

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Морозова Антона Николаевича
на тему: **Разработка технологии перфузионного культивирования клеток *СНО* для
получения моноклональных антител к иммуноглобулину Е,**
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.01.06 - Биотехнология (в том числе бионанотехнологии).

Актуальность темы диссертационной работы Морозова А.Н. обусловлена необходимостью обеспечить внутренний рынок России эффективной и безопасной субстанцией моноклонального антитела омализумаб отечественного производства. Актуальным является и внедрение в отечественную практику современной промышленной технологии культивирования клеток млекопитающих, являющихся основным источником рекомбинантных белков терапевтического назначения.

Референтный препарат «Ксолар», производимый на основе гуманизированного моноклонального антитела омализумаб, в течение многих лет успешно применяется для лечения atopической бронхиальной астмы среднетяжёлого и тяжёлого течения. Как указывает автор, обеспеченность российских пациентов препаратом «Ксолар» крайне низкая (15-20%), а технологии получения отечественного биоаналога данного антитела отсутствуют.

В автореферате четко отражены цели и задачи исследований соискателя. Целью работы Морозова А.Н. является создание технологии непрерывного суспензионного культивирования клеток *СНО*, продуцирующих моноклональное антитело GNR044, потенциальный биоаналог омализумаба, и масштабирование этой технологии до опытно-промышленного уровня. Выбор в пользу высокопроизводительной непрерывной технологии культивирования обусловлен как высокой валовой потребностью Российской Федерации в омализумабе, так и современной тенденцией перехода к одноразовым биотехнологиям, обеспечивающим высокий уровень гибкости и безопасности производства, однако имеющим ограниченный рабочий объём.

Для достижения поставленной цели автором были поставлены и решены следующие задачи:

1. Определён целевой профиль продукта и идентифицированы критические показатели качества лекарственного средства омализумаб с использованием инструментов оценки рисков. Установлен целевой диапазон показателей качества антитела для разработки культивирования.
2. Оптимизирован состав питательной среды для повышения продуктивности культуры клеток *СНО*, экспрессирующих целевой белок.

3. Обоснован базовый процесс перфузионного культивирования клона-продуцента и проведена оценка свойств экспрессируемого белка.
4. Оптимизированы физико-химические параметры культивирования для улучшения продуктивности процесса и минимизации отличий между профилями качества экспрессируемого белка и референтного препарата.
5. Масштабирован процесс культивирования из лабораторных реакторов волнового типа в пилотные реакторы с верхнеприводной мешалкой и внешним перфузионным устройством.
6. Разработан опытно-промышленный регламент на производство фармацевтической субстанции моноклонального антитела GNR044, потенциального биоаналога омализумаба.

Научная новизна диссертационной работы подтверждается патентом № 2672318 на изобретение «Способ получения моноклональных антител терапевтического назначения с помощью непрерывного культивирования клеток СНО». Соискателем разработано новое решение поставленной задачи получения моноклонального антитела омализумаб путём использования непрерывного суспензионного культивирования клеток СНО взамен периодического культивирования, используемого производителем референтного препарата. Также научно обоснованы параметры управления скоростью потока питательной среды в зависимости от фазы клеточного роста, обеспечивающие наибольшую продуктивность культуры клеток и позволяющие получать целевое антитело с определённым профилем качества, сходным с профилем референтного препарата.

Масштабирование лабораторного процесса культивирования является одним из ключевых этапов разработки промышленной технологии. Стоит отметить, что автором впервые в России реализован масштабный переход из лабораторного биореактора волнового типа со встроенным перфузионным устройством в пилотные вертикальные биореакторы с верхнеприводной мешалкой и внешним перфузионным устройством, по итогам которого показана хорошая масштабируемость процесса культивирования от 3 л до 100 л.

Практическая значимость диссертационной работы несомненна, что в полной мере отражено в представленном автореферате. Разработанная автором технология использована при составлении опытно-промышленного регламента на производство фармацевтической субстанции моноклонального антитела GNR044. С помощью данной технологии на базе компании АО «ГЕНЕРИУМ» наработаны серии фармацевтической субстанции для проведения доклинических и клинических испытаний.

В автореферате отражен личный вклад соискателя. Автор указывает, что выполнял

работы по выбору состава питательной среды и оптимизации режима протока среды в начальной стадии процесса культивирования, обоснованию скорости отбора клеточной суспензии для стабилизации ростовых характеристик клеток продуцента и продления эффективного продукционного периода, оптимизации параметров процесса культивирования для достижения целевого профиля изоформ с различным зарядом. При непосредственном участии автора проведены установочный лабораторный процесс культивирования и масштабирование технологии до пилотного уровня, сравнение двух перфузионных систем – лабораторной и полупромышленной.

Работа выполнена на высоком профессиональном и методическом уровне. В автореферате автором дана объективная оценка теоретической и практической значимости работы. Разработанные методические подходы могут быть применены при разработке непрерывных биотехнологических процессов производства других рекомбинантных белков как медицинского, так и ветеринарного назначения.

Таким образом, диссертационная работа Морозова А.Н. на тему «Разработка технологии перфузионного культивирования клеток *СНО* для получения моноклональных антител к иммуноглобулину Е», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – «Биотехнология (в том числе бионанотехнология)», полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (ред. от 01.10.2018), а ее автор – Морозов Антон Николаевич – заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук.

Зав. лабораторией молекулярной биотехнологии

ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Д.б.н.

Москва, ул. Гамалеи, 18.

+7 (499) 193-30-01; +7 (915) 417-77-29, mmshmarov@gmail.com

Шмаров М.М.

07.02.2019 г.



Подпись Шмарова М.М. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»

Минздрава России, к.б.н.

МП

Кожевникова Л.К.