

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

д.м.н. профессор Беляев Алексей Михайлович



2018 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Диссертация «Изучение эффекторной функции лимфоцитов больных с саркомами мягких тканей в опухолевом микроокружении *in vitro*» выполнена в Научном отделе онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

В период подготовки диссертации соискатель Пипиа Нино Петровна работала в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в должности научного сотрудника.

В 2010 г. с отличием окончила Тбилисскую Медицинскую академию имени П. Шотадзе, ординатуру по онкологии (Тбилисский Государственный Медицинский Университет) в 2013 г.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2014 г. ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, Балдуева Ирина Александровна работает в должности заведующей Научным отделом онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

По результатам рассмотрения диссертации «Изучение эффекторной функции лимфоцитов больных с саркомами мягких тканей в опухолевом микроокружении *in vitro*» принято следующее заключение:

Диссертация Пипиа Нино Петровны «Изучение эффекторной функции лимфоцитов больных с саркомами мягких тканей в опухолевом микроокружении *in vitro*», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельно выполненной законченной научно-квалификационной работой, в которой разработаны модели индивидуального опухолевого микроокружения у больных саркомами мягких тканей (СМТ) в системах наблюдения за живыми клетками Cell-IQ и xCELLigence *in vitro* для определения резистентности к химиотерапии и чувствительности к иммунотерапии; посредством описательных статистик и корреляционного анализа продемонстрирована сложная взаимосвязь опухолевых клеток, клеток иммунного микроокружения СМТ, продуцируемых ими биологически активных веществ, что получило отражение в формировании иммунного ответа, эффективности химиотерапии и иммунотерапии дендритноклеточной (ДК) вакциной «CaTeVac» собственного производства; выявлена прямая корреляция высокой силы между продукцией опухолевыми клетками метастатических СМТ *in vitro* VEGF и CCL2 и экспрессией на Т-регуляторных лимфоцитах (Treg) периферической крови нейропилина-1, VEGFR-2 и CCR4; при прогрессировании опухолевого процесса у больных СМТ показано статистически значимое снижение содержания натуральных киллеров, увеличение относительного числа Treg, экспрессирующих на своей поверхности хемокиновые рецепторы CCR10, CCR4, нейропилин-1, и отсутствие статистически значимых изменений в абсолютном содержании цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов; установлено снижение риска смерти и увеличение общей выживаемости у пациентов, получавших иммунотерапию ДК-вакциной собственного производства «CaTeVac», по

сравнению с контрольной группой пациентов, которые получили лекарственное лечение во «второй» и последующих линиях терапии.

Актуальность. Саркомы мягких тканей представляют собой редкие гетерогенные опухоли мезенхимального происхождения, в начале заболевания часто локализованные, для которых хирургическая резекция является основным методом лечения. Однако, несмотря на оптимальное хирургическое лечение, у значительной части пациентов развиваются рецидивирующие и метастатические формы заболевания. Стандартная терапия метастатических СМТ основана на химиотерапии (доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин, гемцитабин/доцетаксел), которая сопровождается нежелательными явлениями (токсичностью), угнетает иммунную систему и редко приводит к излечению. При стандартной химиотерапии медиана общей выживаемости у этой категории больных составляет в среднем от 1,5 до 2 лет. Новые лекарственные препараты (пазопаниб, трабектидин и эрибулин) увеличивают время до прогрессирования и общую выживаемость больных метастатическими СМТ, но не приводят к длительным ремиссиям и излечению. До настоящего времени прогноз при этом заболевании остается неблагоприятным. В связи с этим актуальным становится изучение иммунобиологических феноменов, которые наблюдаются у пациентов СМТ в процессе стандартной химиотерапии, таргетной терапии, иммунотерапии, а также определение значимых мишеней для терапии на молекулярном уровне не только при воздействии на опухолевые клетки, но и на компоненты опухолевого микроокружения. Цель диссертационного исследования заключалась в экспериментальном и клиническом обосновании создания моделей опухолевого микроокружения *in vitro* для разработки способов повышения эффективности и индивидуализации лечения больных метастатическими формами СМТ.

Научная новизна. Созданы экспериментальные модели опухолевого микроокружения *in vitro* на основе изучения взаимодействия метастатических культур СМТ с клетками иммунной системы в системе

наблюдения за живыми клетками Cell-IQ и xCELLigence. Произведен поиск взаимосвязи биологических маркеров, продуцируемых опухолевыми клетками СМТ при культивировании *in vitro*. Изучена цитотоксическая и супрессорная активность лимфоцитов, рецепторный статус Т-регуляторных лимфоцитов периферической крови больных СМТ в зависимости от активности опухолевого процесса и применения противоопухолевой вакцины собственного производства «CaTeVac».

Научно-практическая значимость работы. Выявлены сложные взаимосвязи клеток иммунного микроокружения СМТ, опухолевых клеток, продуцируемых ими биологически активных веществ *in vitro*, что получило отражение в формировании иммунного ответа и эффективности иммунотерапии ДК-вакциной «CaTeVac» собственного производства *in vivo*. Результаты работы позволили оптимизировать лечение метастатических форм СМТ, прогрессирующих после стандартной химиотерапии «первой линии», и увеличить общую выживаемость с помощью индивидуализации иммунотерапии «второй» и последующих линий терапии.

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнений, поскольку они основаны на достаточном по объему материале, а также на применении современных адекватных методов статистической обработки результатов. Фактические материалы, представленные в диссертации, полностью соответствуют первичной документации.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения научно-исследовательской работы. Участие автора в сборе первичного материала и его обработке более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Все научные результаты, представленные в работе, автором получены лично.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем. Всего с участием автора опубликованы 29

печатных работ, из них 5 в иностранных изданиях. По теме диссертации опубликовано 19 работ, из которых 4 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ. Материалы диссертации представлены на 8 конференциях и конгрессах всероссийского и международного уровня.

Диссертация соответствует специальностям 14.01.12 – онкология (медицинские науки), 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки).

Заключение:

Диссертация Пипиа Нино Петровны «Изучение эффекторной функции лимфоцитов больных с саркомами мягких тканей в опухолевом микроокружении *in vitro*» является законченной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология и рекомендуется к публичной защите.

Заключение принято на межотделенческом слушании ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Результаты голосования: присутствовало 21 человек, «за» – 21, «против» – нет, «воздержалось» – нет.

Решение принято единогласно.

Д.м.н., заведующая научным
отделом онкоиммунологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России



И.А. Балдуева