

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Акентьевой Натальи Павловны «RНАММ-таргет пептиды: идентификация, влияние на жизнеспособность, апоптоз и инвазивность опухолевых клеток», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4 – Биохимия

На сегодняшний день одной из актуальных и активно развивающихся областей биомедицины является разработка способов таргетной терапии раковых заболеваний, что обусловлено отсутствием селективности противоопухолевых препаратов. Таргетная, адресная химиотерапия позволяет избирательно и эффективно локализовать препарат на молекулярных мишенях в клетке, в то же время ограничить его доступ к нормальной клетке и, таким образом, получить максимальный терапевтический эффект и снизить токсичность препарата. Актуальность диссертационной работы определяется тем, что она направлена на поиск и идентификацию пептидов, способных специфично связываться с RНАММ рецептором опухолевых клеток, целенаправленно воздействовать на раковые клетки и регулировать ключевые клеточные процессы, такие как пролиферация, жизнеспособность, апоптоз, некроз, инвазивность и метастазирование раковых клеток.

Как следует из автореферата соискателя, диссертационная работа отличается элементами новизны как в теоретическом плане, так и отражает запросы практики: RНАММ-таргет пептиды могут использоваться в трансляционной онкологии, в частности, в молекулярной диагностике и клеточной терапии злокачественных новообразований различной локализации. На основании этого автором представлены рекомендации практического применения RНАММ-таргет пептидов для клеточной терапии рака. Разработана новая научная система использования RНАММ-таргет пептидов, специфичных блокаторов ГК/RНАММ сигнального пути, для клеточной терапии раковых заболеваний с помощью индукции процессов апоптоза, некроза, подавления жизнеспособности, пролиферации и инвазивности опухолевых клеток. Впервые продемонстрирована высокая специфичная цитотоксическая и противоопухолевая активность RНАММ-таргет пептидов *in vitro* и *in vivo* (ксенографты, мышьяная опухолевая модель).

Автором впервые идентифицированы и синтезированы пептиды, представляющие собой фрагменты белка тубулина, специфично связывающиеся с RНАММ рецептором, и введен новый термин RНАММ-таргет пептиды. Доказана закономерность соответствия их структуры и функции. Впервые показано, что RНАММ-таргет пептиды обладают сенолитическим (уменьшают количество клеток старения), антиметастатическим (ингибируют инвазивность клеток рака молочной и предстательной желез) и апоптотическим (индуцируют апоптоз и некроз опухолевых клеток) потенциалом. Повышая активность каспаз-3/7 в

опухолевых клетках молочной и предстательной желез, RНАММ-таргет пептиды индуцируют апоптоз по митохондриальному пути.

Предложен новый комплексный, биоинформационный подход для сравнительного анализа аминокислотных последовательностей белков, пептидов с целью поиска гомологичных структур. В результате продемонстрирована гомология между аминокислотной последовательностью ГК-связывающего центра на RНАММ рецепторе и аминокислотной последовательностью тубулин-связывающей области кинезинов, микро-трубочек ассоциированных белков. Эти результаты расширяют возможности для разработки новых таргетных пептидов на основе изучения белок-белковых взаимодействий.

Таким образом, в результате проведенного исследования получены новые и научно-значимые результаты, представляющие интерес для молекулярной диагностики и клеточной терапии онкологических заболеваний. Предложена научная концепция использования RНАММ-таргет пептидов для модуляции активности RНАММ-рецептора и применения RНАММ-таргет пептидов в качестве тераностиков злокачественных новообразований различной локализации.

Автореферат имеет традиционную структуру. Задачи, поставленные в исследовании, выполнены и полностью соответствуют достижению цели – идентификации и синтезу RНАММ-таргет пептидов и исследованию их терапевтического потенциала для диагностики и лечения злокачественных новообразований. Для достижения цели и поставленных задач, для проведения ключевых экспериментов автор использовал уникальные методики: биоинформационные подходы, компьютерные программы, масс-спектрометрический метод для идентификации пептидов; разработал метод для получения и очистки рекомбинантного RНАММ-СТ белка, методики анализа конкурентного связывания пептидов с RНАММ-СТ, анализ специфичности связывания пептидов с поверхностью опухолевых клеток; адаптировал методики по влиянию пептидов на жизнеспособность, пролиферацию, апоптоз, некроз, инвазивность опухолевых клеток. В работе использованы общепринятые современные статистические методы обработки и анализа информации.

Материалы исследования прошли апробацию на всероссийских и международных научно-практических мероприятиях. По материалам диссертации опубликовано 30 печатных работ, из них 15 статей в высокорейтинговых международных и отечественных изданиях, цитируемых в Web of Science, Core Collection, Scopus и рекомендованных ВАК РФ, 1 международный патент и 13 публикаций в докладах российских и международных научных конференций.

Материалы и методы, представленные в диссертационной работе, внедрены в научно-исследовательскую работу и образовательный процесс студентов, аспирантов Отдела кинетики химических и биологических процессов Института проблем химической физики РАН.

Достоинством автореферата является грамотное, последовательное, научно-обоснованное изложением материала, результатов исследования и формулировка выводов. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями п. 25 «Положения о порядке присуждении учёных степеней». Замечаний по оформлению и содержанию автореферата нет.

Диссертационная работа «RНАММ-таргет пептиды: идентификация, влияние на жизнеспособность, апоптоз и инвазивность опухолевых клеток» является оригинальным, законченным, высококвалифицированным научным трудом, который по актуальности, научной новизне, объёму и глубине проведенных исследований, уровню внедрения результатов в практику соответствует положениям «О присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), а его автор – Акентьева Наталья Павловна – заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия.

Заведующий отделом физико-химических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России,
доктор биологических наук
по специальности 03.01.04 – Биохимия
(Даю согласие на обработку персональных данных)

Солов

А.Г. Соловьева

« 29 » ноября 2021г.



Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел.: +78314222000; Факс: +78314390184; Тел. рецензента: +79049082570, E-mail организации: rector@pimunn.ru; E-mail рецензента: sannag5@mail.ru; сайт организации: <http://www.pimunn.ru>