



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБРНАУКИ РОССИИ)

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук (ИБХ РАН)

ул. Миклухо-Маклая, 16/10, ГСП-7, Москва, 117997. Для телеграмм: Москва В-437, Биоорганика
телефон: (495) 335-01-00 (канц.), факс: (495) 335-08-12, E-mail: office@ibch.ru, www.ibch.ru
ОКПО 02699487 ОГРН 1037739009110 ИНН/КПП 7728045419/772801001

ОТЗЫВ

официального оппонента Деева Сергея Михайловича
на диссертацию Рихтера Владимира Александровича
на тему «Лактаптин – онкотоксический пептид молока человека»,
представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук
по специальности 1.5.3 – молекулярная биология

Актуальность темы исследования

Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности во всех странах, независимо от уровня жизни и благосостояния населения. В Российской Федерации уровень онкологической заболеваемости за 10-летний период увеличился более чем на 20%.

Рак молочной железы является ведущей женской онкопатологией и занимает первое место в структуре смертности женщин от злокачественных новообразований. Применение "неспецифических" цитостатических и цитотоксических средств существенно расширило возможности лечения РМЖ, однако такой важный показатель эффективности терапии как продолжительность жизни пациентов увеличивается незначительно. Кроме того, высокая общая токсичность большинства используемых цитостатиков значительно ограничивает возможности их применения.

На сегодняшний день основными лимитирующими требованиями при создании противоопухолевых препаратов являются максимальная эффективность по отношению к онкотрансформированным и минимальная токсичность по отношению к здоровым клеткам организма, и разработкой противоопухолевых агентов, отвечающих этим требованиям занимается множество исследовательских центров и фармацевтических компаний.

Таким образом, актуальность исследования, представленного в диссертации Рихтера В.А., – разработка противоопухолевого лекарственного препарата на основе природного пептида, обладающего проапоптотическими свойствами, не вызывает сомнений.

Структура и содержание работы

Диссертация Рихтера В.А. оформлена в виде научного доклада и состоит из следующих разделов: «Общая характеристика работы», «Содержание работы» и «Выводы». Диссертация изложена на 48 страницах, содержит 34 рисунка и 1 таблицу.

В разделе «Общая характеристика работы» автор обосновывает актуальность исследования, формулирует цель работы, задачи и положения, выносимые на защиту, оценивает научную новизну и практическую значимость исследования. Пункт «Личный вклад автора» четко отражает как личный вклад автора в исследование, так и вклад коллег, принимавших участие в работе на различных ее этапах.

Раздел «Содержание работы» хорошо структурирован и корректно отражает все этапы проведенного исследования, от выделения онкотоксического пептида из молока человека, создания и характеристики его рекомбинантных аналогов до разработки на основе одного из полученных рекомбинантов, RL2, противоопухолевого лекарственного препарата и доклинических исследований разработанного препарата. Оценка цитотоксической активности, противоопухолевой и антиметастатической эффективности онкотоксического пептида проведена на культурах клеток и опухолевых моделях животных и человека при различных способах введения и режимах применения исследуемого препарата. Получены убедительные доказательства апоптоз-индуцирующего механизма действия RL2 и предложена модель индукции апоптоза клеток аденокарциномы молочной железы человека под действием RL2. Идентифицированы белки – мишени RL2 в опухолевых клетках. Предложен способ повышения противоопухолевой эффективности препарата за счет создания слитых белков, состоящих из RL2 и опухоль-адресующих пептидов.

Все этапы исследования проведены с использованием современных физико-химических и молекулярно-биологических подходов, что обеспечивает получение достоверных и воспроизводимых результатов.

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается большим объёмом экспериментальных исследований, выполненных диссертантом и представленных в 20 публикациях и 9 патентах по теме диссертации.

Заключения раздела «Выводы» полностью соответствуют цели работы и поставленным задачам.

Научная новизна и научно практическая значимость полученных результатов

Научная новизна исследования заключается в том, что в молоке человека был обнаружен неизвестный ранее цитотоксический пептид. Обнаруженный пептид оказался фрагментом каппа-казеина человека и обладал способностью индуцировать апоптотическую гибель онкотрансформированных клеток человека и животных. Были получены рекомбинантные аналоги этого пептида, и один из этих аналогов, RL2, стал прототипом противоопухолевого лекарственного препарата. В работе представлены все этапы исследования структуры и функций RL2, изучения его апоптоз-индуцирующих, противоопухолевых и антиметастатических свойств, и результаты доклинических исследований противоопухолевого лекарственного препарата «Лактаптин», созданного на основе RL2. На примере RL2 предложен способы повышения противоопухолевой

эффективности препаратов белковой природы.

Материалы, представленные в диссертации, могут быть использованы при разработке и коммерциализации противоопухолевых лекарственных средств на основе природных пептидов и белков.

Замечания

Диссертация в целом производит хорошее впечатление и лишена существенных недостатков, но есть несколько замечаний (например)

1. Несколько удивительно, что среди рекомбинантных аналогов лактапина нет пептида, последовательность которого точно совпадает с последовательностью оригинала.

2. При исследованиях цитотоксических и противоопухолевых свойств RL2 в разных экспериментах использовали разные дозы препарата. Поясните, пожалуйста, подробнее, из каких соображений выбирали дозу в каждом случае?

3. Часть работы, посвященная созданию и исследованию слитых белков RL2-опухоль-адресующий пептид, изложена излишне кратко. При этом описанный подход придания таргетности пептидному препарату может быть использован при разработке лекарственных средств белковой природы.

Перечисленные замечания носят скорее дискуссионный характер и не влияют на общее положительное впечатление от диссертации и на научно-практическую ценность полученных в работе результатов.

Заключение

На основе всего вышеизложенного можно сделать вывод, что диссертационная работа Рихтера Владимира Александровича «Лактапин – онкотоксический пептид молока человека» является цельным завершенным научным исследованием, полностью соответствует требованиям и критериям, установленным пп. 2.1-25 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора биологических наук. Диссертационная работа в виде научного доклада оформлена в соответствии с Приложениями № 5 и 6 Положения о диссертационных советах Института химической биологии и

фундаментальной медицины СО РА, а сам Рихтер Владимир Александрович, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология.

Официальный оппонент



Деев Сергей Михайлович,
д.б.н., профессор, академик РАН,

Государственный научный центр
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина
и Ю. А. Овчинникова РАН
Телефон +7 905 755 3930
Электронный адрес biomet@mail.ru

Подпись Деева С.М. заверяю
Ученый секретарь ИБХ РАН
д.физ.-мат.н., В.А. Олейников

