

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Гариба Фируза Юсуповича
на диссертационную работу Абакушиной Елены Вячеславовны
«ЛИГАНДЫ РЕЦЕПТОРА NKG2D В КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКЕ
ИММУНИТЕТА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ И РАЗРАБОТКА
МЕТОДА АДОПТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по
специальностям 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология
и 14.01.12 – онкология

Актуальность темы диссертации

Предметом исследования диссертационной работы является изучение роли лигандов рецептора NK-клеток NKG2D в иммунитете онкологических больных и разработка метода клеточной иммунотерапии. В настоящее время углубленное исследование молекулярных механизмов противоопухолевого иммунного ответа у онкологических больных способствует более детальному пониманию механизмов развития болезни и разработке новых способов иммунотерапии.

Автор обращается к малоизученным проблемам, лежащим на стыке иммунологии, онкологии и патологии. Ограниченно количество данных, однозначно интерпретирующих характер взаимоотношения опухоли и иммунной системы. Не решены многие вопросы участия клеток иммунной системы в противоопухолевой защите, не предложены пути устранения нарушений в иммунной системе у онкологических больных и, как следствие, эффективные и безопасные способы лечения, не повреждающие здоровые ткани организма.

Среди многих проблем, возникающих на фоне роста пула опухолевых клеток у больных раком, выделяется один из наиболее существенных процессов с точки зрения иммунологии - возникновение иммуносупрессии. В частности, остается недостаточно исследованной роль стрессиндуцированных молекул MICA при опухолевом процессе и взаимодействие их растворимых форм с лимфоцитами онкологических больных. Также мало освещены в литературе особенности субпопуляционного состава лимфоцитов и цитокиновый профиль больных меланомой и колоректальным раком. Недостаточно сведений о критериях отбора пациентов для клеточной иммунотерапии и способах ее выполнения, а также остаются недостаточно обоснованными показатели для объективного иммуномониторинга на этапах лечения больных.

В диссертационной работе исследуются важные особенности функционирования иммунной системы иммунитет у онкологических больных. Отдельным направлением исследования является поиск новых терапевтических мишеней для использования иммунологических подходов при лечении меланомы и колоректального рака. Разработка новых способов иммунокоррекции, а также комплексное изучение иммунитета больных со злокачественными

новообразованиями, имеют принципиально важное значение для диагностики и терапии онкологических больных.

Исходя из вышеизложенного очевидно, что тема диссертационного исследования актуальна.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность положений, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы подтверждается обширным анализом научной литературы и экспериментальными данными, полученными диссертантом в ходе работы, а также корректностью применения апробированного в научной практике исследовательского и аналитического аппарата. Сформулированные выводы доказательны и в полной мере соответствуют поставленным задачам и раскрывают цель научной работы.

Достоверность полученных данных обеспечивается использованием современных средств и методик проведения исследований. Диссертант обоснованно использует математический аппарат, корректно вводит новые понятия, которые находят своё объяснение в тексте.

Отраженные в диссертации научные положения соответствуют формулам специальностей 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология и 14.01.12 – онкология. Обоснованность практического использования научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается соответствующими документами.

Важно отметить, что основные положения диссертации докладывались и обсуждались на представительных всероссийских и международных конференциях и симпозиумах. Результаты работы внедрены в клиническую практику МРНЦ им.А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, а также в учебный процесс отделения биотехнологий ИАТЭ НИЯУ МИФИ для студентов старших курсов и магистров.

Базовые положения диссертации нашли свое отражение в научной литературе и опубликованы 103 научные работы, из них 27 полнотекстовых статей в ведущих рецензируемых журналах, определенных ВАК РФ и 74 тезисов в материалах конференций и симпозиумов. Получены два патента РФ «Способ лечения онкологических больных цитотоксическими лимфоцитами». Патент на изобретение RUS № 2596505 от 10.09.16г. и «Способ активации цитотоксических лимфоцитов человека». Патент на изобретение RUS №2603079 от 20.11.16г. Все это подтверждает степень обоснованности результатов, полученных соискателем в работе.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов обусловлена использованием и анализом большого массива клинических и экспериментальных данных, применением современных, высокоинформативных методов исследования.

Автор установил ряд научных фактов. Показано, что в сыворотке крови онкологических больных присутствуют стресс-индуцированные молекулы MICA – лиганды рецептора NKG2D в высоких концентрациях, превышающих в 3-8 раз показатели контрольной группы. Взаимодействие этих молекул с NK-клетками ингибирует их цитотоксическую активность, что может негативно сказываться при распознавании клеток опухоли, и противоопухолевом иммунном ответе в целом. В работе показано, что у онкологических больных повышено содержание Treg, которые играют первостепенную роль в развитии механизмов иммуносупрессии. Найдены особенности фенотипа лимфоцитов у онкологических больных различных нозологий с колоректальным раком и меланомой. Предложен оригинальный способ культивирования и активации цитотоксических лимфоцитов с сохранением их жизнеспособности и повышением эффекторных свойств. Разработан метод адоптивной иммунотерапии активированными *in vitro* лимфоцитами, который отличается снижением концентрации клеток за счет увеличения частоты введения и сроков проведения иммунотерапии. Автором впервые проведены исследования по мониторингованию показателей иммунитета (субпопуляционный состав лимфоцитов, уровень экспрессии маркеров активации, концентрация сывороточных цитокинов и молекул MICA) у онкологических больных. Проанализированные данные указывают на системный эффект данного вида иммунотерапии и отражают динамические изменения показателей, что является важным аспектом работы.

Новыми являются данные, свидетельствующие о прогностической роли циркулирующих молекул MICA при развитии опухоли и на фоне терапии. Новизной обладает обнаруженный факт снижения концентрации лигандов NKG2D в сыворотке после проведения адоптивной иммунотерапии у больных на фоне стабилизации процесса и при регрессии новообразования, а также факт увеличения сывороточного уровня молекул MICA на фоне прогрессирования болезни. Очевидна первостепенная значимость этого параметра при мониторинге показателей иммунитета при прогнозировании исхода заболевания.

Положения, выносимые на защиту и 7 выводов, полностью соответствуют полученным результатам, что свидетельствует о достижении поставленной цели и решении заявленных в работе задач.

Обоснованность новизны полученных результатов

Результаты работы вносят существенный вклад в проблему комплексной диагностики состояния иммунной системы у онкологических больных.

Работа состоит из нескольких частей, каждая из которых отражает диагностический, экспериментальный, фундаментальный и практический аспект. Поэтому, полученные в работе результаты имеют существенное значение, как для науки, так и для практического здравоохранения. Полученные в работе данные и выявленные факты открывают новые перспективы для понимания роли иммунной системы у онкологических больных, а также дают

возможность использовать результаты работы в иммунодиагностике и при терапевтических воздействиях.

Диагностическую панель CD маркеров, определения уровня цитокинов и сывороточное содержание молекул MICA в комплексе можно использовать в клиничко-диагностических лабораториях. Длительное культивирование лимфоцитов с применением цитокинов интересно с фундаментальной точки зрения и изучения свойств NK-клеток. Модельную систему с участием рекомбинантного человеческого белка MICA, предложенную автором в работе, можно использовать для изучения молекулярного взаимодействия между лигандом с рецептором NKG2D на NK-клетках *in vitro*. Разработанный и апробированный в работе способ адоптивной иммунотерапии, можно рекомендовать в качестве иммуностропной сопроводительной терапии в отделениях, которые специализируются на комплексном лечении онкологических заболеваний.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

В целом, диссертация Абакушиной Е.В. является законченным исследованием, отличается хорошим стилем изложения. Работа построена по традиционной структуре и представлена на 297 листах машинописного текста, состоит из введения, шести глав, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и перечня сокращений. Описание дизайна исследования выполнено в виде наглядной схемы. Результаты представлены в виде информативных, легко читаемых графиков. Обсуждение результатов исследования содержит анализ полученных данных. Основываясь на литературных данных и собственных результатах, автор приходит к логичным обобщающим выводам, подтверждающим корректность высказываемых предположений.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по работе нет. По отдельным вопросам мною были получены исчерпывающие ответы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Абакушиной Елены Вячеславовны «Лиганды рецептора NKG2D в комплексной оценке иммунитета у онкологических больных и разработка метода адоптивной иммунотерапии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной проблемы, по выявлению роли лигандов рецепторов

NKG2D в комплексной оценке иммунитета у больных меланомой и колоректальным раком и разработке метода адоптивной иммунотерапии, имеющей важное значение для онкоиммунологии.

Представленная диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024 «О внесении изменений в Положение о присуждении степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор - Абакушина Елена Вячеславовна, заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология и 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент

профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России,

доктор медицинских наук

профессор

Гариб Фируз Юсупович

«__» _____ 2019 г.

Данные об авторе отзыва:

Гариб Фируз Юсупович – доктор медицинских наук (14.00.36), профессор (14.00.36), профессор кафедры иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»,

адрес 123993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, телефон: +790906503969, e-mail: fgarib@yandex.ru.

Подпись профессора Ф.Ю. Гариба заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России



Л.М. Савченко