

ОТЗЫВ

на автореферат кандидатской диссертации Т.Н. Беловежец «Оценка эффективности CAR T- и CAR NK-клеток в доклинических моделях В-клеточных онкогематологических заболеваний человека»

Автореферат Татьяны Николаевны Беловежец производит благоприятное впечатление, выполненная работа представляется завершённым, актуальным и методологически выверенным исследованием в области молекулярной биологии и клеточной иммунотерапии.

Тема работы отличается высокой актуальностью, обусловленной совершенствованию CAR-T- и CAR-NK-клеточных продуктов для терапии В-клеточных онкогематологических заболеваний на фоне ограничений стандартной химиотерапии и уже внедрённых в клиническую практику CAR T-препаратов. Автор демонстрирует хорошее знание современного состояния проблемы, включая клинические ограничения существующих CAR T-технологий, спектр мишеней (CD19, CD20, CD22) и тренд на развитие аллогенных NK-платформ.

Цель и задачи исследования сформулированы чётко, логично и находятся в прямой связи с обозначенной проблемой, предусматривая как создание новых конструкций CAR, так и поиск оптимальных клеточных носителей и систем визуализации для доклинических моделей.

Научная новизна и практическая значимость проведенного исследования не вызывает сомнений. Впервые проведено детальное функциональное сравнение трёх CD20-специфичных антигенраспознающих доменов (scFv 1F5, Leu16 и 2F2) с коммерческим CD19-CAR (FMC63/Kymriah) в качестве референса. Показано, что полученные CD19- и CD20-специфичные CAR T-клетки обеспечивают более высокую цитотоксичность *in vitro* и эффективность *in vivo*.

Разработана высокочувствительная биолюминесцентная платформа визуализации опухолевой нагрузки на основе пары NanoLuc/h-целентеразин и клеточной линии Nalm6-Nluc-copGFP, позволяющая количественно оценивать биораспределение опухолевых клеток *in vivo* и превосходящая существующие подходы с традиционными системами Fluc/Rluc.

Показана принципиальная возможность активационно-индуцируемой экспрессии трансгенов в первичных T-клетках с использованием промотора *CD69* в сочетании с энхансерами CNS1 и CNS2, что создаёт основу для конструирования «усиленных» CAR-продуктов четвёртого поколения.

Хочется отметить два наиболее значимых, с моей точки зрения достижения диссертации: 1) разработку собственной однодоменной платформы на базе scFV для

