

## IMUNOMONITORING EXPERIMENTÁLNÍ TERAPIE DENDRITICKÝMI BUŇKAMI U DĚTSKÝCH PACIENTŮ SE SARKOMY

Fědorová L.<sup>1,2</sup>, Zdražilová-Dubská L.<sup>1,2</sup>, Selingerová I.<sup>2</sup>, Pilátová K.<sup>1,2</sup>, Demlová R.<sup>1,2</sup>, Hlaváčková E.<sup>1</sup>, Valík D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Masarykova Univerzita, Lékařská fakulta, Farmakologický ústav, Brno

<sup>2</sup>Masarykův onkologický ústav, Brno

Dendritické buňky hrají klíčovou roli ve vzniku specifické imunitní odpovědi proti infekčním a nádorovým onemocněním. Prezentací antigenu a expresí kostimulačních molekul stimulují naivní T-lymfocyty a podílejí se na další regulaci imunitního systému. Autologní dendritické buňky pulzované *in vitro* nádorovým lyzátem obsahujícím nádorové antigeny jsou léčebným nástrojem moderní protinádorové terapie.

Imunomonitoringem nazýváme analýzu cirkulujících markerů a jejich dynamiku v periferní krvi v průběhu léčby. Provádíme je u pacientů léčených somatobuněčným léčivým přípravkem v klinickém hodnocení fáze I: „*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*“ (EudraCT 2014-003388-39). Imunomonitoring zahrnuje i/ rutinní hematologické parametry (hemoglobin, celkový počet leukocytů, lymfocytů, neutrofilů), ii/ specifické efektorové a regulační lymfocytárních subpopulace vyšetřované pomocí průtokové cytometrie, jmenovitě Tregs (regulační T-lymfocyty), cytotoxické CD8+ T-lymfocyty,  $\gamma\delta$  T-lymfocyty, M-MDSC (monocytic myeloid-derived suppressor cells), NK (natural killers), NKT-like (NK-like T-lymfocyty), iii/ vyšetření stimulace pre- a post-vakcinačních autologních T-lymfocytů.

Ve skupině 47 pacientů zařazených do klinického hodnocení představují pacienti se sarkomy 53 % (25). U 9 z nich, kterým bylo aplikováno minimálně 6 dávek, jsme srovnali cirkulující markery vstupně, před zahájením léčby, a v průběhu aplikace až do 6. dávky. Dále jsme se zaměřili na vzájemnou souvislost mezi imunitními markery a rozdělily je do 2 inverzně korelujících skupin: 1. celkový počet lymfocytů, proporce efektorových CD8+ T-lymfocytů, NKT-like buněk a  $\gamma\delta$  T-lymfocytů; 2. poměr absolutního počtu neutrofilů a lymfocytů, počet M-MDSC, proporce Tregs, aktivovaných CD8+ lymfocytů a NK.

Vyšetření stimulace T-lymfocytů dendritickými buňkami bylo provedeno pomocí smíšené lymfocytární reakce a ukázalo nárůst podílu dělících se post-vakcinačních T-lymfocytů oproti pre-vakcinačním.

Práce byla podpořena projekty LM2015090 a LO1413.