

ОТЗЫВ

на диссертационную работу в виде научного доклада Прошкиной Галины Михайловны «Мультифункциональные конструкции для адресной противораковой терапии и диагностики», представленную к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3. – «Молекулярная биология»

Современные проблемы терапии солидных опухолей, обусловленные отсутствием избирательности стандартной химиотерапии, сложным микроокружением опухоли (повышенное интерстициальное давление, плотный матрикс), препятствующим проникновению антител, а также развитием лекарственной устойчивости, побуждают ученых к разработкам адресных наноструктурированных систем с активным (рецептор-направленным) транспортом, что позволяет не только повысить накопление препарата в злокачественной ткани, но и минимизировать системные побочные эффекты. Поиск и оптимизация новых адресных платформ, способных доставлять терапевтические агенты именно в опухолевые клетки, является одной из приоритетных задач современной онкофармакологии. Диссертационная работа Г.М. Прошкиной посвящена разработке и функциональной характеристике мультифункциональных инновационных платформ, не только сочетающих диагностические и терапевтические функции, но и направленных на минимизацию побочных эффектов. В связи с этим актуальность проведенных исследований не вызывает сомнений.

Целью представленной работы являлась разработка адресных многофункциональных соединений на основе скаффолдных белков для повышения эффективности воздействия цитотоксических агентов на опухолевый очаг при одновременном снижении общей токсичности. Для достижения поставленной цели автором решен широкий круг задач, включавших создание гибридных белков, адресных липосом и наночастиц, разработку биспецифических конструкций, системы двухступенчатой доставки цитотоксических компонентов, новых подходов к фотодинамической и фототермической терапии, а также средств оптической диагностики опухолей.

В диссертации реализован подход к созданию опухоль-специфичных агентов на основе инженерных скаффолдов DARPins, потенциал которых (как в генетической, так и белковой инженерии) в полной мере раскрыт для создания мультифункциональных наноплатформ (липосомы, неорганические наноструктуры, белковые токсины). Из представленного материала видно, что работы Г.М. Прошкиной по созданию адресных липосом, несущих самые разные противораковые агенты, находятся на мировом уровне, а в РФ занимают лидирующие позиции.

Автором предложены подходы к решению ряда фундаментальных вопросов современной онкологии, таких как селективность воздействия на опухолевый очаг и повышение терапевтического воздействия препаратов.

Особо стоит отметить разработанные автором инновационные подходы к увеличению терапевтической эффективности таргетных соединений. Один из таких подходов основан на концепции предварительного нацеливания (претаргетинга) с использованием адаптерной пары барназа-барстар. Перспективность применения новой системы претаргетинга продемонстрирована на примере высокотоксичного экзотоксина синегнойной палочки. Отсутствие эндогенных ингибиторов и мишеней для барназы и барстара в организме человека, быстрая кинетика взаимодействия этих двух белков, а также простота получения генетических гибридов на их основе наделяют эту систему очевидными преимуществами по сравнению с уже существующими системами претаргетинга (например, стрептавидин-биотиновой системой или системами на основе гаптенов и антители).

Также немаловажным аспектом исследований является подход, направленный на увеличение накопления неорганических наночастиц в опухоли с использованием временной модуляции межклеточных контактов раковых клеток посредством генно-инженерных производных аденовирусных белков.

Предложенный соискателем подход, основанный на комбинированном применении тераностических конструкций, тропных к разным опухоль-ассоциированным антигенам (HER2 и EpCAM), позволил преодолеть проблему гетерогенной экспрессии мишени и адаптивную резистентность опухоли.

Кроме того, в работе предложено решение проблемы ограниченной глубины проникновения возбуждающего света в фотодинамической терапии: разработана самоактивируемая система на основе BRET-пары NanoLuc-miniSOG, эффективно функционирующая как в виде генетической конструкции в составе псевдотипированных лентивирусов, так и в виде белкового гибрида в составе опухоль-специфичных липосом.

Отдельно хочется отметить комплексный характер диссертации. Все разделы объединены единой научной идеей – использованием DARPIn в качестве универсальных адресных модулей, пригодных для объединения с различными терапевтическими и диагностическими компонентами. На их основе получены конструкции, включающие белковые токсины и фотосенсибилизаторы, функционализированные липосомы, золотые наночастицы и флуоресцентные агенты. Разработанные соединения были последовательно охарактеризованы с использованием современных молекулярно-биологических, биофизических и клеточных методов, а их эффективность подтверждена в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Представленные в диссертации исследования выполнены на высоком методическом уровне. Использование широкого спектра методов позволило всесторонне охарактеризовать полученные конструкции. Достоверность результатов подтверждается наличием необходимых контролей, применением взаимодополняющих методов и публикацией результатов в рецензируемых научных изданиях.

Диссертация, представленная в виде научного доклада, состоит из шести глав, каждая из которых освещает отдельный законченный этап исследований. Все полученные результаты работы опубликованы в рецензируемых изданиях, индексируемых в Web of Science, Scopus и РИНЦ. В диссертации содержится 51 ссылка на публикации Г.М. Прошкиной (с 2016 по 2025 год) в высокорейтинговых профильных журналах, подтверждающие научную обоснованность и значимость исследований. Личный вклад соискателя в полученные результаты является определяющим, о чем свидетельствует место в авторской строке (преимущественно, это либо первое, либо последнее). Выводы работы строго аргументированы и вытекают из полученных экспериментальных данных, представленных в ведущих международных журналах.

Считаю, что диссертационная работа Г.М. Прошкиной, представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3. – «Молекулярная биология», является завершенной научно-квалифицированной работой, выполненной на высоком экспериментальном и научно-методическом уровне, и по актуальности, новизне и практической значимости полностью соответствует всем критериям (пп. 9-14) «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено положением Правительства РФ от 24.09.2013 г №842 с изменениями Постановлений Правительства РФ), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3. – «Молекулярная биология», а сам автор заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук.

Директор
ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»
Минздрава России
Академик РАН, д.б.н.

Подпись Д.Ю. Логунова заверяю:
Ученый секретарь
к.б.н.



Д.Ю. Логунов

Е.В. Сысолятина

Контакты:
Национальный исследовательский центр эпидемиологии
и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи
Адрес: 123098, г.Москва, ул.Гамалеи, дом 18
ldenisy@gmail.co
Тел.: +7 (499) 193-30-01