

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по научной и
инновационной работе

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России

д.м.н., профессор, член-корр. РАН

Матвеев В.Б.



2018г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о научно-практической значимости диссертационной работы Гуррам
Нажи на тему: «Особенности экспрессии генов иммунного ответа и раково-
тестикулярных генов при раке почки», представленной на соискание ученой
степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09
Клиническая иммунология, аллергология**

Актуальность темы исследования

В развитии противоопухолевого иммунитета принимают участие самые различные специфические и неспецифические факторы защиты организма. Изучение молекулярных механизмов взаимоотношений между злокачественным новообразованием и иммунным ответом на опухоль способно раскрыть новые аспекты молекулярных механизмов развития опухолей и расширить арсенал потенциальных диагностических, прогностических и терапевтических мишеней.

Онкологический процесс сопровождается изменениями транскриптома как опухолевых клеток, так и клеток иммунной системы. Исследование генов, вовлеченных в противоопухолевый иммунитет, в том числе генов, кодирующих молекулу межклеточной адгезии ICAM-1 (CD54), молекулу активации альфа-цепь

рецептора интерлейкина-2 IL-2R α (CD25) и молекулу, опосредующую апоптоз Fas (CD95), сопоставление характера их экспрессии в крови и опухолевых очагах больных раком почки с экспрессией иммунодоминантных раково-тестикулярных генов, появляющихся при злокачественном перерождении клеток, позволяет более полно узнать механизмы канцерогенеза. Рак почки остается высоко устойчивым к лечению. Длительное бессимптомное течение затрудняет раннюю диагностику этого заболевания, что негативно сказывается на результатах лечения. В связи с этим актуальность диссертационной работы Гуррам Н., посвященной исследованию особенности экспрессии генов иммунного ответа и раково-тестикулярных генов при раке почки и разработке методов мониторинга и способов ранней диагностики рака почки, не вызывает сомнений.

Связь с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Гуррам Нажи выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» Министерства образования и науки Российской Федерации и посвящена решению актуальной проблемы клинической иммунологии опухолей.

Степень новизны, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Новизна диссертационной работы Гуррам Н., прежде всего, определяется многопараметрическим анализом взаимосвязи показателей тяжести течения рака почки с иммунологическими и молекулярно-биологическими показателями. В диссертационной работе Гуррам Н. впервые 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 отсутствие метастазов. Присутствие альтернативной формы мРНК IL-2R α (CD25Exo4-5Del) сочетается с благоприятным течением рака почки. Показано, что мРНК 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. Показано, что 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 больных раком почки, не содержащих мРНК RAGE-4. Форма мРНК CD25Exo4Del чаще обнаруживалась в образцах, не содержащих мРНК NY-ESO-1. Выявлено, что особенности экспрессии генов ICAM-1 и IL-2R α , связанные с продукцией альтернативных форм мРНК в опухолях больных раком почки, отражаются на сывороточном содержании растворимых молекул CD54 и CD25. Показано, что альтернативные варианты мРНК RAGE встречаются при раке почки чаще, чем при раке тела матки, толстой кишки и раке легкого. Матричная РНК RAGE-4 встречается у больных раком почки значительно чаще, чем мРНК тестированных раково-тестикулярных генов. Во многих случаях обнаруживаются мРНК HAGE и TRAG-3. Установлено, что присутствие мРНК TRAG-3, которое ассоциировано с благоприятным течением рака почки, сопровождается высокой частотой обнаружения мРНК Fas, что связано с повышением чувствительности клеток опухолевого очага к Fas-опосредованному апоптозу, и указывает на положительную регуляторную роль TRAG-3 в экспрессии Fas гена.

Продемонстрировано, что транскриптом клеток опухолевых очагов, характеризующийся отсутствием мРНК RAGE-1, статистически значимо чаще

содержит мРНК полноразмерной формы CD95 и альтернативных форм CD54 и CD95.

Достоверность и апробация результатов исследования, в том числе Публикации в рецензируемых изданиях

Достоверность результатов диссертационного исследования не вызывает сомнений. Диссертантом использованы современные чувствительные и высокоспецифичные иммунологические, молекулярно-биологические методы, а также соответствующие им методы статистической обработки результатов. В автореферате в полной мере представлены все значимые положения диссертации, отражены поставленные цели и задачи исследования, сделаны соответствующие выводы. Также в опубликованных работах изложены все результаты диссертации. По материалам диссертационного исследования было опубликовано 4 статьи и 6 тезисов докладов в рецензируемых журналах из перечня ВАК.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Теоретическая значимость работы Гуррам Н., заключается в получении данных о новых биомаркерах течения рака почки, перспективных для использования в мониторинге течения заболевания. Показано, что различия в частоте встречаемости альтернативных форм мРНК вовлеченных в иммунный ответ генов ICAM-1, IL-2R α и Fas сочетаются с различиями в особенностях течения рака почки, что связано с вариабельностью реализации молекулярных механизмов иммунного ответа больных. Результаты, полученные соискателем, представляют и практический интерес. Применение классических прогностических факторов, таких как размер опухоли, стадия заболевания, степень дифференцировки опухолевых клеток, основано на статистических данных и далеко не всегда позволяет прогнозировать течение рака почки. Полученные в ходе выполнения работы данные позволили выделить несколько новых биомаркеров течения рака почки, перспективных для использования в

мониторинге течения заболевания. Определение альтернативных форм мРНК CD25 и CD54, а также мРНК RAGE-4, XAGE-1a-b и TRAG-3, MAGE-C1, NY-ESO-1, GAGE(1-8)-PAGE-1 и MAGE-A(1-6) может быть рекомендовано для мониторинга больных раком почки. Поскольку матричная РНК исследованных раково-тестикулярных генов присутствует в крови больных на самых первых стадиях рака почки, тест на определение мРНК данной группы генов может быть применен для диагностики рака почки.

Рекомендации по использованию результатов работы

Целесообразно активное внедрение полученных автором результатов и разработанных на их основании практических рекомендаций в повседневную работу научно-исследовательских и лечебно-профилактических учреждений, оказывающих помощь больным раком почки, а также их использование в программах последипломного образования иммунологов и онкологов в рамках лекционных курсов и для разработки методических рекомендаций и учебных пособий.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Гуррам Н. на тему «Особенности экспрессии генов иммунного ответа и раково-тестикулярных генов при раке почки» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований содержится решение актуальной задачи иммунологии опухолей. Работа вносит вклад в исследования по поиску и изучению биомаркеров течения рака почки.

Замечаний по работе нет. Автореферат и опубликованные статьи полностью отражают основные положения диссертационной работы.

В целом по своей актуальности, современному методологическому уровню, научной новизне и практической значимости результатов диссертация Гуррам Н. соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых

степеней» №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 02 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология.

Отзыв обсужден и утвержден на конференции централизованного клинико-лабораторного отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, протокол № 4 от 12 ноября 2018 г.

Ведущий научный сотрудник

лаборатории клинической иммунологии опухолей

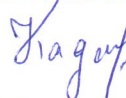
централизованного клинико-лабораторного отдела

НИИ КО им. академика РАМН и РАН Н.Н. Трапезникова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

доктор медицинских наук (14.01.12 Онкология),

профессор

 Кадагидзе Заира Григорьевна

подпись д.м.н., профессора, Кадагидзе Заиры Григорьевны заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

кандидат медицинских наук  Кубасова Ирина Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д.23

Телефон: 8(499) 324-11-14, Факс: 8(499) 324-23-74,

Сайт <http://ronc.ru>, e-mail: info@ronc.ru,