

Отзыв научного руководителя
на соискателя ученой степени кандидата биологических наук Беловежец Татьяны
Николаевны

Беловежец Татьяна Николаевна приступила к работе в лаборатории иммуногенетики в Институте молекулярной и клеточной биологии СО РАН (ИМКБ СО РАН) с 2015 года во время обучения на 3 курсе ФЕН НГУ. Окончив в 2019 году магистратуру по направлению Биология, обучалась в аспирантуре ИХБФМ СО РАН с 2019 по 2023 год, продолжая работу, посвящённую иммунотерапии онкологических заболеваний. Полученные за время работы результаты легли в основу диссертационной работы «Оценка эффективности CAR T- и CAR NK-клеток в доклинических моделях В-клеточных онкогематологических заболеваний человека».


В ходе работы были созданы новые химерные антигенные рецепторы (CAR), специфичные к В-клеточному антигену CD20. В работе впервые проведено детальное функциональное и фенотипическое сравнение трех CD20-специфичных антигенраспознающих доменов CAR в идентичном контексте. Кроме того, на их основе были впервые созданы биспецифичные варианты CAR различной структуры, получены CAR T-клетки из крови здоровых доноров и проведена всесторонняя характеристика в разнообразных тестах *in vitro* и *in vivo* в сравнении с референсными CD19-специфичными CAR T-клетками. Таким образом, созданы предпосылки для дальнейшей модификации структуры полученных CD20-специфических CAR на основе человеческого антитела 2F2 и их тестирования в клинических испытаниях у больных с CD20-позитивными неоплазиями. Для возможности оценки динамики опухолевой нагрузки на *in vivo* модели была выбрана фермент-субстратная пара Nluc/h-целентеразин, которая является доступной и удобной в использовании системой. Также исследована возможность использования серии промоторов в контексте T-клеток и двух CAR NK-клеточных линий человека для создания клеточных продуктов с активационно-индуцируемой экспрессией целевых трансгенов, а созданный вариант на основе промоторной области гена *CD69* позволяет добиться индуцируемой экспрессии целевого гена в контексте первичных T-клеток. В заключение, проведено сравнение трех NK-клеточных линий человека, NK-92, KHYG-1, YT-1, - в качестве носителей CAR на модели лимфомы Беркитта, ксенотрансплантированной мышам линии *NOD/scid*. Впервые показано, что CAR-NK клетки на основе линии KHYG-1 достоверно увеличивают продолжительность жизни мышей с

ксенотрансплантированными опухолями. Также, исходя из полученных результатов, можно утверждать, что CAR NK-клеточные платформы, основанные на первичных NK-клетках и иммортализованных клеточных линиях, обладают потенциалом в качестве универсальной терапии онкологических заболеваний человека. Полученные результаты имеют как фундаментальное, так и прикладное значение в области клеточной терапии В-клеточных новообразований человека.

Татьяна Николаевна проявила себя как ответственный работник и квалифицированный специалист. Ей был освоен широкий спектр методик: молекулярное клонирование, работа с эукариотическими клеточными линиями и первичными клетками, проведение клеточных тестов *in vitro*, проточная цитофлуориметрия, работа с лабораторными животными. Татьяна Николаевна продемонстрировала способность к самостоятельному планированию научных экспериментов и корректному анализу, а также интерпретации полученных результатов. Полученные данные были опубликованы в рецензируемых журналах, а также многократно представлены на научных конференциях. Все вышесказанное характеризует Беловежец Татьяну Николаевну как перспективного специалиста, который имеет все необходимые качества для успешного продолжения исследовательской деятельности.

С моей точки зрения, данная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор, Беловежец Татьяна Николаевна заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология.

Научный руководитель:

 к. б. н. А. А. Горчаков