

ОТЗЫВ НАУЧНОГО КОНСУЛЬТАНТА

на диссертационную работу Акентьевой Натальи Павловны
«RНАММ-таргет пептиды: идентификация, влияние на жизнеспособность, апоптоз
и инвазивность опухолевых клеток»,
представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук
по специальности 1.5.4 - биохимия

Акентьева Наталья Павловна, 1957 года рождения, в 1980 году с отличием окончила биологический факультет Саратовского Государственного Университета им. Н.Г. Чернышевского по специальности «Биохимия» и поступила в очную аспирантуру Института биохимии им. А.Н. Баха Академии наук СССР (г. Москва). Акентьева Н.П. успешно закончила аспирантуру и в 1984 г. защитила кандидатскую диссертацию «Функциональные группы активного центра глутаминсинтетазы листьев гороха» по специальности «Биохимия».

С 1984 по 1999 г. Акентьева Н.П. работала в Институте проблем химической физики РАН (ИПХФ РАН, Черноголовка) в должности научного сотрудника. С 1999 по 2001 г. она работала по специальности в Швеции в Стокгольмском университете (Швеция) в отделе биохимии. В 1999-2010 гг. Акентьева Н.П. работала в Вашингтонском университете (США, штат Миссури, г. Сент-Луис) в должности Research Scientist, а с 2010 по 2014 г. работала в Лондонском научном центре (LHSC, Лондон, провинция Онтарио, Канада) в должности Research Associate. После возвращения в Россию в 2014 г. Акентьева Н.П. прошла по конкурсу на должность старшего научного сотрудника лаборатории кинетики ферментативного катализа, а в 2016 г. стала руководителем группы биохимических и клеточных исследований в Отделе кинетики химических и биологических процессов (ОКХиБП). В 2018 г. Акентьева Н.П. прошла по конкурсу на должность ведущего научного сотрудника Института проблем химической физики РАН.

Наталья Павловна Акентьева - инициативный, увлеченный наукой, хорошо образованный, высококвалифицированный, активно работающий, самостоятельный и перспективный научный сотрудник. Она критично и требовательно относится к получаемым данным, обладает аналитическим умом и всегда старается найти новые оригинальные подходы к проведению научных исследований, постоянно осваивает новые современные методики. Акентьева Н.П. ведет научную и методическую подготовку молодых научных сотрудников, дипломников и аспирантов. Она пользуется заслуженным авторитетом и уважением среди сотрудников ИПХФ РАН. Акентьева Н.П. является автором более 100 научных публикаций в отечественных и международных научных изданиях, неоднократно докладывала свои результаты на представительных научных конференциях.

Диссертационная работа Акентьевой Н.П. «RНАММ-таргет пептиды: идентификация, влияние на жизнеспособность, апоптоз и инвазивность опухолевых клеток» посвящена одной из наиболее актуальных областей онкологии – таргетной диагностике и терапии злокачественных новообразований, а именно - идентификации и дизайну RНАММ-таргет пептидов, способных специфично связываться с RНАММ рецептором, модулировать его активность и тем самым понижать выживаемость опухолевых клеток. В работе проводится детальное исследование влияния RНАММ-таргет пептидов на апоптоз, некроз и

инвазивность опухолевых клеток, изучено влияние пептидов на морфологию клеток и структурную организацию актина.

Частота возникновения онкологических заболеваний в мире неизменно растет, а смертность от рака находится на втором месте после сердечно-сосудистых заболеваний. Основной проблемой в лечении онкологических заболеваний остается отсутствие специфичности и высокая токсичность противоопухолевых препаратов. Таргетная химиотерапия позволяет специфично и эффективно локализовать препарат на молекулярных мишенях в клетке (например, на рецепторах), при этом ограничить его доступ к нормальной клетке и, таким образом, получить максимальный терапевтический эффект и снизить токсичность препарата. Поэтому разработка способов для ранней диагностики и таргетной терапии раковых заболеваний является актуальной и активно развивающейся областью биомедицины.

Известно, что RHAMM (рецептор гиалуронан-опосредованной подвижности) является молекулярной мишенью для диагностических и терапевтических целей в области диагностики и лечения онкологических заболеваний. Было показано, что RHAMM рецептор синтезируется в избытке в опухолевых клетках по сравнению с нормальными клетками, повышенное содержание RHAMM рецептора наблюдается в клетках рака молочной и предстательной железы, в клетках рака яичников, при миелоидном лейкозе, множественной миеломе, и, обычно, повышенный синтез RHAMM рецептора коррелирует с плохим прогнозом.

RHAMM-таргет пептиды, способные блокировать центр связывания гиалуроновой кислоты (ГК) на RHAMM рецепторе, представляют собой новую стратегию противоопухолевой терапии, направленную на индукцию процессов апоптоза, некроза и ингибирование жизнеспособности, инвазивности опухолевых клеток. Следует отметить, что до работы Акентьевой Н.П. в научной литературе отсутствовали данные по физиологическому эффекту RHAMM-таргет пептидов на опухолевые клетки. Исследование механизмов такого действия необходимо не только для понимания фундаментальных основ этих процессов, но и для поисков новых подходов к лечению злокачественных новообразований. Таким образом, актуальность темы диссертационной работы Акентьевой Н.П. не вызывает сомнений.

В диссертационной работе Акентьевой Н.П. была впервые сформулирована концепция поиска пептидов-антагонистов, представляющих собой фрагменты белка тубулина, селективно связывающихся с RHAMM рецептором и блокирующих его функцию. Впервые были идентифицированы и синтезированы RHAMM-таргет пептиды, детально исследовано их взаимодействие с рекомбинантным RHAMM белком и опухолевыми клетками. Был разработан простой и эффективный метод выделения рекомбинантного RHAMM-СТ белка, обладающего биологической активностью. Было впервые показано, что синтезированные пептиды специфично связываются с RHAMM рецептором на поверхности опухолевых клеток молочной и предстательной желез и клеток рака яичников. Показано, что RHAMM-таргет пептиды понижают жизнеспособность, стимулируют апоптоз и некроз раковых клеток молочной и предстательной желез. Впервые показано, что RHAMM-таргет пептиды ингибируют активность каспаз 3/7 в опухолевых клетках, то есть индукция апоптоза происходит по митохондриальному пути.

Результаты исследования Акентьевой Н.П. имеют большую научно-практическую значимость, поскольку впервые был исследован диагностический и терапевтический потенциал RНАММ-таргет пептидов, убедительно продемонстрирована высокая специфичная цитотоксическая и противоопухолевая активность этих пептидов *in vitro* и *in vivo*. Полученные RНАММ-таргет пептиды направленного действия, наряду с методом их получения и тестирования, могут быть в будущем использованы в практической онкологии с перспективой перехода в разряд препаратов, проходящих доклинические испытания. В связи с дешевым синтезом пептидов, на их основе можно будет создавать противоопухолевые препараты, которые будут специфичными, недорогими и доступными для широкого круга пациентов. Дальнейшие исследования позволят решить социально-экономические проблемы в обществе, связанные с лечением онкологических заболеваний: улучшить качество лечения больных и понизить смертность.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы Акентьевой Н.П. не вызывают сомнений. Полученные выводы представляют большой интерес для биохимии, а также для теоретической и практической онкологии. Диссертация Акентьевой Н.П. является законченным, самостоятельно выполненным научным исследованием. Считаю, что в соответствии с актуальностью выбранного направления исследований, научной новизной работы, научно-практической значимостью полученных результатов диссертация Акентьевой Н.П. ««RНАММ-таргет пептиды: идентификация, влияние на жизнеспособность, апоптоз и инвазивность опухолевых клеток» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, и может быть представлена к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия.

Научный консультант

Д.б.н. Топунов Алексей Федорович

Адрес: 119071, Москва, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2.

Тел.: 8(495)660-34-30, доб. 199; Моб. 8(916)157-63-67;

факс 8(495)954-27-32; эл. почта: aftorunov@yandex.ru

Федеральное государственное учреждение

«Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии»

Российской академии наук» (ФИЦ Биотехнологии РАН),

Заведующий лабораторией биохимии азотфиксации и метаболизма азота

(Институт биохимии им. А.Н. Баха)

Доктор биологических наук по специальности 03.00.04 – биохимия.

28 июля 2021 г.

Подпись Топунова А.Ф. заверяю

Ученый секретарь ФИЦ Биотехнологии РАН

К.б.н. Орловский Александр Федорович.

Тел.: 8(495)954-40-07; эл. почта: orlovsky@inbi.ras.ru

