

## Протокол № 2

заседания диссертационного совета 24.1.158.02

от 25.01.2024

**Председатель диссертационного совета** - доктор медицинских наук, профессор  
Васильев Вадим Борисович

**Ученый секретарь** – кандидат медицинских наук Мухин Валерий Николаевич

Слушали заключение экспертной комиссии о диссертационной работе **Елисеева Игоря Евгеньевича**, выполненной на тему **«Однодоменные антитела ламы для блокирования активации рецептора ErbB3: разработка, структурно-функциональные исследования, перспективы применения в иммунотерапии»** на соискание ученой степени кандидата наук.

**По отрасли наук:** биологические науки

**По специальности:** 1.5.4. – Биохимия

**Председатель экспертной комиссии** – доктор медицинских наук, профессор  
Шавловский Михаил Михайлович

**Члены экспертной комиссии:** доктор медицинских наук, профессор Денисенко Александр Дороевич; доктор биологических наук, профессор Пучкова Людмила Валентиновна.

В заключении отмечалось, что диссертационная работа Елисеева И. Е. посвящена решению **актуальной** проблемы – разработке новых иммунотерапевтических подходов для блокирования активации рецепторных тирозинкиназ в опухолевых клетках. В диссертационной работе исследуются три новых однодоменных антитела ламы к внеклеточному домену рецептора ErbB3 как перспективные молекулы для иммунотерапии опухолей с экспрессией рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR, HER2, ErbB3). Первый раздел результатов посвящен совершенствованию методов фагового отбора и получения рекомбинантных однодоменных антител. Методами секвенирования следующего поколения изучено распределение ошибок в синтетической библиотеке фрагментов ДНК и их накопление при проведении полимеразной цепной реакции. Предложена теоретическая модель, описывающая деградацию клонального репертуара иммунных библиотек при их амплификации. Разработан подход для эффективного получения растворимых рекомбинантных однодоменных антител высокой степени очистки в нативной конформации без молекулярных тагов. Далее в работе приведена детальная характеристика полученных рекомбинантных антител биохимическими методами и показана их высокая конформационная и агрегационная стабильность.



Методами макромолекулярной кристаллографии получены две структуры высокого разрешения однодоменного антитела и построена модель его связывания с рецептором. Изучено взаимодействие антител с рецептором и их конкуренция как между собой, так и с естественным лигандом рецептора EgbV3. Показано, что два наиболее аффинных антитела связываются с различными эпитопами на внеклеточном домене рецептора EgbV3 с равновесными константами диссоциации 1–15 нМ. Связывание с рецептором и функциональная активность, выражающаяся в подавлении EgbV3-зависимой пролиферации, продемонстрированы на клеточных моделях рака молочной железы. Рассмотрены перспективы и потенциальные форматы терапевтического применения исследованных однодоменных антител.

**Теоретическая значимость** диссертационной работы обусловлена ее вкладом в развитие технологий молекулярной иммунологии, а также методов и подходов в биохимии белка, и заключается в том, что в работе впервые построена теоретическая модель, предсказывающая эффективность амплификации библиотек ДНК при использовании обычной полимеразной цепной реакции и при инкапсуляции библиотеки в капли эмульсии и изучены закономерности этих процессов. **Практическая значимость** диссертационной работы заключается в разработке эффективной системы гетерологичной экспрессии однодоменных антител и получении новых высокоаффинных антител к рецептору EgbV3, которые потенциально могут быть использованы в иммунотерапии рака молочной железы.

**Достоверность** полученных результатов обусловлена большим количеством выполненных экспериментов с использованием широкого спектра дополняющих друг друга современных методов исследования, воспроизводимостью при проведении нескольких независимых повторных экспериментов, а также корректной статистической обработкой. Выводы, сформулированные автором, соответствуют задачам исследования и полученным в работе результатам.

По теме диссертации **опубликовано** 12 работ, из них 5 статей – в рецензируемых научных журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus, 6 тезисов в сборниках научных трудов по материалам конференций и 1 патент на изобретение. Диссертация не содержит некорректных заимствований.

Диссертация Елисеева И. Е. на тему: «Однодоменные антитела ламы для блокирования активации рецептора EgbV3: разработка, структурно-функциональные исследования, перспективы применения в иммунотерапии» полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата



биологических наук, соответствует пункту 2 паспорта специальности научных работников 1.5.4. Биохимия (биологические науки) и может быть представлена к защите на заседании диссертационного совета Д 24.1.158.02.

**Постановили:**

**1. Утвердить** заключение комиссии о соответствии диссертации Елисеева Игоря Евгеньевича на тему «Однодоменные антитела ламы для блокирования активации рецептора ErbB3: разработка, структурно-функциональные исследования, перспективы применения в иммунотерапии» на соискание ученой степени кандидата наук профилю диссертационного совета 24.1.158.02 и паспорта специальности 1.5.4. – Биохимия.

**2. Принять** диссертационную работу Елисеева И. Е. на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – Биохимия к открытой защите.

**3. Назначить** по рассматриваемой диссертации *ведущую организацию* – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в котором проводятся разносторонние исследования в области молекулярной и клинической онкологии, онкоиммунологии, иммунотерапии, биохимии терапевтических моноклональных антител.

**4. Назначить официальных оппонентов:**

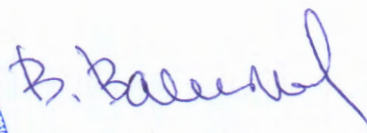
**Тиллиба Сергея Владимировича**, доктора биологических наук по специальностям 03.01.03 – «Молекулярная биология» и 03.01.07 – «Молекулярная генетика», заведующего лабораторией молекулярных биотехнологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биологии гена Российской академии наук. Области научных интересов Тиллиба Сергея Владимировича: однодоменные антитела, молекулярная иммунология, фаговый дисплей, эпигенетическая регуляция активности генов, медицинская диагностика, иммунотерапия, создание вакцин.

**Маргулиса Бориса Александровича**, доктора биологических наук по специальности 03.00.25 – «Гистология, цитология, клеточная биология», главного научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт цитологии Российской академии наук (194064, г. Санкт-Петербург, Тихорецкий проспект, 4, телефон: (812) 297-18-29, e-mail: margulis@incras.ru). Области научных интересов Маргулиса Бориса Александровича: молекулярная онкология, защитные механизмы клетки, шапероны, фолдинг белков, терапевтические рекомбинантные белки, таргетная терапия онкологических заболеваний.

5. **Предполагаемая дата защиты** – 28 марта 2024 г.
6. **Утвердить** список организаций и лиц для рассылки авторефератов.
7. **Разрешить** опубликовать автореферат на правах рукописи.

Председатель

диссертационного совета



Васильев В.Б.

Ученый секретарь

диссертационного совета



Мухин В.Н.

