

О Т З Ы В

на автореферат диссертационной работы Сапожниковой Ксении Андреевны «Полифункциональные линкеры для синтеза флуоресцентных и терапевтических конъюгатов антител», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – биорганическая химия.

Создание химически модифицированных антитела, является актуальным направлением, так как такие антитела высоко перспективны для использования в клинической диагностике и терапии. Особый интерес вызывает разработка конъюгатов антител с лекарствами (терапевтические конъюгаты антител, ADC-препараты), как таргетных препаратов с высокой эффективностью, что, в частности, было показано для GD2-экспрессирующих опухолевых клеточных линий и солидных опухолей в GD2-положительных мышечных моделях. Таким образом, тема диссертационного исследования Сапожниковой К.А., посвященного разработке линкерных реагентов для синтеза флуоресцентных и терапевтических конъюгатов антител, безусловно является актуальной.

Автором синтезированы бифункциональные линкерные реагенты на основе тетраэтиленгликоля и пентаэритрита для сайт-специфической модификации антител (иммуноглобулина G), впервые предложено контролировать стехиометрию конъюгата с помощью введения в состав линкера флуоресцентных красителей, которые количественно детектируются по электронным спектрам поглощения. Успешно разработана комбинация периодатного окисления гликанов антител и оксимного лигирования для синтеза конъюгатов антитело-цитотоксический препарат, для которых в качестве цитотоксического агента использованы доксорубин и монометилауристин Е. Разработаны одностадийный и три двухстадийных подхода к получению таких конъюгатов. Показано, что онкомаркер PRAME может быть использован в качестве мишени для конъюгатов антитело-препарат.

Результаты работы имеют большое практическое значение, так как с помощью разработанных автором подходов возможно создание диагностических модифицированных антител, обладающих повышенной флуоресценцией и эффективных терапевтических конъюгатов антитело-препарат (в частности, к опухоль-ассоциированный антигену PRAME), что в перспективе может быть использовано в терапии онкологических заболеваний.

Выводы, представленные в данной работе, подтверждаются экспериментальными данными. В работе использовались современные инструментальные методы. Используемые методики исследования и проведенные расчеты корректны и статистически достоверны. По содержанию и оформлению автореферата замечаний нет. Автореферат полностью раскрывает содержание, структуру диссертационной работы, полно отражает проблему и суть проведенных

исследований и полученных результатов.

По объему выполненных исследований, актуальности, научной новизне и практической значимости, достоверности полученных результатов, степени обоснованности выводов, количеству публикаций диссертационная работа полностью соответствует критериям, предъявляемым к диссертациям, установленным разделом 2 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а ее автор – Сапожникова Ксения Андреевна – достоин присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – «Биоорганическая химия».

Профессор кафедры биохимии имени академика Березова Т.Т.,
Медицинский институт, Федеральное государственное
автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
доктор биологических наук, профессор (специальность
03.01.04 - биохимия) Елена Валентиновна Калинина

117198 Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.8
e-mail: kalinina_ev@rudn.ru
+7(495)7873803 доб.1987

«22» мая 2023г.

Подпись д.б.н., профессора Калининой Е.В. удостоверяю:

Ученый секретарь
Медицинский институт, Федеральное государственное
автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
д.фарм.н., доцент Т.В. Максимова

23.05.2023

