ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Матвеева Андрея Леонидовича

«Протективное химерное антитело против вируса клещевого энцефалита: получение и характеризация»,

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук

по специальности 03.01.03 – молекулярная биология

Клещевой вирусный энцефалит (КЭ) – опасное инфекционное заболевание, приводящее к тяжелым неврологическим и психиатрическим осложнениям, а нередко и к смерти больного. Особенно остро эпидемиологическая ситуация по КЭ стоит в Сибири, где встречаются сразу три субтипа вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) – Европейский, Сибирский и наиболее опасный Дальневосточный субтипы. В настоящее время разработаны эффективные вакцины против ВКЭ, однако уровень вакцинации в ряде регионов РФ недостаточен. Поэтому крайне необходимыми в клинике являются препараты экстренной профилактики и терапии ВКЭ. В настоящее время в РФ применяют препарат против ВКЭ на основе иммуноглобулина человека, который обладает множеством недостатков. Следовательно, разработка новых высокоэффективных специфических препаратов, направленных против ВКЭ, является одной из важнейших задач современной биомедицинской науки. Работа А. Л. Матвеева направлена на разработку нового препарата против ВКЭ на основе химерного антитела, обладающего выдающимся терапевтическим потенциалом. В этой связи работа А. Л. Матвеева имеет несомненную актуальность и бесспорную практическую значимость.

Целью диссертационной работы А. Л. Матвеева являлось создание штамма-продуцента химерного антитела, обладающего протективной активностью в отношении трех основных субтипов ВКЭ. Для этого автор проделал огромную трудоемкую работу по подбору условий для создания штамма суспензионных клеток CHO, стабильно и эффективно экспрессирующих химерное антитело против ВКЭ chFVN145. При этом было использовано множество генно-инженерных подходов, в том числе использование бицистронного вектора, а также подхода на основе гомологичной рекомбинации. Наработанное с помощью полученного штамма-продуцента антитело chFVN145 было очищено и проанализировано. Автор показал, что антитело chFVN145 обладает наномолярной аффинностью к рекомбинантному белку Е ВКЭ. Используя два независимых подхода (использование рекомбинантных фрагментов белка Е ВКЭ и метод фагового дисплея) Матвеев А.Л. впервые локализовал эпитоп на белке Е, отвечающий за связывание с антителом chFVN145, который находился на петлях N-концевого участка домена D3 белка Е, что имеет научную новизну и практическую значимость для разработки полиэпитопных вакцин. В экспериментах in vivo автор подтвердил способность антител chFVN145 защищать мышей от заражения ВКЭ трех основных субтипов – Дальневосточного, Сибирского и Европейского, причем терапевтическая эффективность разработанного антитела оказалась значительно выше эффективности коммерческого препарата анти-ВКЭ ИГ (НПО «Микроген»). При этом использование суб-протективных доз антитела chFVN145 не вызывало у зараженных мышей усиления инфекции. Все полученные результаты по противовирусной активности разработанного антитела указывают на его большой терапевтический потенциал, а полученный автором в ходе работы высокоэффективный штамм-продуцент антитела chFVN145 позволит ускорить процесс интеграции нового противовирусного препарата на основе антитела chFVN145 в клинику.

Тщательность, с которой выполнено исследование А. Л. Матвеева, а также большое количество современных молекулярно-биологических и биохимических методов, использованных в работе, заслуживает самой высокой оценки. Приятное впечатление производит объем выполненной работы, который неоднократно проходил апробацию на международных и

российских конференциях, а также довольно полно изложен в публикациях автора в рецензируемых журналах.

Замечаний по существу работы нет. Однако по оформлению автореферата есть небольшие замечания :

1) на Рис. 6Б не хватает названия вертикальной оси графика;

2) на Рис. 9Б для удобства читателя желательно каким-нибудь образом (например, цветом) пометить пептиды, принадлежащие разным комбинаторным библиотекам;

3) на Рис. 10 не хватает указывающих обозначений для графиков - А, Б и В.

4) на стр. 17 в главе «Исследования терапевтической эффективности антитела chFVN145 на мышиной модели» в середине второго абзаца стоит некорректная ссылка на рисунок (стоит Рис.18А, хотя в автореферате всего 12 рисунков).

Указанные замечания относятся лишь к оформлению автореферата, замечание 2 имеет рекомендательный характер. Они нисколько не умаляют актуальность, новизну, практическую значимость полученных результатов, а также замечательный научный стиль текста.

Считаю, что содержание работы соответствует паспорту специальности 03.01.03 «Молекулярная биология», автореферат диссертации отвечает критериям, определенным пп. 2.1 – 2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, и оформлен в соответствии с Приложениями №5 и 6 Положения о диссертационных советах Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, а Матвеев Андрей Леонидович несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 «Молекулярная биология»

Научный сотрудник

Лаборатории биохимии нуклеиновых

кислот ИХБФМ СО РАН, к.б.н. Марков Олег Владимирович

12 декабря 2019 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (ИХБФМ СО РАН)

630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8
8 (383) 363-51-61
8-913-009-23-16
e-mail: markov_oleg@list.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук
Подпись
Заверяю.
Уч. секретарь