

Dr Elena Bichenkova
Reader in Medicinal Chemistry
Drug Design and Action Group
Tel: + 44 (0)161 275 8359
Fax: + 44 (0)161 275 2481
E-mail: elena.bichenkova@manchester.ac.uk

Отзыв на автореферат диссертации Мироновой Надежда Львовны

«Механизмы подавления прогрессии экспериментальных опухолей под действием дендритных клеток и природных нуклеаз»,

предоставленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия

На всех этапах опухолевой прогрессии принимают участие опухоль-ассоциированные нуклеиновые кислоты, которые играют двоякую роль. С одной стороны, опухоль-ассоциированные нуклеиновые кислоты, которые кодируют белки, определяющие направленность метаболических путей, контроля клеточного цикла, ангиогенеза, адгезии, апоптоза и путей онкотрансформации, а также регуляторные РНК, участвующие в регуляции экспрессии онкогенных и онкосупрессорных мРНК, играют отрицательную роль и способствуют прогрессии опухоли.

Противоопухолевый потенциал экзогенных нуклеаз исследуется около 60 лет. Тем не менее, лишь недавние открытия в области контроля злокачественной трансформации клетки с помощью эндогенных нуклеаз, позволили по-новому взглянуть на экзогенные нуклеазы, как средства восполнения недостаточности функции эндогенных нуклеаз. Кроме того, полученные многочисленные данные об участии опухоль-ассоциированных РНК и ДНК в канцерогенезе и метастазировании позволили предположить новые мишени для экзогенных нуклеаз, которые могут осуществлять функцию контроля злокачественной трансформации не только на уровне клетки, но и на системном уровне.

С другой стороны опухоль-ассоциированные нуклеиновые кислоты помимо отрицательной роли могут выполнять и положительную роль в регуляции развития опухоли, поскольку являются важным звеном, формирующим противоопухолевый иммунитет. Такие нуклеиновые кислоты используются исследователями в качестве опухолеспецифических антигенов для нагрузки дендритных клеток, являющихся основополагающим звеном запуска противоопухолевого иммунитета.

В связи с этим диссертационная работа Мироновой Н.Л., направленная на исследование противоопухолевого потенциала природных нуклеаз, избирательно действующих на опухоль-ассоциированные нуклеиновые кислоты, и дендритных клеток, оказывающих свое действие на разных уровнях опухолевой прогрессии и взаимодействия опухоли с иммунной системой, является своевременной и актуальной.

Несомненной новизной данной работы является тщательно и скрупулёзно изученные механизмы противоопухолевого действия панкреатической РНКазы А и панкреатической ДНКазы I, которые позволили выявить, что данные ферменты оказывают непосредственное влияние именно на опухоль-ассоциированные нуклеиновые кислоты, участвующие в злокачественной трансформации клетки и диссеминации опухоли по организму. В результате автором был выявлен ряд значимых опухоль-ассоциированных миРНК, мРНК, тандемных повторов и онкогенов мыши, ортологи которых у человека могут быть использованы в качестве молекулярных маркеров для диагностики опухолевых заболеваний, ответа на лечение и мишеней для ген-направленной терапии.

На широком спектре опухолей различного гистогенеза автором был продемонстрирован высокий противоопухолевый и антиметастатический потенциал микробной рибонуклеазы *Bacillus intermedius*, что указывает на перспективу использования микробных рибонуклеаз в качестве противоопухолевых препаратов и ставит их в один ряд с изученными до этого аналогами противоопухолевых рибонуклеаз амфибий и млекопитающих.

Хорошим примером для практического применения являются разработанные Мироновой Н. Л. дендритно-клеточные вакцины и бесклеточные вакцины на основе таргетных липосомальных конструкций, которые могут быть предложены в качестве прототипов ДК-вакцин и ДК-подобных вакцин для лечения онкологических заболеваний человека.

Тщательность, с которой выполнено исследование на всех этапах от *in vitro* до *in vivo* заслуживает самой высокой оценки. Используемые в работе методы статистического анализа для живых систем не бросают ни тени сомнения на достоверность полученных результатов. Заключение и выводы являются обоснованными, а автореферат достаточно полно отражает суть исследований.

По объему, уровню выполнения, качества проведенных исследований, актуальности, высокой научной и практической новизны полученных результатов диссертационная работа Мироновой Н.Л. является завершенным научно-квалификационным исследованием, совокупность теоритических положений которого можно

квалифицировать как новое крупное достижение в решении важной проблемы подавления прогрессии опухолей путем инактивации опухоли-специфических нуклеиновых кислот и запуска противоопухолевого иммунного ответа. Таким образом, диссертация полностью соответствует требованиям ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук в п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней» Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней». Автор диссертации, Миронова Надежда Львовна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04. – биохимия.

Профессор факультета биологии, медицины и здоровья,

Университет Манчестера

К.х.н.



Биченкова Е.В.

School of Health Sciences, Faculty of Biology,
Medicine and Health, University of Manchester,
Oxford Road, Manchester, M13 9PT, UK
E-mail: Elena.V.Bichenkova@manchester.ac.uk

DR ELENA V. BICHENKOVA