

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

комиссии диссертационного совета Д 350.002.01 при Федеральном бюджетном учреждении науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора по кандидатской диссертации Морозова Антона Николаевича на тему: «Разработка технологии перфузионного культивирования клеток *СНО* для получения моноклональных антител к иммуноглобулину Е», выполненной в отделе разработки процессов Общества с ограниченной ответственностью «Международный биотехнологический центр «Генериум», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии)

Соответствие соискателя ученой степени требованиям, необходимым для допуска к защите. Морозов А.Н. соответствует требованиям, изложенным в п. 3 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г.: имеет высшее образование, подтвержденное дипломом Государственного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет инженерной экологии» по специальности «Охрана окружающей среды и рациональное использование природных ресурсов» с квалификацией «Инженер-эколог»; подготовил диссертацию в Обществе с ограниченной ответственностью «Международный биотехнологический центр «Генериум», давшим положительное заключение по данной диссертации; сдал кандидатские экзамены, о чем предоставлена справка.

Соответствие диссертации специальности, по которой совету предоставлено право защиты. Диссертация Морозова А.Н. выполнена в отделе разработки процессов в рамках научной тематики Общества с ограниченной ответственностью «Международный биотехнологический центр «Генериум», под руководством доктора медицинских наук Хамитова Рауля Авгатовича, на современном научно-методическом уровне с использованием методов периодического и непрерывного культивирования культур клеток, хроматографических методов очистки белковых молекул, физико-химические методов анализа биопрепаратов, методов оценки рисков, а также методов статистической обработки данных. Члены комиссии считают, что диссертация Морозова А.Н. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, отрасли науки «Биологические науки», а также паспорту специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии) в областях исследований по пункту 9 – «Технология рекомбинантных ДНК, гибридная технология. Биотехнология животных клеток, иммунная биотехнология».

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных автором. Выполнение требований к публикации основных научных результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 - в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 2 работы - в других изданиях, подана 1 заявка на патент, что является вполне достаточным для проведения его защиты.

Автор самостоятельно провел информационный поиск, анализ литературных источников. Вместе с научным руководителем он сформулировал цель и задачи работы, проанализировал и обобщил полученные результаты. Автор выполнял работы по выбору состава питательной среды и оптимизации режима протока среды в начальной стадии процесса культивирования, обосновал скорость отбора клеточной суспензии для стабилизации ростовых характеристик клеток продуцента и продления эффективного продукционного периода, оптимизировал параметры процесса культивирования для достижения целевого профиля изоформ с различным зарядом. Также автор проводил установочный лабораторный процесс культивирования. Оценка критичности показателей качества целевого белка, а также обоснование и уточнение целевого профиля препарата для разработки культивирования осуществлена автором совместно с сотрудниками Отдела аналитических методов МБЦ «Генериум». Совместно с к.х.н. Фабричным И.П. проведена разработка процессов очистки целевого белка, получения фармацевтической субстанции и лекарственного препарата. Масштабирование технологии до пилотного уровня и сравнение двух перфузионных систем – лабораторной и полупромышленной – проводилось совместно с сотрудниками управления экспериментального производства под руководством к.б.н. Стратоновой Н.В. Автор непосредственно принимал участие в подготовке и написании научных публикаций по теме диссертации. Присвоения авторства чужого научного труда (плагиата), результатом которого может быть нарушение авторско-правового и патентного законодательства, в данной диссертации не обнаружено.

Диссертационная работа изложена на 162 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, собственные исследования, обсуждение результатов, выводы, практическое использование научных результатов, рекомендации по использованию научных выводов, список использованной литературы, список работ, опубликованных по теме диссертации, и приложение. Список использованной литературы включает 144 источника, в том числе 6 отечественных и 138 зарубежных авторов.

Актуальность выбранной темы определяется тем, что, несмотря на высокий уровень заболеваемости бронхиальной астмой значительную потребность в противоаллергических препаратах на основе моноклональных антител, на данный момент

в России отсутствуют технологии получения отечественного биоаналога *омализумаба*. Омализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против иммуноглобулина класса E, одобренное по показанию бронхиальная астма средне-тяжёлого и тяжёлого течения. Обеспеченность препаратом омализумаба в России, по разным оценкам, составляет не более 10-15%. В рамках стратегии развития фармацевтической промышленности на период до 2020 года Правительством России поставлена задача снижения импортозависимости российского рынка лекарств и локализации производства препаратов из Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Высокая потребность в препарате омализумаба может быть обеспечена только высокопроизводительной технологией производства. Основным способом интенсификации производства терапевтических рекомбинантных белков, в том числе моноклональных антител, является использование непрерывных технологий культивирования клеток-продуцентов.

Цель работы – создание технологии непрерывного суспензионного культивирования клеток *CHO*, продуцирующих моноклональное гуманизированное антитело *GNR044*, потенциальный биоаналог *омализумаба*, и масштабирование этой технологии до опытно-промышленного уровня.

Научная новизна полученных результатов заключается в том, что разработано новое решение поставленной задачи получения моноклонального антитела омализумаб путём использования непрерывного суспензионного культивирования клеток CHO с внешним перфузионным устройством взамен периодического культивирования, используемого производителем референтного препарата.

Научно обоснованы параметры управления скоростью протока питательной среды в зависимости от фазы клеточного роста, обеспечивающие наибольшую продуктивность культуры клеток, а также позволяющие получать целевое антитело с определённым содержанием кислых изоформ, соответствующим профилю референтного препарата.

Реализован масштабный переход из лабораторного биореактора волнового типа со встроенным перфузионным устройством в пилотные вертикальные биореакторы с верхнеприводной мешалкой и внешним перфузионным устройством. По результатам данного перехода показана хорошая масштабируемость процесса культивирования от 3 л до 100 л.

Новизна разработанной технологии подтверждена патентом РФ №2017132524 на изобретение «Способ получения моноклональных антител терапевтического назначения с помощью непрерывного культивирования клеток CHO».

На основании анализа поступившей работы комиссия пришла к заключению о возможности защиты кандидатской диссертации Морозова Антона Николаевича по теме «Разработка технологии перфузионного культивирования клеток *CHO* для получения моноклональных антител к иммуноглобулину Е» в диссертационном совете Д 350.002.01 при ФБУН ГНЦ ПМБ.

Члены комиссии:

докторбиол. наук Фирстова Виктория Валерьевна(председатель)_____

(подпись)

доктор биол. наук, профессорШемякин Игорь Георгиевич _____

(подпись)

канд. биол. наукБикетов Сергей Федорович _____

(подпись)

Председатель диссертационного совета

Д 350.002.01, академик РАН, д-р мед. наук, проф.

Дятлов И.А.

Ученый секретарь диссертационного

совета Д 350.002.01, канд. биол. наук

Фурсова Н.К.