

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

Алрхмуна Салеха «Клонирование TCR и получение HER2/неу-специфичных TCR-T-клеток с доклинической оценкой их активности», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – Молекулярная биология.

Диссертационная работа Алрхмуна Салеха посвящена актуальной проблеме современной молекулярной онкологии и иммунотерапии – разработке эффективной технологии TCR-T терапии, базирующейся на генетической модификации Т-лимфоцитов для таргетного распознавания опухоль-ассоциированного антигена HER2/неу.

Работа охватывает широкий спектр современных молекулярно-биологических методов включая проточную цитометрию, иммуномагнитную сортировку, секвенирование мРНК единичных клеток (scRNA-seq) и мультиплексный анализ цитокинов. Также в работе были проведены эксперименты на ксеногенных моделях *in vivo*. Это свидетельствует о высоком уровне методологической подготовки автора. Следует также отметить биоинформатическую часть работы. Автором не только использованы современные технологии, но и создан собственный программный продукт TCRscape для интеграции данных V(D)J-репертуара с транскриптомным профилем на уровне единичных клеток, что само по себе является вкладом в развитие биоинформатики иммунологических исследований.

В ходе выполнения исследования соискателем был последовательно решен комплекс взаимосвязанных задач. Логика работы охватывает этапы от направленной генерации антиген-специфических Т-лимфоцитов с помощью дендритных клеток, презентирующих пептид KIFGSLAFL, до детекции антиген-специфических клонотипов TCR методом секвенирования мРНК единичных клеток. Автором успешно осуществлено конструирование лентивирусного вектора третьего поколения, получение трансдуцированных TCR-T-клеток и последующая всесторонняя оценка функциональной активности полученных TCR-T-клеток *in vitro* и противоопухолевой эффективности *in vivo* на модели ксеногенной опухоли HER2/неу-позитивной линии SK-MEL-37, что в совокупности составило полный цикл доклинического исследования.

Важно отметить, что выбранный TCR имеет естественное происхождение и получен путём активации Т-клеток без искусственных модификаций, что составляет важный элемент научной новизны. Такой подход снижает риск тяжёлых побочных эффектов, характерных для высокоинженерированных TCR- и CAR-T-терапий.

Полученные данные могут быть использованы для создания терапевтических препаратов против HER2/неу-положительных опухолей, особенно в случаях, резистентных к существующей терапии. Кроме того, предложенный протокол обладает платформенным характером и может быть адаптирован для других опухолевых специфических антигенов, что расширяет его применимость. Важным подтверждением инновационной ценности работы является полученный патент на разработанный T-клеточный рецептор.

Автореферат написан научным, грамматически корректным языком, содержит все необходимые разделы, включая развернутое описание результатов и их обсуждения. Сформулированные выводы подтверждают достижение поставленных в работе цели и задач.

Представленная диссертация является законченной научно-квалификационной работой и по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата биологических наук. Диссертационная работа Алрхмуна Салеха соответствует требованиям пп. 2.1 – 2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Таким образом, автор работы, Алрхмун Салех, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – Молекулярная биология.

Даю согласие на обработку персональных данных.

Боженко Владимир Константинович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, Руководитель научно-исследовательского отдела молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей Федерального государственного бюджетного учреждения "Российский научный центр рентгенорадиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России.

Тел.: +7 (903) 799-64-84

e-mail: vbojenko@mail.ru

«08» сентября 2025 г.

Боженко В.К.

Подпись Боженко В.К. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России, д.м.н., профессор

«08» сентября 2025 г.



Чаллагова З.С.