

MUDr. Jan Bouček, Ph.D.

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN Motol

Název práce: Rozdíly v imunitní odpovědi u pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku v závislosti na etiologii

Souhrn:

Nádory hlavy a krku jsou šestou nejčastější skupinou onkologických onemocnění, zahrnující celou řadu histologických typů. Ve zhruba 95% jsou zastoupeny dlaždicobuněčné karcinomy (HNSCC - Head and Neck Squamous Cell Carcinoma). Celosvětově je udávána incidence přibližně 600 tisíci případů za rok, z nichž nejpočetnější jsou nádory orofaryngu, hrtanu a dutiny ústní. Klasickými prokázanými rizikovými faktory HNSCC jsou kouření a konzumace alkoholu, resp. jejich kombinace. U nádorů orofaryngu byla v posledních přibližně 20 letech prokázána souvislost s infekcí lidským papillomavirem (HPV). HPV 16 je dnes považován za jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů. Je známo více než 200 kmenů HPV, které se rozdělují na high a low risk. Přestože HPV velmi silně zasahuje a ovlivňuje buněčný cyklus, s HPV asociované nádory mají významně lepší prognózu než nádory HPV negativní. Lepší klinická odpověď HPV pozitivních nádorů na chemoterapii, radioterapii i chirurgickou léčbu je podmíněna aktivací imunitního systému proti HPV antigenům. Odlišnosti funkčního stavu imunitního systému jsou zajímavé v souvislosti s čtvrtou léčebnou modalitou pro HNSCC, kterou se od roku 2017 stává imunoterapie. Zlomovým momentem bylo prokázání efektivity monoklonálních protilátek namířených proti imunoregulační ose (immune checkpoint) PD-1 / PD-L-1 pro recidivující nebo vzdáleně metastazující HNSCC po selhání chemoterapie na bázi platiny.

Prioritních výsledků a publikačních výstupů bylo dosaženo v rámci studia imunitního systému u více než 250 onkologických pacientů léčených na Klinice ORL a chirurgie hlavy a krku 1.LFUK a FNM. Byla prokázána odlišnost imunitních parametrů v periferní krvi pacientů s HNSCC ve srovnání se zdravými kontrolami v podobě zvýšené hladiny T regulačních lymfocytů (Treg), zvýšené hladiny naivních CD4+ T lymfocytů a snížené hladiny NK-buněk. Zvýšená hladina Treg korelovala s vyšší pravděpodobností časně recidivy onemocnění. V nádorovém mikroprostředí HPV pozitivních HNSCC jsme prokázali signifikantně vyšší zastoupení CD45+ leukocytů, naivních CD4+ T lymfocytů, CD8+ T lymfocytů, Tc17 lymfocytů, myeloidních dendritických buněk. Odlišuje se i zastoupení cytokinů a chemokinů v nádorovém mikroprostředí, kdy statisticky signifikantní je rozdíl v produkci CCL17 a CCL21 a IL-17. V souvislosti s možným terapeutickým ovlivněním je velmi zajímavá rozdílná schopnost produkce IL-17 a IFN γ CD8+ lymfocyty, které se odlišují expresí imunoregulačních molekul PD-1 a Tim-3. Obě byly považovány za znaky spojené s vyčerpaným nebo funkčně zablokovaným stavem buňky. Prokázali jsme, že CD8+ T lymfocyty exprimující pouze molekulu PD-1 (PD-1+Tim-3-) mají schopnost produkce IFN γ vyšší než CD8+ PD-1- buňky a významně vyšší než CD8+PD-1+Tim-3+. Zvýšená exprese molekuly Tim-3 byla detekovatelná pouze na CD8+ T lymfocytech izolovaných z mikroprostředí primárních nádorů. Stává se tak potenciálním cílem pro imunoterapii pacientů s HNSCC.

Vzhledem k výsledkům a zátěži současných terapeutických modalit je snaha o nalezení méně toxických a lépe cílených postupů. Narůstající množství znalostí o funkci a odlišnostech imunitního systému pacientů s karcinomy hlavy a krku s různou etiologií umožní zařazení imunoterapie mezi standardní léčebné přístupy současnosti nebo velmi blízké budoucnosti.

3 nejvýznamnější publikace:

- 1) Simona Partlová, **Jan Bouček**, Kamila Kloudová, Eva Lukešová, Michal Zábrodský, Marek Grega, Jitka Fučíková, Iva Truxová, Ruth Tachezy, Radek Špišek & Anna Fialová - Distinct patterns of intratumoral immune cell infiltrates in patients with HPV-associated compared to non-virally induced head and neck squamous cell carcinoma, ONCOIMMUNOLOGY, Volume 4, Issue 1, January 2015, **Impact Factor – 7,719**

- 2) **Boucek Jan**, Mrkvan Tomas, Chovanec Martin, Kuchar Martin, Betka Jaroslav, Boucek Vladimir, Hladikova Marie, Betka Jan, Eckschlager Tomas, Rihova Blanka - Regulatory T cells and their prognostic value for patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, JOURNAL OF CELLULAR AND MOLECULAR MEDICINE, Volume: 14, Issue: 1-2, Pages: 426-433, JAN-FEB 2010, **Impact Factor – 4,499**

- 3) **Boucek Jan**, de Haan J, Halaska MJ, Plzak J, Van Calsteren K, de Groot CJM, Dahl Steffensen K, Fruscio R, Massolt ET, Klaritsch P, Zola P, Amant F - Maternal and obstetrical outcome in 35 cases of well-differentiated thyroid carcinoma during pregnancy, LARYNGOSCOPE, 2017 Oct 8. **Impact Factor – 2,471**