

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Васильевой Натальи Сергеевны
на тему "Разработка подходов терапии глиом с помощью онколитического вируса
VV-GMCSF-Lact" на соискание учёной степени кандидата биологических наук по
специальности 1.5.3 – молекулярная биология**

Поиск новых методов лечения глиобластом, по-прежнему, является очень актуальной проблемой онкологии в связи с неудовлетворительными результатами лечения. Наряду с раком поджелудочной железы, глиомы 4 степени злокачественности являются одними из самых агрессивных опухолей и выживаемость больных, несмотря на системную терапию, не превышает 1-1,5 года. В этой связи, рецензируемая работа, которая вполне может рассматриваться как часть доклинического исследования специфической и механистической составляющей в отношении глиобластом нового препарата VV-GMCSF-Lact на основе онколитического вируса осповакцины, является несомненно актуальной.

Особенно отраднo, что исследования онколитического вируса осповакцины, начатые уже очень давно и проводимые в разных научных учреждениях, в том числе и лаборатории онковирусологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, под руководством, ныне покойной, заведующей лабораторией Уразовой Людмилы Николаевны, увенчались созданием препарата, который уже проходит клинические испытания I фазы в качестве средства для терапии рака молочной железы, в том числе с трижды-негативным фенотипом. Это свидетельствует об успешном прохождении этим препаратом доклинического исследования токсичности и безопасности.

Новое назначение препарата VV-GMCSF-Lact, тем более для такой локализации как глиобластомы, осложненной ГЭБ, требует новых и четких исследований специфичности препарата, что и было сделано в работе Васильевой Н.С. Препарат VV-GMCSF-Lact показал умеренное противоопухолевое действие (превышающее порог 50%, необходимый для противоопухолевых препаратов) на модели глиомы C6 у крыс, что дает основания считать его перспективным противоопухолевым препаратом для этой локализации. Наиболее интересным разделом работы является исследование механизмов различной чувствительности опухолей к действию препарата, что позволит, в будущем, определить когорты пациентов для его персонализированного назначения, а также разработать тест-системы для определения чувствительности к препарату. Кроме того, это позволит четко осознавать ограничения препарата. На основании исследования Васильевой Н.С. можно полагать, что таковыми станут: инактивация гена супрессора TP53, аберрантная активация PI3K/Akt сигнального пути и инактивация механизмов индукции митохондриального пути апоптоза.

Работа Васильевой Н.С. проведена на высоком методическом уровне и достоверность результатов не вызывает сомнения, однако, можно высказать некоторые возможные вариации интерпретации результатов этого исследования. В частности, вывод 3.4 о том, что «Применение комбинации VV-GMCSF-Lact и темозоломида является перспективным подходом терапии глиом» вызывает сомнения, поскольку не было установлено ни аддитивного, ни синергичного действия препаратов (например, при помощи формулы Харрапа-Джексона или др.). Кроме того, памятуя исследование, например, Wang J., et al., Clonal evolution of glioblastoma under therapy // Nature Genetics. – 2016. – V. 48, N 7. – P. 768-776, где было показано, что у 63% больных глиомами, лечение темозоломидом вызывает появление новых мутаций, в частности, мутаций гена TP53, инактивация которого, как показала автор, отвечает за резистентность к изучаемому препарату, можно предположить, что совместное применения темозоломида и VV-GMCSF-Lact приведет к быстрому формированию резистентности к VV-GMCSF-Lact.

В этой связи также возник вопрос, исследовался ли мутационный статус гена TP53 в чувствительных и резистентных линиях глиом и если да то, какой он? Это может быть

важно и с точки зрения вышеобозначенного замечания, поскольку зачастую мутантный ген TP53 экспрессируется более интенсивно, чем не мутантный, а была показана связь чувствительности глиом именно с белковой экспрессией.

Таким образом, на основании автореферата можно сделать заключение, что диссертация Васильевой Натальи Сергеевны на тему " Разработка подходов терапии глиом с помощью онколитического вируса VV-GMCSF-Lact " посвящена решению актуальной задачи молекулярной биологии, изучению специфической и механистической активности нового препарата VV-GMCSF-Lact в отношении глиом. По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости работа отвечает требованиям пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, а сама автор, несомненно, заслуживает присуждения ей степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология.

Доктор биологических наук, профессор РАН,
заведующий лабораторией онковирусологии
Научно-исследовательского института онкологии
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Томский Национальный
Исследовательский Медицинский Центр
Российской Академии Наук»

Н.В. Литвяков

Почтовый адрес: 634009, г. Томск,
Кооперативный пер., д. 5
Тел. / факс (3822) 51 10 39 / 51 33 06
89095427823
E-mail: nvlitv72@yandex.ru
17.06.2019 г.

Подпись Литвякова Николая Васильевича заверяю
Ученый секретарь, к.м.н.



Е.В. Савина