

Кафедра биохимии и молекулярной биологии

Московский тракт 2 ТОМСК -634050 Россия телефон 42--09-22 факс 42-09-61 Электронная почта serebrov@ssmu.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Замай Анны Сергеевны
«Технологии получения и использования ДНК-аптамеров для разработки новых средств диагностики и терапии», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 - биохимия

Диссертационная работа Замай Анны Сергеевны посвящена актуальной проблеме биологии и медицины – выявлению специфических молекулярных маркеров и адресное воздействие на них для достижения терапевтического эффекта. Предметом исследования являются ДНК-аптамеры, а именно их селекция, изучение их структуры, функциональной активности, противоопухолевого и бактериостатического эффектов. Работа выполнена с применением технологии SELEX, аффинного обогащения аптамеров с последующей масс-спектрометрической идентификацией мишеней.

Автором проведена селекция ДНК-аптамеров к тканям рака легкого человека, способных связывать циркулирующие опухолевые клетки крови онкобольных, найдена новая последовательность ДНК-аптамеров, вызывающая апоптоз клеток рака легкого человека *in vitro*. Разработана методика доставки аптамеров внутрь клеток с помощью арабиногалактана в клетки NuH-7 *in vitro* и асцитные клетки карциномы Эрлиха. Были получены ДНК-аптамеры к *S. enteritidis* и *S. typhimurium*, обладающие бактериостатическим эффектом, что может использоваться как метод выявления возбудителей и определения их чувствительности. Впервые получены аптамеры к онколитическим вирусам.

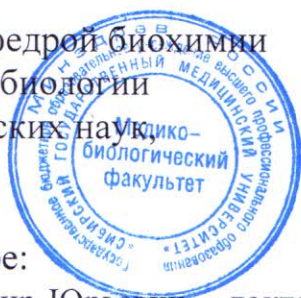
Существенное значение имеет выявленная противоопухолевая активность ДНК-аптамеров в условиях *in vitro* и *in vivo*. Так аптамер 183_80 обладал противоопухолевым эффектом по отношению к клеткам аденокарциномы легкого, стимулируя апоптоз опухолевых клеток легкого, не влияя при этом на нормальные клетки. С помощью масс-спектрометрии установлено, что наиболее вероятной мишенью аптамера 183_80 является белок катепсин D, активность которого, как

известно, повышается при неопластической трансформации клеток. Показано, что на 5-й день рост асцитной карциномы у мышей, которым вводили аптамер NAS-24, эффективно подавлялся, что сопровождалось апоптотической гибелью опухолевых клеток. Примечательно, что аптамеры можно использовать в качестве маскирующих молекул для защиты онколитических вирусов от нейтрализующих антител с целью улучшения их терапевтических свойств. Максимальная эффективность защиты достигается при одновременном использовании тетрамерных форм аптамеров к онколитическим вирусам и нейтрализующим антителам.

Достоверность полученных в исследовании результатов и выводов подтверждается использованием современных, обоснованных и информативных методов тестирования, адекватной, для решения поставленной цели и задач экспериментальной модели, тщательным анализом полученных данных.

Таким образом, диссертация А.С.Замай является научно-квалификационной работой, проведенной на высоком методическом уровне, в которой разработаны новые положения селекции и использования ДНК-аптамеров. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Заведующий кафедрой биохимии
и молекулярной биологии
доктор медицинских наук,
профессор



Серебров Владимир Юрьевич

Данные об авторе:

Серебров Владимир Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии и молекулярной биологии государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, г.Томск, Московский тракт, 2, т.р.8(3822)42-09-22, e-mail: vyuserebrov@gmail.com

27 ноября 2014 года