

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Албаковой Заремы на тему: «Протективные и иммуномодулирующие эффекты белков теплового шока в лимфоме» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7– «Аллергология и иммунология»

Актуальность темы исследования

Злокачественные лимфомы (ЗЛ) представляют серьезную проблему для здравоохранения в связи с высокими показателями заболеваемости и летальности. Заболеваемость лимфомами за последние десятилетие значительно выросла. По данным онкорегистра, в России ежегодно регистрируется около 11 тысяч впервые выявленных случаев ЗЛ (более 7 случаев на 100 тыс. населения). ЗЛ - это разнообразная по морфологии, патогенезу и клинике группа опухолей, которая насчитывает несколько десятков разновидностей. В-клеточные неходжкинские лимфомы встречаются чаще, чем лимфома Ходжкина. Большинство лимфом являются узловыми, в ряде случаев с вовлечением в патологический процесс костного мозга и периферической крови. Причина развития неходжкинской лимфомы неизвестна, хотя, в некоторых случаях, данные указывают на вирусную причину. Ряд современных исследований свидетельствует о том, что в патогенезе лимфопролиферативных заболеваний могут принимать участие белки теплового шока (HSP), которые вырабатываются в ответ на любой стресс в организме. Более того, показано, что они обладают некоторыми иммуномодулирующими эффектами. В настоящее время несколько HSP вакцин проходят клинические испытания. Однако пока нет убедительных данных о содержании и активации внутриклеточных и внеклеточных гомологов HSP в лимфоцитах периферической крови и костного мозга у больных ЗЛ, а также о возможности использования данных молекул в качестве диагностических или прогностических маркеров подобных состояний.

Все это определяет важность и необходимость новых подходов к диагностике и лечению ЗЛ, одним из которых является изучение молекулярных шаперонов семейства HSP, механизма их иммуномодулирующего и антибластомного действия. Изложенные доводы легли в основу диссертационной работы Заремы Албаковой, что отражает ее своевременность, актуальность и важность для науки и практики.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Албаковой З. определяется несколькими важными обстоятельствами. Во-первых, грамотно сформулирована научная гипотеза и построена научно-методологическая база диссертации. Во-вторых, выбор алгоритма изучения основных молекулярных шаперонов семейства HSP научно-обоснован. В-третьих, инновационный дизайн, отражают современные тренды и достижения в области молекулярной биологии, иммунологии и фундаментальной онкологии. В-четвертых, выбраны корректные методы для проведения экспериментов и выполнения исследований.

Выдвинутые гипотезы проверены с помощью современных методов биоинформатики, биостатистики, а также критического анализа/сравнения полученных результатов с данными мировой научной литературы. Поставленные задачи решены полностью. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, обоснованы и логически вытекают из представленного материала. Они соответствуют содержанию работы, аргументированно доказываются соответствующими исследованиями и заслуживают одобрения.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Новизна исследования Албаковой З. не вызывает сомнений. Она обусловлена следующим: впервые проведено комплексное экспериментальное изучение внутриклеточных и внеклеточных гомологов HSP в лимфоцитах периферической крови и костного мозга у больных ЗЛ. Автором впервые по-

казано, что у больных лимфомой В-лимфоциты имеют повышенное содержание HSP90 β и STIP1, в то время как блокировка рецептора PD-1 у пациентов с резистентной формой лимфомы Ходжкина приводит к изменению уровня внутриклеточного и внеклеточного пула HSP90 в лимфоцитах. У пациентов с В-клеточными лимфомами блокировка HSP90 специфично ингибирует дегрануляцию NK клеток и продукцию IFN γ . Дополнительная блокировка иммунных контрольных точек (PD-1, CTLA-4) влияет на дегрануляцию активированных CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ Т клеток. Автором показано, что активация *in vitro* Т-клеток здоровых доноров и больных В-клеточной лимфомой приводит к изменению содержания внутриклеточных и внеклеточных HSP, PD-1, CTLA-4 и STAT3. Получены новые данные об особенностях реализации противоопухолевого эффекта ингибиторов PD-1 сигнального пути. Автор впервые обоснованно показал, что HSP могут рассматриваться как маркеры злокачественного роста и как источник новых молекулярно-направленных противоопухолевых препаратов.

Общая характеристика работы

Диссертационное исследование Албаковой З. построено по традиционному плану, рукопись изложена на 87 страницах машинописного текста. Она включает 18 рисунков, 2 таблицы и 3 приложения, содержит введение, где автор формулирует цель и задачи исследования, описывает научную новизну и значимость работы для науки и практики соответствующей области научной специальности, формулирует основные положения своей работы.

Список сокращений на 3 страницах текста расположен не по алфавиту, сокращения на английском и русском языке не разделены, что затрудняет поиск.

В литературном обзоре, базирующемся на данных из 292 литературных источников, автор описывает современные достижения и перспективные тенденции в области иммуноонкологии по изучению роли молекулярных шаперонов HSP в норме, при различных онкологических заболеваниях и при ЗЛ. Далее автор приводит экспериментальные подходы и методы, применен-

ные в работе для доказательства научной гипотезы и материал, который содержит данные 231 пациента из открытого доступа, среди которых 198 больных раком и 33 здоровых донора. Биологические образцы периферической крови и костного мозга были собраны от больных лимфомами у пациентов с В-НХЛ (n=5), кЛХ (n=3) и у здоровых доноров (n=4). Особо следует обратить внимание на описание молекулярно-биологических, иммунологических, культуральных методов исследования, также методов молекулярного докинга и моделированию лиганд рецепторного взаимодействия. Также в работе проводилось тестирование гипотезы и машинное обучение.

В главе, содержащей результаты собственных исследований, методично, подробно и грамотно систематизируются и излагаются полученные данные о ключевых гомологах HSP при онкологических заболеваниях и ЗЛ. Приводятся результаты изучения содержания внутриклеточных и поверхностных HSP90 α , HSP90 β , HSP70, HSC70, HSP40/DNAJB1, HSP60, GRP78, PD-1 и CTLA-4 в активированных Т клетках, влияния анти-HSP90 антител на уровень внутриклеточных молекул PD-1 и CTLA-4 в активированных Т-клетках и на активность NK-клеток, а также совместное влияние анти HSP90 антител, анти PD-1 и анти CTLA-4 антител на дегрануляцию активированных CD4+ и CD8+ Т-клеток у пациентов с агрессивными и индолентными В-клеточными лимфомами. Анализ иммуномодулирующего потенциала HSP. В заключении автор подвергает критическому анализу полученные результаты, подчеркивает наиболее важные положения своего диссертационного исследования.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертационной работы.

По результатам исследования опубликовано 8 научных работ, все из которых изданы в журналах, входящих в перечень индексируемых в международных системах цитирования Web of Science и Scopus.

Общие замечания по диссертационной работе

В целом научная составляющая диссертации оставляет благоприятное впечатление. Вместе с тем, при прочтении работы периодически автор со злокачественных лимфом переключался на терминологию, включающую такие слова и выражения как: рак, раковые больные, раковые заболевания, биомаркеры рака. Хотелось отметить, что по морфологической классификации лимфомы не относятся к раку. Поэтому возникли некоторые вопросы, на который хотелось бы получить ответы:

1. Вы показали, что содержание гомологов HSP90 в моче может повышать вероятность рака у пациента. Позволяют ли полученные Вами результаты сделать вывод о том, что обнаружение HSP90 в моче у пациента может повышать вероятность развития злокачественных лимфом?
2. В работе Вы используете такие выражения как: aberrantное содержание HSP90 или нарушено содержание HSP90. Что Вы подразумеваете под этими понятиями?
3. За счет какого механизма, по Вашему мнению, у пациентов с В-клеточными лимфомами блокировка HSP90 специфично ингибирует дегрануляцию NK клеток и продукцию IFN γ ?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 3.2.7 – «Аллергология и иммунология» (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Албакова Зарема заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7 – «Аллергология и иммунология».

Официальный оппонент

доктор медицинских наук,

заместитель генерального директора,

руководитель отдела по разработке и исследованиям в области иммунологии

ООО «Текон Медицинские приборы»

Контактные данные:

тел.: ; e-mail:

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология,

14.01.12 – онкология

_____ /Абакушина Е.В./

«_____» _____ 20____ года

Адрес места работы: 123298 Российская Федерация, г. Москва, ул. 3-я Хорошевская д.16, корп. 2, Общество с ограниченной ответственностью «Текон Медицинские приборы» (ООО «Текон МП»), отдел по разработке и исследованиям в области иммунологии.

Тел.: ; e-mail:

Подпись доктора медицинских наук Абакушиной Елены Вячеславовны «заверяю»:

Генеральный директор ООО «ТЕКОН МТ»

- управляющей организации ООО «ТЕКОН МП»

_____ /Пресняков В.В./