

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Волкова Дмитрия Васильевича «Таргетирование пан-лейкоцитарного антигена CD45 и оптимизация эффекторной популяции для CAR T клеточной терапии гемопозитических опухолей», представленной на соискание ученой степени кандидата

биологических наук по специальности 1.5.3 – Молекулярная биология

Разработка и применение T клеток, модифицированных химерными антигенными рецепторами (CAR T) является одним из передовых и быстро развивающихся направлений в иммунотерапии онкологических заболеваний. Химерные антигенные рецепторы (CAR) распознают антигены опухолевых клеток независимо от молекул главного комплекса гистосовместимости, что позволяет комбинировать антитело-опосредованное специфическое таргетирование поверхностных маркеров раковых клеток и цитотоксичность T лимфоцитов.

Несмотря на впечатляющие клинические результаты, существует ряд нерешенных проблем в использовании CAR T терапий. Так, в настоящее время, стандартом является использование аутологичных T лимфоцитов пациента для наработки CAR T клеток. Функциональное состояние аутологичных T лимфоцитов зависит от предыдущего лечения пациентов, которое зачастую высокотоксично для активно делящихся клеток, в том числе и T лимфоцитов. Истощенные и нефункциональные аутологичные T лимфоциты приведут к неэффективности лечения аутологичными CAR T клетками. Использование здоровых донорских T лимфоцитов для производства CAR T клеток может решить данную проблему. Однако, применение аллогенных T лимфоцитов для получения CAR T клеток ограничено риском развития реакции трансплантат против хозяина (РТПХ).

Текст автореферата состоит из 25 страниц и содержит 17 рисунков. Иллюстративный материал в полной мере дополняет основной текст автореферата. Раздел с результатами работы, изложенными в автореферате диссертационной работы Волкова Д.В., разделен на две части. Первая - посвящена созданию CAR T и CAR NK клеток для таргетирования CD45. Методом геномного редактирования гена CD45 были получены устойчивые к аутоцитотоксичности CAR45 T и CAR45 NK клетки нокаутные по CD45 (CD45 $\Delta$ ), способные элиминировать CD45-позитивные клетки крови человека *in vitro*.

Вторая часть посвящена результатам, описывающим позитивный опыт применения аллогенных CAR19 T клеток памяти у пациентов с диагнозом В клеточный острый лимфобластный лейкоз в отсутствие РТПХ, а также дающим сравнительную

характеристику CAR19 T клеткам, полученным из популяции T клеток памяти, и CAR19 T клеткам, полученным по стандартному протоколу. Впервые показано, что аллогенные CAR19 T клетки с фенотипом клеток памяти эффективно элиминируют В клеточную опухоль и не вызывают РТПХ тяжелой степени у пациентов. В то же время, CAR19 T клетки с фенотипом клеток памяти быстрее теряют функциональную активность и отличаются по ряду характеристик (пониженная экспансия, профиль истощения) от CAR19 T клеток, что может ограничивать их эффективность в клиническом применении.

Практическая и научная значимость результатов несомненна. На основании полученных результатов автор делает вывод о работоспособности полученных в первой части работы CD45Δ CAR45 T и NK клеток и их потенциале в кондиционировании пациентов перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и лечении онкогематологических заболеваний. Кроме того, по результатам работы, автор показывает, на что нужно обратить внимание в случае клинического применения аллогенных CAR T продуктов с фенотипом клеток памяти.

Достоверность результатов, представленных в работе Волкова Д.В., не вызывает сомнений, выводы обоснованы. Всего по теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых изданиях, а результаты представлены на 3 конференциях.

Текст автореферата диссертационной работы Волкова Дмитрия Васильевича «Таргетирование пан-лейкоцитарного антигена CD45 и оптимизация эффекторной популяции для CAR T клеточной терапии гемопоэтических опухолей» позволяет сделать вывод, что работа выполнена на высоком научном уровне и отвечает всем требованиям, предъявляемым ВАК к диссертационным исследованиям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – Молекулярная биология.

кандидат физико-математических наук,  
директор ООО «ЭМ Энд ЭС Десижанс»

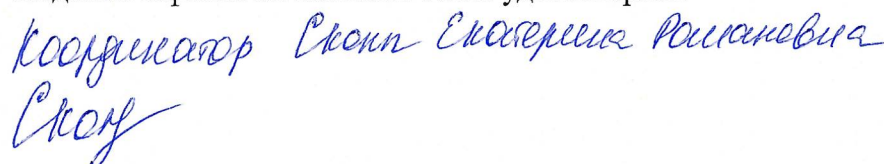
Тел.: +7 916 921 7094

E-mail: yuri.kosinsky@msdecisions.ru

Адрес: 119530, город Москва, Очаковское ш., д. 28 стр. 2, пом I ком 39

  
Косинский Юрий Анзельмович  


Подпись к.ф.м.н. Косинского Ю.А. удостоверяю:

  
Секретарь