

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.184.01  
(Д 001.001.ХХ) НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И  
КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

Аттестационное дело №

Решение диссертационного совета от 22 января 2026 года № 36

О присуждении Алсаллум Алаа, гражданке РФ, учёной степени кандидата  
биологических наук.

Диссертация «Фенотипические и функциональные характеристики Т-лимфоцитов с генетически-модифицированным Т-клеточным рецептором, специфичным к антигену NY-ESO-1 » по специальности 3.2.7. Иммунология принята к защите 23 октября 2025 года, протокол № 34, диссертационным советом 24.1.184.01 (Д 001.001.ХХ), на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ), почтовый индекс 630099, адрес организации: г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, дом 14, действующего на основании приказа Минобрнауки РФ №209/нк от 14.02.2023 года.

Соискатель Алсаллум Алаа, 1996 года рождения, в 2018 году окончила Дамасский университет Министерства высшего образования и научных исследований Сирийской Арабской Республики по специальности «Биомедицинские науки». В 2019–2021 гг. обучалась в магистратуре Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

по программе «Биология». В период 2021–2025 гг. прошла обучение в очной аспирантуре Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» по направлению подготовки 06.06.01 «Биологические науки». Во время прохождения обучения в аспирантуре сданы экзамены кандидатского минимума по специальности 3.2.7. Иммунология. С 2021 по 2024 годы работала лаборантом-исследователем в лаборатории молекулярной иммунологии НИИФКИ. С 2024 года по настоящее время – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии НИИФКИ.

Диссертационная работа выполнена в лаборатории молекулярной иммунологии НИИФКИ.

**Научный руководитель:**

**Сенников Сергей Витальевич**, доктор медицинских наук, профессор, работает в должности заведующего лабораторией молекулярной иммунологии НИИФКИ.

**Официальные оппоненты:**

**Коваль Ольга Александровна**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск.

**Булатов Эмиль Рафаэлевич**, PhD (биологические науки), ведущий научный сотрудник НИЛ "Биомедицинские технологии" Института фундаментальной медицины и биологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской Академии наук, г. Томск.

в своем положительном отзыве, составленном и подписанном 23.12.2025 (протокол № 11), указывает, что диссертация Алсаллум Алаа является научно-квалификационной работой, в которой решены актуальные задачи, имеющие существенное значение для иммунологии: изучены фенотипические, функциональные и транскриптомные характеристики Т-лимфоцитов с генетически модифицированным Т-клеточным рецептором, специфичным к опухолевому антигену NY-ESO-1<sub>157-165</sub>/HLA-A\*02:01; оценена их противоопухолевая активность *in vitro* и *in vivo* в модели ксенотрансплантата меланомы; выявлены ключевые субпопуляции антиген-специфических эффекторных Т-лимфоцитов, участвующие в формировании противоопухолевого иммунного ответа.

В работе впервые проведена комплексная характеристика TCR-модифицированных Т-лимфоцитов, специфичных к комплексу NY-ESO-1<sub>157-165</sub>/HLA-A\*02:01, с использованием оптимизированной конструкции TCR с усиленной аффинностью, включающей аминокислотные замены в CDR2-домене β-цепи. Показано, что полученные клетки сочетают фенотип наивных и терминально дифференцированных эффекторных Т-лимфоцитов памяти и проявляют выраженную антиген-специфическую цитотоксичность в отношении NY-ESO-1-положительных опухолевых клеток. В исследовании определены молекулярные маркеры цитотоксической активности NY-ESO-1-специфичных TCR-Т-лимфоцитов, включая повышенную экспрессию CD107a и FasL на CD8<sup>+</sup> Т-клетках, а также секрецию гранзимов, перфорина, цитокинов IFN-γ, TNF-α, IL-6, IL-17 и растворимого Fas-лиганда (sFasL). Впервые установлено, что взаимодействие TCR-модифицированных Т-лимфоцитов с опухолевыми клетками индуцирует перестройку транскриптома в сторону эффекторного фенотипа, сопровождающуюся активацией IFN-γ-зависимого сигнального пути и снижением экспрессии генов, ассоциированных с регуляторными Т-клетками. Продемонстрировано, что в экспериментальной модели ксенотрансплантата меланомы SK-MEL-37 введение TCR-модифицированных Т-лимфоцитов приводит к значительной

регрессии опухоли. С использованием одноклеточного секвенирования РНК впервые охарактеризовано функциональное состояние NY-ESO-1-TCR-модифицированных Т-лимфоцитов *in vivo*, выявлена субпопуляция CD8<sup>+</sup> терминально дифференцированных эффекторных Т-лимфоцитов памяти, экспрессирующих гены, характерные для НК-клеток (*KLRK1*, *FCGR3A*, *NKG7*), что свидетельствует о вовлечении комбинированных TCR-зависимых и TCR-независимых механизмов цитотоксичности. Впервые показана экспрессия генов ингибиторных рецепторов *KLRC1*, *KLRG1*, *CD300A* и *LAG3*, что указывает на возможность повышения эффективности TCR-терапии за счёт целенаправленной модуляции активности данных рецепторов. Полученные результаты подтверждают значительный терапевтический потенциал используемой TCR-конструкции и служат основой для разработки адаптивной Т-клеточной терапии NY-ESO-1<sup>+</sup> опухолей.

В заключении отмечено, что диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года в действующей редакции постановления Правительства РФ от 16 октября 2024 года №1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология».

Основные положения работы доложены и обсуждены на международных и российских научных форумах и представлены в 4 печатных статьях, в журналах, рекомендованных ВАК РФ:

1. Alsalloum A., Shevchenko J.A., Sennikov S. NY-ESO-1 antigen: A promising frontier in cancer immunotherapy // Clin. Transl. Med. — 2024. — Vol. 14. — № 9. — P. e70020. DOI: 10.1002/ctm2.70020
2. Alsalloum A., Alrhoun S., Perik-Zavosdkaia O., Fisher M., Volynets M., Lopatnikova J., Perik-Zavodskii R., Shevchenko J., Philippova J., Solovieva O, Zavjalov E., Kurilin V., Shiku H., Silkov A., Sennikov S.

Decoding NY-ESO-1 TCR T cells: transcriptomic insights reveal dual mechanisms of tumor targeting in a melanoma murine xenograft model // *Front Immunol.* — 2024. — Vol. 15. — P. 1507218. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1507218

3. Alsalloum A, Alrhoun S, Shevchenko J, Fisher M, Philippova J, Perik-Zavodskii R, Perik-Zavodskaja O, Lopatnikova J, Kurilin V, Volynets M, Akahori Y, Shiku H, Silkov A, Sennikov S. TCR-Engineered Lymphocytes Targeting NY-ESO-1: In Vitro Assessment of Cytotoxicity against Tumors // *Biomedicines.* — 2023. — Vol. 11. — № 10. — P. 2805. DOI: 10.3390/biomedicines11102805.

4. Кузнецова М.С., Терещенко В.П., Шевченко Ю.А., Фишер М.С., Курилин В.В., Алсаллум А., Алрхмун С., Акахори Я., Шику Х., Сенников С.В. Фенотипические и функциональные особенности генерированных *in vitro* TCR-T-клеток, специфичных к опухоль-ассоциированному антигену NY-ESO-1 // *Иммунология.* — 2022.— Т. 43. — № 5. — С. 536-547. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-5-536-547>.

На автореферат поступило 3 отзыва от:

1. Научного руководителя Научно-технологического парка биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора химических наук, доцента **Тимашева Петра Сергеевича**.
2. Заведующего сектором генетических коллекций нейропатологий, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), доктора биологических наук, **Куликова Александра Викторовича**

3. Научного сотрудника сектора молекулярной нейробиологии стресса Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), кандидата медицинских наук **Хантаковой Юлии Николаевны**

Во всех отзывах отмечается высокая актуальность темы диссертационного исследования, научная и практическая значимость, высокий методический уровень работы. Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской Академии наук** является одним из ведущих научно-исследовательских институтов в России, осуществляющих комплексное решение фундаментальных и практических проблем современной иммунологии и онкологии. Указанное направление отражено в многочисленных публикациях сотрудников института.

Выбор официального оппонента, доктора биологических наук, **Коваль Ольги Александровны**, обосновывается её трудами в области экспериментальной онкологии и молекулярной биологии, а также наличием публикаций, посвящённых разработке и исследованию генетически модифицированных иммунных клеток.

Выбор официального оппонента, PhD (биологические науки), **Булатова Эмиля Рафаэлевича**, обосновывается его научными трудами в области Т-клеточной иммунотерапии, разработки и изучения CAR-T-клеток, исследования их функциональной и цитотоксической активности.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**Установлено**, что метод ретровирусной трансдукции с использованием вектора, кодирующего оптимизированные  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи Т-клеточного рецептора (TCR), специфичного к комплексу NY-ESO-1<sub>157-165</sub>/HLA-A\*02:01, позволяет получать популяцию генетически модифицированных NY-ESO-1-TCR-Т-клеток с эффективностью трансдукции  $22,13 \pm 7,11$  % и жизнеспособностью более 95%.

**Установлено**, что полученная популяция TCR-модифицированных CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, распознающих эпитоп NY-ESO-1, преимущественно состоит из наивных клеток (CD62L<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>) и терминально дифференцированных эффекторных клеток памяти (CD62L<sup>-</sup>CD45RA<sup>+</sup>), что свидетельствует о наличии клеток с потенциалом к длительной персистенции и клеток, готовых к немедленному эффекторному ответу.

**Установлено**, что в NY-ESO-1-специфичных TCR-Т-лимфоцитах выявлено повышение экспрессии генов, кодирующих хемокиновые рецепторы и молекулы, участвующие в активации Т-клеток (*CCR2*, *CCR5*, *CD96*, *TNFSF8*, *ITGAM*), а совместное культивирование с NY-ESO-1-положительными опухолевыми клетками индуцирует повышение экспрессии генов IFN- $\gamma$ -сигнального пути при одновременном снижении экспрессии регуляторных генов (*FOXP3*, *TGFBI*, *CTLA-4*), что свидетельствует о дифференцировке клеток в сторону эффекторного фенотипа с позитивной регуляцией Т-клеточного ответа.

**Доказано**, что NY-ESO-1-специфичные TCR-модифицированные Т-лимфоциты проявляют антиген-специфическую цитотоксичность в отношении NY-ESO-1-положительной клеточной линии SK-Mel-37, сопровождающуюся повышением экспрессии маркера дегрануляции CD107a и лиганда FasL, а также увеличением продукции гранзимов, гранулизина, перфорина, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , sFasL и интерлейкинов IL-6 и IL-17, что свидетельствует об активации перфорин-гранзимового, Fas/FasL-опосредованного и цитокин-зависимого механизмов цитотоксичности.

**Доказано**, что введение NY-ESO-1-TCR-T-лимфоцитов в модели ксенотрансплантата клеток меланомы SK-Mel-37 у иммунодефицитных мышей линии NRG приводит к полной регрессии опухоли к 7-м суткам. На 14-е сутки в периферической крови выявлены циркулирующие трансдуцированные TCR-T-клетки: терминально дифференцированные эффекторные CD8<sup>+</sup> T-клетки памяти с высокой экспрессией цитотоксических молекул (*PRF1*, *GZMB*, *GZMH*, *GNLY*), рецепторов NK-клеток (*KLRK1*, *FCGR3A*, *NKG7*) и ингибиторных молекул (*KLRC1*, *KLRG1*, *CD300A*, *LAG3*), а также CD4<sup>+</sup> эффекторные T-клетки памяти с экспрессией маркеров цитотоксической активности (*PRF1*, *GNLY*, *GZMB*, *GZMH*), что свидетельствует об их участии в противоопухолевом иммунном ответе.

**Теоретическая и практическая значимость работы** состоит в обосновании принципиальной возможности использования T-лимфоцитов с генетически модифицированным T-клеточным рецептором, специфичным к эпитопу NY-ESO-1<sub>157–165</sub> опухолевого антигена в контексте HLA-A\*02:01, в качестве эффекторных клеток адоптивной T-клеточной терапии. Представлены данные о фенотипических, функциональных и транскриптомных характеристиках NY-ESO-1-специфичных TCR-модифицированных T-лимфоцитов *in vitro* и *in vivo*. Показана их способность вызывать значительную регрессию опухоли в модели ксенотрансплантата у мышей. Выявлены субпопуляции терминально дифференцированных эффекторных CD8<sup>+</sup> T-лимфоцитов памяти с повышенной экспрессией генов, характерных для NK-клеточных рецепторов, а также CD4<sup>+</sup> эффекторные T-клетки памяти, участвующие в формировании антиген-специфического противоопухолевого иммунного ответа. Полученные результаты углубляют понимание механизмов функционирования генетически модифицированных T-лимфоцитов, что важно для совершенствования стратегий адоптивной T-клеточной терапии злокачественных новообразований.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что** в ходе исследований был использован протокол получения NY-ESO-1-специфичных TCR-модифицированных Т-лимфоцитов при помощи ретровирусной трансдукции TCR-конструкции с усиленной аффинностью, обеспечивающий высокое качество клеточного продукта с жизнеспособностью более 95%. Полученные клетки проявляют *in vitro* антиген-специфическую цитотоксичность в отношении NY-ESO-1-положительных опухолевых клеток, реализуемую за счёт исследованных механизмов: транскриптомных изменений, ассоциированных с IFN- $\gamma$ -зависимым сигнальным путём, повышения экспрессии молекул дегрануляции, а также секреции эффекторных цитотоксических молекул и цитокинов. *In vivo* TCR-модифицированные Т-лимфоциты эффективно подавляют рост ксенотрансплантата опухоли у иммунодефицитных мышей.

В ходе исследования оценен значительный терапевтический потенциал применённой TCR-конструкции, что определяет перспективы дальнейшего изучения её клинической эффективности.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что** проведенные исследования полностью соответствуют поставленной цели и задачам диссертации и выполнены в полном объеме. Достаточная выборка, продуманный дизайн, включающий исследования *in vitro* и *in vivo*, соответствующая поставленным задачам статистическая обработка полученных данных свидетельствуют о достоверности и обоснованности полученных результатов. Все положения, выносимые на защиту, подтверждены полученными результатами. Выводы подтверждены фактическим материалом и отражают суть проведенных исследований.

**Личный вклад соискателя:** Автор участвовал в разработке дизайна экспериментов. Результаты, представленные в данной работе, получены лично автором или при его непосредственном участии на базе лаборатории молекулярной иммунологии НИИФКИ, за исключением разработки ретровирусных векторных конструкций, выполненной группой под

руководством профессора Х. Шика (Медицинская школа Университета Миэ, Япония), и экспериментов *in vivo*, проведённых сотрудниками SPF-вивария ИЦиГ СО РАН. Лично автором выполнено обобщение и интерпретация результатов, оформление рукописи диссертации и автореферата, а также подготовка публикаций.

Диссертационная работа Алсаллум А. «Фенотипические и функциональные характеристики Т-лимфоцитов с генетически-модифицированным Т-клеточным рецептором, специфичным к антигену NY-ESO-1», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология, является самостоятельным завершённым научно-квалификационным трудом, выполненным на высоком методическом уровне, и представляющим интерес для решения важной проблемы современной иммунологии в области разработки клеточной иммунотерапии солидных опухолей.

По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Алсаллум Алаа полностью соответствует критериям пункта 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года, № 748 от 2 августа 2016 года, № 650 от 29 мая 2017 года, № 1024 от 28 августа 2017 года, № 1168 от 1 октября 2018 года «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», с изменениями от 16 октября 2024 г №1382), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

На заседании 22 января 2026 года диссертационный совет принял решение №36 присудить Алсаллум Алаа ученую степень кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Заседание диссертационного совета 24.1.184.01 (Д 001.001.ХХ) проходило в очном режиме с присутствием 14 человек из 17 человек, входящих в состав диссертационного совета.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 7 докторов наук по профилю рассматриваемой работы по специальности 3.2.7. Иммунология, участвовавших в заседании из 17 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 14, против присуждения ученой степени – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного  
совета 24.1.184.01 (Д 001.001.ХХ),  
доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН

Козлов Владимир  
Александрович

Ученый секретарь диссертационного  
совета 24.1.184.01 (Д 001.001.ХХ),  
кандидат биологических наук

Облеухова Ирина  
Александровна

22 января 2026 года

Личную подпись  
заверяю  
Ученый секретарь НИИФКИ  
«22» 01 2026

*В.А. Козлов*  
*И.А. Облеухова*  
  
*Ирина Александровна Облеухова*