

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Алсаллум Алаа «Фенотипические и функциональные характеристики Т-лимфоцитов с генетически-модифицированным Т-клеточным рецептором, специфичным к антигену NY-ESO-1», представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология

Иммунотерапия солидных опухолей остается одной из наиболее сложных задач современной онкоиммунологии, поскольку внутриклеточные опухолевые антигены недоступны для антителозависимых стратегий лечения. В этой связи развитие TCR-терапии, способной распознавать опухолевые пептиды, представленные в комплексе с молекулами HLA I класса, приобретает особую актуальность. Исследование, проведенное соискателем, посвящено свойствам TCR-модифицированных Т-лимфоцитов против высокоиммуногенного антигена NY-ESO-1<sub>157-165</sub>/HLA-A\*02:01.

В работе были получены клетки с использованием разработанной TCR-конструкции с повышенной аффинностью к опухолевому антигену NY-ESO-1. Подробно представлены результаты фенотипического и функционального анализа модифицированных клеток, включающие оценку экспрессии маркеров активации и цитотоксичности, транскриптомных программ, а также определение продукции цитотоксических эффекторных молекул. Показана выраженная антиген-специфическая цитотоксическая активность TCR-Т-лимфоцитов в отношении NY-ESO-1<sup>+</sup> клеток-мишеней *in vitro*. Одним из основных достижений работы является демонстрация выраженного терапевтического эффекта NY-ESO-1-TCR-модифицированных Т-лимфоцитов в модели ксенотрансплантата меланомы SK-MEL-37, что подтверждает эффективность использованной TCR-конструкции и определяет перспективы её дальнейшего изучения и клинической разработки. Дополнительное значение имеет одноклеточный транскриптомный анализ методом scRNA-seq, позволивший идентифицировать субпопуляции CD8<sup>+</sup> клеток с экспрессией NK-ассоциированных генов и ингибиторных рецепторов (*KLRC1*, *KLRG1*, *CD300A*, *LAG3*), что открывает направления для последующей оптимизации терапии по комбинированию TCR-терапии с регуляторами иммунных контрольных точек.

Положения, выносимые на защиту, логично вытекают из полученных результатов. Научные положения и выводы, описанные в автореферате, полностью соответствуют поставленным задачам и подтверждаются результатами исследования. Работа выполнена на высоком техническом уровне с использованием широкого спектра современных методов исследования. Статистическая обработка данных описана корректно. Полученные данные вносят существенный вклад в понимание биологии генетически модифицированных TCR-Т клеток, их функциональной пластичности и механизмов взаимодействия с опухолью.

Материалы были доложены на российских и международных конференциях. Количество и качество публикаций в рецензируемых журналах, индексируемых в международных базах данных, полностью соответствуют требованиям ВАК. Структура и оформление автореферата соответствуют установленным требованиям. Текст написан четким, научным языком. Объем и содержание автореферата адекватно отражают содержание диссертационной работы.

На основании изучения автореферата можно сделать вывод, что диссертация Алсаллум Алаа «Фенотипические и функциональные характеристики Т-лимфоцитов с генетически-модифицированным Т-клеточным рецептором, специфичным к антигену NY-ESO-1», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, результаты которого имеют теоретическое и практическое

значение. По актуальности, новизне и значимости работа соответствует требованиям «Положения о присуждении учёных степеней» (постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года в действующей редакции №1382 от 16 октября 2024 года), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

На обработку персональных данных согласен.

научный сотрудник сектора молекулярной нейробиологии стресса  
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр  
Институт Цитологии и Генетики СО РАН»,  
научный сотрудник,  
кандидат медицинских наук  
по специальности 14.03.09 –  
Клиническая иммунология, аллергология

Хантакова Юлия Николаевна

« 02 » декабря 2025

Подпись к.м.н. Хантаковой Ю.Н. заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБНУ ФИЦ «Институт цитологии и генетики»  
Сибирского отделения РАН



Орлова Г.В.

Адрес места работы:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)  
630090, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д.10  
Телефон: +7(383) 363-49-80, Факс: +7(383) 333-12-78  
e-mail: khantakovain@bionet.nsc.ru