

**Dr. Ladányi Andrea (OOI):**

**Tumorinfiltráló immunsejtek prognosztikai és prediktív szerepe**

című MTA doktori értekezéséről

Dr. Ladányi Andrea disszertációjában primer és metasztatikus melanómában valamint fejnyak laphámrákokban kimutatható különböző típusú immunsejtek interakcióival és azoknak a kezelés hatására bekövetkező elváltozásaival kapcsolatos eredményeit foglalja össze. A jelölt igen korán, a 2000-es évek elejétől már céltudatosan foglalkozni kezdett az immunonkológia kérdéseivel, amikor még legfeljebb csak sejteni lehetett, hogy a daganat-immunrendszer kölcsönhatások és ezen belül az anti-tumor immunitás mechanizmusainak megértése tényleges tumorelles terápiaikhoz fognak vezetni. A jelölt munkásságával végig kísérte ezen fejlődési folyamat állomásait és sok helyen ismereteink bővüléséhez hozzá is járult. Munkáit döntően az említett két daganat típus szövettani mintáin végezte, tehát az életből származó betegmintákon, melyek a szövettani tipizálás után továbbra is igen gyakran elsődleges és direkt információval szolgálnak a betegség fontos mechanizmusairól, ezek sejtes- szöveti megnyilvánulásairól. Az immun-onkológia számára is igen fontos aspektus, hogy az egyes, kísérletes körülmények között megismert funkciókat, az egyes sejtek forgalmát, azok aktivitásának mértékét és esetleges markerként történő hasznosítását szöveti körülmények között, in situ minél jobban megismerjük. A bonyodalmat fokozzák a szövettanilag egyre jobban megismert immun compartmentek, úgymint az intratumoralis és peritumoralis infiltrátum, terciér lymphoid struktúrák, stroma, mikrokörnyezet, stb.

A sokféle és szerteágazó kérdés nemcsak tudományosan igen izgalmas, de a klinikai hasznosítás érdekében a betegminták összehasonlító elemzése is elengedhetetlen. Elmondható, hogy a szerző munkatársaival ezen a területen nemzetközi szinten is jelentős úttörő munkát végzett. Sajnos a szövettani metodika azt a kockázatot magában foglalja, hogy a viszonylag nehezen megmérhető és korlátozottan kifinomult morfológián alapuló

vizsgálatok nehezen reprodukálhatók, ill. egyes paraméterek esetében jelentős különbségeket nem eredményeznek.

A szerző az elmúlt 20 évből származó összesen 17, többségében (12 esetben) első, vagy utolsó szerzős közlemény eredményeit összesíti dolgozatában. A minden szempontból megfelelő, jól felépített, kiváló nyelvezettel megírt disszertáció a klasszikus szerkesztési elveket követi. Az ábraanyag igényes, többnyire újra rajzolt, magyar nyelvű diagram, táblázat. A színes fotók helyenként indokolatlanul kis méretük ellenére szemléletesek, hasznosak. Az irodalom jegyzék 254 releváns és korszerű hivatkozást tartalmaz.

A bevezetés önmagában is életképes, a daganat immunológiai mikrokörnyezetéről és az immunterápiák hatásmechanizmusairól írt tanulmány, melyből a későbbiekben elemzett kutatási kérdések elméleti alapja jól kiolvasható, talán az értekezésben elemzett konkrét kezelési stratégiák működéséről, klinikai helyéről lehetett volna bővebben írni.

Az 5 fő pontban megfogalmazott célkitűzések közül három a primer, ill. metasztatikus melanomák vizsgálatára, ill. ipilimumab kezelés hatásaira vonatkozik, és az Eredmények 11 alfejezetében kerülnek tárgyalásra, a fennmaradó két fej-nyaki rákos téma további két alfejezet tárgyát képezi az Eredmények között. A tanulmányokban megvizsgált betegminták szövettani és klinikai összetétele képezi az Anyagok és módszerek fejezet első részét, melyet az alkalmazott immunhisztokémiai vizsgálómódszerek és a kiértékelés metodikájának mértéktartó ismertetése követ. Az eredmények fejezetben meglehetősen teljesszerű képet kapunk a primer melanomákban előforduló össze jelentős immunsejtes folyamatról, beleértve az aktivált T-sejteket, dendritikus sejteket, B-limfocitákat, aktivált ér és HEV endothél sejtek előfordulását. Az egyes sejttípusok jelentőségével kapcsolatban kissé zavaró, hogy az egyes compartmentekre vonatkozóan eltérő módon kerülnek közlésre az eredmények, áttekinthetőbb lett volna ugyanazt a táblázatrendszert alkalmazni mindegyik sejtféle esetében (8-11. táblázat), akár a B-sejtekre vonatkozó 11. táblázat elrendezése szerint, ami ebben a sorozatban a legrészletesebb. További észrevétel, hogy az intra- ill. peritumoralis előfordulásra vonatkozó információt az ábrafeliratokban is muszáj lett volna feltüntetni, mivel az elhelyezkedés alapvetően meghatározza a leírt sejt funkciójának jellegét (pl. 15. táblázat, az eredmény szerint csak a peritumoralis CD8+ T-sejtek mennyisége mutat korrelációt az MVD-vel).

A részletes vizsgálatok a daganat közvetlen környezetének immuneltéréseire, azok esetleges prognosztikai/prediktív jellegére irányult. ***Mennyiben lehet az itt kimutatott lokális immun moduláció/aktiváció hatással a perifériás vérben keringő lymphocyták összetételére? Ismert-e olyan adat, ami a vérben kimutatható immunsejtek alapján a tumor immunitás mértékére enged következtetni?***

A következőkben hasonló immun- és klinikopatológiai elemzés történik kezeletlen őrszem nyirokcsomókban, mely jól tükrözi a sentinel nyirokcsomók speciális funkcionális jellegzetességeit, bár ez csak részben függött a tumoros érintettségtől (az OX40+ T-sejtek esetében). Az immun infiltrátum mértékét a nyirokszöveti állomány 5 területében számolással határozták meg, ami feltételezhetően reprodukálható adatot eredményezett. ***A metasztatikus nyirokcsomók melanomás érintettsége viszont erősen változó volt. Mutathat-e a nyirokcsomóban található tumoros sejttömeg mértéke összefüggést az immunsejtek elosztásával és gyakoriságával? Volt-e lehetőség a metasztázison belüli intratumor infiltrátum értékelésére? Különbözik-e ez a primer melanomától?***

Bár kicsi az esetszám, fontos adatnak tűnik, hogy a melanoma által érintett nyirokszövetben a megemelkedett FOXP3+ T-sejtszám kifejezetten ront a betegség kimenetelén. ***Reprodukálható-e, mérhető-e ez az észlelés egyéb módszerrel (pl. nyirokcsomóból izolált sejtszuspenzióban áramláscitometriával).***

A CTLA-4 gátló kezelés hatásának megjósolásához már előkezelt metasztatikus tumorszöveteket vizsgáltak és jelentős különbségeket találtak a terápiás válasz függvényében, többnyire kifejezett szórással. ***Felmerül a lehetőség, hogy a korábbi szisztémás kezelés hatására bizonyos melanomákban jelentősebb immunaktiváló folyamatok indukálódtak (pl. neoepitópok), míg másokban a terápia inkább az immun checkpoint aktiváció irányában szelektált. Hogyan lehetne ezeket a folyamatokat egzakt módon tanulmányozni?***

Az ipilimumab kezelést megelőzően eltávolított metasztatikus tumorokban a szerzők jelentős különbségeket tapasztaltak majd minden immunsejt szempontjából, miszerint a jobb klinikai válasszal magasabb immunsejt arányok jártak és fordítva, a magas értékek kedvezőbb hosszú távú túléléssel jártak. Mindez a cutan/subcutan áttétek esetében csak a CD68+, ill. CD16+ sejtekre volt igaz, viszont erre a jelenségre a megbeszélés során sem született magyarázat.

***Lehetséges-e, hogy itt egyszerűen a szöveti különbözőségről lehet szó, azaz az immunsejtek a bőrben eleve sokkal alacsonyabb arányban vannak jelen, mint a nyirokszövetben és a lymphocytá homing minőségileg is különbözik. Mi lehet a szerepe a terápia során a bőrben fiziológiásan rezidens CD68+/CD16+ monocytá/macrophag vonalnak?***

Az orális laphámrákok vizsgálata során hasonló érdekes megfigyelésekre jutottak immunmodulációs kezeléseket követően, az itt ismertetett két tanulmányban neoadjuváns leukocytá-interleukin (LI) terápia, ill. kemoterápia+cetuximab kezelés hatásait vizsgálták.

Az LI kezelés hatását szövettani szinten meglehetősen bonyolult megközelítéssel elemezték, azzal a szándékkal hogy a tumorszövet háms- és stromális eredetű régiói is figyelmet kaphassanak. Meghatározásra kerültek daganatos zónák, benne ismételtelen felemlegetve a tumor-stroma átmenetet. Az alkalmazott bontás még tapasztaltabb szövettanász számára is nehezen érthető, ezért szerencsés lett volna ***a szövettani/mikroszkópos kiértékelés ezen módját a jobb megérthetőség érdekében, esetleg sémásan szemléltetni ... Kérem a jelöltet a kiértékelés elmagyarázására!***

Hasonlóan a melanomákhoz, érdekes lenne a szájüregi rákok esetében is látni, tudni a saját, kezeletlen primer biopsziák immun infiltrátumának az összetételét, mivel ez az individuális változó jelentősen árnyalhatja a kezelés hatását. ***Van-e ilyen adat, ha nincs, mire számítana a szerző?***

Érdekes és értékes vizsgálat a kombinált, EGFR-gátláson alapuló terápia hatásának elemzése laphámrákban, ahol a LAMP+-DC és PD-1+ lymphocyták száma magasabbnak bizonyult a kezelésre jól reagáló csoportjában. Irodalmi adatok arra utalnak, hogy EGFR aktiváló mutáció különböző formái esetén a daganat immunstátusza és immunterápiára adott válasza különbözik (elsősorban tüdőrákban). ***Tudunk-e valamit, lehet-e jelentősége az EGFR-útvonal aktivációjának és az ezzel kapcsolatos immunmodulációnak fej-nyak rák daganatokban?***

A disszertáció igen alaposan elemzi a kiválasztott daganatok (melanoma, szájüregi laphámrák) immun infiltrátumának jelentőségét és szöveti szinten kísérletet tesz a mennyiségi különbségek meghatározására, viszonylag egyszerű, könnyen hozzáférhető fénymikroszkópos eljárások alkalmazásával. Ezek a mechanizmus lényegét feltárni kívánó

munkák bizonyítják, hogy bár a daganatszövet immunológiai szempontból is egyedi és rendkívül dinamikus szerveződés, az immunfunkciók hatása a progresszióra és a terápiás válaszra bizonyos általános szabályok szerint alakul. A szerzők igazolták, hogy a magas immunaktivációval járó daganatok prognózisa kedvezőbb, és ez a potenciál terápiásan is kihasználható. Fontos megfigyelés, hogy a melanómás nyirokcsomó áttétekben vizsgált magas HLA-1 és magas T-sejt denzitás kombinációja jelentősen kedvezőbb túléléssel jár immun-checkpoint-gátló terápia során a többi csoporthoz viszonyítva. Hasonlóképpen alakult az összefüggés fej-nyaki laphámrákoknál az emelkedett immunaktivációval járó CD-LAMP+ dendritikus sejt és PD-1+ lymphocyta szám valamint az ICT/Cetiximab kezelésre adott válasz esetében.

Az MTA doktori értekezés formailag megfelel a követelményeknek. Az értekezés tartalmilag értékes, új megfigyelésekben bővelkedik, mindenképpen alkalmasnak tartom a nyilvános doktori védésen való megmérettetésre. A munka sikeres szóbeli bemutatása és vitája után (kapott válaszok függvényében) a doktori cím odaítélését támogatni kívánom.



Debrecen, 2022. 04. 04.

Dr. Méhes Gábor  
egyetemi tanár, az MTA doktora  
DE ÁOK Patológiai Intézet

