

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ряполовой Анастасии Владимировны
«Изучение противоопухолевых свойств рекомбинантного вируса везикулярного стоматита,
экспрессирующего комбинацию иммуностимулирующих факторов»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.3. Молекулярная биология

Диссертационная работа А.В. Ряполовой посвящена актуальной проблеме современной молекулярной биологии, онковирусологии и экспериментальной онкологии, а именно разработке новых подходов к противоопухолевой терапии с использованием рекомбинантных онколитических вирусов. Особую значимость работе придает использование вируса везикулярного стоматита как платформы для доставки иммуномодулирующих факторов IL12 и GMCSF, способных влиять на опухолевое микроокружение и усиливать противоопухолевый ответ.

Научная новизна исследования заключается в создании рекомбинантного вируса rVSV-mIL12-mGMCSF, кодирующего комбинацию мышиных иммуностимулирующих факторов IL12 и GMCSF в формате слитого белка. Автором проведена верификация полученного вируса, подтверждена принадлежность рекомбинантного варианта к VSV, а также показана функциональная активность обоих компонентов слитой молекулы *in vitro*.

Важным достоинством работы является комплексная оценка онколитической и противоопухолевой активности полученного вируса. Автором проведено сравнение rVSV-mIL12-mGMCSF с контрольным rVSV-GFP на панели мышинных опухолевых клеток различного происхождения, а также выполнена проверка терапевтической эффективности *in vivo* на сингенных моделях меланомы B16-F10 и рака толстой кишки CT26.WT. Существенный интерес представляет выявленное различие между активностью вирусов *in vitro* и их эффектами *in vivo*: несмотря на меньшую онколитическую активность rVSV-mIL12-mGMCSF *in vitro*, в экспериментах на животных он демонстрировал противоопухолевый потенциал и более продолжительное торможение роста опухоли в отдельных моделях.

Отдельного внимания заслуживает анализ влияния терапии на опухолевое микроокружение. Показанное снижение представленности M2-подобных макрофагов в экспериментальных группах указывает на способность rVSV-терапии воздействовать не только за счет прямого онколиза, но и через изменение иммунного ландшафта опухоли. При этом автор корректно отмечает, что статистически значимые различия между группами rVSV-mIL12-mGMCSF и rVSV-GFP по ряду иммунологических и терапевтических параметров выявлены не были, что свидетельствует о взвешенной интерпретации полученных данных.

Достоверность результатов обеспечивается использованием современных методов молекулярной и клеточной биологии, вирусологии и экспериментальной онкологии, включая методы обратной генетики, геной и клеточной инженерии, электронную микроскопию, вестерн-блоттинг, ИФА, проточную цитометрию, количественную ПЦР, анализ онколитической активности *in vitro* и эксперименты на животных моделях *in vivo*. Основные результаты исследования опубликованы в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science.

Практическая значимость работы состоит в том, что созданный и охарактеризованный рекомбинантный вирус rVSV-mIL12-mGMCSF может рассматриваться как перспективная основа для дальнейшей разработки генотерапевтических и онколитических препаратов. Полученные данные расширяют представления о возможностях модификации онколитических вирусов для усиления противоопухолевого иммунного ответа и создают предпосылки для дальнейшей оптимизации комбинированных подходов к терапии злокачественных новообразований.

Существенных замечаний к автореферату нет. Выполненная работа является самостоятельным, завершенным научно-квалификационным исследованием, посвященным актуальной проблеме молекулярной биологии и противоопухолевой терапии. Полученные результаты имеют научную новизну, теоретическую и практическую значимость и соответствуют паспорту специальности 1.5.3. – Молекулярная биология.

Считаю, что диссертационная работа «Изучение противоопухолевых свойств рекомбинантного вируса везикулярного стоматита, экспрессирующего комбинацию иммуностимулирующих факторов» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, согласно пункту 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с учетом изменений, утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), а ее автор, Ряполова Анастасия Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. – Молекулярная биология.

Хотина Виктория Александровна, к.б.н. (3.3.3 – Патологическая физиология), н.с., центр коллективного пользования «Группа геномных технологий»
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН (ИБР РАН), 119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 26
v.a.khotina.bio@gmail.com, v.a.khotina@idbras.ru

Подпись Хотин В.А. заверяю. Ученый секретарь ФГБУН Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН к.б.н. Хабарова М.Ю.

