммуногена TCI (компонент вакцины «КомбиВИЧвак») проходят правильный процессинг и презентацию CD8+ Т-лимфоцитам *in vivo*, подтверждая тем самым способность полиэпитопной Т-клеточной вакцины формировать ВИЧ-специфические CD8+ Т-клетки.

В целом, работа А.Ю. Регужовой является завершенным трудом и выполнена на высоком теоретическом и экспериментальном уровнях. Результаты данной работы расширяют фундаментальные знания о механизмах клеточного иммунного ответа на полиэпитопные белки и вносят существенный вклад в усовершенствование практических подходов для разработки эффективных Т-клеточных вакцин против ряда патогенов человека и животных. Более того, автором исследован диагностический потенциал метода пептид-МНС-пентамеров для определения количества антиген-специфических Т-лимфоцитов у добровольцев в рамках клинических испытаний вакцины против ВИЧ-1. Вероятно, наряду с другими методами для оценки Т-клеточного ответа в клинических испытаниях вакцин, использование пептид-МНС-мультимеров в дальнейшем послужит незаменимым методом для изучения количества и репертуара антиген-специфических Т-клеток. Данные работы имеют большое значение для понимания фундаментальных закономерностей формирования и развития клеточного иммунного ответа, индуцированного вакцинацией.

Работа А.Ю. Регужовой по своему объему и значимости результатов, несомненно, соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени.

внс Отдела системной биологии ИЦиБ СОРАН

Подпись дбн Лихошвай В.А. удостоверяю

Ученый секретарь



Handwritten signature of V.A. Likhoshvay
Handwritten signature of G.V. Orlova

дбн Лихошвай В.А.

кбн Орлова Г.В