

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Чепановой Арины Александровны

### **” Разработка ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 в качестве сенсibilизаторов действия ингибитора топоизомеразы 1”**,

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология

Диссертация посвящена актуальной проблеме на стыке фундаментальных дисциплин: молекулярной биологии клеток эукариот, клеточной биологии, биохимии (энзимологии) и биоорганической химии. Сложность регуляции жизнеспособности клеток эукариот, в частности, опухолевых клеток, требует междисциплинарного подхода к установлению молекулярных механизмов этой регуляции. В свою очередь, знания указанных механизмов позволят сделать рациональным дизайн мишень-направленных противоопухолевых препаратов.

Предмет исследования – разработка новых низкомолекулярных соединений на основе природных и синтетических гетероциклических структур для ингибирования активности ДНК-зависимого фермента тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1. Этот фермент функционирует в кооперации с топоизомеразой 1, препятствуя накоплению аддуктов ДНК, образуемых топоизомеразой. Современные ингибиторы топоизомеразы 1 исследуются как противоопухолевые препараты; ограничение их применимости обусловлено способностью Tdt 1 расщеплять фосфодиэфирную связь между остатком топоизомеразы 1 и никированной ДНК, устраняя вносимые топоизомеразой повреждения цепи. В опухолевых клетках ингибирование только топоизомеразы становится недостаточным: требуется инактивировать и Tdt1.

Диссертант получила профессиональную подготовку в ведущей отечественной школе, известной многолетними разработками механизмов действия внутриядерных энзимов при повреждении и репарации ДНК. Работа базируется на синтезированных в Академгородке сериях новых химических модуляторов ДНК-зависимых энзимов. Все это обусловило высокий научный уровень и междисциплинарный характер диссертационного исследования.

А.А.Чепанова выявила новые химотипы ингибиторов Tdt1. Лидерные соединения показали уникальную активность в бесклеточной системе и на культурах опухолевых клеток. Этот основной результат работы важен для фундаментальной биологии – ингибиторы Tdt1 исследованы недостаточно. В практическом отношении выявление нового активного класса приоритетно в практическом смысле для создания патентноспособных прототипов лекарств.

Текст изложения последователен, язык (за редкими исключениями) профессиональный, ясный. Четко изложены цель и задачи, правильно выполнены и критически обсуждены эксперименты. Список опубликованных статей в изданиях перечня ВАК, международных журналах и материалах конференций доказывает высокий профессионализм диссертанта.

Считаю целесообразным проанализировать следующие вопросы:

- 1) Проводилось ли молекулярное моделирование комплексов Tdp1 с лидерными ингибиторами? Можно ли получить представления о взаимосвязи “структура-активность” в рядах новых соединений? Это позволит рационализировать создание “кандидатов” в лекарства.
- 2) Ожидаемой ли оказалась высокая ингибирующая активность соединения **20d** или такое свойство можно предположить из химической структуры? Планируется ли патентование?
- 3) Имеются базы данных для биоинформатического анализа чувствительности опухолей к ингибированию Tdt1. Планируется ли индивидуализация использования выявленного лидера? Что известно об эффективности ингибиторов Tdt1 в конкретных клинических ситуациях?

Автореферат позволяет утверждать, что А.А.Чепанова сформировалась как самостоятельный исследователь в междисциплинарных областях – молекулярной и клеточной биологии, а также биоорганической химии. Автор проявила способность ставить новые задачи для углубленного исследования молекулярных механизмов модуляции ДНК-зависимых ферментов низкомолекулярными химическими соединениями для разработки прототипов противоопухолевых лекарств.

Работа Чепановой А.А. соответствует требованиям, установленным пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации Чепанова А.А. заслуживает присуждения учёной степени биологических наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология.

Заведующий лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации

доктор медицинских наук



Штиль Александр Альбертович

Подпись А.А. Штиля заверяю:

Ученый секретарь НИИ канцерогенеза

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

кандидат биологических наук



Гудкова Маргарита Владимировна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный  
медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

115522, Москва, Москва, Каширское шоссе 24.

Тел.: +7 (499) 324-24-24. Электронная почта: [info@ronc.ru](mailto:info@ronc.ru) официальный  
сайт: [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru)

Я, Штиль Александр Альбертович, даю согласие на включение моих  
персональных данных в документы, связанные с защитой Чепановой Арины  
Александровны.

