

Отзыв

на автореферат диссертационной работы Чиглинцевой Дарьи Александровны
«МикроРНК-направленные олигонуклеотид-пептидные конъюгаты (миРНКазы):
каталитические свойства и противоопухолевая активность», представленной к защите на
соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. –
биохимия

Онкологические заболевания остаются одной из наиболее актуальных медико-биологических проблем современности. Несмотря на значительные достижения в области молекулярной диагностики и таргетной терапии, высокая распространенность злокачественных новообразований, риск рецидивирования и формирование лекарственной устойчивости определяют необходимость разработки новых эффективных подходов к противоопухолевой терапии. В последние десятилетия наблюдается смена парадигмы в выборе потенциальных терапевтических мишеней: наряду с белок-кодирующими генами все большее внимание исследователей привлекают некодирующие РНК, в том числе микроРНК, aberrантная экспрессия которых ассоциирована с развитием и прогрессированием опухолевого процесса. В этом контексте диссертационная работа Чиглинцевой Дарьи Александровны, посвящённая разработке новых микроРНК-направленных искусственных рибонуклеаз (миРНКаз), представляется актуальной.

Цель работы заключалась в разработке и исследовании биологических свойств миРНКаз, предназначенных для селективного разрушения онкогенных микроРНК, гиперэкспрессированных при канцерогенезе. Автором сконструированы миРНКазы четырех структурных типов (двойные, петлеобразующие, крабоподобные и вилкоподобные), проведен сравнительный анализ их каталитической активности, изучен синергизм с РНКазой H1, а также исследованы биологическая активность и противоопухолевый потенциал соединений *in vitro* и *in vivo*.

Комплексный анализ рибонуклеазной активности разработанных серий миРНКаз позволил выявить наиболее эффективные соединения, функционирующие в многооборотном каталитическом режиме и обеспечивающие количественное расщепление миРНК-мишеней в течение нескольких часов. Дополнительным преимуществом разработанных конструкций является синергизм с эндогенной РНКазой H1, приводящий к многократному ускорению деградации молекулы-мишени. Высокая каталитическая активность соединений-лидеров послужила основанием для перехода к оценке их биологических свойств на клеточных культурах и животных моделях. Автором установлено, что наиболее активные миРНКазы обеспечивают эффективное и специфичное снижение уровней миРНК-21 и миРНК-17 в клетках аденокарциномы молочной железы MCF-7 и эпидермоидной карциномы KB-8-5, превосходя по эффективности соответствующие олигонуклеотидные аналоги, что свидетельствует о ключевом вкладе каталитического пептида в реализацию биологического эффекта конъюгатов. Важным

результатом работы является установление прямой корреляции между рибонуклеазной активностью миРНКаз и степенью подавления онкогенных миРНК в опухолевых клетках. Специфичность действия соединений подтверждена отсутствием влияния на некомплементарные миРНК и сопряженным изменением уровня соответствующих белков-мишеней. Подавление онкогенных миРНК закономерно сопровождалось снижением пролиферативной и миграционной активности опухолевых клеток при отсутствии значимого цитотоксического эффекта на нетрансформированные клетки, что указывает на высокую селективность действия разработанных соединений. Эксперименты на моделях у мышей подтвердили противоопухолевую эффективность разработанных конструкций, выраженность которой коррелировала с их каталитической активностью.


Практическая значимость исследования определяется тем, что полученные результаты позволяют рассматривать миРНКазы в качестве перспективного класса противоопухолевых агентов, а разработанные принципы их дизайна открывают возможности для создания соединений, направленных против других классов клинически значимых РНК.

Автореферат логично построен, написан грамотным научным языком и адекватно отражает выводы и основные положения, выносимые на защиту. Необходимо также отметить аккуратность оформления автореферата, наличие качественных иллюстраций и хорошо читаемых таблиц. Серьезных замечаний к автореферату нет, но можно отметить отсутствие на иллюстрациях с Вестерн-блотами указания молекулярного веса исследуемых белков.

Таким образом, на основании автореферата диссертация Чиглинцевой Д.А. «МикроРНК-направленные олигонуклеотид-пептидные конъюгаты (миРНКазы): каталитические свойства и противоопухолевая активность» соответствует требованиям, установленным пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении учёных степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – биохимия.

Доктор биологических наук,
старший научный сотрудник лаборатории

клеточных основ развития злокачественных заболеваний
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН
Спирин Павел Владимирович


02.04.2026 г.

Адрес места работы:

119991, г. Москва, ул. Вавилова, д.32

Тел: +7-916-568-80-42 ; e-mail: discipline@molbi.ru

Подпись д.б.н. Спирина П. В. заверяю

