ЦЕНТРАЛЬНЫЕ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НЕРВНОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ

<https://doi.org/10.17816/MAJ191S18-9>

РАСТВОРИМЫЕ ФОРМЫ РЕЦЕПТОРА КОНТРОЛЬНОЙ ТОЧКИ ИММУНИТЕТА PD-1 И ЕГО ЛИГАНДА PD-L1 В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ

А.А. Алферов, Е.С. Герштейн, Д.С. Набережнов, И.О. Горячева, Н.Е. Кушлинский
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, Москва

SOLUBLE FORMS OF IMMUNE CHECK-POINT RECEPTOR PD-1 AND ITS LIGAND PD-L1 IN PERIPHERAL BLOOD OF ONCOLOGIC PATIENTS: CLINICAL AND PATHOLOGIC CORRELATIONS

A.A. Alferov, E.S. Gershtein, D.S. Naberezhnov, I.O. Goryatcheva, N.E. Kushlinskii
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Исследованы уровни белков контрольных точек иммунитета sPD-L1 и sPD-1 в сыворотке или плазме 366 больных злокачественными опухолями различных нозологических форм, проходивших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. Выявлена корреляция sPD-L1 с распространенностью процесса и степенью злокачественности опухолей, а также положительная корреляция с некоторыми другими маркерами в крови: VEGF, VEGFR1, MMP-7, MMP-8, TIMP-1.

Ключевые слова: sPD-L1; sPD-1; VEGF; VEGFR1; MMP-7; MMP-8; TIMP-1; рак почки; рак яичников; рак желудка; саркомы костей; сыворотка крови; плазма крови.

The levels proteins of control points of immunity sPD-1, sPD-L1 in serum or plasma of 366 patients with malignant tumors of various nosological forms treated at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. A correlation of sPD-L1 with the prevalence of the process and the degree of tumor malignancy, as well as a positive correlation with some other tumor markers of blood, was found: VEGF, VEGFR1, MMP-7, MMP-8, TIMP-1.

Keywords: sPD-1; sPD-L1; VEGF; VEGFR1; MMP-7; MMP-8; TIMP-1; kidney cancer; ovarian cancer; gastric cancer; bone sarcomas; blood serum; blood plasma.

Среди различных методов ускользания от противоопухолевого иммунитета важная роль принадлежит модификации сигнального пути контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L. Экспрессию PD-1 и/или PD-L1 в опухоли или на инфильтрирующих ее лимфоцитах изучают в качестве предиктора эффективности соответствующей иммунотерапии, а также молекулярного маркера общего прогноза и выживаемости. С этой же целью можно использовать определение растворимых форм данных белков в периферической крови.

Содержание sPD-L1 и sPD-1 в сыворотке или плазме крови 117 больных опухолями почки; 121 пациентки с опухолями яичников; 70 больных раком желудка, 58 — саркомами костей и 74 здоровых доноров определяли с помощью стандартных наборов для ИФА (Affimetrix).

Уровень sPD-L1 в сыворотке крови больных раком почки достоверно выше, чем в контроле,

возрастает с увеличением стадии заболевания и при увеличении индекса T; выше у пациентов с метастазами в лимфоузлах (N_1 или N_2), чем у больных с N_0 , повышен при наличии отдаленных метастазов, а также при GIII-IV опухолях по сравнению с GI-II. Уровень sPD-L1 также положительно коррелирует с VEGF, VEGFR1, MMP-7, MMP-8 и TIMP-1 сыворотки крови. У больных саркомами костей и раком желудка уровень sPD-L1 значимо выше, чем в контроле, а при раке яичников достоверно не отличается от контроля, но возрастает с увеличением стадии заболевания. Уровни sPD-1 в обследованных группах достоверно не различались.

Таким образом, sPD-L1 коррелирует с распространенностью и степенью злокачественности опухолей и может рассматриваться в качестве перспективного маркера для мониторинга анти-PD1/PD-L1 терапии.

Поддержано РФФИ грант 18-03-00793.

Among various possibilities of escaping from anti-tumor immunity an important role belongs to modification of PD-1/PD-L immune check-point signaling pathway. Tumor PD-1 and/or PD-L1 expression is investigated both as a predictor of corresponding immunotherapy efficiency, and as molecular marker of overall prognosis and patients' survival. This goal could be also attained by measurement of soluble forms of these proteins in peripheral blood.

Serum or plasma sPD-1 and sPD-L1 content was measured with standard ELISA kits (Affimetrix) in 117 patients with renal and 121 with ovarian tumors, 70 with gastric cancer, 58 with bone sarcomas, and 74 practically healthy persons.

sPD-L1 in blood serum of renal cancer patients was significantly higher than in control ($p < 0.001$). It significantly increased with disease

stage and T index, was higher in patients with N₁ or N₂ lymph node status than in those with N₀; increased in M+ patients, and at GIII-IV as compared to GI-II tumors. It was also positively associated with VEGF, VEGFR1, MMP-7, MMP-8 and TIMP-1 serum levels. In gastric cancer and bone sarcomas sPD-L1 was increased as compared to control. In ovarian cancer sPD-L1 level did not differ from control, but significantly increased with disease stage. sPD-1 concentrations did not differ significantly between study groups.

Thus, sPD-L1 is increased in patients with various malignant tumors, correlates with disease progression and tumor grade, and can be regarded as promising marker for monitoring of anti-PD1/PD-L treatment.

Supported by RFBR grant 18-03-00793.