

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе

Национального исследовательского
Нижегородского государственного
университета им. Н.И. Лобачевского,
доктор физико-математических наук

Казанцев Виктор Борисович



27.03 2017 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский
государственный университет им. Н.И. Лобачевского»**

на диссертацию Гуррам Нажи «Особенности экспрессии генов
иммунного ответа и раково-тестикулярных генов при раке почки»
на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной
специальности 14.03.09 – «клиническая иммунология и аллергология»

Диссертация выполнена на кафедре молекулярной биологии и иммунологии Института биологии и биомедицины ННГУ им. Н.И. Лобачевского.

В 2010 г. соискатель ученой степени окончил магистратуру биологического факультета Нижегородского государственного университета по специальности «Биология». В период с 2010 г по 2014 г обучался в очной аспирантуре по специальности «биохимия». С 2015 г обучается в заочной аспирантуре по специальности «иммунологии». Справка об обучении в аспирантуре и сдаче кандидатских экзаменов от 26.05.2017 г. № 043/17 выдана федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

В период подготовки диссертации Гуррам Нажиа обучается в аспирантуре на кафедре молекулярной биологии и иммунологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского». По настоящее время является заочным внебюджетным аспирантом Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского.

Научные руководители/консультанты

- Новиков Виктор Владимирович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой молекулярной биологии и иммунологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

- Караулов Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Диссертационная работа Гуррам Нажиа посвящена исследованию особенности экспрессии генов иммунного ответа и раково-тестикулярных генов при раке почки и связана с анализом клинико-иммунологических данных больных раком почки и созданием молекулярно-биологических методов анализа экспрессии генов клеток крови и опухолей. Доктор биологических наук, профессор Новиков В.В. является специалистом в области молекулярной биологии иммунного ответа и руководил частью исследования, которая направлена на разработку и применение молекулярно-иммунологических методов для изучения экспрессии генов клеток иммунной системы и опухолевых клеток. Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Караулов А.В. является известным специалистом в области клинической иммунологии и руководил медицинской частью работы, связанной с анализом клинико-иммунологических данных в сопоставлении с молекулярно-

иммунологическими результатами исследования экспрессии генов иммунного ответа и раково-тестикулярных генов.

Диссертация обсуждалась на заседании кафедры молекулярной биологии и иммунологии.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Общая оценка выполненной соискателем работы. Диссертация Гуррам Н. является научно-квалификационной работой, посвященной исследованию особенности экспрессии генов иммунного ответа и раково-тестикулярных генов при раке почки. Развитие злокачественных опухолей, в частности рака почки, и взаимосвязанное с ним изменение уровня функциональной активности клеток иммунной системы сопровождается изменениями в уровне транскрипции генов, в альтернативном сплайсинге, не характерном для нормы, что приводит к формированию специфичного для заболевания пула белков. Онкологический процесс сопровождается изменениями транскриптома как опухолевых клеток, так и клеток иммунной системы. Среди наиболее важных и известных генов, вовлеченных в противоопухолевый иммунитет, находятся гены, кодирующие молекулы ICAM-1, IL-2R α и Fas, участвующие в механизмах адгезии, активации клеток и апоптоза. Сопоставление характера их экспрессии в крови и в опухолях больных раком почки с экспрессией раково-тестикулярных генов, отражающих изменений транскриптома, злокачественных опухолей и кодирующих иммунодоминантные антигены, дает возможность получить дополнительную информацию о молекулярных механизмах взаимоотношений между злокачественным новообразованием и иммунным ответом на опухоль. Данные, представленные в диссертации, важны как с фундаментальной точки зрения, поскольку характеризуют особенности экспрессии генов иммунного ответа и раково-тестикулярных генов при раке почки, так и с практической точки зрения, поскольку могут быть использованы при разработке новых подходов к мониторингу онкогинекологических больных. Работа соответствует требованиям, предъявляемым ВАК России к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических

наук по специальности 14.03.09 – «клиническая аллергология и иммунология».

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации. В ходе выполнения диссертационной работы «Особенности экспрессии генов иммунного ответа и раково-тестикулярных генов при раке почки» автором лично проведено изучение материала из различных больниц. Единолично осуществлялись: анализ литературных данных, интерпретация полученных результатов, написание текста диссертационного исследования и формулировка выводов.

Новизна научных результатов. Продемонстрировано присутствие альтернативных форм мРНК ICAM-1, IL-2R α и Fas в опухолевых очагах и крови больных раком почки и показано, что альтернативная форма мРНК ICAM-1 выявлялась в опухолевых очагах только в отсутствии метастазов. Присутствие альтернативной формы мРНК IL-2R α (CD25Exo4-5Del) также сочетается с благоприятным прогнозом течения рака почки. Показано, что матричная РНК CD25Exo4-5Del определяется чаще в опухолевых очагах, содержащих CD54TMDel и CD95Exo6Del; мРНК CD95Exo6Del встречалась чаще в опухолях, содержащих CD54TMDel; а мРНК Fas встречалась чаще в образцах, содержащих мРНК CD54TMDel или CD25Exo4-5Del. При наличии в транскриптом опухоли больных раком почки мРНК TRAG-3 статистически значимо чаще встречалась мРНК CD95. Кроме того, образцы, не содержащие мРНК RAGE-1, статистически значимо чаще содержали мРНК CD54 и CD95 и CD54TMDel. Форма CD54TMDel обнаруживалась также чаще в опухолевых очагах рака почки, не содержащих мРНК RAGE-4. Форма мРНК CD25Exo4Del чаще обнаруживалась в образцах, не содержащих мРНК NY-ESO-1. Обнаружено, что особенности экспрессии гены ICAM-1 и IL-2R α , связанные с продукцией альтернативных форм мРНК в опухолевых очагах больных раком почки, отражаются на сывороточном содержании их растворимых молекул. Показано, что альтернативные варианты мРНК гена RAGE встречаются при раке почки чаще, чем при раке тела матки, толстой кишки и раке легких. Матричная РНК RAGE-4 встречается у больных раком почки значительно чаще, чем мРНК тестированных раково-тестикулярных генов. Во многих случаях обнаруживаются и мРНК HAGE

и TRAG-3. Присутствие мРНК TRAG-3, которое ассоциировано с благоприятным прогнозом течения рака почки, сопровождается высокой частотой обнаружения мРНК Fas, что связано с повышением чувствительности клеток опухолевых очагов к Fas-опосредованному апоптозу, и указывает на положительную регуляторную роль TRAG-3 в экспрессии Fas гена. Транскриптом клеток опухолевых очагов, характеризующийся отсутствием мРНК RAGE-1, статистически значимо чаще содержит мРНК полноразмерной формы CD95 и альтернативных форм CD54 и CD95.

Неправомерных заимствований в тексте диссертации выявлено не было.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации. Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, обеспечена применением в исследованиях апробированных методов в биохимических и иммунологических исследованиях. Достоверность приведенных результатов подтверждается их статистической обработкой. Выводы непосредственно вытекают из данных, полученных диссертантом, полноценно отражают результаты проведенного исследования.

Теоретическая и практическая значимость результатов. Полученные в ходе выполнения работ данные позволяют использовать результаты исследования в мониторинге и планировании тактики лечения пациентов с раком почки. Так, наличие альтернативной формы мРНК ICAM-1, мРНК CD25Exo4-5Del, XAGE-1a-b и TRAG-3 в опухолях почки свидетельствует о благоприятном течении рака почки, а мРНК RAGE-4, MAGE-C1, NY-ESO-1, GAGE(1-8)-PAGE-1 и MAGE-A(1-6) сочетается с неблагоприятным течением рака почки. Полученные данные могут быть применены в преподавании курсов по биохимии и иммунологии для студентов вузов биологического и медицинского профиля.

Ценность научных работ соискателя. По материалам диссертационного исследования было опубликовано 4 статьи и 6 тезисов докладов в рецензируемых журналах из перечня ВАК. Апробация результатов исследования была проведена на Международных и Всероссийских научных конференциях. Результаты диссертационного исследования изложены в опубликованных работах.

Диссертация Гуррам Нажиа «Особенности экспрессии генов иммунного ответа и раково-тестикулярных генов при раке почки» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – «клиническая иммунология и аллергология».

Присутствовало на заседании:

Всего: 23 чел.,

из них 4 доктора наук, 11 кандидатов наук.

Результаты голосования:

«за» - 23 чел.,

«против» - 0 чел.,

«воздержалось» - 0 чел.

Протокол № 8 от «22» марта 2017 г.

Председатель, зам. директора

Института биологии и биомедицины

ННГУ им. Н.И. Лобачевского, к.б.н., доцент

Кравченко Г.А.

Ученый Секретарь ФГАОУ ВО

«Национальный исследовательский
Нижегородский государственный
университет им. Н.И. Лобачевского», к. ю.н.



Черноморская Л.Ю.