

**Отзыв на автореферат диссертационной работы Алрхмуна Салеха
«Клонирование TCR и получение HER2/neu-специфичных TCR-T-клеток с
доклинической оценкой их активности»
представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических
наук по специальности 1.5.3 – Молекулярная биология.**

Актуальность работы обусловлена необходимостью поиска новых эффективных подходов к адоптивной иммунотерапии солидных новообразований. Несмотря на то, что использование химерных антигенных рецепторов (CAR) совершила революцию в лечении гемобластозов, их эффективность в отношении солидных опухолей остается ограниченной. В качестве альтернативного и более физиологичного инструмента сегодня рассматривается технология TCR-T-терапии. В отличие от CAR, модифицированные T-клеточные рецепторы способны распознавать внутриклеточные опухолевые антигены в комплексе с молекулами HLA, что существенно расширяет спектр терапевтических мишеней. Диссертационное исследование Алрхмуна Салеха вносит существенный вклад в решение этой фундаментальной проблемы: предложенный автором сквозной протокол получения HER2/neu-специфичных TCR-T-клеток предлагает эффективную и научно обоснованную стратегию таргетного воздействия на опухоль.

Научная новизна исследования тесно связана с методологией получения специфического T-клеточного рецептора. Автор обоснованно отказался от искусственного повышения аффинности TCR методами инженерии *in vitro*, сделав ставку на селекцию нативного, естественно активированного клонотипа. Такой подход обладает фундаментальным преимуществом: он минимизирует риски перекрестной реактивности и цитотоксического повреждения здоровых тканей (off-target эффектов), сохраняя при этом высокую физиологическую активность лимфоцитов. Направленная стимуляция наивных лимфоцитов дендритными клетками, презентирующими пептид KIFGSLAFL, позволила автору успешно идентифицировать терапевтически перспективный T-клеточный рецептор, последовательность которого легла в основу зарегистрированного патента РФ.

Методологический уровень работы заслуживает самой высокой оценки. Диссертантом реализован комплексный подход, объединяющий классические методы клеточной иммунологии (мультиплексный анализ цитокинов, проточная цитометрия) и передовые технологии высокопроизводительного анализа. Особого внимания заслуживает детальный анализ эффекторного потенциала полученных TCR-T-клеток. Автор не просто констатирует факт лизиса опухолевых мишеней, а подробно исследует кинетику дегрануляции T-лимфоцитов и профиль секретируемых ими цитокинов. Эксперименты на ксеногенных моделях *in vivo* убедительно доказывают, что сконструированные TCR-T-лимфоциты обладают выраженной противоопухолевой активностью, обеспечивая эффективную супрессию роста HER2/neu-позитивной ксеногенной опухоли в условиях живого организма, что позволило автору не просто констатировать цитолитический

потенциал полученных TCR-T-клеток *in vitro*, но и доказать их противоопухолевую эффективность *in vivo*.

Практическая значимость работы заключается в создании универсальной платформы для разработки клеточных продуктов. Описанный алгоритм — от направленной антиген-специфической активации лимфоцитов до оценки терапевтического эффекта на ксеногенных моделях— может быть масштабирован для поиска TCR к другим онкомаркерам.

Судя по автореферату, материал изложен последовательно, иллюстрирован информативными графиками, а выводы полностью коррелируют с поставленными задачами.

Представленная работа является законченным, самостоятельным и высококачественным научно-квалификационным трудом. По объему выполненных исследований, новизне подходов и достоверности выводов диссертация полностью удовлетворяет критериям пп. 2.1 – 2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Её автор, Алрхмун Салех, безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – Молекулярная биология.

На обработку персональных данных даю согласие.

Якушенко Елена Владимировна, Доктор медицинских наук, Ведущий научный сотрудник группы геропротективных технологий Института биологии старения и медицины здорового долголетия с клиникой превентивной медицины ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Адрес: 119435, г. Москва, ГСП-1, ул. Абрикосовский пер. д2.

Тел.: +7(916) 282-31-25

e-mail: iakushenko.ev@med.ru

«1» июня 2026 г.

Якушенко Е.В.

Подпись Якушенко Е.В. заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», д.м.н., доцент

« 1 » июня 2026 г.



Михайлова А.А.