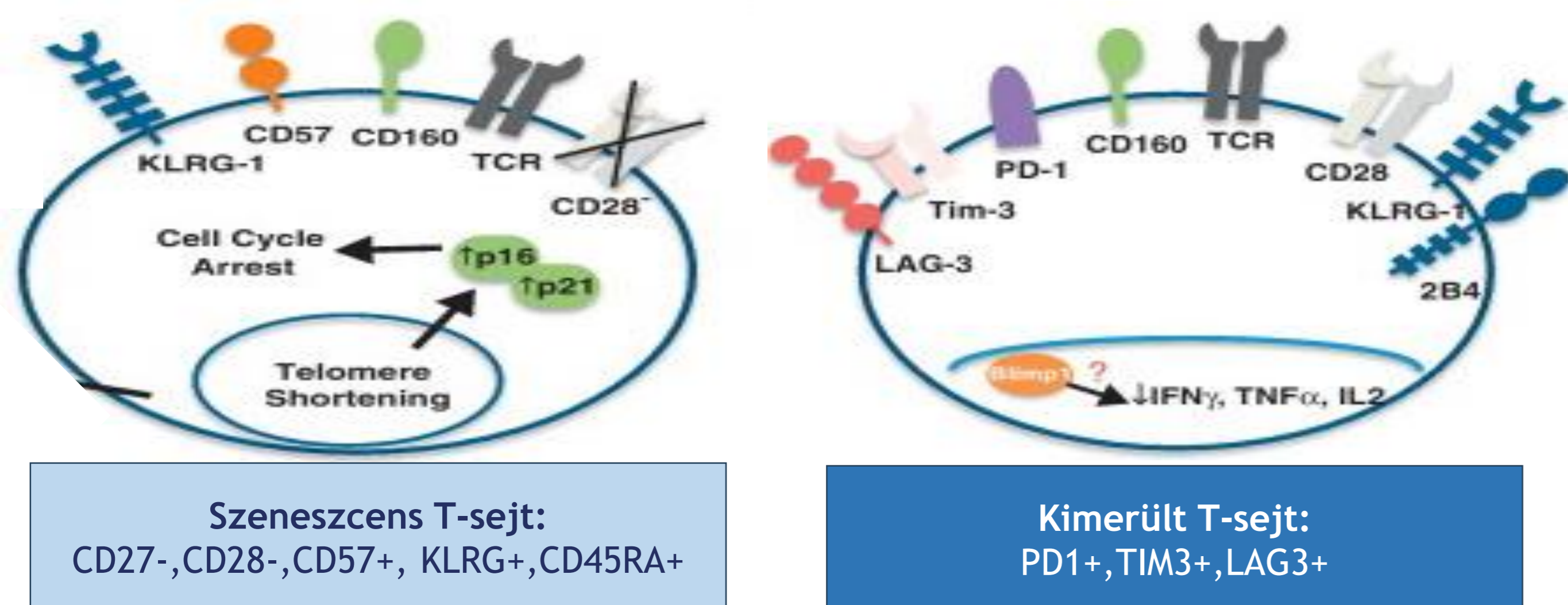


BEVEZETÉS

Az immunsejtek, mint a tumormikrokörnyezet és az egyéni immunhomeosztázis fontos elemei, befolyásolják a daganatos progressziót, illetve a legkülönbözőbb kezelések mellett megjelenő mellékhatásokat is. Az immun checkpoint inhibitor (ICI) kezelés terápiás hatástalanságának hátterében felmerül a tumor ellenes immunválaszban részt vevő T-sejtek diszfunkcionális működése.



1.ábra: A kimerült és szenescens T-sejtek fenotípusa, J. Crespo (Curr. Op. In Immunology, 2013) nyomán

A kimerült T-sejtek („exhausted” T-sejt (T-ex): PD-1+ CD8+, csökkent citotoxikus, és citokin termelő képesség) fenotípusára jellemző a PD-1, Tim3, LAG3 gátló receptorok expresszió fokozódása, ami ICI kezeléssel visszafordítható. Míg az előregedett T-sejtek („szenescens” T-sejtek (T-sen): CD27-CD28-CD57+ CD45RA-) csökkent proliferációs képességük mellett szekretoros fenotípusúak, nagy mennyiségű proinflammatorikus citokint termelnek, így csökkent antitumorális aktivitással rendelkeznek. Az eddigi adatok alapján ezek a szenescens sejtek ICI kezelésre nem reaktiválódnak.

CÉLKITŰZÉS

Prospektív vizsgálatunk keretein belül immun checkpoint inhibitor kezelésben részesülő előrehaladott, nyirokcsomóba (TNM III.) és távoli szervekbe metasztatizáló (TNM IV.) melanómás betegek perifériás vérmintáiban a perifériás mononukleáris sejtek (PBMC) fenotipizálását végezzük el az ICI kezelés előtt, majd a kezelés után 6 héttel, és vizsgáljuk a kimerült/előregedett T-sejtek arányának változásait a kezeléssel összefüggésben.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

BETEG ADATOK

Prospektív vizsgálatunk során kis esetszámú (n=6 beteg) populáció adatait elemeztük. A páciensek átlagos életkora 66,5 év, nemek eloszlása: 50% nő, 50% férfi.

ÁRAMLÁSI CITOMETRIA

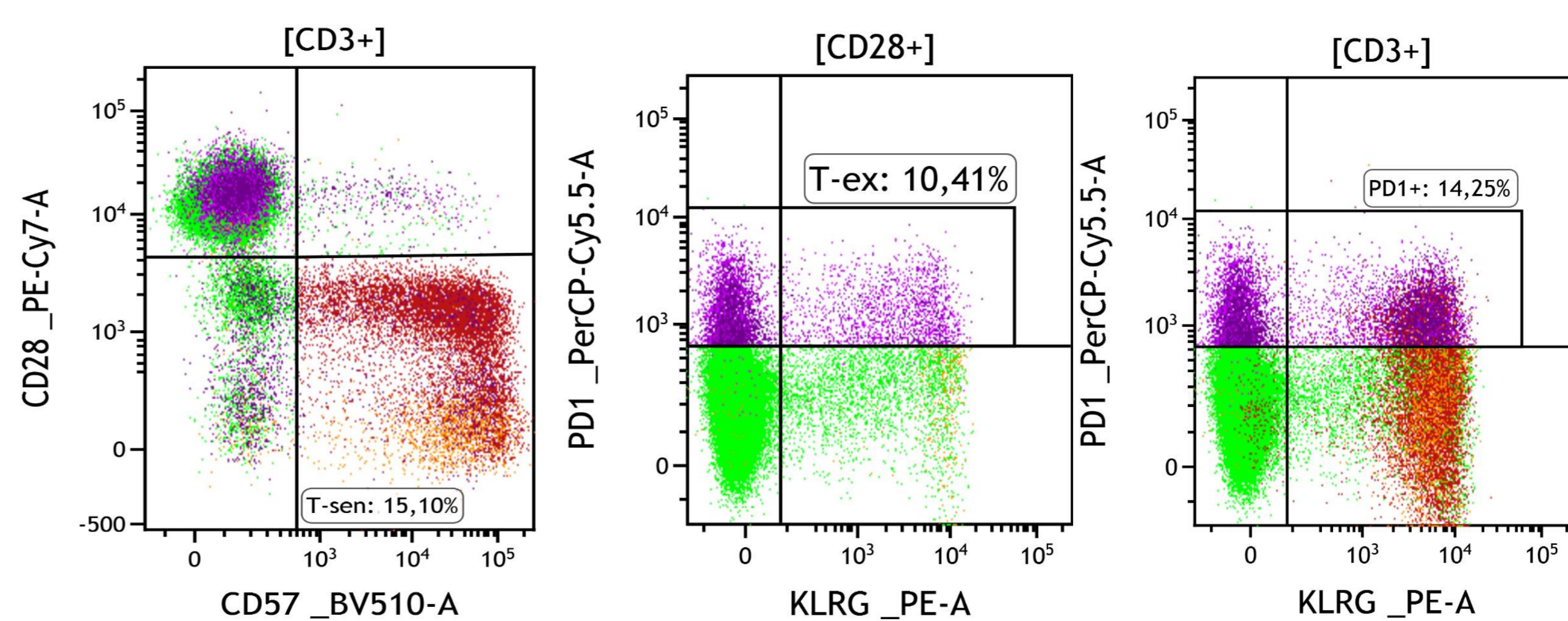
Multicolor áramlási citometria vizsgálatot állítottunk be, kezdetben egészséges önkéntesek, majd melanoma miatt kezelt betegek vérmintáinak felhasználásával. Multicolor panelünk CD3, CD4, CD8, KLRG, CD57, CD28, CD36, PD1, CD56, CD16 markereket és FITC, PE, PerCPY5.5, PC7, APC, APC-AF750, APC-AF700, BV500, BV605 fluorokrómat tartalmaz.

EREDMÉNYEK

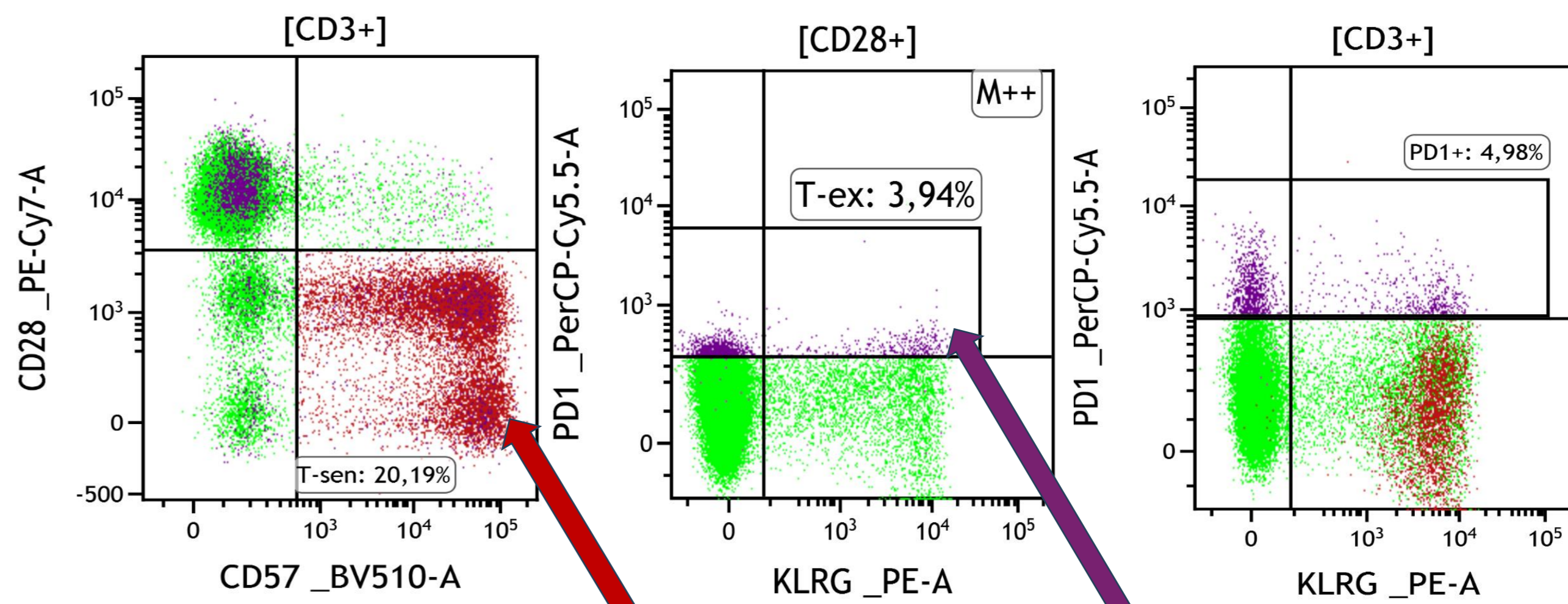
ÁRAMLÁSI CITOMETRIA

Előzetes eredményeink alapján a melanómában szenvedő páciensek perifériás kimerült és előregedett T sejtek százalékos aránya a CD3+ lymphocyták számához viszonyítva (T-sen: 4,58-25%, átlag 12%, T-ex: 2,13-13%, átlag: 7,37%) jelentős individuális különbségeket mutat.

ELŐREHALADOTT MELANOMA MALIGNUM ICI KEZELÉS ELŐTT:



ELŐREHALADOTT MELANOMA MALIGNUM ICI KEZELÉS UTÁN:



2.ábra: Flowcytometria vizsgálati mérések, melanómás betegek vérmintáiban előregedett T-sejt (T-sen), kimerült T-sejt (T-ex) populációk arányai, és azok számának változásai ICI kezelés hatására.

Az eddig követett alacsony esetszámú populációban (n=6) a kezelés megkezdését követő 6. hétre csökkent az össz lymphocyták száma (16,35 % vs. 12,5 %, P=0,041), a CD4/CD8 arány (3,22 % vs. 2,46%, P=0,016) és a kimerült T-sejtek százalékos aránya (7,36 % vs. 1 %, P=0,0079), de emelkedett az előregedett T sejtek aránya (12 % vs. 16%, P=0,016).

KÖVETKEZTETÉSEK

Az elvégzett kis esetszámú vizsgálatunk alapján az immun checkpoint inhibitor terápia képes befolyásolni a perifériás T-sejtek szenescenciáját. A mintaszám kibővítése és a klinikai válaszok értékelése még zajlik, a további vizsgálataink segíthetnek új prediktív biomarkerek keresésében és a kezelések eredményeinek, a rezisztencia mechanizmusok kialakulásának megértésében.