ОТЗЫВ

ведущей организации – Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус»» – на диссертационную работу Дзариевой Фатимы Мухарбековны на тему **«Новый ДНК-аптамер Gol1 как инструмент изучения физиологической роли EGFRvIII в регуляции пролиферации и миграции клеток глиобластомы человека»**, представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных».

Актуальность темы исследования

Медианная выживаемость пациентов с глиобластомой составляет 12-14 месяцев. А единственный одобренные препарат для лечения Темозоломид увеличивает медианную выживаемость на 2 месяца, что остается неудовлетворительным подходом к терапии. Ключевыми факторами, определяющими фатальный прогноз, являются высокая гетерогенность высокозлокачественных глиом, инфильтративная способность опухолевых клеток и наличие популяции резистентных стволовых клеток. Среди молекулярных драйверов глиобластомы особое место занимает рецептор эпидермального фактора роста EGFR и его конститутивно активный мутант EGFRvIII, обнаруживаемый исключительно в опухолевой ткани. Несмотря на очевидную онкогенную значимость EGFRvIII, его точная физиологическая роль в регуляции пролиферации и миграции остаётся недостаточно изученной. Существующие моноклональные антитела и низкомолекулярные ингибиторы неэффективно преодолевают гематоэнцефалический барьер.

Работа Дзариевой Ф.М. посвящена разработке и всесторонней характеристике нового селективного ДНК-аптамера Gol1 к EGFRvIII, а также использованию этого аптамера для изучения физиологических механизмов, опосредованных мутантным рецептором. Предложенный автором подход не только предоставляет новый инструмент для фундаментальных исследований, но и открывает перспективы для создания тераностических агентов с высокой клинической востребованностью.

Научная новизна работы

В диссертационной работе впервые осуществлён рациональный компьютерный дизайн укороченного ДНК-аптамера Gol1 на основе родительского аптамера U2. С использованием методов молекулярной динамики автор показала, что мультипетля с мотивом ATAT обеспечивает оптимальную конформационную подвижность и селективность связывания с EGFRvIII, что ранее не было описано о структурных детерминантах аптамер-рецепторного распознавания.

Созданы стабильные трансгенные клеточные модели глиобластомы человека G01/EGFRwt и G01/EGFRvIII, которые послужили инструментом для строгой оценки селективности аптамеров. Это придает исследованию высокую трансляционную значимость. С помощью разработанных моделей Фатима Мухарбековна убедительно продемонстрировала, что аптамер Gol1 высокоселективно вытесняет моноклональные антитела к EGFRvIII, тогда как к EGFRwt его связывание, напротив, уступает U2. Это

кардинальное изменение селективности в результате направленной минимизации структуры описано впервые.

В работе впервые проведён транскриптомный анализ (RNA-seq) клеток глиобластомы под действием Gol1, который выявил переключение транскрипционной программы с пролиферативной на нейрогенную дифференцировку – активацию генов *NOTCH3*, *PTN*, *NGF*, *TXNIP* и подавление проонкогенов *CCND1*, *BCL2*, *SGK1* и факторов альтернативного сплайсинга. Эти данные раскрывают ранее неизвестные молекулярно-физиологические механизмы действия блокады EGFRvIII.

Впервые на ортотопической тканевой модели глиобластомы 101/8 у крыс продемонстрировано, что системно введённый аптамер Gol1 способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и селективно накапливаться как в паренхиме опухоли, так и в инвазивных клетках на границе с нормальной тканью, что визуализировано методами флуоресцентной микроскопии и ПЭТ-КТ с радиофармпрепаратом. Это открывает новые возможности для молекулярной диагностики и таргетной терапии EGFRvIII-позитивных глиобластом.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Работа Фатимы Мухарбековны углубляет представления о физиологической роли EGFRvIII в регуляции ключевых клеточных процессов – пролиферации и миграции – через активацию сигнальных каскадов RAS/MAPK и PI3K/AKT, подавление нейрогенной дифференцировки и поддержание стволового фенотипа. Идентифицированные с помощью RNA-seq гены-мишени и сигнальные пути расширяют фундаментальные знания о молекулярных механизмах злокачественной трансформации глиальных клеток.

Исследование имеет высокий трансляционный потенциал. Разработанный аптамер Gol1 представляет собой прототип молекулы для тераностики. Созданные трансгенные клеточные модели могут служить стандартизованной системой для скрининга других анти-EGFR соединений. Продемонстрированная способность Gol1 проникать через гематоэнцефалический барьер и визуализировать опухоль методом ПЭТ/КТ открывает перспективы его клинического применения для неинвазивной диагностики и мониторинга эффективности терапии у пациентов с глиобластомой. Работа выполнена в тесном сотрудничестве с ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко», что подчёркивает её высокую практическую ориентированность.

Обоснованность и достоверность научных положений, результатов и выводов

В работе использованы современные методы анализа, широко признанные в области исследований. Для подтверждения выводов работы проведено молекулярно-динамическое моделирование, ПЦР в реальном времени, иммуноцитохимия, проточная цитометрия, MTS-тест, xCELLigence, transwell-анализ, RNA-seq и ПЭТ-КТ. Эксперименты выполнены на репрезентативных клеточных моделях, включая первичные культуры глиобластомы человека, трансгенные линии и ортотопическую модель на крысах. Статистическая обработка данных проведена корректно с использованием параметрических и непараметрических тестов, с учётом множественных сравнений. Все это говорит в высоком уровне достоверности и воспроизводимости результатов работы. Все выводы логически вытекают из полученных экспериментальных данных и не противоречат современным

литературным сведениям. Результаты опубликованы в 5 статьях в рецензируемых журналах, индексируемых в Scopus и Web of Science, а также прошли апробацию на международных и всероссийских конференциях.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 243 страницах машинописного текста и содержит 60 иллюстраций, 17 таблиц. Работа построена по традиционному плану и включает введение, список сокращений, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение, выводы, список публикаций, ограничения, благодарности и список литературы (222 источника). Содержание каждого раздела соответствует заявленной теме и целям исследования. Автореферат диссертации адекватно отражает основные положения и выводы работы.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Следует отметить некоторые ограничения работы Фатимы Мухарбековны.

1. Не проведены исследования токсичности и фармакокинетики аптамера Gol1 in vivo.

2. Соискатель изучала селективность Gol1 к EGFRvIII по сравнению с EGFR wt. Но не исследовалась возможность связываться с другими мутантными формами EGFR или с другими белками семейства ErbB, что оставляет возможность перекрестного связывания.

Заключение

Диссертационная работа Дзариевой Фатимы Мухарбековны является самостоятельным, завершённым научным исследованием, выполненным на высоком методическом уровне. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов она полностью соответствует требованиям пп. 9–14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных».

Отзыв подготовлен кандидатом биологический наук (1.5.5. физиология человека и животных) заместителем руководителя группы, ведущим научным сотрудником Научного центра генетики и наук и жизни АНОО ВО «Университета «Сириус» Турубановой Викторией Дмитриевной, и рассмотрен и одобрен на заседании Научного центра генетики и наук о жизни Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус»» (протокол № 01-01-Б от «3» сентября 2026 г.).

Ведущая организация:
Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования

«Научно-технологический университет «Сириус»»
Адрес: 354340, Россия, Краснодарский край, г. Сочи, пгт Сириус, ул. Международная, д. 6
Телефон: +7 (862) 245-30-12
E-mail: info@siroos.university
Сайт: https://siriusuniversity.ru/

Заместитель руководителя научной группы, в.н.с. Научного центра генетики и наук о жизни, к.б.н. — Турубанова В.Д.

Подпись Турубановой Виктории Дмитриевны удостоверяю:

Руководитель административно-правового управления АНОО ВО «Университет «Сириус» — Больняков О.С.

Университет «Сириус»

01.09.26