

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».

Диссертация Прошкиной Галины Михайловны на соискание степени доктора биологических наук посвящена разработке инновационных опухоль-специфичных препаратов и повышению их терапевтической эффективности и представляет собой междисциплинарное комплексное фундаментальное исследование, выполненное на стыке молекулярной биологии, биохимии и нанотехнологии.

Несмотря на очевидный прогресс в области молекулярно-таргетных методов лечения в онкологии, терапия при солидных опухолях по-прежнему остается сложной задачей. Очевидно, что для решения этой задачи требуется преодоление ряда ограничений, а именно: высокой геномной нестабильности опухоли, приводящей к гетерогенной экспрессии антигенов-мишеней, реактивации антиапоптотических путей, способствующих развитию лекарственной устойчивости, а также в силу агрессивного микроокружения, ограничивающего гомогенное проникновение препарата в объем опухолевого очага. Именно поэтому создание таргетных агентов нового поколения, способных обойти перечисленные ограничения, является актуальной и чрезвычайно востребованной задачей.

Диссертационная работа Г.М. Прошкиной посвящена разработке дизайна и характеристике инновационных мультифункциональных адресных платформ, призванных увеличить эффективность терапевтического воздействия при минимизации побочных эффектов. В свете вышесказанного актуальность проведенных исследований, представленных в диссертационной работе Прошкиной Г.М., не вызывает сомнений.

В диссертационной работе показана перспективность использования адресных скаффолдов в наномедицине в предлагаемых новых стратегиях лечения - претаргетинг, биспецифическая терапия и самовозбуждаемая система для фотодинамической терапии, позволяющие преодолеть такие фундаментальные проблемы, как высокая системная токсичность противораковых соединений, развитие резистентности к таргетным препаратам и ограниченная глубина проникновения возбуждающего света при ФДТ, а также противораковых мультифункциональных гибридных конструкций, содержащих в качестве векторного модуля миметики антител - опухоль-специфичные молекулы на основе биоинженерных скаффолдов DARPin.

В диссертационной работе предложена оригинальная стратегия претаргетинга - двухступенчатая доставка высокотоксичных соединений с использованием молекулярного клея на основе пары барназа-барстар. Такой подход позволяет повысить селективность воздействия на опухолевый очаг и расширить узкое терапевтическое окно высокотоксичных препаратов. Несомненным преимуществом созданной системы по сравнению с существующими системами претаргетинга, помимо высокой скорости самосборки адаптерной пары барназа-барстар, является отсутствие эндогенных мишеней и ингибиторов в организме человека для этих белков.

Также хочу отметить разработанный автором подход к преодолению проблемы ограниченной глубины проникновения возбуждающего света при проведении фотодинамической терапии. Для решения этой принципиальной проблемы, в работе предложен метод ФДТ, основанный на возбуждении фотосенсибилизатора в результате

биолюминесцентного резонансного переноса энергии (BRET). Следует отметить - оба компонента системы (фотосенсибилизатор и источник света), представлены белковыми молекулами: фототоксичным белком miniSOG и люциферазой NanoLuc, что делает эту систему генетически кодируемой. Эффективность разработанной BRET-системы для ФДТ подтверждена *in vivo* на двух моделях: подкожных ксенотрансплантатах и диссеминированных опухолях с внутрибрюшинной локализацией, что свидетельствует об универсальности системы, способной подавлять рост даже глубоко расположенных новообразований. Автором также продемонстрирована возможность адресной доставки BRET-пары NanoLuc-miniSOG в виде гена в составе псевдотипированных лентивирусов или в виде белка в составе адресных липосом. Благодаря BRET-активации фотосенсибилизатора разработанная генетическая конструкция позволяет обойти ключевое ограничение классической ФДТ - снижение интенсивности возбуждающего света при воздействии на глубокие ткани.

Диссертационная работа Прошкиной Г.М. представляет собой высококвалифицированное междисциплинарное исследование, характеризующееся универсальностью предложенных подходов в силу легкости их адаптации к заданному антигену. Результаты диссертации опубликованы в 51 статье, включая такие высокорейтинговые издания как ACS Applied Materials & Interfaces, Bioconjugate Chemistry, Light: Science&Applications, Journal of Controlled Release, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.

Диссертационная работа Г.М. Прошкиной, представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3. – «Молекулярная биология», по актуальности, новизне и практической значимости полностью соответствует всем критериям (пп.9-14) «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено постановлением 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 некоей степени доктора биологических наук.

Директор НИИ клинической и экспериментальной радиологии
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России
д.м.н., профессор, академик РАН

Б.И. Долгушин

Подпись Б.И. Долгушина заверяю:
Ученый секретарь НИИ клинической и экспериментальной радиологии
к.м.н. Лаптева М.Г.

Контакты:
115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23
dolgushinb@mail.ru
+7 (499) 324-6360

