

J. Jarčušková, M. Zuzulová, V. Mrázová, I. Zuzula, Z. Piňáková, M. Chorváth, I. Kultánová, L. Májovská, M. Hrubisko,

Zmeny v subpopuláciách lymfocytov periférnej krvi u pacientov liečených rádioterapiou



Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

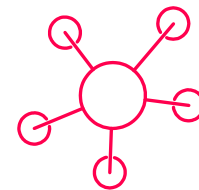
- Nemám potenciálny konflikt záujmov
- Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

| Forma finančného prepojenia | Spoločnosť |
|---|------------|
| Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante | - |
| Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona) | - |
| Prednášajúci | - |
| Akcionár | - |
| Konzultant/odborný poradca | - |
| Ostatné príjmy (špecifikovať) | - |



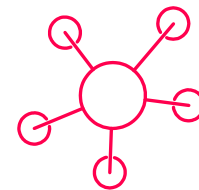
Obsah

1. RAT, imunitná odpoveď a obranyschopnosť
2. Cieľ
3. Výsledky - Aktivačné znaky
4. Význam sledovania aktivačných znakov
5. Závery



1. RAT a imunitná odpoveď, antitumorózna obranyschopnosť

- Rádioterapia (RAT) je dôležitou liečebnou modalitou v manažmente nádorov
- RAT indukuje imunitnú odpoveď, ale vzťah tejto odpovede s typom nádoru nie je úplne objasnený.
- Bunková imunita, - subpopulácie T lymfocytov - hrá dôležitú úlohu v protinádorovej imunitnej odpovedi



Adaptatívna antitumorózna imunita

CD4+ Th1, CD8+

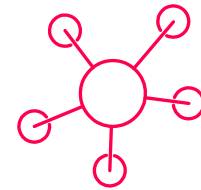
1. CD4+ Th1

- iniciujú a udržiavajú protinádorovú imunitnú odpoveď
- esenciálne pre aktiváciu a transformáciu CD8+

2. CD8+

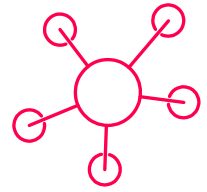
- ústrednými efektorovými zložkami antitumoróznej imunitnej odpovede

Aktivačné znaky?



- V priebehu karcinogenézy dochádza k reakcii imunitného systému, čoho výsledkom je aktivácia, expresia určitých znakov na Tlymfocytoch
- Štúdie s pokročilými nádormi preukázali v periférnej krvi známky patologickej aktivácie
 - CD3+, CD8+/HLADR+
 - CD69+ na CD3, CD4 - znaky včasnej aktivácie
 - Kostimulačná molekula pre Tly- aktiváciu, proliferáciu
 - CD25+ na CD3,CD4 - Perzistujúcej aktivácie
 - nízkoafinitný receptor pre IL2
 - CD38+ na CD8
 - Účast' na aktivácii Le
- CD4+CD25+CD127dim, T regulačné lymfocyty

Skúmaný súbor - charakteristiky

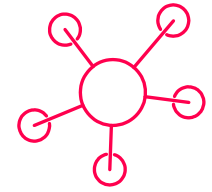


- Cieľom našej predbežnej štúdie je zhodnotiť vplyv RAT na aktivitu subpopulácií lymfocytov
- Sledovali sme súbor 70 pacientov s primárnymi tumormi CNS zaradených do RAT

Súbor pacientov sme rozdelili do 3 skupín

1. pred začiatkom RAT
 2. odber po RAT
 3. odber mesiac po ukončení RAT
- Ako porovnávací súbor sme zvolili súbor neonkologických pacientov –(pacienti s alergickou rinitídou)

Skúmaný súbor - vyšetrenia

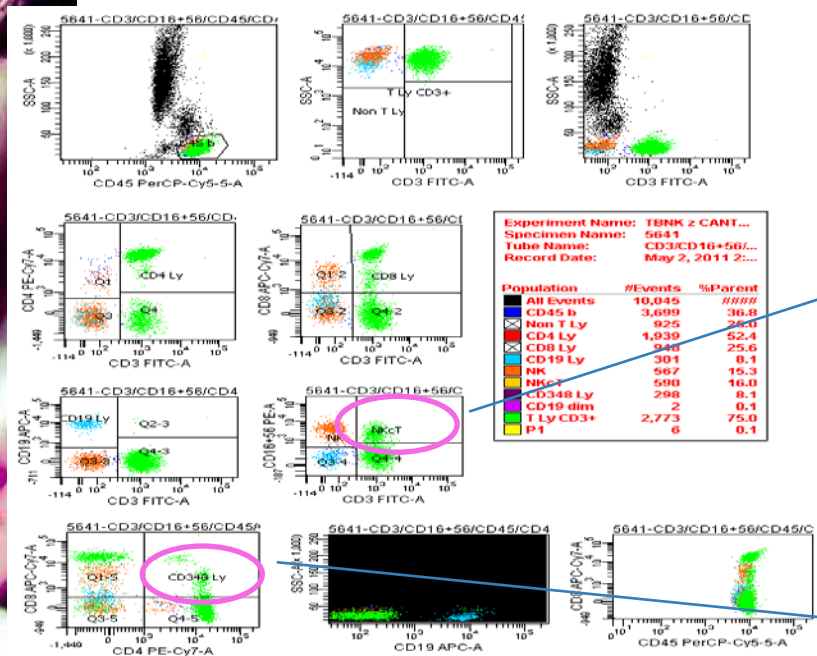
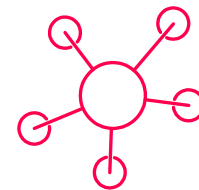


- Sledovanie CD znakov (CD3,CD4,CD8, CD4CD8, B, NK, N8R)
 - Aktivita NK buniek, NKcT
 - Charakterizácia T lymfocytov, Aktivačné znaky
 - Tregulačné, supresorové T lymfocyty (CD4+CD25+CD127dim)
-
-

Parametre, ktoré neboli v tejto prezentácii prezentované

- Parametre humorálnej imunity (IgG, IgA, IgM, C3,C4,)
- Hematologické vyšetrenia (KO+dif., NLR, PLR)
- Biochemické vyšetrenia
-

Výšetrenia T B NK



Subpopulácie lymfocytov a ich aktivačné znaky boli spracované a hodnotené štandardne zavedeným protokolom

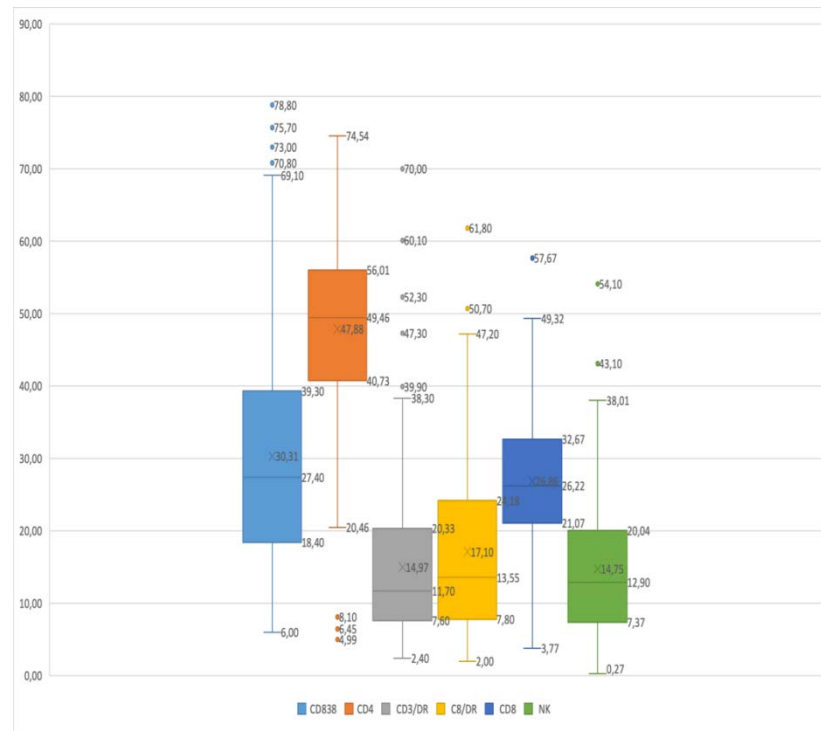
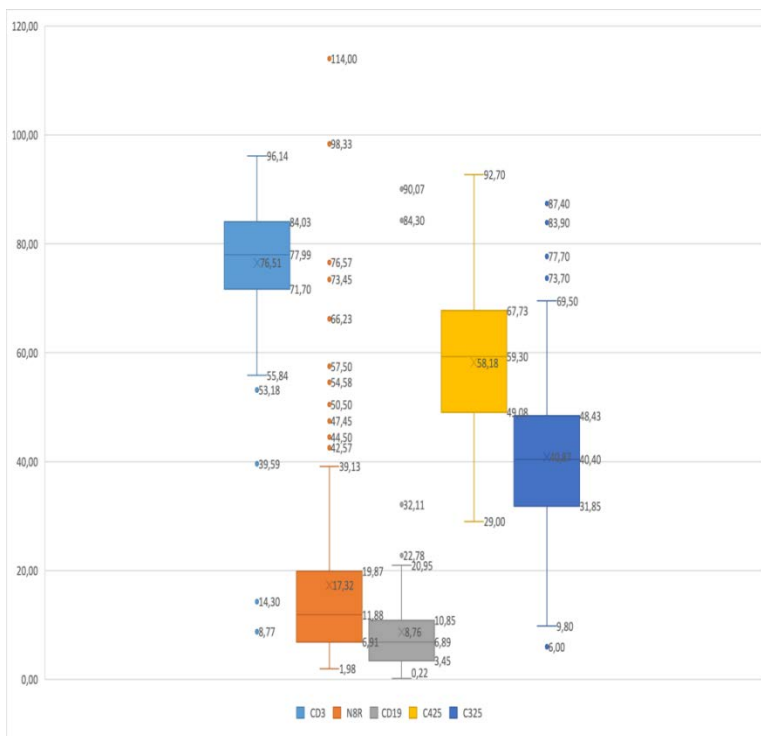
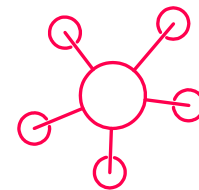
Cytotoxické NK bunky

- u zdravých sa nenachádzajú
- ich prítomnosť hovorí o aktivite- protinádorovej odpovedi

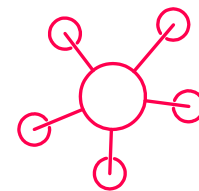
Double positive CD4+CD8+

- u zdravých sa nenachádzajú
- Ich prítomnosť naznačuje rozvoj napr. autoimúneho ochorenia, progresiu nádorového ochorenia...

Štatistická analýza



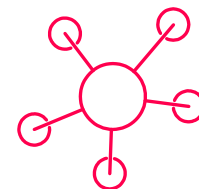
Štatistická analýza



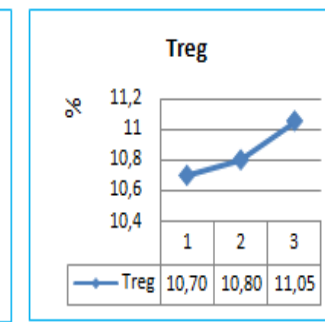
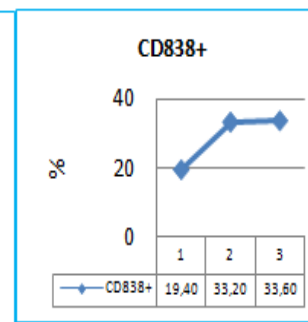
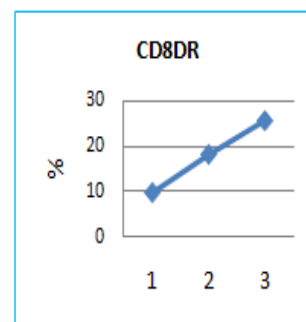
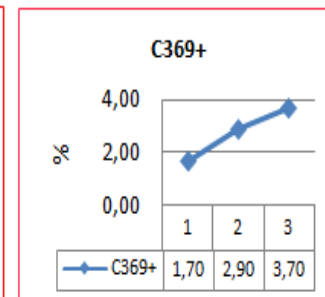
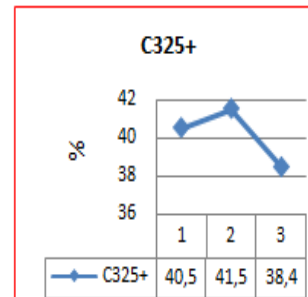
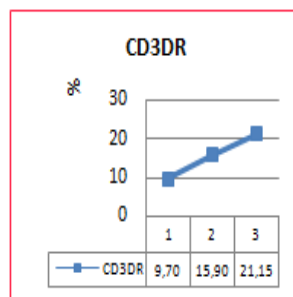
■

| Populácie | | Pacienti RT Abs. Počty medián | Pacienti RT (medián) | Asymptomatickí (medián) |
|-----------|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| CD3 | Tly | 1.3 | 76.5 | 77.8 |
| CD4 | ThLy | 0.84 | 47.9 | 48.4 |
| CD8 | TcLy | 0.39 ↓ | 26.8 | 24.3 |
| CD3+CD4 | dp Ly | | 1.3 | 0.8 |
| N8R | Pomer Neu AP : LyAP | | 17.5 ↑ | 6.7 |
| CD19 | B Ly | 0.13 ↓ | 8.8 | 10.3 |
| NK | NK b | 0.18 ↓ | 14.8 | 10.5 |
| CD3 DR | Aktivačný znak | 0.16 ↑ | 15 ↑ | 6.9 |

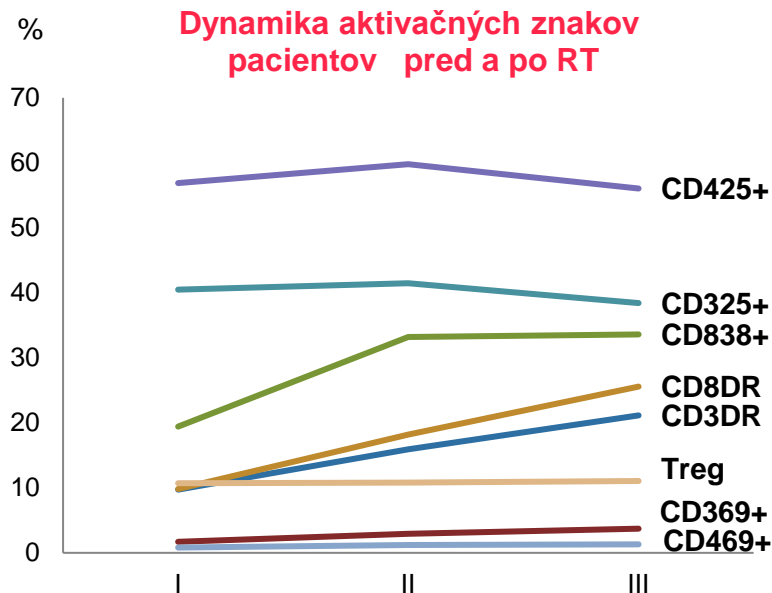
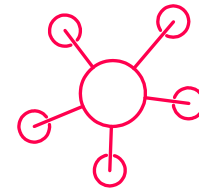
Aktivačné znaky



| populácia | NH | Medián I | Medián II | Medián III |
|-----------|-----------|----------|-----------|------------|
| CD3HLADR | 5 - 10 | 9.7 | 15.9 | 21.15 |
| CD325 | 0.5 - 1.5 | 40.5 | 41.5 | 38.5 |
| CD425 | 0.5 - 1.5 | 56.9 | 59.8 | 56.1 |
| CD369 | 0.5 - 1.5 | 1.7 | 2.9 | 3.7 |
| CD469 | 0.5 - 1.5 | 0.8 | 1.2 | 1.3 |
| CD8HLADR | 5 - 10 | 9.8 | 18.2 | 25.6 |
| CD838 | 5 - 30 | 19.4 | 33.2 | 33.6 |
| Treg | 5 - 10 | 10.7 | 10.8 | 11.1 |



Aktivačné znaky



► Výraznejšia bola zmena aktivačných znakov - prozápalové CD325+ a CD425+ po miernom vzostupe sa normalizovali

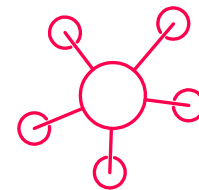
► Skorý aktivačný znak Tly CD369+ má tendenciu vysokej aktivácie, čo môže mať zlý prognostický vplyv

► Aktivácia cytotoxických CD8 Tlymfocytov v znakoch CD8DR a CD838 mala výrazný vzostup a svedčí pre trend akútneho vyčerpania T lymfocytov

► **PREČO? NEDOSTAČNÝ EFEKT RAT ???**

► **ZVÝŠENIE AKTIVITY CD8, KTORÝCH JE MÁLO???**

Diskusia



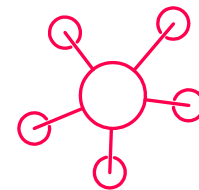
- Aj keď sme použili na porovnanie nie celkom ideálny súbor pacientov (alergici nie sú celkom skupina zdravých pacientov) stojí za zmienku, že mediány našich parametrov TBNK neklesli mimo referenčných hodnôt používaných v našom laboratóriu. Odchýlku tvorí pokles B lymfocytov – čo je v súlade s lymfopéniou sprevádzajúcou RAT
- N8R je parameter získaný pomerom abs.počtu neutrofilov k abs.počtu cytotoxických CD8 T lymfocytov. Bol zavedený na monitorovanie klinickej závažnosti COVID stavu, ale ukázal sa aj v našom súbore ako užitočný parameter monitorovania účasti neutrofilov a lymfocytov v RAT
- V ďalšom sledovaní sa môže prehodnotiť jeho úloha ako nepriameho indikátora imunitného stavu hostiteľa



Záver 1

Význam sledovania aktivačných znakov

1. Dynamika odráža vývoj onkologického ochorenia - sledujeme efektivitu onkologickej liečby (v korelácii so zobrazovacími metodikami, markermi)
2. Z našich skúseností s pacientami po chemoterapii vyplýva, že upregulácia CD69+ v kombinácii s výrazným vzostupom CD38+/CD8 má zlé prognostické skóre - doporučenie s častejším onkologickými kontrolami (3-6m)
3. Indikácia imunomodulačnej liečby



Záver 2

Význam sledovania subpopulácií

1. Záverom našej predbežnej štúdie možno povedať, že pacienti po RAT majú **prechodne zníženú úroveň imunitnej funkcie** (pokles CD8, Bly a NK b) – subpopulácie v abs.počtoch - vyšetrit' KO!!
2. V dôsledku imunosupresie RAT dochádza k zvýšenej aktivácii Th a Tc lymfocytov, čo môže byť zlým prognostickým trendom???????
3. Na sledovanie signálov možného zlyhania imunitného dohľadu je potrebné sledovať **dynamiku absolútnych počtov TBNK a ich aktivačné znaky** ideálne pred RAT, po ukončení RAT a po 3 - 6 mesiacoch od ukončenia liečby
4. **Intervencia imunológa u pacientov s RAT** zohráva kľúčovú úlohu a sledovanie takýchto markerov je kľúčom k výberu vhodného imunoregulačného alebo imunostimulačného lieku

ĎAKUJEM ZA POZORNOSŤ



- Sledovaním imunoprofilu pacientov detekujeme imunologickú kompetenciu organizmu
- Cieľom vyšetrenia imunologického statusu je pochopenie imunobiológie onkologického ochorenia