

REZISZTENS JIMT-1 EMLŐTUMOR XENOGRAFTOK CÉLZOTT TÁMADÁSA ERBB2 ANTIGÉNT FELISMERNI KÉPES KIMÉRA RECEPTORRAL ÚJRAPROGRAMOZOTT CITOLITIKUS T-LIMFOCITÁKKAL SCID EGEREKBEN

Szőőr Árpád¹
Simon László¹
Liebrecht Valerie²
Holzinger Astrid²
Szöllősi János¹
Abken Hinrich²
Vereb György¹

¹Debreceni Egyetem OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

²Uniklinik Köln, Labor für Tumorgenetik und Immunologie

Célkitűzések: Munkacsoportunk korábbi eredményeiben bemutatta, hogy a JIMT-1 ErbB2 pozitív emlőtumor sejtvonal trastuzumab és egyéb ErbB2 antigént célzó humanizált antitest terápiákkal szemben fennálló rezisztenciája a tumorok méretén túl azok jól szervezett extracelluláris mátrixának sztérikus ellenállásán is alapul. Jelen pilot-studynak tekinthető kísérletünkben arra kerestük a választ, hogy olyan nagy kiterjedésű daganatok esetén, ahol az antitestek passzív diffúzióját az extracelluláris mátrix korlátozza, vajon az aktív mozgásra képes és az ErbB2 antigén ugyanazon epitópját felismerő kiméra antigén receptorral (CAR) transzdukált citolitikus T-limfociták hatékony tumorelles hatást érnek-e el.

Módszerek: Kísérleteinkben JIMT-1 xenograft modellt használtunk SCID egerekben (állatonként négy oltás). Amikor az átlagos tumorméret meghaladta a kritikus 250 mm³-t az egerek egy csoportja heti egyszeri intraperitoneális (IP) trastuzumab kezelést, a másik pedig anti-ErbB2 CAR transzdukált egér T-sejt készítményt kapott egy oltásban (3-3 egér csoportonként). Mivel az IP adott trastuzumab hatása jól ismert ezen a modellrendszeren, ezért jelen munkánkban a terápiás különbözőségeket csak a trastuzumab és az anti-ErbB2 CAR T-sejtes kezelés között vizsgáltuk a felhasznált kísérleti állatok számának ésszerű csökkentésével. Az átprogramozott T-limfociták specifikus aktivációját (IFN-gamma termelés) és citotoxikus hatását (XTT esszé) a sejt készítmény beadását megelőzően in vitro teszteltük. A tumorok növekedését heti kétszer mértük. Az állatokat a kísérlet 66. napján CO₂ belélegeztetéssel elaltattuk, majd felboncoltuk. A vérmintákat a szív közvetlen megszurásával nyertük.

Eredmények: Korábbi feltételezéseinket megerősítve 250mm³-es tumorméret felett a trastuzumab kezelésnek nem volt hatása a JIMT-1 xenograftok növekedésére, ugyanakkor a kiméra antigen receptorral transzdukált T-sejtek markáns anti-tumor hatást mutattak. Mind a xenograftok száma, mind azok mérete jelentősen csökkent. A három, CAR T-limfocita kezelést kapó egér tizenegy darab tumora közül hét teljesen eltűnt, négynek pedig folyamatosan csökkent a mérete a kísérlet befejezéséig. Ebben a csoportban a véráramban sem lehetett keringő tumorsejteket kimutatni. A kezelés mellékhatása vészes súlyvesztés volt. **Konklúzió:** Az aktívan mozgó, specifikus tumorantigént felismerni képes T-limfociták képesek elpusztítani azokat a daganatsejteket, amelyeket a jól szervezett extracelluláris mátrix véd a passzívan diffundáló antitestektől.