

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Елисеева Игоря Евгеньевича на тему: «Однодоменные антитела ламы для блокирования активации рецептора ErbB3: разработка, структурно-функциональные исследования, перспективы применения в иммунотерапии», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 — Биохимия**

На рубеже XX и XXI веков сформировалось представление, что блокирование на опухолевых клетках рецептора для одного из доминирующих ростовых факторов будет эффективно предотвращать рост опухоли. К сегодняшнему дню стало понятным, что опухолевые клетки способны находить обходные пути передачи сигналов и требуется одновременное воздействие на ряд рецепторов для воздействия на опухоли. Именно такая ситуация произошла при попытках ингибирования рецептора HER-2, одного из представителей рецепторов для ростовых факторов семейства эпидермального фактора роста. Принципиальным явился также установленный факт, что ингибирование только HER-2 не отменяет резистентности опухолевых клеток к терапевтическим средствам. Ингибирование рецептора ErbB3, другого члена того же семейства, позволяет вернуть опухолевым клеткам чувствительность к анти-HER-2 препаратам. Вышесказанное определяет актуальность разработки новых подходов к воздействию на распространенные биомаркеры солидных опухолей, каковыми являются рецепторы семейства эпидермального фактора роста.

Среди задач, поставленных и решенных в работе автором, есть вполне конкретные, касающиеся одного антигена-биомаркера ErbB3, а также значительно более широкие перспективные задачи, решение которых позволяет усовершенствовать саму технологию разработки библиотек наноантител (тяжелоцепных однодоменных антител) против любых антигенов. Автором проведено сравнение двух вариантов полимеразной цепной реакции с точки зрения получения разнообразия молекул ДНК и убедительно показано, что эмульсионный вариант реакции в значительно большей мере позволяет сохранять исходное клональное разнообразие фрагментов ДНК в амплифицируемой смеси. Принципиально важным явилось значительное совпадение теоретической модели и эмпирических результатов. Таким образом эти результаты исследования закладывают принципиальную основу для перехода от получения случайных вариантов к возможности предсказания и отбора среди всего исходного разнообразия нужных вариантов ДНК при создании библиотек рекомбинантных однодоменных антител.

Вторым важнейшим с практической точки зрения достижением автора явилась модификация этапа создания плазмид и наработки белка, которая состояла во включении с N-конца помимо гексагистидинового участка дополнительного белка SUMO и сайта для протеазы, что обеспечило цитоплазматическую продукцию растворимого антитела. Использование в качестве продуцента антител не классического штамма бактерий, способных формировать дисульфидную связь, обеспечило устойчивый фолдинг белковых молекул. В совокупности эти усовершенствования привели к значительному увеличению продуктивности системы и к получению достаточно устойчивых к физическим воздействиям наноантител, что было продемонстрировано автором в ходе изучения их физико-химических свойств.

Одной из центральных задач работы было получение однодоменных антител против биомаркера ErbB3, изучение их физико-химических и функциональных свойств. Эта задача была также выполнена и было получено три антитела, направленных к разным, не перекрывающимся антигенным детерминантам антигена. В тексте указано, что однодоменные антитела верблюдовых против ErbB3 получены и описаны впервые. В автореферате изложены основные принципы молекулярных и физических методов исследования свойств молекул однодоменных антител и результатов их взаимодействия с молекулами антигенов - фрагментов рецепторов, а также с нативными биомаркерами на клеточной мембране. Два антитела из трех обладали высоким аффинитетом и проявляли антипролиферативную активность в отношении культивируемых опухолевых клеток, экспрессирующих этот рецептор.

Таким образом, представленная диссертационная работа содержит новые теоретические модели и практические приемы, которые способствуют предсказуемому и эффективному созданию однодоменных антител к различным антигенам. Автором создано два высокоаффинных антитела против двух разных детерминант молекулы ErbB3, которые, судя по результатам их исследования, представляют перспективные реагенты для использования в качестве основы фармакологических противоопухолевых диагностических и терапевтических препаратов. Автореферат работы с достаточной полнотой отражает теоретическую и методическую базы выполненного исследования, а также его результаты. Список публикаций автора свидетельствует об отражении всех главных результатов работы в рейтинговых изданиях. Учитывая актуальность, научную новизну и высокую практическую значимость исследования, можно заключить, что диссертационная работа Елисеева Игоря Евгеньевича на тему: «Однодоменные антитела ламы для блокирования активации рецептора ErbB3: разработка, структурно-функциональные исследования, перспективы применения в иммунотерапии»,

представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 — Биохимия, является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям п. 9 и п. 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. №842 в актуальной редакции, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а Елисеев Игорь Евгеньевич заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 — Биохимия.

доктор биологических наук (14.00.36 иммунология, аллергология),  
главный научный сотрудник, руководитель лаборатории гибридной технологии  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Российский научный центр радиологии и хирургических технологий  
имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 70  
тел. (812) 596-84-62;  
E-mail: [info@rrcrst.ru](mailto:info@rrcrst.ru), [mpsamoylovich@gmail.com](mailto:mpsamoylovich@gmail.com)

11.03.2024

Самойлович Марина Платоновна

Подпись руки Самойлович М.П. заверяю, ученый секретарь ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» Минздрава России

д.м.н. Бланк О.А.

