

ОТЗЫВ

на диссертацию Коваль Ольги Александровны
«Разработка новых подходов противоопухолевой терапии и моделей для
анализа их эффективности»,
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по
специальности 03.01.03 – молекулярная биология

У стран с разным экономическим статусом разная степень развитости здравоохранения и в соответствии с этим – разные качество и продолжительность жизни населения. Ввиду существенных достижений в плане лечения и профилактики органов системы кровообращения и собственно сердца значимость этих причин смертности за последние 50 лет в развитых странах удалось значительно снизить. Однако, смертность от онкозаболеваний в такой же степени снизить пока не удастся. В этой области здравоохранения конечно тоже есть прогресс, но далеко не в такой заметной степени как в лечении болезней системы кровообращения. В результате в некоторых развитых странах, таких как Япония, Республика Корея, Гонконг, Норвегия и некоторые другие, на первое место по причинам смертности устойчиво вышли онкозаболевания. И поэтому важность разработки новых, более эффективных средств их лечения актуально во всем мире. Что касается России, то мы медленно, но верно движемся в сторону снижения смертности от болезней системы кровообращения и, соответственно, повышения значимости смертности онкозаболеваний. И в этом контексте разработка новых методов терапии раковых заболеваний является весьма актуальной задачей. Онколитическая вирусная терапия в этом смысле весьма привлекательный подход, и поэтому тема данной работы актуальна.

В соответствии с этой темой правильно сформулированы задачи и цели данного исследования, подобраны наиболее подходящие методы и проведены соответствующие целенаправленные блоки экспериментов.

В результате большого объема проведенных исследований автором получены следующие наиболее важные, по моему мнению, результаты:

1. . Получена и хорошо охарактеризована интересная клеточная линия рака молочной железы человека, продуцирующая простат-специфический мембранный антиген (PSMA) человека, которая таким образом является PSMA-положительной метастатической моделью рака молочной железы.
2. Выявлены особенности механизма индукции клеточной гибели рекомбинантным аналогом лактапина RL2. Идентифицирован

основной партнер RL2 среди белков в клетке – митохондриальный белок TOM70.

3. Показано, что RL2 кратковременно индуцирует аутофагию/митофагию в опухолевых клетках и вызывает несогласованную регуляцию генов каскада NF-κB. Выявлено, что RL2 индуцирует иммуногенный путь гибели опухолевых клеток.
4. Впервые проведено комплексное исследование противоопухолевой и антиметастатической активности препаратов на основе рекомбинантных аналогов лактапина.
5. Продемонстрирован противоопухолевый потенциал рекомбинантного вируса осповакцины VV-GMCSF-Lact, несущего трансгены лактапина и гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ).
6. Показан антиметастатический потенциал генно-модифицированной НК-клеточной линии человека YT – Cyto-CAR-YT-Lact, продуцирующей функциональный CAR против PSMA и несущей делецию гена Shp-2, и трансген, кодирующий аналог лактапина EL1.

Автор в итоге получил весьма полезные данные по изучению новых кандидатных противораковых препаратов на примере рекомбинантных вирусов осповакцины.

Результаты исследования, полученные с применением широкого спектра современных методов, опубликованы в двух известных международных научных журналах. Выводы являются логическим следствием полученных результатов и не вызывают сомнений. Существенных недостатков не выявлено.

Данная работа выполнена на высоком методическом и экспериментальном уровне. Выводы хорошо обоснованы и доказаны, а число и уровень публикаций вполне удовлетворяют известным требованиям. Работа хорошо продумана, правильно и логично выстроена, написана хорошим и понятным слогом. Для выполнения поставленных задач был проделан большой объем работ с использованием современных методов. Результаты были доложены на 11 международных и российских конференциях, представительно опубликованы в высокорейтинговых журналах в виде 21 публикации, а также защищены 6 патентами Российской Федерации.

Из всего вышеизложенного вытекает вывод, что диссертационная работа Коваль Ольги Александровны является цельным завершенным

научным исследованием, полностью соответствует требованиям и критериям, установленным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора биологических наук.

Диссертационная работа в виде научного доклада оформлена в соответствии с Приложениями № 5 и 6 Положения о диссертационных советах Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. а сама Коваль Ольга Александровна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.03 - молекулярная биология.

Заведующий Лабораторией бионанотехнологии,
микробиологии и вирусологии
Факультета естественных наук
Новосибирского государственного университета,
член корр. РАН, д.б.н., профессор

С.В. Нетёсов

Подлинность подписи С.В. Нетёсова заверяю:

Ученый секретарь НГУ, к.х.н.

24 мая 2021 года



Е.А.Тарабан

630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (НГУ). Тел (383) 363-43-33. <http://www.nsu.ru>. Заведующий Лабораторией бионанотехнологии, микробиологии и вирусологии Факультета естественных наук НГУ, член корр. РАН, д.б.н., профессор Нетёсов Сергей Викторович. Тел. (383) 363-4203; сот.: +7-913-910-0843. Эл. почта svn15@hotmail.com и netesov.s@nsu.ru .