

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Доронина Игоря Игоревича

### «Противоопухолевые эффекты модифицированных фрагментов GD2-специфичных антител»,

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

Диссертационная работа Доронина И.И. посвящена получению антител и их производных, специфически узнающих ганглиозид GD2, а также их применению для индукции запрограммированной клеточной смерти. Ганглиозид GD2 избирательно экспонирован на поверхности некоторых типов перерождённых клеток, что делает его потенциальной мишенью для антираковой терапии. Препараты на основе стабилизированных производных GD2-узнающих антител могут оказаться эффективными в лечении соответствующих онкозаболеваний. В этой связи актуальность темы исследования не вызывает сомнений.

Доронину удалось провести системный анализ цитотоксических эффектов GD2-специфичных антител, а также их производных на различных опухолевых клеточных линиях *in vitro* и на мышинной модели *in vivo*; получить новую гибридомную линию, продуцирующую GD2-узнающие антитела высокой избирательности; выделить фрагменты соответствующих антител (в том числе методом частичного протеолиза нативных белков и методом экспрессии в бактериальных клетках) и изучить их активность, а также выяснить влияние химических модификаций данных фрагментов на время их жизни в кровотоке мыши и на обусловленные ими физиологические эффекты.

Работа выполнена на высоком методическом уровне. Материал, представленный в автореферате, хорошо иллюстрирован, выводы корректны. Замечаний к работе почти нет – однако при прочтении автореферата возникает несколько пожеланий на будущее. Так, вывод N1 представляется чересчур смелым: сделать заключение о том, что индукция клеточной гибели «является общим... свойством GD2-позитивных опухолевых линий» (т.е. характерна для всех таких линий), на основании анализа всего лишь трёх из них едва ли возможно. Тем не менее, надо признать, что результаты данного анализа служат очень серьёзным аргументом в пользу такого заключения. Второе пожелание – в опытах по индукции гибели клеток GD2-специфичными антителами было бы полезно поставить контрольный эксперимент, в котором было бы показано отсутствие аналогичного эффекта при использовании любых других антител с похожими свойствами (вероятно, речь об антителах IgG-типа). В то же время, стоит отметить, что Доронин применил другой удачный контроль на специфичность, взяв GD2-негативные линии и показав на них отсутствие эффекта. В-третьих, в опыте, результаты которого представлены на Рис. 9В, также не помешал бы отрицательный контроль (например, опыт с аналогичной фракцией, полученной из преиммунной сыворотки, либо просто с другими, неспецифичными антителами) – поскольку разница в эффектах 9P-L1 и ME361 (в данном случае – положительным контролем) может показаться достаточно большой. Тем не менее, все эти вопросы носят лишь уточняющий характер и никак не отражаются на положительном восприятии работы в целом и на уверенности в адекватности результатов и правильности выводов.

К оформлению автореферата замечаний почти нет, кроме мелких недочётов (например, не самая удачная практика переноса подписей к рисункам с одной страницы на другую – что в совокупности с однотипностью шрифта в этих подписях и в основном тексте иногда может вызывать неудобство; отсутствие подписи оси абсцисс и слишком похожие друг на друга типы маркера на Рис. 9В, делающие его трудночитаемым; есть небольшие замечания по пунктуации) – однако эти незначительные недостатки с лихвой компенсируются высоким качеством автореферата в целом, а все предложения носят рекомендательный характер и не умаляют ценности работы диссертанта.

Данные, представленные в автореферате, позволяют заключить, что диссертационная работа Доронина И.И. «Противоопухолевые эффекты модифицированных фрагментов GD2-специфичных антител» является самостоятельным законченным научным исследованием. Автор полностью справился с поставленной научной задачей и получил важные для молекулярной биологии результаты. По уровню научных исследований и значимости работа полностью соответствует требованиям ВАК Российской Федерации, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

Старший научный сотрудник  
НИИ физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского  
Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова,  
к.б.н.

Дмитриев С.Е.

119234 Москва,  
Ленинские горы, д.1, стр.40,  
НИИ ФХБ МГУ

dmitriev\_sergey@genebee.msu.ru  
+7-903-2220066

