

ОТЗЫВ

официального оппонента, академика РАН, профессора, доктора биологических наук, директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта (ИМБ РАН) Георгиевой Софьи Георгиевны, на диссертационную работу в виде научного доклада Прошкиной Галины Михайловны «Мультифункциональные конструкции для адресной противораковой терапии и диагностики», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 – «Молекулярная биология»

Актуальность темы исследования

Онкологические заболевания, в силу многофакторной природы рака и необходимости избирательного воздействия на опухоль, представляют собой серьезную проблему практической медицины. За последние десятилетия достижения омиксных технологий положили начало беспрецедентной эре биомедицинских исследований в области молекулярно-патологического анализа раковых клеток, выводя на первый план прецизионную медицину. Моноклональные антитела к опухоль-ассоциированным антигенам, безусловно, совершили революцию в лечении. Тем не менее ряд проблем в их применении и разработке (ограниченное проникновение в опухоль, иммуногенность, сложность производства, высокая стоимость препаратов, патентные преграды) делают актуальными поиск и внедрение новых адресных платформ для терапии онкологических заболеваний.

Технологии белковой инженерии, такие как скрининг комбинаторных библиотек с помощью фагового, рибосомного, бактериального дисплея, представляют почти безграничные возможности в области создания миметиков антител – синтетических байндеров неиммуноглобулинового скаффолда, преимущества которых были использованы в данной работе.

В качестве альтернативы антителам в работе Г.М. Прошкиной использованы высокостабильные небольшие (не более 20 кДа) генно-инженерные белки с анкириновыми повторами (DARPs), высокоаффинные к двум прогностически значимым антигенам – HER2 и EpCAM. Используя преимущества модульной архитектуры DARPs, Г.М. Прошкина в своей работе продемонстрировала впечатляющие возможности проектирования мультиспецифичных и мультифункциональных тераностических платформ на их основе, в том числе для разработки инновационных стратегий, что и определяет актуальность исследований.

Научная новизна и практическая значимость

Диссертационная работа Г.М. Прошкиной представляет собой масштабное, комплексное исследование, выполненное с применением самых современных междисциплинарных подходов. Представленное исследование убедительно показывает, что модульная архитектура DARPin предлагает беспрецедентные возможности для конструирования самых разных противораковых агентов (от рекомбинантных токсинов до неорганических наночастиц и опухоль-специфичных липосом), имеющих неоспоримые достоинства в различных терапевтических приложениях.

Так, для доставки высокотоксичных соединений разработана и функционально охарактеризована *in vivo* новая система двухступенчатой доставки (система претаргетинга) на основе адаптерной пары белков барназа-барстар и доказано ее преимущество по сравнению с классическим вариантом таргетной терапии. Благодаря высокой скорости образования супрамолекулярного комплекса «барназа-барстар» и высокой селективности *in vivo*, данная платформа открывает перспективы для расширения терапевтического окна использования высокотоксичных соединений, что было продемонстрировано на примере экзотоксина А синегнойной палочки.

Особо хочется отметить разработанную автором концепцию генетически кодируемой системы для фотодинамической терапии, активируемой за счёт биолюминесцентного резонансного переноса энергии (BRET). Предложенная система позволяет преодолеть ключевое ограничение классической фотодинамической терапии (ФДТ) - недостаточную глубину проникновения света в ткани, но при этом лишена недостатков, присущих существующим BRET-системам с использованием химических фотосенсибилизаторов или квантовых точек. Для иллюстрации концепции BRET-активируемой ФДТ в работе разработана генетически кодируемая суицидальная пара, объединяющая люциферазу NanoLuc («внутренний источник света») и фототоксичный флавопротеин miniSOG (фотосенсибилизатор). Эффективность системы подтверждена *in vivo* как на подкожных ксенографтах, так и на моделях глубоких диссеминированных опухолей. Кроме того, в работе были разработаны различные варианты адресной доставки - как в составе псевдотипированных лентивирусов, так и в составе адресных липосом.

Главным достоинством предлагаемой генетически кодируемой BRET-индуцируемой системы, безусловно, является сам принцип генетического кодирования, который открывает широкие перспективы для дальнейшего совершенствования. В частности, экспрессию гена NanoLuc-miniSOG можно регулировать с помощью опухоль-специфичных промоторов, задавать внутриклеточную локализацию для максимального цитотоксического эффекта.

Кроме того, использование различных адресных молекул в составе лентивирусов или других носителей позволяет легко перенацеливать генетически кодируемую BRET-активируемую систему на любой тип опухоли, при этом терапевтическое действие будет направлено не только на первичную опухоль, но и на её метастазы, диссеминированные по организму. Часть результатов данного исследования удостоена публикации в высокорейтинговом журнале семейства Nature "Light: Science & Application" и высоко востребована научным сообществом (более 70 цитирований за 4 года).

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Г.М. Прошкиной – продуманное и логично структурированное объединение пятидесяти одной оригинальной статьи, представленное в виде реферата на 69 страницах. Работа состоит из 6 глав, написанных грамотным научным языком. Систематичность и внутренняя логика работы несомненны. Так, первая глава посвящена обзору полученных адресных конструкций различной природы, последующие главы – описанию возможностей использования полученных тераностических наноструктур в форматах биспецифической терапии, двухстадийной доставки, фотодинамической и фототермической терапии, а также для задач оптического биоимиджинга. Работа содержит 22 рисунка, список собственных публикаций автора (51 источник), список литературы (86 источника) и благодарности.

Замечания по диссертации

Несмотря на то, что работа производит самое благоприятное впечатление, хотелось бы, в дискуссионном порядке, уточнить ряд моментов:

1. В диссертации не обоснован выбор именно белков с анкириновыми повторами в качестве адресных скаффолдов. Почему из всего многообразия миметиков антител выбор пал именно на DARPins?

2. Прежде чем делать выводы о преимуществах системы претаргетинга на основе модульной пары барназа-барстар по сравнению с другими существующими системами (Глава III, стр. 25), следовало бы, хотя бы кратко (в виде таблицы или телеграфным стилем в тексте), описать их. Это узко-специфическая тема, и читатель не обязан быть с ней знаком.

3. Весомая часть работы посвящена изучению адресных противораковых конструкций на основе экзотоксина PE40. Удивляет отсутствие данных о неспецифической токсичности (острой/хронической) данного бактериального токсина.

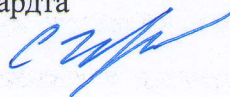
Указанные замечания не снижают общей ценности диссертации, которая, вне всякого сомнения, представляет собой фундаментальное широкомасштабное научное исследование.

Заключение

Диссертация представляет собой законченное научное исследование, которое имеет большую фундаментальную и практическую значимость. Несомненно, проведенные исследования открывают новые направления в создании препаратов и поиске подходов к противораковой терапии.

Считаю, что диссертация в виде научного доклада Прошкиной Г.М. «Мультифункциональные конструкции для адресной противораковой терапии и диагностики» удовлетворяет всем требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года «О порядке присуждения ученых степеней» (в современной редакции со всеми изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Прошкина Галина Михайловна, заслуживает присуждения степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3. — «Молекулярная биология».

академик РАН, профессор, доктор биологических наук,
директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта
Российской академии наук (ИМБ РАН)



С.Г. Георгиева

Контактные данные:

Телефон: 8(499) 135-23-11

Email: sofia.georgieva2021@gmail.com

Почтовый адрес: 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32

24.09.2026

Подпись С.Г. Георгиевой удостоверяю.

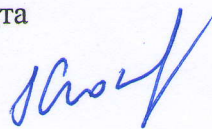
Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта

Российской академии наук (ИМБ РАН),

к.ф.-м.н.



Е.В. Коновалова