

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Васильевой Натальи Сергеевны «Разработка подходов терапии глиом с помощью онколитического вируса VV-GMCSF-Lact», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Специальность 1.5.3 – молекулярная биология.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

Научный руководитель: Кулигина Елена Владимировна, к.б.н.

Глиобластома является самым распространенным злокачественным заболеванием центральной нервной системы у взрослых. Общая выживаемость после постановки диагноза составляет около 15 месяцев, в то время как процент послеоперационного рецидива составляет около 80%. Стандартом терапии, на данный момент, является максимальная безопасная резекция опухоли с последующей химиотерапией (Темозоломид) и/или радиотерапией (Fernandes C, 2017; Birzu C, 2020).

Основными препятствиями для терапии глиобластомы являются ее локализация (опухоль окружена гематоэнцефалическим барьером, в норме обладающим ограниченной проницаемостью), высокая гетерогенность опухолевых клеток (по последним данным scRNA секвенирования выделяются 4 основных подгруппы клеток, а именно пронеурональные, астроцитарные, проолигодендроцитарные и мезенхимальные) (Neftel, Cyril, 2019), высоко иммуносупрессивное микроокружение опухоли (за счет протуморогенной поляризации микроглии и макрофагов, высокой экспрессии лигандов контрольных точек и TGF- β) (Himes, B. T., 2021), а также наличия резистентных к химио- и радиотерапии стволовых клеток опухоли (Piper, Keenan, 2021).

Терапия онколитическими вирусами обладает преимуществом касательно терапии солидных гетерогенных опухолей так как, по задумке, они должны заражать только высоко пролиферирующие опухолевые клетки и вызывать их апоптоз (Hamad, A., 2023). Вдобавок, модификация онколитического вируса дополнительными цитокинами может привести к изменению общего фона иммунного ответа, переключая его с иммуносупрессивного на провоспалительный. В микроокружении глиобластомы вышеперечисленные популяции клеток обычно находятся в супрессивном и анэргированном состоянии, что препятствует реализации их противоопухолевой активности.

Рекомбинантный вирус осповакцины VV-GMCSF-Lact, кодирующий лактаптин и GM-CSF человека эффективно подавляет рост солидных опухолей у мышей при внутриопухолевом и внутривенном введении (Kochneva G. et al., 2016).

Целью данной работы являлась оценка терапевтического потенциала рекомбинантного онколитического вируса VV-GMCSF-Lact в отношении глиомы человека и разработка подходов терапии глиальных опухолей с помощью VV-GMCSF-Lact.

Диссертация имеет как важное инновационное значение для современной нейроонкологии, поскольку обеспечивает исследователей новыми экспериментальными данными, согласно вынесенным на защиту положениям: «Впервые показана способность VV-GMCSF-Lact проникать через гематоэнцефалический барьер и установлено, что VV-GMCSF-Lact обладает высокой цитотоксической активностью *in vitro* и противоопухолевой эффективностью *in vivo* в отношении глиом человека и животных. Проведена оценка комбинированного действия VV-GMCSF-Lact и химиотерапевтических агентов, используемых при терапии злокачественных опухолей головного мозга. Впервые предложен перспективный подход терапии глиом - совместное применение VV-GMCSF-Lact и темозоломида, а также схема использования препаратов для дальнейших доклинических и клинических исследований. Предложен возможный механизм устойчивости клеток глиом человека к действию VV-GMCSF-Lact. Впервые показано, что в клетках глиом, более устойчивых к действию VV-GMCSF-Lact, снижается уровень белка p53 и повышается уровень белков-ингибиторов апоптоза: активированной киназы Akt1 и белка XIAP».

В автореферате отражены процент участия автора в решении поставленных задач, благодарность за предоставление рекомбинантных вирусов осповакцины, за совместные эксперименты по исследованию свойств VV-GMCSF-Lact на моделях глиобластомы человека и сингенной модели *in vitro* и *in vivo*.

По результатам диссертации опубликовано 4 работы в рецензируемых научных журналах. Основные результаты работы были представлены на: международном форуме «Биотехнология: состояние и перспективы развития» (Москва, Россия, 2019), форуме «Биотехнология: состояние и перспективы развития» (Новосибирск, Россия, 2020), FEBS Virtual Congress (онлайн участие, 2021), Всероссийской научной-практической конференции с международным участием «Цивьяновские чтения» (Новосибирск, Россия, 2021), Всероссийской конференции «Синтетическая биология и биофармацевтика» (Новосибирск, Россия, 2022).

Работа выполнена качественно, с впечатляющими результатами, с привлечением большого количества современных методов исследования на культуре первичной глиобластомы пациентов, так и при моделировании экспериментальной глиобластомы. Научная новизна, теоретическая значимость и практическая ценность не вызывают сомнений и подтверждаются результатами исследования. Выводы соответствуют поставленным задачам.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, установленными пп 2.1.-2.5. Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, предъявляемых к кандидатским диссертациям, Автор, Васильева Наталья Сергеевна, вне всякого сомнения, достоин присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности **1.5.3 – молекулярная биология**

Юсубалиева Гаухар Маратовна,
Кандидат медицинских наук,
Старший Научный Сотрудник
Лаборатории клеточных технологий
Федерального научно-клинического центра
Федерального медико-биологического агентства
г. Москва, Ореховый бульвар 28

Тел.: 8-9254177569

Подпись _____ /Юсубалиева Г.М./

Подпись Г.М. Юсубалиевой заверяю

Заместитель исполнительного директора ФНКЦ ФМБА
по управлению персоналом



Ильина Т.М.