

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Гапоновой Светланы Константиновны «Сиквенс-специфические олигонуклеотид-пептидные конъюгаты и N-(метансульфонил)фосфорамидные аналоги антисмысловых олигонуклеотидов как ингибиторы онкогенных миРНК *in vitro* и *in vivo*», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия

В настоящее время некодирующие РНК, выполняющие ключевые роли в регуляции развития многих патологий, представляют собой перспективные мишени для терапии. Одной из подобных молекул является микроРНК (миРНК)-21, гиперэкспрессированная во многих типах злокачественных клеток и способная контролировать их пролиферацию, подвижность, инвазивность и клоногенность. Диссертационная работа С. К. Гапоновой посвящена разработке и оценке противоопухолевого потенциала двух новых миРНК-21-направленных препаратов, созданных на основе двух платформ – адресующего олигонуклеотида, конъюгированного с каталитическим пептидом [(LeuArg)<sub>2</sub>Gly]<sub>2</sub>, и антисмыслового олигонуклеотида, модифицированного N-(метансульфонил)фосфорамидными (μ-) группировками. В задачи данной работы входили разработка и оптимизация структуры миРНК-21-направленных конструкций, оценка их рибонуклеазной активности в различных условиях, гибридизационных свойств и исследование их противоопухолевой активности на клеточных и мышинных моделях.

Диссертант успешно решила поставленные задачи. В результате широкомасштабных исследований были разработаны уникальные миРНК-21-направленные препараты и проведена оптимизация их структур, обеспечивающая эффективное расщепление миРНК мишени и высокий уровень нуклеазоустойчивости. В работах на клеточных моделях установлено, что конъюгат 5'-h-9/14 и μ-миРНК-21-ON достоверно снижают уровень миРНК-21 в опухолевых клетках, повышают уровень экспрессии миРНК-21-зависимого PDCD4 (5'-h-9/14), а также ингибируют клеточную пролиферацию в результате индукции апоптоза и способны эффективно блокировать подвижность и инвазивность злокачественных клеток. Высокий противоопухолевый потенциал данных молекул был далее валидирован на мышинных моделях – диссертант установила, что трансфекция клеток лимфосаркомы RLS<sub>40</sub> конъюгатом 5'-h-9/14 с их последующей трансплантацией мышам приводит к снижению скорости роста опухоли на 94% по сравнению с контролем. В случае с μ-миРНК-21-ON, перитюморальное введение данного антисмыслового олигонуклеотида мышам линии SCID с ксенографтом опухоли молочной железы человека KB-8-5 вызывало 8-кратное снижение объема опухоли по сравнению с контрольной группой и приводило к достоверному снижению уровня миРНК-21 в опухолевой ткани, ап-регуляции миРНК-21-зависимой фосфатазы PTEN и подавлению митотической активности клеток.

Диссертационная работа С. К. Гапоновой является систематическим исследованием, выполненным на высоком научном и методологическом уровне. Автореферат выдержан в классическом стиле, написан понятным языком, отлично

проиллюстрирован. Все поставленные задачи выполнены, а выводы обоснованы. Замечаний к работе нет.

К оформлению автореферата замечаний практически нет, кроме мелких недочетов:

1. На Рис. 2Б сложно определить какие кривые каким группам соответствуют. На мой взгляд, цветные графики были бы более информативными.
2. Неудачно назван метод по оценке запуска апоптоза «метод Annexin V-FITC/PI» (стр. 9, п. 1.7.2.).
3. На графике, представленном на Рис. 14Б,  $\mu$ -миРНК-21-ON и PO- миРНК-21-ON, на мой взгляд, стоило бы показать разными цветами.
4. В подписи к Рис. 17Б не указана рабочая концентрация опытных и контрольных конструкций.
5. В подписи к Рис. 21 нет описания к пункту В.

Однако указанные недостатки носят лишь рекомендательный характер и не умаляют высокой ценности работы диссертанта.

На основании автореферата можно сделать заключение, что по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Гапоновой С.К. соответствует паспорту специальности 03.01.04 «биохимия» (биологические науки) и отвечает критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Автор диссертации, Гапонова С.К., без каких либо сомнений, заслуживает присуждение учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 «биохимия» (биологические науки).

Научный сотрудник Лаборатории биохимии нуклеиновых кислот  
Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН  
к.б.н. Марков А. В.

5.11.2020

630090, Новосибирск,  
пр-т Академика Лаврентьева, 8  
ИХБФМ СО РАН

[andmrkv@gmail.com](mailto:andmrkv@gmail.com)

+7 (383) 363-51-61

