

УДК: 612:112:616-006-085.37

ВПЛИВ ПРОТИПУХЛИННОЇ ДЕНДРИТНОКЛІТИННОЇ ВАКЦИНОТЕРАПІЇ НА КІЛЬКІСТЬ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СКЛАД Т-РЕГУЛЯТОРНИХ КЛІТИН У ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

СКАЧКОВА О.В., ХРАНОВСЬКА Н.М., ГОРБАЧ О.І., СВЕРГУН Н.М., СИДОР Р.І.,
 НІКУЛІНА В.В., СОВЕНКО В.М., ВІКАРЧУК М.В., ЖУКОВА В.М., ЧЕЧІНА Д.Е.

Національний інститут раку, Київ, Україна

Перед дослідниками, що працюють над проблемою створення сучасних протипухлинних вакцин, стоїть особлива задача – не просто приготувати вакцину, а створити вакцину, яка б забезпечила розвиток специфічного імунітету навіть у випадку, якщо проти даного антигену (вакцини) імунної відповіді не виникає. Це стає можливим завдяки оптимізації імунотерапевтичних підходів, корекції імуноактивуючих сигналів, видаленню інгібуючих факторів та усуненню розвитку нового імунорезистентного фенотипу пухлини.

Принципово нові аспекти в індукції протипухлинної імунної відповіді виникли у зв'язку з вивченням ролі високопрофесійних антигенпрезентуючих дендритних клітин (ДК). На їх основі розробляються вакцини, проводяться експериментальні та клінічні дослідження у багатьох онкологічних центрах світу [1]. ДК є надзвичайно цікавою мішенню для терапевтичних маніпуляцій імунною системою, здатною змінити співвідношення «пухлина – організм господаря» на користь господаря, та збільшити силу імунної відповіді, спрямованої на пухлину.

Відомо, що пухлинні клітини можуть розпізнаватися і знищуватися імунною системою. Однак в умовах клінічної маніфестації і прогресії пухлини імунна відповідь виявляється неспроможною, а ефективність імунотерапії реєструється лише в обмежених випадках. Одна з причин неадекватної імунної відповіді і низької ефективності імунотерапії може бути пов'язана зі зростанням кількості регуляторних Т-клітин з супресорної активністю [2, 3]. На експериментальних моделях показано, що пухлинний ріст супроводжується збільшенням чисельності регуляторних Т-клітин, причому їх виснаження призводить до відторгнення або зменшення маси пухлини у мишей, що демонструє інгібуючий ефект регуляторних Т-клітин на протипухлинну імунну відповідь [4]. Зростання рівня регуляторних Т-клітин показано також у хворих з різними формами солідних пухлин та гемобластозів. Збільшення цих клітин виявляється, як в локальному пухлинному мікрооточенні, так і в периферичній крові, що свідчить про генералізований характер пухлино-індукованої супресії [5].

Відкриття методів кількісного аналізу цитокінів дозволило показати гетерогенність регу-

ляторних Т-клітин. В результаті багаторічних досліджень було виділено кілька субпопуляцій регуляторних CD4⁺-лімфоцитів, основні з яких CD4⁺CD25^{+(high)}-Т-лімфоцити, або натуральні регуляторні клітини (T-reg), а також Th3 і T-регулятори1 (Tr1), або індукцйбельні регуляторні клітини (T-ir) [6]. Більшість природних T-reg формуються у тимусі в процесі нормального диференціювання, та складають від 2 до 10% периферичних CD4⁺-Т-клітин. T-ir представлені активованими клітинами периферичної крові, що формуються після контакту з антигеном на периферії, і чинять супресорну дію шляхом продукції імуносупресивних цитокінів IL-10 і TGF-β [7, 8]. Певним прогресом на шляху ідентифікації T-reg клітин стало виявлення транскрипційного фактора FoxP3. Виявилось, що даний транскрипційний фактор є критичним для розвитку T-reg і детермінує появу у них супресорної активності [9]. Молекула FoxP3 визначає спроможності T-reg інгібувати промоторні частини генів прозапальних цитокінів, що знижує їх експресію. Тому експресія FoxP3 розглядається на сьогоднішній день в якості найбільш специфічного маркера T-reg клітин [10].

Імунна супресія, опосередкована T-reg клітинами, може бути спрямована на різні типи імунокomпетентних клітин. Мішенями для T-reg супресії можуть стати CD4⁺- і CD8⁺- Т-клітини, В-клітини, ДК, макрофаги, природні кілерні клітини (ПК) та природні кілерні Т-клітини (ПКТ). Широкий спектр супресорних механізмів, що використовують T-reg клітини ділять на дві основні групи по дії на клітинні мішені: способи супресії, направлені на Т-лімфоцити (секреція TGF-β і IL-10, споживання IL-2, цитоліз) та способи супресії, спрямовані на антигенпрезентуючі клітини (зниження рівня експресії коштимуляторних молекул або зниження антигенної презентації). Також існує інша класифікація механізмів супресії, коли вони підрозділяються за способом дії. Це клітинно-контактна супресія (при участі в міжклітинному контакті CTLA-4/B7, LAG3, TGF-β, цАМФ або гранзимів), та супресія, опосередкована локальною секрецією супресорних цитокінів (TGF-β, IL-10, IL-35), та конкурентне зв'язування факторів росту [11].

Тому визначення змін, що відбуваються в кількісному та функціональному стані Т-лімфоцитів є дуже важливими для розкриття механізмів дії протипухлинної аутологічної ДК-вакцини на імунну систему онкологічних хворих.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Характеристика хворих на злоякісні новоутворення

В комплексному лікуванні ДК-вакцину отримували 24 хворих з морфологічно верифікованим діагнозом недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) ІІБ-ІІІА стадії та 9 хворих на рак нирки.

ДК-вакцину використовували у хворих в ад'ювантному режимі, після основного лікування, з метою попередження розвитку рецидивів та метастазів. Проведення ДК-вакцини починали через 10-14 днів після операції. ДК-вакцину вводили внутрішньшкірно (хворі на рак нирки) або внутрішньовенно (хворі на рак легені). Усім хворим проводили 4-5 вакцинацій (етапів) з періодичністю 1 раз на місяць з наступним контролем імунологічних показників. В якості біологічного матеріалу для імуномоніторингу було використано мононуклеарну фракцію лейкоцитів периферичної крові хворих, що отримувались на кожному етапі ДК-вакцинотерапії [12].

Характеристика ДК-вакцини.

ДК отримували з моноцитів периферичної крові хворих шляхом інкубації у повному поживному середовищі RPMI 1640 («Sigma», США) протягом 8 днів в присутності ростових факторів (GM-CSF або M-CSF, IL-4, IFN- α та ЛПС) при температурі 37°C в атмосфері 5% CO₂. На 6-ту добу інкубації незрілі ДК навантажували механохімічно активованими ліофілізованими аутологічними пухлинними клітинами (МХА ЛПК) хворого. Контроль якості ДК включав оцінку їх фенотипічних характеристик. Рівень одночасної експресії CD86 і HLA-DR-антигенів на ДК становив не менше 65%, CD83 - не менше 50%. Кількість життєздатних клітин становила не менше 95%, домішка лімфоцитів – не більше 20%.

Імунологічні дослідження.

Для проведення досліджень отримували фракцію мононуклеарних лейкоцитів з периферичної крові за загальноприйнятою методикою виділення на градієнті щільності фікол-верографіну ($\rho = 1,076-1,078$), підраховували кількість клітин в камері Горяєва та доводили клітинну суспензію до необхідної концентрації повним культуральним середовищем RPMI-1640 («Sigma», США).

Для оцінки спонтанного та індукованого апоптозу і проліферації клітин у відповідь на мітогени використовували мононуклеарні лейкоцити в концентрації 1×10^6 /мл. В якості мітогену використовували МХА ЛПК в концентрації 5 мкг/мл. Культивування здійснювали протягом 7

днів при 5% CO₂. Вміст ДНК в клітинах визначали за допомогою методу проточної цитометрії після їх фарбування інтеркалюючим барвником-флюорохромом пропідій йодидом (PI) («Sigma», США). Для оцінки відсоткового вмісту клітин в основних фазах мітотичного циклу (G_{1/0}, S, G₂ + M) гістограми розподілу обробляли за допомогою спеціалізованої математичної програми Mod Fit LT 2.0 для комп'ютерів Macintosh. Для обчислення відсотку клітин проліферативного пулу сумували показники відсоткового вмісту клітин, що знаходилися у фазах клітинного циклу G₂, M та S. Індекс проліферативної активності (ІПА) визначали шляхом поділу відсоткового показника кількості клітин проліферативного пулу у випадку спонтанної проліферації на відсотковий показник кількості клітин, що знаходяться в апоптозі [13].

Для дослідження кількісних змін у субпопуляції Т-рег клітин використовували набір «NU FOXP3 Staining Kit PE» («Becton Dickinson», США). Всі проточноцитометричні дослідження виконувалися на проточному цитофлюориметрі FACSCalibur («Becton Dickinson», США), що оснащений двома лазерами (довжиною хвилі 488 та 625 нм) з використанням програми CellQuest-PRO для придбання та аналізу даних.

Молекулярно-генетичні дослідження рівня експресії мРНК TGF- β .

Виділення тотальної РНК з мононуклеарних лейкоцитів периферичної крові проводили методом кислотного-фенольного екстракції з використанням набору «Рибозоль-А» («Amplisens», РФ). Отриманий зразок РНК до проведення реакції зворотної транскрипції обробляли ДНКазою («Ambion», США) в присутності іРНКаз. Для проведення реакції зворотної транскрипції використовували набір «Reverta-L-100» («Amplisens», РФ).

Рівень експресії гену TGF- β визначали за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією результатів в режимі реального часу на приладі 7500 Real-Time PCR Systems («Applied Biosystems», США) з використанням специфічних праймерів та асиметричного ціанінового катіонного флюорохрома SYBRGreen.

Послідовності праймерів були підібрані з використанням програми Primer Express® Software v 3.0 (фірми «Applied Biosystems», США) та синтезовані фірмою «Applied Biosystems» (США). Рівень експресії гену TGF- β оцінювали за допомогою методу $\Delta\Delta C_t$ з нормуванням щодо експресії контрольного гену. В якості контрольного гену використовували «house-keeping» ген гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (GAPDH).

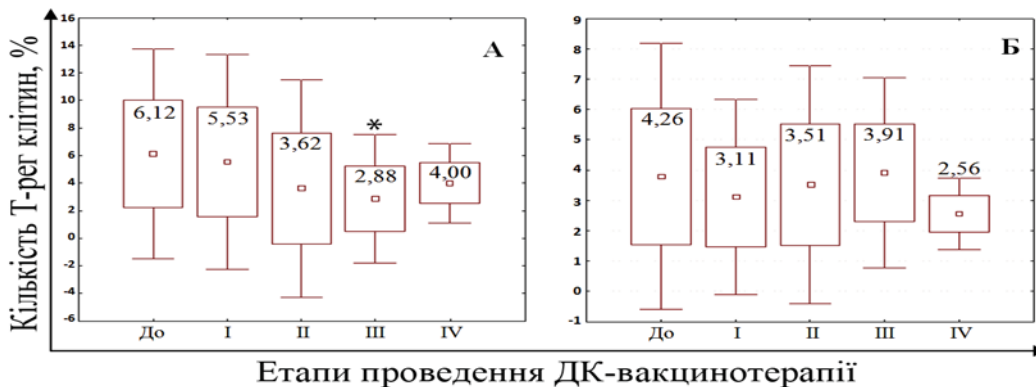
Всі отримані цифрові дані були опрацьовані у програмному пакеті Statistica 6.0. Достовірність відмінностей між групами, що аналізувалися оцінювали за допомогою методів параметричної (t - критерій Стьюдента) та непараметричної ста-

тистики (критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні). Відмінності вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Використання вакцин на основі ДК у хворих зі злоякісними новоутвореннями вимагає стандартизації методів клінічної та імунологічної оцінки проведеної імунотерапії. На сьогоднішній день в лабораторній практиці застосовується широкий спектр методів імуномоніторингу при використанні протипухлинних вакцин, і важливо враховувати ті результати, які найбільш точно можуть прогнозувати відповідь на проведену терапію і клінічний перебіг захворювання [14, 15].

При проведенні аналізу кількості Т-рег клітин з фенотипом $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ у периферичній крові онкологічних хворих нами було встановлено, що їх рівень у 1,7-2,5 рази перевищує аналогічні показники у групі практично здорових людей, до початку проведення імунотерапії. Так, у хворих на рак легені вона становила $(6,12 \pm 0,97) \%$, а у хворих на рак нирки - $(4,26 \pm 0,85) \%$ при нормальних значеннях $(2,45 \pm 0,35) \%$, $p < 0,05$. Слід зазначити, що кількість Т-рег клітин до початку ДК-вакцинотерапії була підвищена у 69 % хворих на рак легені та у 75 % хворих на рак нирки. Дані представлені на Рис. 1.



Примітка. * – статистично значущі відмінності порівняно з контролем з рівнем значущості $p < 0,05$.

Рис. 1. Кількісні зміни Т-рег лімфоцитів у периферичній крові онкологічних хворих під час проведення ДК-вакцинотерапії. А – хворі на НДРЛ, Б – хворі на рак нирки.

Також нами було встановлено, що в обох групах хворих на фоні проведення імунотерапії відбувається зменшення кількості Т-рег клітин до нормальних фізіологічних значень.

Аналізуючи персональні дані по кожному хворому, було встановлено, що у групі хворих на НДРЛ, у яких в подальшому розвинувся рецидив захворювання, кількість Т-рег клітин до вакцинотерапії була збільшена, ніж середнє значення по групі, та становила $(10,21 \pm 2,44) \%$ проти $(5,18 \pm 0,91) \%$ відповідно, $p < 0,05$. У групі хворих на рак нирки кількість Т-рег клітин у хворих з рецидивами до початку лікування майже не відрізнялась від значень у хворих без рецидиву та становила $(4,00 \pm 1,19) \%$ проти $(4,26 \pm 0,85) \%$ відповідно. Але в подальшому, на фоні проведення імунотерапії, відбувалось їх значне збільшення.

Наступним завданням нашого дослідження було встановити зміни експресії мРНК TGF- β мононуклеарами периферичної крові на фоні проведення ДК-вакцинотерапії.

TGF- β є плейотропним імунорегуляторним цитокіном. Відомо, що TGF- β регулює функції В-лімфоцитів, ПК-, ПКТ-клітин, ДК, макрофагів, опасистих клітин і гранулоцитів, але найбільший

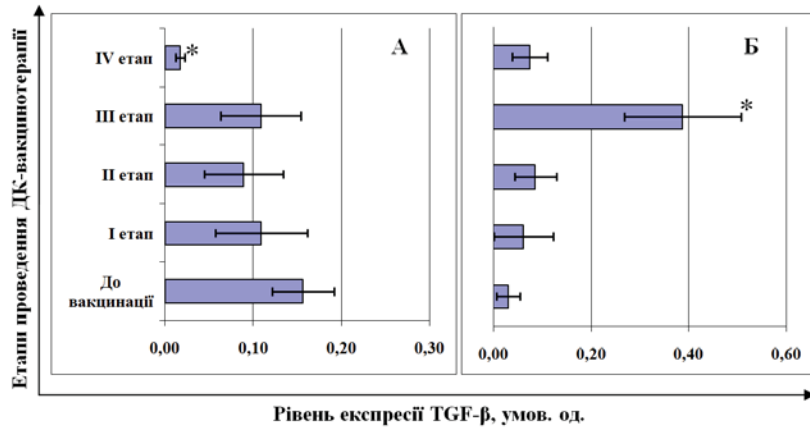
вплив чинить на Т-клітини. Цей цитокін має антипроліферативну дію на Т-клітини: блокує секрецію IL-2 Т-лімфоцитами, посилює активність інгібіторів клітинного циклу (p15, p21, p27) і знижує експресію гена c-myc, що контролює нормальну проліферацію клітин. TGF- β регулює також процеси диференціювання Т-клітин, перешкоджає розвитку цитотоксичних $CD8^+$ -лімфоцитів, Т-хелперів 1 і 2 типу. Таким чином, TGF- β має широкий спектр біологічної дії та відіграє ключову роль у негативній регуляції протипухлинної імунної відповіді за рахунок пригнічення активації і функцій Т-ефекторних клітин та ПК [16, 17].

Основними продуцентами TGF- β є Т-рег клітини. Зниження рівня експресії гена TGF- β може бути результатом зменшення кількості Т-рег лімфоцитів або зміни їх функціонального потенціалу, що може свідчити про усунення негативного впливу Т-рег клітин на розвиток протипухлинної імунної відповіді та ефективного проведення ДК-вакцинотерапії.

При дослідженні рівня експресії мРНК TGF- β у лімфоцитах периферичної крові хворих на злоякісні новоутворення було встановлено, що їх рівень значно відрізняється у хворих з рецидивом та в ремісії.

Так у хворих на НДРЛБ які досягли тривалої ремісії, на фоні проведення ДК-вакцинотерапії спостерігалось статистично достовірне зменшення рівня експресії TGF-β, $p < 0,05$. Також треба зазначити, що у цих хворих, рівень експресії TGF-β до початку імунотерапії перевищував аналогічний показник у практично здорових людей

майже у 3 рази, $p < 0,05$. А у хворих з рецидивами рівень експресії TGF-β, до початку лікування зберігався на рівні нормальних значень, але відмічено значне збільшення рівня експресії TGF-β, особливо на 3-му етапі ДК-вакцинотерапії. Дані представлені на Рис.2.

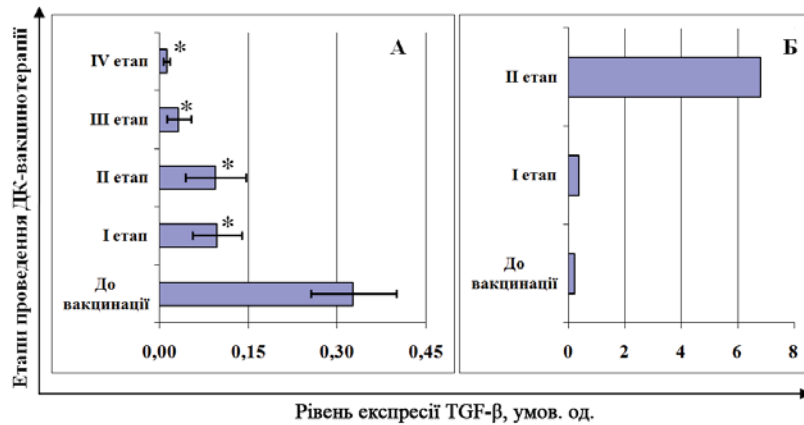


Примітка. * – статистично значущі відмінності порівняно з контролем з рівнем значущості $p < 0,05$.

Рис.2. Зміни рівня експресії TGF-β у хворих НДРЛ на етапах проведення ДК-вакцинотерапії. А – хворі в ремісії, Б – хворі з рецидивом.

Аналогічні зміни відбувалися і у групі хворих на рак нирки. Достовірне зменшення рівня експресії TGF-β спостерігали вже після першого застосування ДК-вакцини, $p < 0,02$, з подальшим зниженням зберігається протягом всього курсу імунотерапії. Такі зміни спостері-

гали у хворих зі стабілізацією процесу, а у хворого з рецидивом захворювання було зареєстровано значне збільшення рівня експресії TGF-β на 3-му етапі вакцинотерапії, подальше лікування було припинено. Дані представлені на Рис.3.



Примітка. * – статистично значущі відмінності порівняно з контролем з рівнем значущості $p < 0,02$.

Рис.3. Зміни рівня експресії TGF-β у хворих на рак нирки на етапах проведення ДК-вакцинотерапії. А – хворі в ремісії, Б – хворий з рецидивом.

Відомо, що збільшення кількості/активності Т-рег клітин при онкопатології призводить до розвитку імунної недостатності, одним з проявів якої є пригнічення проліферативного потенціалу Т-клітин. Так, у хворих до початку вакцинотерапії спостерігали пригнічення ІПА у відповідь на стимуляцію МХА ЛПК. У групі хворих на НДРЛ ІПА становив $(0,37 \pm 0,11)$ проти ІПА спонтанної проліферації $(0,61 \pm 0,30)$, а хворих на рак нир-

ки - $(0,27 \pm 0,06)$ проти $(0,42 \pm 0,10)$ відповідно. В подальшому спостерігали збільшення ІПА в обох групах хворих з досягненням максимальних значення на IV-ому етапі вакцинотерапії. Так, ІПА лімфоцитів, стимульованих МХА ЛПК, у хворих на НДРЛ на IV-ому етапі був $(1,00 \pm 0,20)$ проти ІПА спонтанної проліферації $(0,62 \pm 0,11)$, у хворих на рак нирки - $(0,58 \pm 0,17)$ проти $(0,47 \pm 0,11)$ відповідно. Дані представлені на Рис.4.

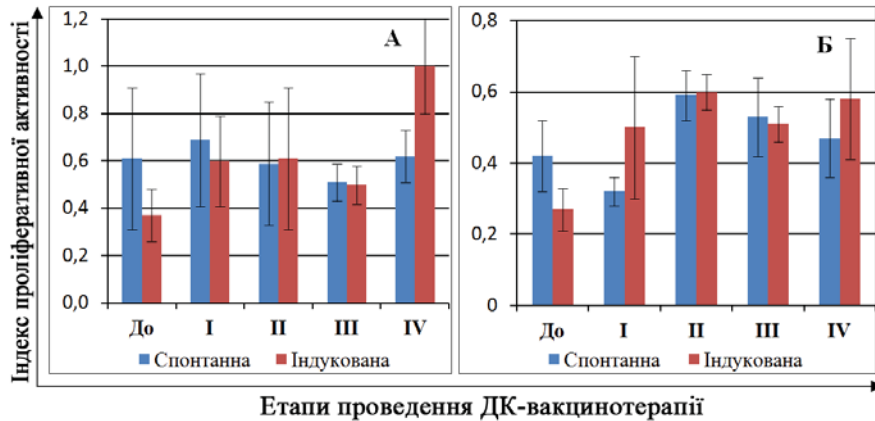


Рис.4. Зміни проліферативної активності лімфоцитів онкологічних хворих під час проведення ДК-вакцинотерапії. А – хворі на НДРЛ, Б – хворі на рак нирки.

Таким чином, було встановлено, що збільшення проліферативної активності лімфоцитів спостерігається на фоні зменшення кількості та функціональної активності Т-рег клітин (зменшення рівня експресії TGF- β). Усунення негативного впливу Т-рег лімфоцитів сприяє формуванню специфічної імунної відповіді на аутологічний пухлинний антиген під час проведення ДК-вакцинотерапії у онкологічних хворих.

Результати проведених нами досліджень показали, що кількість та функціональна активність Т-рег клітин у онкологічних хворих здатні суттєво впливати на перебіг захворювання та ефективність проведеної ДК-вакцинотерапії.

Значне збільшення Т-рег клітин з фенотипом CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ у периферичній крові хворих на НДРЛ може бути наслідком тривалої імуносупресії та асоціюється з несприятливим перебігом захворювання і ризиком розвитку рецидивів.

Дослідження рівня експресії TGF- β лімфоцитами периферичної крові на різних етапах ДК-вакцинотерапії в подальшому може виступати як маркер ефективності проведення імунотерапії у онкологічних хворих.

Отримані нами дані ще раз підтверджують дослідження останніх років, які переконливо демонструють той факт, що розробка сучасних підходів вакцинотерапії злоякісних пухлин є актуальним напрямком в онкології і заснована на вивченні молекулярно-генетичних механізмів протипухлинного імунітету.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Draube A.* Dendritic cell based tumor vaccination in prostate and renal cell cancer: a systematic review and meta-analysis / A. Draube., N. Klein-Gonza., S. Mattheus, C. Brilliant, M. Hellmich3 et al. // PLoS ONE . – 2011. – Vol. 6, Is.4.– e18801.
2. *Wolf A.* Increase of regulatory T cells in the peripheral blood of cancer patients / A. Wolf, D. Wolf, M. Steurer et al. // Clin. Cancer Res. – 2003. – Vol. 9. – P. 606–612.
3. *Beyer M., Schultze J.L.* Regulatory T cells in cancer // Blood. – 2006. – Vol. 108, № 3. – P. 804–811.
4. *Tanaka H.* Depletion of CD4⁺ CD25⁺regulatory cells augments the generation of specific immune T cells in tumor-draining lymph nodes / H. Tanaka, J. Tanaka, J. Kjaergaard, S. Shu // J Immunother. – 2002. – № 25. – P. 207–217.
5. *Piersma S. J.* Tumor specific regulatory T cells in cancer patients / S. J. Piersma, M. J. Welters, S. van der Burg // Hum. Immunol. – 2008. – Vol. 69, № 4–5. – P. 241–249.
6. *Yi H.* The phenotypic characterization of naturally occurring regulatory CD4⁺CD25⁺ T cells / H. Yi, Y. Zhen, L. Jiang et al. // Cell Mol. Immunol. 2006. – Vol. 3. – P. 189–195.
7. *Sojka D. K.* Mechanisms of regulatory T-cell suppression – a diverse arsenal for a moving target / D. K. Sojka, Y. Huang, D. J. Fowell // Immunology. – 2008. Vol. – 124. – P. 13–22.
8. *Свиридова В.С.* Иммунорегуляторные субпопуляции Т-клеток при опухолевом росте и аллергических заболеваниях / В.С. Свиридова, В.В. Климов, А.А. Денисов и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2010. - №3. – С. 38-47.
9. *Sakaguchi S.* FOXP3⁺ regulatory T cells in the human immune system / S. Sakaguchi, M. Miyara, C. M. Costantino, D. A. Hafler // Nat. Rev. Immunol. –2010. – Vol. 10. – P. 490–500.
10. *Kobayashi N.* FOXP3⁺ regulatory T cells affect the development and progression of hepatocarcinogenesis / N. Kobayashi, N. Hiraoka, W. Yamagami et al. // Clin. Cancer Res. – 2007. – Vol. 13. – P. 902–911.

11. *Сорочан П. П.* Регуляторные Т-клетки и новые стратегии противоопухолевой иммунотерапии / П. П. Сорочан, И.А. Громакова, Н. Э. Прохач // *Международный медицинский журна.* – 2009. – № 2. – С.85-90.
12. *Ганул, А.В. Храновская Н.Н., Сovenко В.М.* Опыт применения дендритноклеточной аутовакцины в лечении больных немелкоклеточным раком легкого / А.В. Ганул, Н.Н. Храновская, В.М. Сovenко и др. // *Клиническая онкология.* – 2012. – №7 (3). – С. 25-32.
13. *Пинегин Б.В., Ярилин А.А.* Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека (Методические рекомендации). – М. – 2001. – 53с.
14. *Tuyaerts S.* Dendritic cell therapy for oncology roundtable conference / S. Tuyaerts // *Journal of Immune Based Therapies and Vaccines.* – 2011. – V. 9, №1. – P. 1-6.
15. *Butterfield L.H.* Immuno-Oncology biomarkers 2010 and beyond: Perspectives from the iSBTC/SITC biomarker task force / L.H. Butterfield, M.L. Disis, S. N. Khleif, J. M. Balwit, F. M. Marincola // *Journal of Translational Medicine.* – 2010. – № 8. – P.130-140.
16. *Meulmeester E., Ten Dijke P.* The dynamic roles of TGF- β in cancer / E. Meulmeester, T. Dijke // *J Pathol.* – 2011. – Vol. 223. – №2. – P. 205-18.
17. *Conroy H., Galvin K.C., Higgins S.C.* Gene silencing of TGF- β 1 enhances antitumor immunity induced with a dendritic cell vaccine by reducing tumor-associated regulatory T-cells / H. Conroy, K.C. Galvin, S. C. Higgins // *Cancer Immunol Immunother.* – 2012 – Vol.3. – №61. – P.425-31.

фенотипом CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ по сравнению с практически здоровыми людьми. Значительное увеличение Т-регуляторных клеток может быть следствием длительной иммуносупрессии и ассоциируется с неблагоприятным течением заболевания и риском развития рецидивов. Полученные результаты указывают, что уровень экспрессии TGF- β лимфоцитами периферической крови в дальнейшем может выступать как маркер эффективности дендритно-клеточной иммунотерапии у онкологических больных. Уменьшение негативного влияния Т-регуляторных клеток усиливает формирование специфического иммунного ответа у онкологических больных на фоне дендритно-клеточной иммунотерапии.

SUMMARY

INFLUENCE OF DENDRITIC CELL-VACCINE THERAPY ON THE QUANTITY AND FUNCTIONAL STATUS OF THE T-REGULATORY CELLS IN CANCER PATIENTS

Skachkova O.V., Khranovska N.M., Gorbach O.I., Svergun N.M., Sydor R. I., Ionkina N.V., Nikylyna V.V., Sovenko V.V., Vikarchuk M.V., Zhukova V.M., Chechina D.E.

National Cancer Institute, Kiev, Ukraine

The aim of this study was to investigate changes in the quantitative and functional status of peripheral blood T-regulatory lymphocytes of patients with lung cancer and kidney cancer during the immunotherapy based on dendritic cells as well to establish their role in the prognosis of the disease and evaluate the efficiency of the immunotherapy. We noticed that 70 % of cancer patients had a significant increase of the CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ T-regulatory cells quantity compared to healthy people. A significant increasing of the T-regulatory cells quantity might be the results of a long-term immunosuppression and associate with an unfavorable prognosis of the disease and the risk of relapse. Obtained results suggest that the expression level of TGF- β in peripheral blood lymphocytes can act further as a marker of the immunotherapy based on dendritic cells efficiency in cancer patients. Reduction of the negative influence of the T-regulatory cells enhances the formation of a specific immune response in cancer patients during the immunotherapy based on dendritic cells.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ДЕНДРИТНОКЛЕТОЧНОЙ ВАКЦИНОТЕРАПИИ НА КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СОСТАВ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Скачкова О.В., Храновська Н.Н., Горбач А.И., Свергун Н.Н., Сидор Р.И., Ионкина Н.В., Никулина В.В., Сovenко В.М., Викарчук М.В., Жукова В.М., Чечина Д.Э.

Национальный институт рака, Киев, Украина

Целью данной работы было исследовать изменения в количественном и функциональном состоянии Т-регуляторных лимфоцитов периферической крови у больных раком лёгкого и раком почки на фоне проведения дендритно-клеточной иммунотерапии, а также установить их роль для прогнозирования течения заболевания и оценки эффективности противоопухолевой иммунотерапии. Было установлено, что у 70 % онкологических больных, наблюдается достоверное повышение количества Т-регуляторных клеток с