

Заключение Комиссии Диссертационного Совета Д 208.046.02 при ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора по кандидатской диссертации Гуррам Нажи на тему: «Особенности экспрессии генов иммунного ответа и раково-тестикулярных генов при раке почки» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Комиссия в составе:

Доктор медицинских наук, профессор Бляхер Мария Сергеевна (председатель)

Доктор биологических наук Лахтин Владимир Михайлович

Доктор биологических наук, профессор Шмелева Елена Александровна

Кандидат медицинских наук Новикова Лидия Ивановна

Диссертационная работа Гуррам Н. соответствует специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (биологические науки).

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 Нажи посвящена исследованию особенностей экспрессии генов иммунного ответа и раково-тестикулярных генов при раке почки и связана с анализом клинико-иммунологических данных больных раком почки, созданием молекулярно-биологических методов анализа экспрессии генов в крови и опухолях.

В работе 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. Впервые 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. Впервые 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. Альтернативная форма мРНК 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. Впервые обнаружено, 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. Впервые 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 RAGE и TRAG-3. Впервые показано, 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. Впервые 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.

Практическая значимость работы заключается в том, что она вносит вклад в исследования по поиску и изучению биомаркеров течения рака почки. 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. Так, изменения в сывороточном содержании оказывающих иммуномодулирующий эффект растворимых молекул CD54 и CD25 сочетаются с разными спектрами альтернативных форм мРНК CD25 и CD54, детектируемым в опухолевых очагах. Кроме того, изучение особенностей транскриптома опухолевых очагов больных раком почки показало, что экспрессия ряда раково-тестикулярных генов, таких как TRAG-3, NY-ESO-1, RAGE-1, RAGE-4 ассоциирована с экспрессией отдельных альтернативных форм мРНК генов ICAM-1, IL-2R α и Fas.

Полученные в ходе выполнения работы данные позволили определить несколько новых биомаркеров течения рака почки, перспективных для использования в мониторинговых целях. Так, наличие альтернативной формы мРНК ICAM-1, мРНК CD25Exo4-5Del, XAGE-1a-b и TRAG-3 в опухолях почки свидетельствует о благоприятном течении, а присутствие мРНК RAGE-4, MAGE-C1, NY-ESO-1, GAGE(1-8)-PAGE-1 и MAGE-A(1-6) сочетается с неблагоприятным характером развития рака почки. Детекция мРНК указанных генов может быть использована для ранней диагностики рака почки. Полученные данные могут быть применены в преподавании курсов по биохимии и иммунологии для студентов вузов биологического и медицинского профиля.

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре молекулярной биологии и иммунологии при преподавании курса «Молекулярная иммунология» в Институте биологии и биомедицины Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского, а также в работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 10».

С достоверности результатов работы свидетельствует использование сертифицированных иммунологических, молекулярно-биологических методов, а также адекватных методов статистической обработки результатов. Проведен достаточный объем исследований. Диссертационная работа была апробирована на заседании кафедры молекулярной биологии и иммунологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (протокол № 8 от 22.03.2017).

Научные положения и выводы, сформулированные Гуррам Н., логически вытекают из результатов проведенных исследований.

По объему проведенных исследований, их новизне и научно-практической значимости работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Материалы исследования и основные положения диссертационной работы доложены и представлены на 8 международных и региональных научных конференциях.

По материалам диссертации опубликовано 14 работ, в том числе 11 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Анализ проверки диссертации и автореферата Гуррам Н. с помощью онлайн-сервиса проверки текста на уникальность «<https://www.antiplagiat.ru>» показал, что в тексте диссертации и автореферате имеются совпадения с данными литературы. Совпадения являются корректными и имеют ссылки на источники заимствования и авторов.

Диссертация соответствует профилю Диссертационного совета.

В качестве ведущей организации рекомендуется утвердить Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

Согласие ведущей организации имеется.

В качестве официальных оппонентов предлагаются:

Арзуманян Вера Георгиевна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией физиологии грибов и бактерий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

Козлов Иван Генрихович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова».

Согласие оппонентов имеется.

Заключение: комиссия Диссертационного Совета Д 208.046.02 при ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора рекомендует принять к защите кандидатскую диссертацию Гуррам Нажии на тему: «Особенности экспрессии генов иммунного ответа и раково-тестикулярных генов при раке почки» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Заключение подготовили члены Диссертационного Совета:

Председатель:

главный научный сотрудник
лаборатории клеточных и молекулярных основ иммунитета
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора
доктор медицинских наук, профессор

Бляхер М.С.

Члены комиссии:

главный научный сотрудник лаборатории клинической
микробиологии и биотехнологии бактериофагов
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,
доктор биологических наук

Лахтин В.М.

главный научный сотрудник лаборатории биологии бифидобактерий
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,
доктор биологических наук, профессор

Шмелева Е.А.

ведущий научный сотрудник лаборатории
иммунобиологических препаратов ФБУН МНИИЭМ
им.Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,
кандидат медицинских наук

Новикова Л.И.