

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

Диссертация Алсаллум Алаа посвящена комплексному исследованию TCR-модифицированных Т-лимфоцитов, распознающих пептид NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ в комплексе с HLA-A*02:01. В работе проведена фенотипическая и транскриптомная характеристика модифицированных Т-клеток, исследована их цитотоксичность в отношении NY-ESO-1⁺ опухолевых клеток, выполнена оценка противоопухолевого действия в модели ксенотрансплантата меланомы человека, а также проведён транскриптомный анализ с использованием метода одноклеточного секвенирования РНК.

Тема диссертационного исследования, несомненно, актуальна, поскольку необходимость разработки эффективных подходов к терапии солидных опухолей, для которых внутриклеточные антигены являются значимой, но труднодоступной терапевтической мишенью. Использование TCR-модифицированных Т-лимфоцитов позволяет адресно распознавать такие антигены в составе комплекса HLA класса I. Среди раково-тестикулярных антигенов NY-ESO-1 занимает особое место благодаря высокой иммуногенности и ограниченной экспрессии в нормальных тканях.

Автореферат содержит убедительные экспериментальные данные о функциональной активности модифицированных клеток: NY-ESO-1-TCR-Т-лимфоциты проявляют антиген-специфическую цитотоксичность в отношении NY-ESO-1⁺ клеток-мишеней *in vitro*, что характеризуется экспрессией маркеров дегрануляции (CD107a) и FasL, повышенной продукцией цитотоксических эффекторов и провоспалительных цитокинов, а также активацией IFN- γ -зависимых путей, выявленной мультиплексным анализом (NanoString). Полученные результаты подтверждают вовлечение ключевых механизмов Т-клеточной цитотоксичности: перфорин-гранзимового, Fas/FasL-опосредованного и цитокин-зависимого.

В доклинической модели ксенотрансплантата меланомы человека SK-MEL-37 установлена регрессия опухоли после введения NY-ESO-1-специфичных Т-клеток, что подтверждает высокую противоопухолевую активность клеток *in vivo*.

Особый интерес представляют данные одноклеточного транскриптомного анализа TCR-модифицированных Т-лимфоцитов, выделенных из периферической крови животных после инфузии: выявлены функционально значимые субпопуляции CD8⁺ клеток с повышенной экспрессией генов активации цитотоксических программ, а также генов, характерных для NK-ассоциированных рецепторов, что углубляет понимание механизмов противоопухолевой активности TCR-модифицированных Т-клеток.

При выполнении работы автор использовал современные технологии молекулярной и клеточной иммунологии, что позволяет решить поставленные задачи. Выводы основаны на достаточном количестве экспериментального материала, достоверность полученных результатов не вызывает сомнения.

Критических замечаний, касающихся содержания и оформления работы, нет.

Результаты исследования опубликованы в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых WoS/Scopus. Результаты исследования также были представлены на российских и международных научно-практических конференциях.

Ознакомившись с авторефератом, считаю, что диссертационная работа 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 завершённым 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.

Заведующий сектором генетической коллекций нейропатологий
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр
Институт цитологии и генетики Сибирского
отделения Российской академии наук»,
доктор биологических наук



Куликов Александр Викторович
«5» 12 2025

Подпись д.б.н. Куликов А.В. заверяю:

Ученый секретарь

ФГБНУ ФИЦ «Институт цитологии и генетики»

Сибирского отделения РАН, к.б.н.



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)

Адрес: 630090, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д.10

Телефон: +7(383) 363-49-80, Факс: +7(383) 333-12-78

e-mail: icg-adm@bionet.nsc.ru

Сайт: <https://www.icgbio.ru/>