Abstrakt

Karcinom jícnu patří mezi malignity gastrointestinálního traktu s nejhorší prognózou. Současné možnosti léčby, zahrnující chirurgickou resekci, chemoterapii, radioterapii nebo kombinaci těchto způsobů, mají nízkou účinnost a pětileté přežívání se u pacientů s rakovinou jícnu pohybuje pouze okolo 10 až 15 %. Imunoterapie se jako samostatná terapeutická modalita dostala v poslední dekádě do popředí léčby řady solidních tumorů. Úspěch imunoterapeutických přístupů však závisí nejen na infiltraci nádorového mikroprostředí imunitními buňkami, ale též na fenotypu těchto infiltrujících buněk.

Cílem tohoto projektu bylo zhodnotit pomocí průtokové cytometrie imunologické rysy tumor-infiltrujících lymfocytů získaných z různých tkáňových kompartmentů (nádor, peritumorózní tkáň, přilehlá zdravá tkáň a lymfatická uzlina) pacientů během chirurgické resekce a porovnat je s klinickými a histopatologickými daty pacientů.

Bylo zjištěno, že distribuce NK (natural killer) buněk, CD8 a CD4 pozitivních T buněk se liší v závislosti na analyzovaném tkáňovém kompartmentu. Zatímco v lymfatických uzlinách bylo nejvyšší zastoupení CD4 T buněk, u NK buněk tomu bylo právě naopak a jejich procentuální zastoupení v lymfatických uzlinách bylo nejnižší. Výskyt receptorů smrti FasR a DR3 (death receptor 3) byl nejnižší na CD4 T buňkách v lymfatických uzlinách. Dále bylo zjištěno, že u pacientů kuřáků byly nacházeny nejen významně nižší počty peritumorozních T buněk a NK buněk, ale současně všechny tyto buňky vykazovaly velmi vysokou expresi receptorů smrti. Tento výsledek ukazuje, že aktivní kouření má kritický dopad na nádorové mikroprostředí a okolní imunitní buňky a může významně ovlivnit prognózu pacientů s karcinomem jícnu a jejich schopnost odpovědi na imunoterapii. V další studii výsledky ukázaly, že na imunitních CD8 T a NK buňkách je významně vyšší exprese molekuly CD47 než na samotných nádorových buňkách, a tedy karcinom jícnu není vhodný k léčbě anti-CD47 monoklonálními protilátkami, neboť tato léčba bude preferenčně cílit na buňky imunitní a způsobí jejich prioritní likvidaci.

Klíčová slova: karcinom jícnu, imunoterapie, tumor infiltrující lymfocyty (TIL), receptory smrti.