

Отзыв

научного руководителя о Бишани Али, представившего диссертацию
«Влияние химических модификаций и липидных средств доставки на биологическую активность иммуностимулирующей РНК *in vitro* и *in vivo*» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности
1.5.3 — молекулярная биология

Бишани Али закончил биологическое отделение факультета естественных наук Новосибирского государственного университета на кафедре молекулярной биологии в 2020 г. (магистр), затем поступил в аспирантуру НГУ и закончил ее в 2024 г. С сентября 2020 года он выполняет диссертационную работу в Лаборатории биохимии нуклеиновых кислот Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Диссертационная работа Бишани Али посвящена исследованию влияния химических модификаций и липидных средств доставки на биологическую активность иммуностимулирующей РНК *in vitro* и *in vivo*. Ранее ЛБНК ИХБФМ СО РАН была обнаружена короткая дцРНК длиной 19 п.н. с 3'-три-нуклеотидными выступами (исРНК), которая демонстрирует сильное антипролиферативное действие против опухолевых клеток и иммуностимулирующую активность через активацию продукции цитокинов (интерферонов I типа). Эта исРНК не имеет значительного сходства с мРНК человека или мыши и не изменяет экспрессию генов через РНК-интерференцию. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали её иммуностимулирующие, интерферон-индуцирующие, антипролиферативные, противоопухолевые и противовирусные свойства. Основные проблемы, которые требуют решения для создания на основе иммуностимулирующих нуклеиновых кислот лекарственных препаратов, являются общими для всех ТНК: это проблема доставки к клетки-мишени, обеспечение стабильности к ферментативной деградации, а также вопросы специфичности и безопасности применения. Все больше публикаций сообщают об использовании различных иммуностимулирующих нуклеиновых кислот в иммунотерапии и накопленные данные показывают, что использование разных систем доставки приводит к разным ответам. Важным направлением текущих исследований является влияние химических модификаций на неспецифические иммуностимулирующие возможности терапевтических РНК. Эти исследования направлены на улучшение специфичности действия, снижение токсичности препаратов на основе нуклеиновых кислот и связанных с ней побочных эффектов. Комплексный анализ подчеркивает важность структурных характеристик и специфичности последовательности в контроле иммуногенности siРНК и других ТНК, одновременно подчеркивая необходимость оценки возможности возникновения побочных эффектов и определения их влияния на развитие патологии.

Таким образом, решение задач, поставленных в работе Бишани Али, являются важным и необходимым этапом создания на основе исРНК прототипа лекарственного препарата нового типа с улучшенными свойствами.

За время работы Бишани Али достиг профессионального уровня в использовании базовых методик молекулярной биологии, что позволило ему свободно работать с культурами эукариотических клеток и лабораторными животными, проводить профилирование цитокинов, определять уровни белков с помощью ИФА, выполнять определение уровней мРНК с помощью количественной ОТ-ПЦР, проводить выделение РНК из клеток и тканей человека. Кроме того, им также была освоена методология проведения гистологического и морфометрического анализа препаратов органов экспериментальных животных.

Результаты диссертационной работы позволили получить неизвестную ранее информацию о влиянии исРНК на развитие такого патологического состояния, как фиброз и показано, что профилактическое введение исРНК в комплексе с липосомами может предотвращать развитие фибротических изменений, вызванных ЛПС. Впервые изучено влияние системы доставки на биологическую активность исРНК и показано, что состав катионных липосом принципиально важен для интерферогенного, антипролиферативного и противоопухолевого действия исРНК. Впервые изучены исРНК, содержащие химические модификации рибозы, фосфата, а также 3' и 5' концов. Показано, что модификации по-разному влияют на интерферон индуцирующую и антипролиферативную функции исРНК. Определена переносимость этих модификаций в зависимости от их положения и выбраны лидерные дуплексы с улучшенными свойствами.

Аккуратность в выполнении экспериментов, трудолюбие и мастерское владение освоенными методиками позволили Али получить результаты, которые составили основу публикаций в высокорейтинговых международных журналах *International Journal of Molecular Sciences*, *Pharmaceutics*, *Molecules* и в российском журнале *Acta Naturae*. Эти результаты были доложены Али на пяти конференциях. Али всегда доброжелателен в коллективе, легко контактирует с коллегами в своей лаборатории и в других подразделениях ИХБФМ. Али принял самое активное участие в написании статей и продемонстрировал высокий уровень владения английским языком. При написании диссертационной работы Али показал умение грамотно описывать полученные результаты, иллюстрируя их по ходу изложения необходимыми рисунками.

Диссертационная работа Бишани Али представляет собой завершенное исследование и отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а

соискатель заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 — молекулярная биология.

Научный руководитель,
доктор биологических наук
главный научный сотрудник
лаборатории биохимии нуклеиновых кислот

Е.Л. Черноловская



Адрес организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения
Российской академии наук

Адрес: 630090, г. Новосибирск, проспект Ак. Лаврентьева, 8.

www.niboch.nsc.ru, e-mail: elena_ch@niboch.nsc.ru, +7(383)3635161

Подпись Черноловской Е.Л. заверяю:



Е.Б. Логашенко
М.П.

Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН,
Кандидат биологических наук