

VÝROBA PROTINÁDOROVÉ VAKCÍNY Z DENDRITICKÝCH BUNĚK A VLIV PROTINÁDOROVÉ TERAPIE

Pilátová K.^{1,3}, Hlaváčková E.^{1,2}, Černá D.², Selingerová I.³, Múdry P.², Mazánek P.², Fědorová L.^{1,3}, Merhautová J.¹, Jurečková L.¹, Semerád L.⁴, Pacasová R.⁵, Flajšarová L.¹, Součková L.^{1,2}, Demlová R.¹, Štěřba J.^{1,2}, Valík D.^{1,3}, Zdražilová-Dubská L.^{1,3}

¹*Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno*

²*Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno*

³*Regionální centrum aplikované molekulární onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno*

⁴*Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno*

⁵*Transfuzní a tkáňové oddělení, Fakultní nemocnice, Brno*

Protinádorová vakcína na bázi dendritických buněk (DC) představuje jednu z léčebných modalit tumorů vysokého rizika u dětí a mladých dospělých. V rámci akademického klinického hodnocení fáze I/II „Kombinovaná protinádorová terapie s *ex vivo* manipulovanými dendritickými buňkami produkujícími interleukin-12 u dětských, adolescentních a mladých dospělých pacientů s progredujícími, relabujícími nebo primárně metastatickými malignitami vysokého rizika“ vyrábíme dendritické buňky pulzované nádorovým lyzátem získaným z tumoru daného pacienta. Tumor pacienta je odebrán při chirurgickém zákroku a monocyty pacienta jsou získány leukaferézou s následnou elutriací leukaferetického produktu či adhezencí monocytů na plastický povrch. Výstupní kontrola kvality vyrobené vakcíny zahrnuje stanovení viability, výtěžnosti, imunofenotypu a imunostimulačních vlastností DC (tj. produkce IL-10 a IL-12, schopnost stimulovat alogenní a autologní T-lymfocyty v MLR) a ověření neinfekčnosti (sterilita, nepřítomnost *Mycoplasma* spp.).

Výroba vakcíny je však z pohledu výtěžnosti i imunobiologických vlastností DC velice variabilní a zhruba ve 30 % případů nespňuje dané specifikace, a není proto propuštěna pacientovi k aplikaci. Zaměřili jsme se tedy na aspekty, které by mohly ovlivňovat výsledek výroby vakcíny: i) metoda separace monocytů (elutriace vs. plastická adherence monocytů), ii) terapie interferující s biologií monocytů a předcházející leukaferézu.

Metoda separace monocytů v našem případě neměla vliv na výtěžnost výroby a vlastnosti vyrobených DC, avšak určité kombinace protinádorové terapie nepříznivě ovlivnily jak výtěžnost, tak imunobiologické vlastnosti vyrobených DC. Například kombinace temozolomidu a irinotekanu byla asociována se sníženou maturací a imunostimulačními vlastnostmi DC a kombinace pazopanibu, topotekanu a vysokodávkovaného cyklofosfamidu byla asociována se sníženou diferenciací a imunostimulačními schopnostmi DC. Jako markery predikující výsledek výroby pak mohou sloužit výsledky krevního obrazu pacienta získané před leukaferézou či parametry leukaferetického

produktu. Zde jsme pozorovali souvislost mezi zvýšeným počtem nezralých granulocytů v periferní krvi a sníženou schopností DC stimulovat alogenní T-lymfocyty.