

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Мохамеда Ислама Сабер Еада «Молекулярные механизмы, опосредующие противоопухолевую активность бычьей панкреатической РНКазы А и микробной рибонуклеазы *Bacillus pumilus* (биназы)», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – Молекулярная биология

Диссертационная работа Мохамеда И.С. посвящена выяснению ключевых этапов взаимодействия рибонуклеаз (бычьей панкреатической РНКазы А и рибонуклеазы *Bacillus pumilus*) с опухолевыми клетками *in vitro* и *in vivo* и молекулярных механизмов, опосредующих их противоопухолевую активность. Применение РНКаз в качестве противоопухолевых агентов может вызвать патологические молекулярные изменения в опухолевых клетках и их окружении, такие как активацию регуляторных каскадов выживаемости опухолевых клеток, их адаптацию к селективному давлению организма, а также регулировать процессы в соседних клетках, которые образуют микросреду опухоли, что делает данную работы крайне актуальной.

Большим достоинством работы является многообразие методов оценки противоопухолевого и антиметастатического действия экзогенных рибонуклеаз как *in vitro*, так и *in vivo*, а также использование разных линий опухолевых клеток человека и мыши. Примененные методы позволили получить детальные знания о проникновении РНКазы А в трансформированные клетки и ее ко-локализации с ингибитором рибонуклеаз, влиянии рибонуклеаз на жизнеспособность, миграционные и инвазивные свойства опухолевых клеток *in vitro*, влиянии на первичную опухоль, метастазы и опухолевое микроокружение *in vivo* на двух опухолевых моделях мышей.

Отдельно следует отметить интересные результаты, полученные при исследовании потенциальных РНК-мишеней рибонуклеаз среди миРНК в опухолевой ткани, метастатических очагах и прилегающих к ним тканях, являющихся опухолевым микроокружением. Впервые на метастатической модели меланомы B16 *in vivo* было выявлено, что РНКазы А подавляет метастазирование в легкие, меняя при этом профиль миРНК и экспрессию ЕМТ-маркеров в ткани, прилегающей к очагам метастазирования, разрушая таким образом формирование благоприятного микроокружения опухоли. На модели лекарственно-устойчивой лимфосаркомы RLS₄₀ было показано, что биназа замедляет рост первичной опухоли, подавляет развитие метастазов в печени и меняет профиль миРНК в опухолевой ткани, модулируя такие процессы, как пролиферация, миграция, апоптоз и сигнальные пути, связанные с опухолевой прогрессией.

Замечаний по автореферату практически нет, возник только вопрос, исследовали ли авторы интернализацию РНКазы А здоровыми нетрансформированными клетками. На рис. 1б отчетливо видно, что РНКазыА оказалась сильно сконцентрирована в небольшом компартменте клеток HeLa. Есть ли гипотезы, объясняющие такую избирательную концентрацию экзогенного белка?

В целом, достоверность полученных результатов, их интерпретация, выдвинутые положения для защиты и выводы не вызывают сомнений. Основные результаты диссертации опубликованы в высокорейтинговых журналах, в двух из которых соискатель является первым автором, а также представлены в ряде докладов на российских и международных конференциях.

Считаю, что диссертационная работа И.С. Мохамеда является высокоуровневым квалификационным исследованием и заслуживает положительной оценки. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.3 – Молекулярная биология, а также критериям определенным пп. 2.1–2.5 Положения о присужденных ученых степеней Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Диссертация оформлена согласно Приложениям № 5, 6 Положения о диссертационных советах Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Автор диссертации, Мохамед Ислам Сабер Еад, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – Молекулярная биология.

Заведующий лабораторией сравнительной геномики
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН
Доктор биологических наук, профессор РАН



Владимир Александрович Трифонов

21.06.2022

Подпись д.б.н. В.А. Трифонова заверяю
Ученый секретарь ИМКБ СО РАН, к.б.н.

Лариса Григорьевна Ахмерова

21.06.2022