

Заключение комиссии
по диссертации Соколовой Евгении Александровны на тему
«Флуоресцирующая модель HER2-гиперэкспрессирующей опухоли яичника человека
и ее использование для оценки эффективности таргетного иммунотоксина на основе экзотоксина А»
на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – «биофизика»

Комиссия диссертационного совета Д 501.001.96 в составе д.б.н., проф. Соболева А.С., д.б.н., проф. Максимова Г.В., д.б.н., проф. Иванова И.И. рассмотрела текст диссертации, основные публикации и проект автореферата.

Работа выполнена на кафедре биофизики Института биологии и биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» и на базе лаборатории молекулярной иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, научные руководители – д.б.н., чл.-корр. РАН, проф. Деев С.М. и к.б.н., доц. Балалаева И.В.

Диссертационная работа Соколовой Е.А. посвящена получению флуоресцирующей модели опухоли с гиперэкспрессией рецептора HER2 и ее использованию для изучения противоопухолевого эффекта созданного HER2-специфичного иммунотоксина.

В рамках диссертационной работы была создана ксенографтная модель аденокарциномы яичника человека, характеризующаяся гиперэкспрессией рецептора HER2 и стабильной экспрессией дальнекрасного флуоресцентного белка Katushka, спектр эмиссии которого лежит в области терапевтического окна прозрачности биологических тканей. Была продемонстрирована высокая информативность созданной модели для неинвазивной визуализации опухоли в организме животного *in vivo* с помощью метода флуоресцентного имиджинга, в частности, для количественного мониторинга роста опухоли на фоне действия терапевтических агентов.

В ходе работы был создан рекомбинантный иммунотоксин 4D5scFv-PE40 на основе псевдомонадного экзотоксина А и HER2-специфичного антитела формата scFv и установлен его выраженный противоопухолевый эффект с использованием полученной флуоресцирующей модели. Выявлен механизм избирательного цитотоксического действия иммунотоксина 4D5scFv-PE40. Показаны его аффинное и специфичное связывание с рецептором HER2 на поверхности опухолевых клеток, клатрин-опосредованная интернализация и внутриклеточное распределение, характерное для молекулы псевдомонадного экзотоксина А дикого типа. Установлено ингибирование биосинтеза белка и последующая гибель клеток по пути апоптоза под действием 4D5scFv-PE40.

Диссертация соответствует профилю совета. Основные материалы диссертации опубликованы. Всего автором по теме диссертации опубликована 21 работа, из них в рецензируемых российских и международных журналах, входящих в перечень ВАК – 7; тезисов докладов на научных конференциях – 13; патент на изобретение – 1.

Диссертационная работа Соколовой Е.А. посвящена актуальной научной проблеме, имеет высокую теоретическую и практическую ценность и соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Комиссия считает, что диссертация может быть представлена к защите на совете по биофизике (специальность – 03.01.02).

В качестве официальных оппонентов рекомендуются:

Кочетков Сергей Николаевич, доктор химических наук, чл.-корр. РАН, профессор, заведующий лабораторией молекулярных основ действия физиологически активных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук;

Дзантиев Борисович, доктор химических наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией иммунобиохимии Института биохимии им. А.Н. Баха Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук».

На официальный отзыв диссертацию направить в Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биофизики клетки Российской академии наук.

Члены комиссии:

д.б.н., проф. Соболев А.С.

д.б.н., проф. Максимов Г.В.

д.б.н., проф. Иванов И.И.