

Stanovení fenotypu a funkce imunitních buněk jakožto prediktorů odpovědi na léčbu u pacientů se spinocelulárním karcinomem hlavy a krku

NV17-28055A

Řešitel: RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D.

Příjemce: Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta

Spolupříjemce: Fakultní nemocnice v Motole; Ústav hematologie a krevní transfúze

Spolupracovníci: prof. MUDr. Jan Klozar, CSc.; RNDr. Ingrid Poláková, Ph.D.; Mgr. Barbora Pokrývková

Výzkumný projekt navazuje na předchozí výsledky laboratoře řešitelů dlouhodobě spolupracujících s 1. LF UK, Klinikou otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, a Ústavem patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK. Tento výzkum je dlouhodobě zaměřený na pacienty s dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku (HNSCC) ve vztahu k lidským papilomavirům (HPV).

Prevalence HPV se dle lokalizace HNSCC liší, ovlivňuje ji i geografická lokalizace a protikuřácká opatření. Jak ukázal výzkum posledních dekád, nádory asociované s HPV jsou lokalizované především v orofaryngu a jejich prevalence v posledních letech poměrně dramaticky stoupá, a to i v České republice. Přestože pacienti s těmito nádory mají obvykle závažný nález v době diagnózy, jejich odpověď na léčbu a prognóza je výrazně lepší než u pacientů s nádory stejné lokalizace spojenými s tradičními rizikovými faktory, kouřením a nadměrnou konzumací alkoholu. Dřívější výsledky řešitelského týmu i publikovaná data jiných vědeckých skupin naznačovala, že rozdíl by mohl spočívat v rozdílné odpovědi imunitního systému.

Proto se projekt zaměřil na detailní studium nádorového prostředí HNSCC asociovaných a neasociovaných s HPV s cílem analyzovat rozdíly především ve fenotypu, množství, lokalizaci a funkci tumor infiltrujících lymfocytů a určit prognostické faktory u těchto nádorů. Obdobně jako bylo publikováno u kolorektálního karcinomu, tyto markery řešitelé studovali s cílem najít takové, které by mohly být využity pro určení imunoscóre těchto nádorů lépe stanovujícího prognózu těchto pacientů a umožňujícího individualizaci imunoterapeutické léčby.

Řešitelé využili nově dostupné metody umožňující komplexní analýzu nádorového mikroprostředí, multispektrální a multimodální fluorescenční imunohistochemii a metodu multiparametrické hmotnostní cytometrie (ve spolupráci s 2. LF UK). Obě tyto metody byly v ČR použité u výzkumu solidních nádorů poprvé. Ve spolupráci s Ústavem hematologie a krevní transfúze řešitelé analyzovali další ze sledovaných parametrů, a sice hladinu HPV-specifických protilátek jako znak rekurentního onemocnění. Metody kvantitativní PCR umožnily porovnat expresi sledovaných znaků na mRNA a proteinové úrovni. Ve spolupráci s 2. LF UK a firmou Sotio byly analyzovány znaky využitelné pro imunoterapii těchto nádorů.

Řešitelům se podařilo prokázat významné rozdíly v zastoupení populací imunitních buněk v nádorech asociovaných a neasociovaných s HPV. Určili také lokalizaci výskytu jednotlivých buněčných populací. I když je u HNSCC pacientů nejsilnějším pozitivním prognostickým

faktorem HPV, v této studii řešitelé prokázali, že přítomnost CD8+PD1+ buněk je nezávislým pozitivním imunologickým prognostickým faktorem ve všech aplikovaných modelech, zatímco exprese arginázy 1 na mRNA úrovni byla prokázána jako negativní prognostický znak HNSCC nádorů. Výsledky projektu dále ukázaly, že zatímco přítomnost HPV-specifických protilátek před léčbou nepredikuje přítomnost rekurencí po léčbě, detekce jejich poklesu rok po léčbě je spojena s lepším celkovým i specifickým přežíváním pacientů s HNSCC. Celkem řešitelé publikovali 7 článků v mezinárodních recenzovaných časopisech (celkový impakt faktor 25,29) a jeden další článek je v revizním řízení v časopise Oral Oncology (IF 5,972). V rámci hodnoceného projektu pracovali studenti magisterského i doktorandského studia jak lékařské, tak přírodovědecké fakulty. Publikace, které nesou dedikaci projektu, byly i základem k obhájení jedné doktorandské práce a další práce je v přípravě. Z magisterských studentů obhájili své závěrečné práce úspěšně dva studenti.

Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2022