

ОТЗЫВ

На автореферат диссертационной работы Белогурова А.А.

«Биохимические основы аутоиммунной нейродегенерации», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.10 – Биоорганическая химия.

Диссертационная работа Белогурова А.А. связана с изучением молекулярных основ аутоиммунной нейродегенерации. Известно, что аутоиммунные заболевания являются в настоящее время такой же серьезной проблемой, как и злокачественная трансформация. Современная терапия нейродегенеративных заболеваний не позволяет добиться полного выздоровления пациента и очевидно, что для получения лекарств направленного действия необходимо понимание механизмов, лежащих в основе иммунного ответа на собственные антигены. Поэтому работа Белогурова А.А. актуальна без всякого сомнения.

Диссертант четко и грамотно обозначает цель работы. Белогуров А.А. не ограничивается изучением механизмов аутоиммунных процессов при нейродегенерации, но также ставит своей задачей разработку подходов к терапии этого заболевания. Квалифицированное использование диссертантом современных методических подходов позволило ему решить поставленную задачу и внести существенный вклад в понимание развития аутоиммунной нейродегенерации.

Наибольший интерес вызывает демонстрация протеолиза основного белка миелина (MBP) 26 S протеасомой в отсутствие убиквитина. Диссертантом установлен механизм убиквитин-независимого протеолиза: выявлены и охарактеризованы структурные элементы, подвергающиеся гидролизу, установлено, что положительно заряженные пептидные фрагменты MBP взаимодействуют с отрицательно заряженными мотивами субъединицы протеасомы с последующей транслокацией в протеолитическую камеру протеасомы.

Диссертантом установлена непосредственная связь между гидролизом MBP иммунопротеасомой в отсутствие убиквитина и развитием нейродегенеративных заболеваний. Предложена гипотетическая схема развития экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита. Автор продемонстрировал, что специфический ингибитор субъединицы иммунопротеасомы подавлял развитие болезни у экспериментальных животных. Следовательно, специфические ингибиторы иммунопротеасомы можно рассматривать как потенциальное лекарство при рассеянном склерозе.

Расширение репертуара исследуемых аутоантител с использованием фаг-дисплей библиотеки позволило выявить гомологию между антителами, связывающими MBP и антителами против вирусного белка вируса Эпштейн-Барр.

Интересен предложенный Белогуровым А.А. способ подавления аутореактивных В-клеток. Были созданы иммунотоксины, содержащие с одной стороны константный фрагмент антитела, слитного с иммунодетерминантным пептидом MBP, с другой стороны – фрагменты субъединиц дифтерийного токсина. Такие иммунотоксины могли избирательно связываться с аутореактивными В-клетками и уничтожали эти клетки. Дальнейшее развитие этого направления продемонстрировало, что введение антигенных детерминант MBP в составе липосом приводит к ингибированию продукции анти MBP антител и подавлению развития экспериментального

аутоиммунного энцефаломиелита у крыс. На основе этих разработок создан лекарственный препарат Хетус, успешно прошедший I и II стадии клинических испытаний.

Судя по автореферату, диссертация является законченным квалификационным научно-исследовательским трудом, выполненным автором на высоком уровне. Полученные результаты наглядно демонстрируют, как понимание механизмов развития заболевания подводит к грамотному поиску путей терапии этого заболевания. Таким образом, диссертационная работа Белогурова А.А. соответствует всем критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. N 842), а сам автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 02.00.10 – Биоорганическая химия.

Руководитель лаборатории молекулярной
иммуногенетики рака Федерального
государственного бюджетного учреждения
науки Института биологии гена Российской
академии наук (ИБГ РАН), д.б.н., профессор

119 334, г.Москва, ул. Вавилова, д.34/5

тел. 7(499) 135 97 63

E-mail: sashchenko@genebiology.ru

