

ИММУННОЕ МИКРО- И МАКРООКРУЖЕНИЕ ДВУХ СОМАТОТРОПИНОМ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОБНАРУЖЕНИИ И РЕЦИДИВЕ

М.Ю.Логинова¹, Д.В.Лисина¹, Е.Н.Захарова¹, В.В.Мазеева¹, А.Ю.Григорьев¹, В.Н.Азизян¹, А.С.Шутова¹, Е.А.Пигарова¹, Л.К.Дзеранова¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», 117036, Москва, Россия

Введение. Исследование иммунного микроокружения (TIME) нейроэндокринных опухолей гипофиза (pitNETs) необходимо для понимания поведения различных типов pitNETs и выявления возможных причин агрессивных, быстрорастущих и устойчивых к терапии образований. В настоящее время не выявлено ни одного морфологического или гистологического маркера, который мог бы надежно предсказать агрессивность pitNETs. Предполагая, что характеристика TIME может предоставить новую информацию, имеющую значение для прогноза развития опухоли, мы анализируем полученный с помощью проточной цитометрии иммунный профиль микро- и макроокружения 2-х соматотропином, одна из которых проявляла агрессивность.

Материалы и методы. В исследование включено два пациента женского пола в возрасте 63 лет (пациент П. с первично диагностированной акромегалией) и 20 лет (Пациент Р. с рецидивом). Диагноз акромегалии, гормонально-активных аденом гипофиза у пациенток устанавливался на основании комплексного обследования, проведенного в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Кровь и аденома пациента П. были проанализированы однократно. Пациент Р. с рецидивом обращалась в наш центр несколько раз, и ее аденома была проанализирована дважды (после операций в октябре 2023 и апреле 2024), а кровь - трижды (перед проведением операций, а также между операциями, в феврале 2024). Анализ субпопуляционного состава лимфоидных и миелоидных клеток проводили с помощью многопараметрической проточной цитометрии на проточном цитометре - сортере BD FACSAria III (BD Biosciences).

Результаты. Отмечается лимфопения и повышенный уровень нейтрофилов на периферии и высокое отношение нейтрофилов к лимфоцитам у пациента Р.; TIME пациента Р. характеризуется более высокой инфильтрацией лейкоцитами с преобладанием лимфоидных клеток над миелоидными; высокой долей CD4+ Т-клеток и сниженным количеством CD8+ Т-клеток, появлением дубль-позитивной популяции CD4+CD8+, составляющей 36.8%: резким повышением уровня PD-1+ экспрессирующих CD4+ и CD8+ Т-клеток за полгода в ходе развития рецидива; высоким уровнем CD4+CD25+CD127- регуляторных Т-клеток, экспрессирующих PD-1; В крови у пациента Р. мы наблюдаем снижение грануло-опосредованного цитотоксического потенциала CD8+ Т-клеток по перфоруину и особенно по гранзиму; а у NK-клеток - по гранзиму. В аденоме у пациента Р. количество эффекторных клеток, которые вырабатывают перфорин и гранзим В, включая те, что продуцируют оба белка одновременно, значительно меньше. Доля CD3-CD20- NK-клеток и CD3-CD56+ NK-клеток оказалась низкой при 1-м рецидиве, и резко возросла через полгода. У обеих пациенток соотношение субпопуляций моноцитов в аденоме оказалось отличным от крови с преобладанием доли CD16+ экспрессирующих моноцитов. Отношение CD163+CD206+ M2 и CD163-CD206-M1 макрофагов, являясь показателем иммуносупрессивности, резко возросло до 60.8% у пациента Р за полгода течения болезни. У обеих пациенток в крови отмечены повышенные значения М-MDSCs, более высокие у пациента Р.

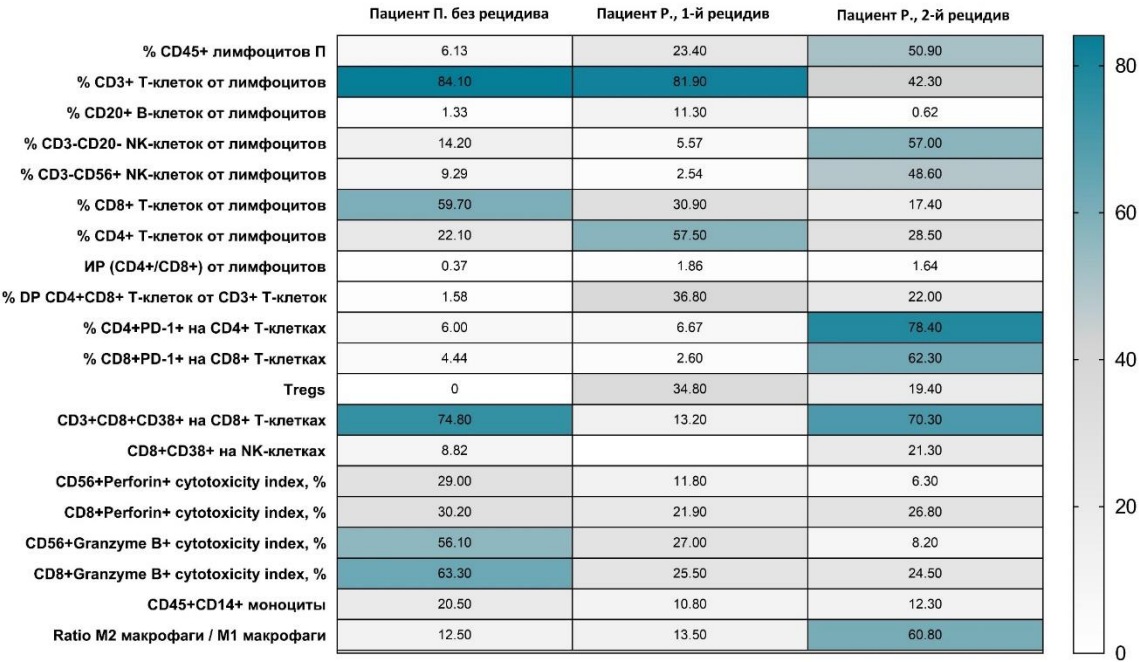


Рис.1. Тепловая карта частот встречаемости субпопуляций различных лимфоидных и миелоидных клеток, инфильтрировавших в соматотропиномы пациента П (без рецидива) и пациента Р в момент 1-го и 2-го рецидива

Заключение. По ряду параметров пациент с рецидивом демонстрировал более иммуносупрессивный профиль (рис.1). Однако, для выявления ключевых иммунологических параметров и установления их в качестве биомаркеров возможных рецидивов требуется анализ на большем количестве случаев соматотропином.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках гранта “Создание и развитие научного центра мирового уровня “Национальный центр персонализированной медицины эндокринных заболеваний” (соглашение №075-15-20220310)” рег. №122112200001-4.