

Динамика регуляторных Т-клеток в периферической крови на этапах химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина

Мушкарина Т.Ю., Кузьмина Е.Г., Богатырева Т.И., Константинова Т.В., Неприна Г.С., Павлов В.В.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

ВВЕДЕНИЕ

Ключевая роль в модуляции высоты иммунного ответа принадлежит минорной популяции лимфоцитов – регуляторным Т-клеткам (Treg). Они подавляют патогенную аутореактивную агрессию собственных клеток, поддерживая тем самым гомеостаз иммунной системы. При чрезмерном функционировании Treg-клеток происходит нежелательное угнетение эффекторных и антигенпрезентирующих клеток, в связи с чем снижается противоопухолевый и противоинфекционный иммунитет. Повышение содержания регуляторных Т-клеток в периферической крови, в регионарных лимфатических узлах и в инфильтрате описано при различных опухолевых новообразованиях [1, 2]. В случае сохранения их высокого количества предполагается большая частота развития рецидивов и прогрессирования заболевания [3, 4, 5]. Вопрос же об их чувствительности к схемам проводимого лечения злокачественных заболеваний системы крови исследован слабо. Поэтому он становится актуальной и приоритетной задачей научно-прикладных исследований.

ЦЕЛЬ

Оценка исходного уровня и мониторинг регуляторных Т-клеток на этапах химиотерапии (ХТ) и консолидирующей лучевой терапии (ЛТ) больных лимфомой Ходжкина (ЛХ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено 70 исследований периферической крови больных ЛХ II–IV стадий: 32 первичных пациента; 22 после химиотерапии; 16 после лучевой терапии. Химиолучевое лечение ЛХ включало 6–8 циклов ХТ по схемам ABVD, BEACOPP с добавлением 1–2 курсов CVPP или COPP с консолидирующей ЛТ в СОД 20–24Гр. Treg-клетки фенотипически определены как CD45+CD4+CD25+CD127- (рис. 1). Сопоставлен их уровень с процентным и абсолютным количеством Т-, В-, NK-клеток. Контрольная группа – 40 практически здоровых людей по клинико-лабораторным данным. Выполнен корреляционный анализ Пирсона и сравнение групп по t-критерию Стьюдента.

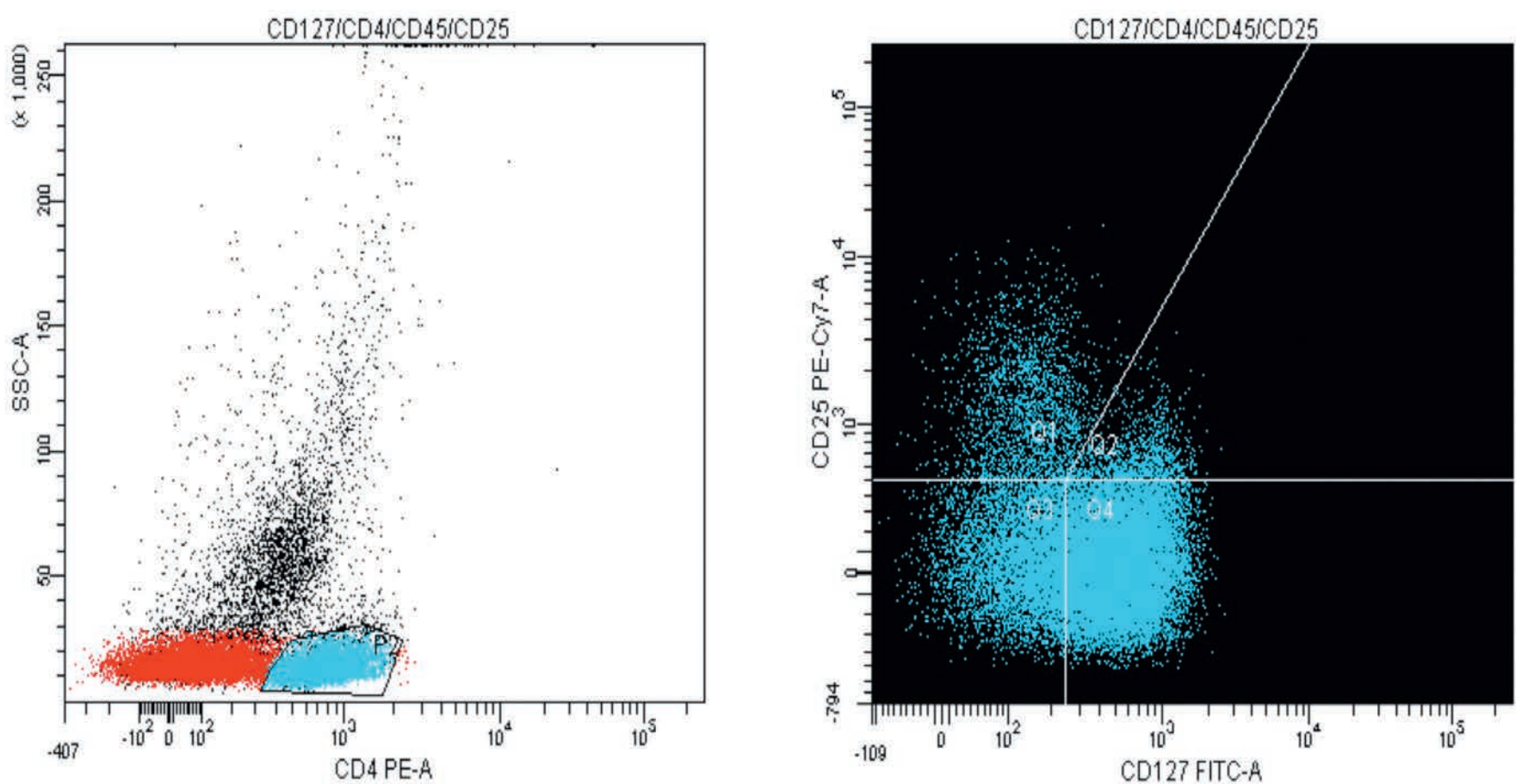


Рис. 1. Фенотипическое определение Treg-клеток

РЕЗУЛЬТАТЫ

В дебюте ЛХ относительное количество Treg-клеток статистически значимо превышало контрольное значение, абсолютное же соответствовало норме (5,79%/0,032*10⁹кл/л против 3,69%/0,031*10⁹кл/л, рис. 2. А, Б).

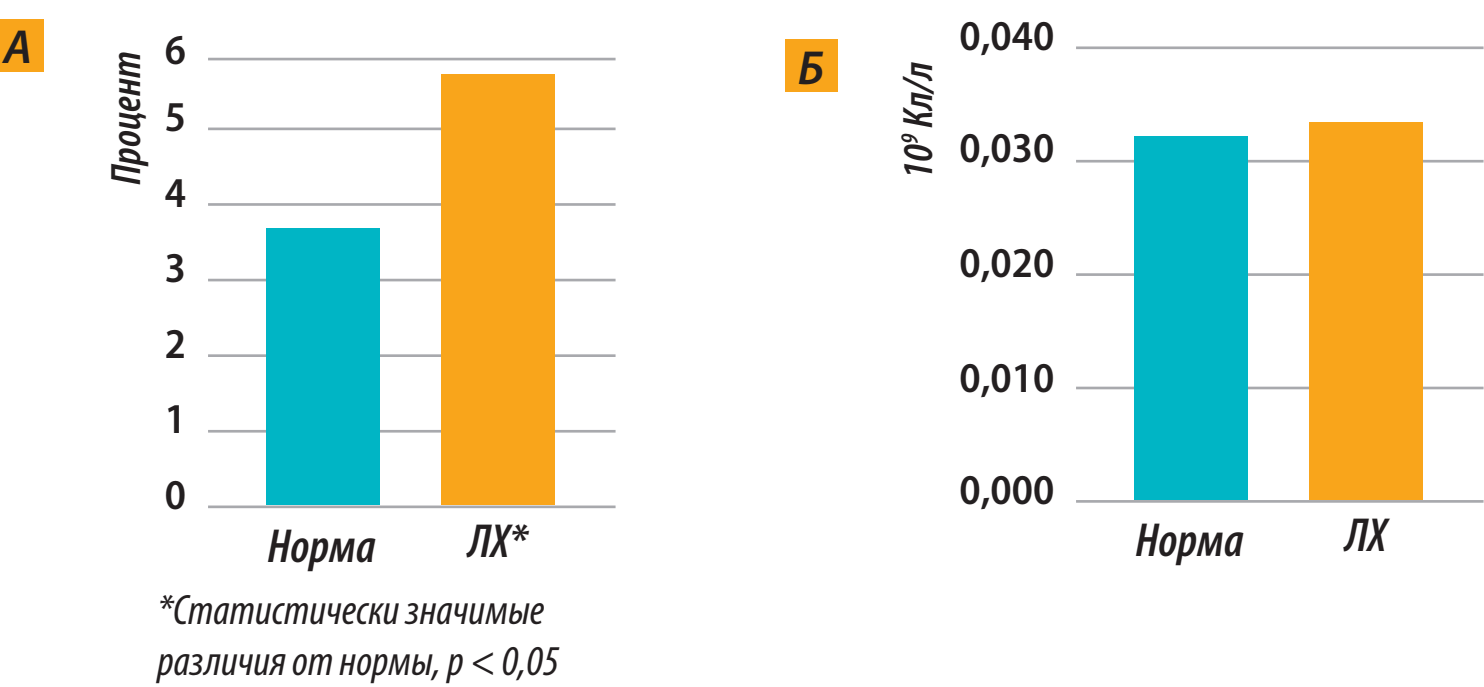


Рис. 2. Процент (А) и количество (Б) Treg-клеток в дебюте лимфомы Ходжкина

После ХТ процент Treg-клеток повысился более чем в 1,5 раза, в то время как их количество не изменилось (9,21%/0,033*10⁹кл/л). После завершения ЛТ наблюдалась обратная картина: в 1,5 раза снизилось количество Treg-клеток, значимых изменений их относительного числа не обнаружено (9,53%/0,020*10⁹кл/л, рис. 3. А, Б).

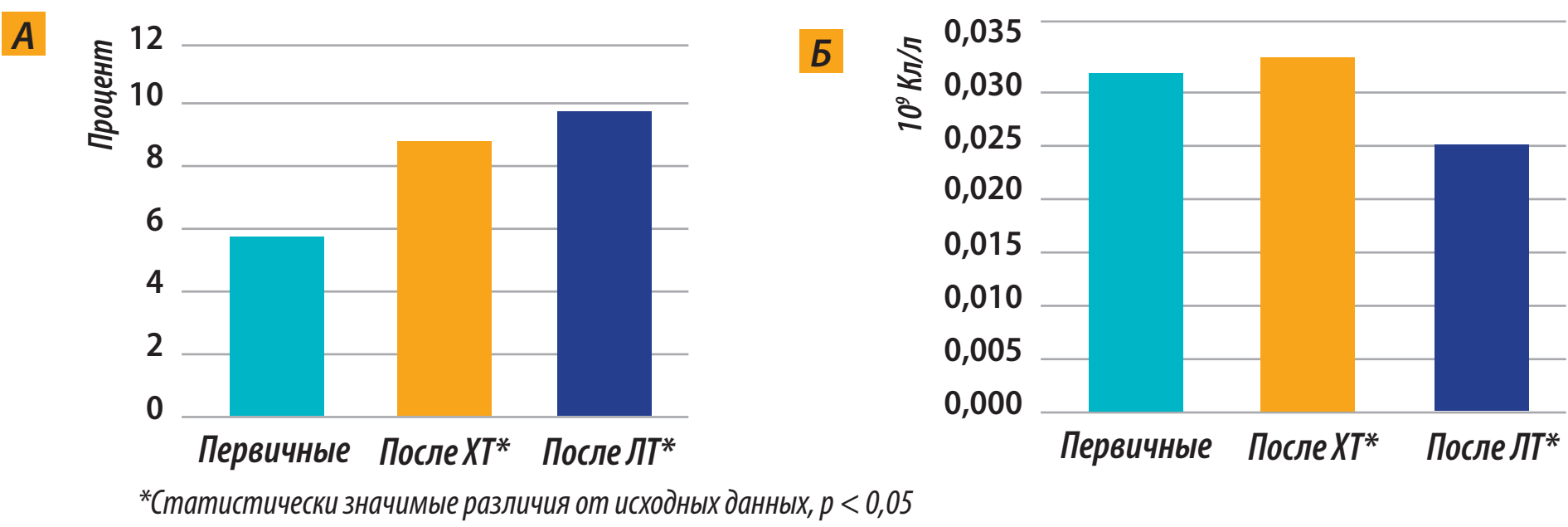


Рис. 3. Динамика процентного (А) и абсолютного количества (Б) Treg-клеток в процессе химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина

Эти данные можно интерпретировать так: использованные препараты ХТ в сравнительном аспекте сильнее угнетают другие типы лимфоцитов, что выражается в наблюдаемом относительном увеличении Treg-клеток. Дозы же облучения примерно одинаково уменьшают численность основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, сохраняя повышенный процент Treg-клеток (рис. 4). Выявляются отрицательные корреляции между процентом Treg-клеток и субпопуляциями Т- и В-лимфоцитов (снижение количества Т- и В-лимфоцитов при повышении процента Treg-клеток). Абсолютное число положительно коррелирует с процентом и численностью субпопуляций Т-лимфоцитов и В-клеток и отрицательно с процентом NK-клеток.

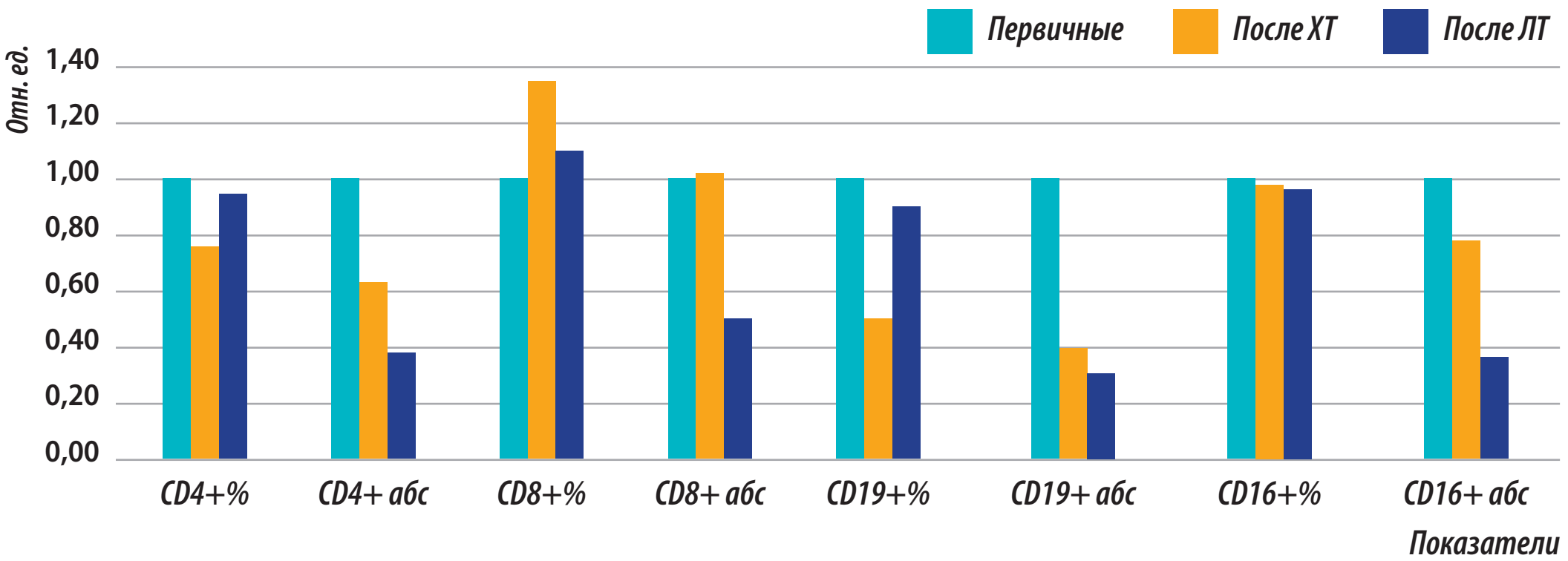


Рис. 4. Динамика процентного и абсолютного количества основных популяций лимфоцитов в процессе химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунная супрессия Treg-клетками при лимфоме Ходжкина осуществляется в основном за счет преобладания их относительного количества как в дебюте заболевания, так и на этапах лечения по сравнению с нормой. Предположение о более низкой эффективности лечения пациентов с повышенным процентом Treg-клеток требует дальнейшего клинического обоснования и подтверждения.

ЛИТЕРАТУРА

- Schreck S, Friebe D, Buettner M, Distel L, Grabenbauer G, Young LS, Niedobitek G. Prognostic impact of tumour-infiltrating Th2 and regulatory T cells in classical Hodgkin lymphoma. Hematol Oncol 2009; 27: 31–39
- Yosuke Togashi, Hiroyoshi Nishikawa. Regulatory T Cells: molecular and cellular basis for immunoregulation. Current Topics in Microbiology and Immunology 2017.
- D'Arena G, Laurenti L, Minervini MM, Deaglio S, Bonello L, De Martino L, De Padua L, Savino L, Tarnani M, De Feo V, Cascavilla N. Regulatory T-cell number is increased in chronic lymphocytic leukemia patients and correlate with progressive disease. Leuk Res 2011; 35: 363–368.
- Chen Chang, Shang-Yin Wu, Yu-Wei Kang, Kun-Piao Lin, Tsai-Yun Chen, L. Jeffrey Medeiros, Kung-Chao Chang. High Levels of Regulatory T Cells in Blood Are a Poor Prognostic Factor in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Am J Clin Pathol 2015; 144:935–944.
- Zhou J, Ding T, Pan W, Zhu LY, Li L, Zheng L. Increased intratumoral regulatory T cells are related to intratumoral macrophages and poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients. Int J Cancer. 2009 Oct 1; 125(7):1640–8.