

## Отзыв

на автореферат диссертации

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

Несмотря на успехи таргетной терапии и применения таргетных препаратов на основе моноклональных антител (таких как Трастузумаб) при HER2-позитивном раке молочной железы, высокая частота первичной и приобретенной резистентности, а также метастазирование диктуют необходимость поиска альтернативных терапевтических подходов. Применение биомедицинских клеточных продуктов на основе лимфоцитов с модифицированных T-клеточным рецептором является революционным направлением, позволяющим нацеливать иммунные клетки больного на антигены опухоли с большой точностью и эффективностью. Однако разработка и получение такого биомедицинского клеточного продукта является сложной задачей, требующей навыков работы в области биотехнологии, биоинформатики, молекулярной и клеточной биологии.

Диссертационная работа Алрхмуна Салеха выполнена на высоком методическом уровне и отвечает современным мировым трендам в области клеточной инженерии и персонализированной медицины. Несомненной заслугой соискателя является разработка комплексного мультиомиксного пайплайна для идентификации и генерации высокоаффинных TCR-T-клеток. Научная новизна работы подтверждается тем, что впервые применен комбинированный подход к отбору TCR-клонотипов, включающий секвенирование единичных клеток на платформе BD Rhapsody и использование нейросетевой модели ERGO-II для предсказания аффинности связывания TCR с комплексом пептид-HLA. Кроме того, разработан и запатентован оригинальный протокол индукции антиген-специфических T-лимфоцитов *in vitro*, обеспечивающий беспрецедентное обогащение целевой популяции более чем в 200 раз за счет комбинации дендритно-клеточной презентации и тетрамерной сортировки. Впервые также описана дифференцировка сконструированных HER2-специфичных TCR-T-клеток в уникальную популяцию дважды положительных CD4+CD8+ T-лимфоцитов с усиленным цитотоксическим транскриптомным профилем, что коррелирует с их высокой противоопухолевой активностью. Методологическая база исследования отличается

строгостью и использованием передовых технологий. Соискателем грамотно решена задача оптимизации лентивирусной трансдукции, в частности, подбор множественности инфекции, что позволило достичь оптимального баланса между эффективностью трансдукции на уровне 30% и сохранением жизнеспособности клеток. Результаты доклинических исследований *in vivo* на модели ксенотрансплантатов у мышей выглядят достаточно убедительно: снижение объема опухоли на 86% и полная регрессия у 37,5% животных являются достоверным результатом для доклинических моделей солидных опухолей. Статистическая обработка данных проведена корректно, а объемы выборок достаточны для достоверных выводов.

Работа обладает высоким трансляционным потенциалом. Разработанный протокол представляет собой не разовое решение, а платформенную технологию, которая может быть успешно адаптирована для работы с другими опухоль-ассоциированными антигенами.

Выполненная работа сопровождается публикациями автора по теме диссертации, которые представлены в международных рецензируемых журналах, в том числе журналах первого квартиля. Автореферат соответствует установленным требованиям к структуре и содержанию. Представленные выводы логически вытекают из полученных результатов и в целом подтверждают достижение поставленных в работе целей. Хотелось бы обратить внимание на ряд вопросов относительно проведенной работы:

- Во-первых, в тексте автореферата указано, что TCR-T-клетки дифференцируются в CD4+CD8+ популяцию, в связи с чем возникает вопрос о судьбе этих клеток при длительной персистенции *in vivo* и о том, не несет ли такая двойная специфичность рисков развития аутоиммунных реакций, учитывая, что HER2/neu в низких дозах экспрессируется в нормальных эпителиальных тканях.
- Во-вторых, поскольку модель *in vivo* использовала мышей SCID с дефицитом адаптивного иммунитета, интересно узнать, планируется ли в дальнейших исследованиях оценка эффективности и безопасности TCR-T-клеток в условиях иммунокомпетентного микроокружения или на гуманизированных мышинных моделях, чтобы исключить влияние остаточных факторов врожденного иммунитета.

Тем не менее появление вышеперечисленных вопросов не снижает научной ценности полученных результатов.

Представленная работа является законченной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям, установленным в 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.

Старший научный сотрудник лаборатории биологии  
опухолевой прогрессии научно-исследовательского  
института онкологии Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
"Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук"  
к.м.н.

Марина Ринатовна Патышева

  
« 18 » июля 2026 г.

Автор отзыва дает согласие на включение персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

Подпись к.м.н. Патышевой М.Р. заверяю:  
Ученый секретарь  
Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
"Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук"  
к.б.н.



Ирина Юрьевна Хитринская

« 18 » 06 2026 г.

Федеральное государственное  
бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук"  
Адрес: 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10.  
Сайт: <https://onco.tnimc.ru/>  
Телефон: +7 (3822) 51-22-28  
Факс: +7 (3822) 28-26-76  
e-mail: [www.tnimc.ru](http://www.tnimc.ru)