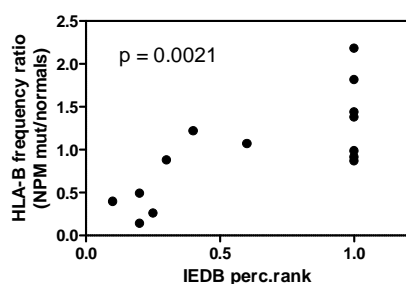
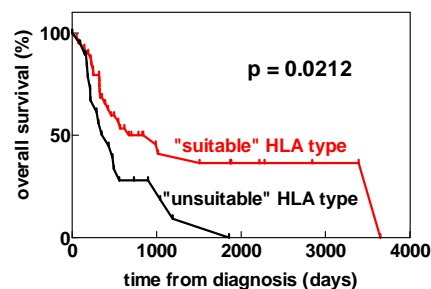


Imunitní reakce proti nukleofosminu u pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML)

Akutní myeloidní leukémie je heterogenní onemocnění s poměrně nepříznivou prognózou, u kterého je naléhavě třeba vyvinout a zavést do klinické praxe nové terapeutické přístupy umožňující úplné vyléčení. Přibližně u jedné třetiny pacientů s AML se objevuje charakteristická mutace v genu pro nukleofosmin (NPM), která je spojena s vyšší pravděpodobností dlouhodobého zvládnutí nemoci. Tato výhoda může teoreticky souviset s indukcí imunitní odpovědi proti mutovanému NPM. Při retrospektivní analýze provedené na souboru pacientů léčených v ÚHKT jsme našli rozdíly ve frekvenci výskytu některých alelických skupin HLA 1. třídy mezi skupinou pacientů s mutovaným NPM a zdravými jedinci. Teoretická předpověď vazby antigenů k jednotlivým alelám dále ukázala, že snížená frekvence výskytu HLA alelických skupin velmi dobře koreluje se schopností jednotlivých alel prezentovat antigeny odvozené z nukleofosminu (obr.1). Tyto výsledky naznačují, že u jedinců s vhodnými HLA typy se spontánně indukuje imunitní odpověď, která je schopna zabránit rozvoji akutní leukémie. Zjistili jsme rovněž, že na HLA typu závisí i následný vývoj nemoci a jedinci s vhodnými HLA alelami, kterých je více než 85%, mají vyšší pravděpodobnost dlouhodobého přežití (obr.2). Imunitní odpověď tedy působí i během léčby a je důležitým předpokladem pro dosažení trvalého vyléčení.



Obr.1: Korelace mezi snížením frekvence výskytu některých HLA-B alelických skupin u pacientů s mutovaným NPM a teoretickou vazebnou afinitou HLA-B alel k imunopeptidům odvozeným z NPM (IEDB percentile rank) - viz Reference



Obr.2: Vliv HLA typu (přítomnost nebo nepřítomnost HLA alel vhodných pro prezentaci antigenů odvozených z NPM) na celkové přežití pacientů s AML a mutovaným NPM - viz Reference

Naše poznatky jsou v souladu s aktuálními znalostmi o působení imunitního systému proti nádorovým onemocněním. V tomto směru jsou lépe prozkoumány pevné nádory, u kterých je známo, že lidský organismus je často schopen vyvinout protinádorovou imunitní reakci, ale ta je řadou různých mechanismů následně utlumena. Cílem našeho současného projektu je (1) ověřit výše uvedené výsledky na širším souboru pacientů (spolupráce s dalšími pracovišti), (2) experimentálně prokázat výskyt specifických imunitních buněk namířených proti antigenům odvozeným z nukleofosminu a (3) zjistit četnost výskytu známých supresivních mechanismů u pacientů s AML a možnost jejich ovlivnění dostupnými terapeutickými prostředky.

Reference: Kuželová, K., Brodská, B., Fuchs, O., Dobrovolná, M., Soukup, P., Cetkovský, P. (2015) Altered HLA class I profile associated with type A/D nucleophosmin mutation points to possible anti-nucleophosmin immune response in acute myeloid leukemia. PLoS ONE, 10 (5), art. no. e0127637, DOI: 10.1371/journal.pone.0127637