



Προβλεπτική αξία υποπληθυσμών PD-1⁺ T-κυττάρων στην κυκλοφορία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος

Ξαγαρά Α.¹, Βασιλείβα Κ.¹, Κόκκαλης Α.^{1,2}, Λαζάρου Α.^{1,2}, Περίφανου Μ.^{1,2}, Αϊδαρίνης Χ.^{1,2}, Χαντζάρα Ε.^{1,2}, Σαμαράς Ι.^{1,2}, Κοϊνης Φ.^{1,2}, Παπαδόπουλος Β.^{1,2}, Πατέρας Ι.³, Κωτσάκης Α.^{1,2}

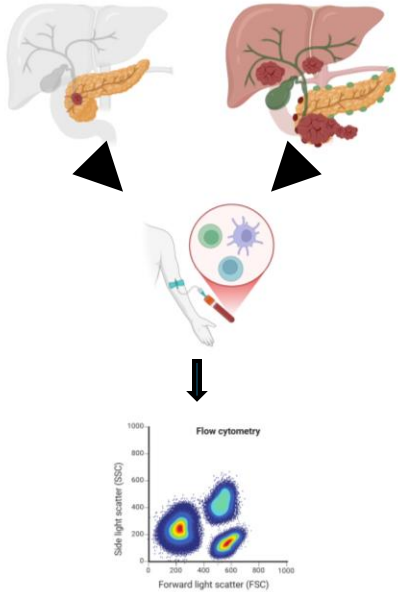
¹Εργαστήριο Ογκολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα, Ελλάδα, ² Πανεπιστημιακή Ογκολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, ³Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν», ΕΚΠΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Ο ενδεδειγμένος ανοσοφαινοτυπικός χαρακτηρισμός εξουθενωμένων T-κυττάρων στην κυκλοφορία ασθενών με Αδενοκαρκίνωμα του Παγκρέατος (PDAC) μπορεί να παρέχει πληροφορίες για νέες θεραπευτικές επιλογές και προγνωστικούς βιοδείκτες.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Κύτταρα PBMCs απομονώθηκαν από 55 ασθενείς με PDAC πριν τη χορήγηση θεραπείας, 25 με πρώιμη νόσο, καθώς και από δέκα υγιείς δότες (HD). Πολυχρωματική κυτταρομετρία ροής χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των διαφορετικών πληθυσμών T-κυττάρων.

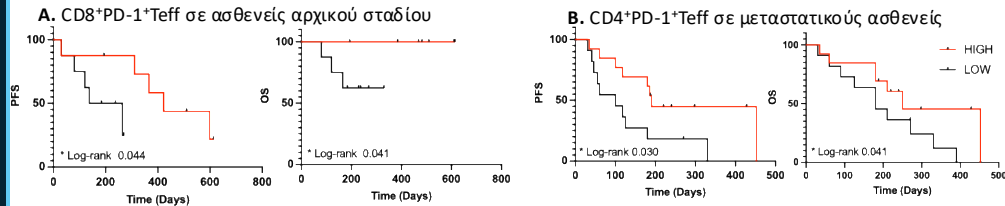
ΠΡΩΙΜΗ ΝΟΣΟΣ

ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

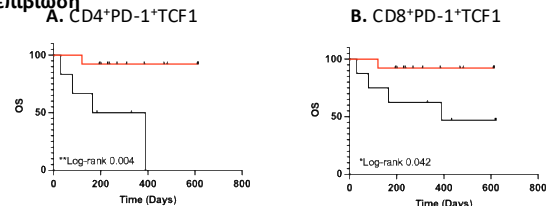
Υψηλά ποσοστά CD8⁺PD-1⁺Teff στη κυκλοφορία ασθενών αρχικού σταδίου και CD4⁺PD-1⁺ Teff στη κυκλοφορία μεταστατικών ασθενών συνδέονται με μεγαλύτερο PFS και OS



Στάδιο νόσου	Αριθμός ασθενών	T-κυτταρικοί υποπληθυσμοί	Επίπεδα έκφρασης	PFS (ημέρες)	OS (ημέρες)
Πρώιμο	25	CD8 ⁺ PD-1 ⁺ Teff	Υψηλά	422	Und.*
			Χαμηλά	200	Und.*
Προχωρημένο	30	CD4 ⁺ PD-1 ⁺ Teff	Υψηλά	190	250
			Χαμηλά	100	170

Εικόνα 1. Η έκφραση του PD-1 σε διαφορετικούς υποπληθυσμούς T-κυττάρων συσχετίστηκε με τη κλινική έκβαση. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδες υψηλής και χαμηλής έκφρασης με τη χρήση καμπύλων ROC. Η Kaplan-Meier έδειξε μεγαλύτερο PFS και OS για για ασθενείς με πρώιμη νόσο με υψηλά ποσοστά CD8⁺PD-1⁺Teff (A) και για μεταστατικούς ασθενείς με υψηλά ποσοστά CD3⁺CD4⁺PD-1⁺Teff (B). (Γ)

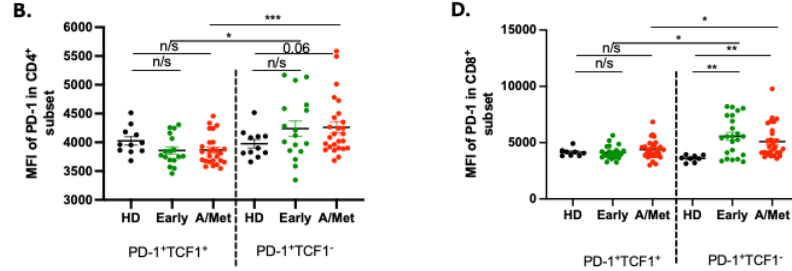
Ασθενείς πρώιμου σταδίου με υψηλά ποσοστά βοηθητικών και κυτταροτοξικών PD-1⁺TCF1⁺ T-κυττάρων έχουν καλύτερη επιβίωση



Ασθενείς πρώιμου σταδίου	T-κυτταρικοί υποπληθ υσμοί	Επίπεδα έκφρασης	OS (ημέρες)
	CD3*CD4*PD1*TCF1+	Υψηλά	Und.*
		Χαμηλά	277,5
	CD3*CD8*PD1*TCF1+	Υψηλά	Und.*
Χαμηλά		390	

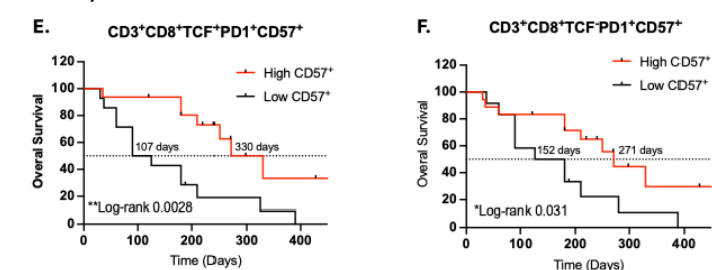
Εικόνα 2. Οι ασθενείς πρώιμου σταδίου που εμφάνιζαν υψηλά ποσοστά και CD4⁺(A) και CD8⁺(B) T-κυττάρων που εξέφραζαν PD-1⁺TCF1⁺ είχαν μεγαλύτερη συνολική επιβίωση συγκριτικά με τους ασθενείς που εμφάνιζαν χαμηλά ποσοστά δυτλά θετικών T-κυττάρων.(Γ)

Αυξημένη έκφραση του PD-1 στα τελικά εξουθενωμένα T-κύτταρα



Εικόνα 3. Τα PD-1⁺TCF1⁺ T-κύτταρα εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα PD-1 MFI (μέση ένταση φθορισμού) σε όλα τα στάδια της νόσου τόσο στα CD4⁺(A) όσο και στα CD8⁺(B). Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι τα τελικά εξουθενωμένα T-κύτταρα (PD-1⁺TCF1⁺) εκφράζουν PD-1 σε μεγαλύτερη ένταση από τα πρώιμα εξουθενωμένα (PD-1⁺TCF1⁺).

CD57: ένας πολλά υποσχόμενος προγνωστικός βιοδείκτης για μεταστατικούς ασθενείς



Εικόνα 4. Η έκφραση του CD57 στους ασθενείς με μεταστατική νόσο, τόσο στα TCF1⁺PD-1⁺ (A) όσο και στα TCF1⁺PD-1⁺CD8⁺ T-κύτταρα συσχετίστηκε με καλύτερη κλινική έκβαση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Δύο διαφορετικοί υποπληθυσμοί T-κυττάρων μπορούν να προβλέψουν την κλινική έκβαση ξεχωριστά και με υψηλή ευαισθησία σε διαφορετικά στάδια της νόσου. Η εξάντληση των T-κυττάρων σε ασθενείς με PDAC πρώιμου και προχωρημένου σταδίου μπορεί να προβλέψει την κλινική έκβαση και μπορεί να χρησιμεύσει ως προβλεπτικός βιοδείκτης, προσφέροντας ευκαιρίες για καινοτόμες θεραπευτικές επιλογές.

ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ:

Waki K, et al.. Cancer Sci. 2014 Oct;105(10):1229-35.
Duraiwamy J, et al.. J Immunol. 2011;186:4200-12.
Blank CU, et al.. Nat Rev Immunol. 2019 Nov;19(11):665-674.
Xagara A, et al. Cancers (Basel). 2024 Jun 28;16(13):2393.