Kemijski inštitut
Ljubljana
Slovenija

National
Institute of Chemistry
Slovenia

http://www.ki.si

VABILO NA PREGLOV KOLOKVIJ

Dr. Nataša Obermajer

Department of Surgery, University of Pittsburgh Cancer Institute, University of Pittsburgh, Hillman Cancer Center, Pittsburgh, PA, 15213 ZDA.

Četrtek, 1. 09. 2011, ob 13:00

Velika predavalnica Kemijskega inštituta

Ključna vloga COX2/PGE_2 pri nastanku in regulaciji tumorskega imunskega odziva- pomen inhibicije PGE_2 pri protitumorski imunoterapiji

Kronično vnetje, ki je povezano z nastankom in razvojem številnih rakavih obolenj, služi dvema različnima nasprotujočima funkcijama: promociji rasti tumorja in protitumorskem imunskem odzivu. Učinkovit protitumorski imunski odziv je odvisen primarno od celic T. Medtem ko IFN-γ-producirajoče celice Th1 in citotoksični limfociti T (CTL) posredujejo protitumorski imunski odziv, drugi tipi celic T, kot so FoxP3-izrazujoče regulatorne celice T (T_{reg}) in IL-10 regulatorni tip 1 celic (Tr1) zavirajo imunski odziv proti s tumorjem povezanim antigenom in predstavljajo glavno breme pri uspešni protitumorski imunoterapiji. Hkrati IL-17-producirajoče Th17 celice promovirajo tumorsko rast in tudi tumorsko regresijo. Poleg celic T igrajo pomembno vlogo pri tumorskem imunskem odzivu mieloidne celice. V nasprotju z dendritičnimi celicami (DC), mieloidne supresorske celice (MDSC) zavirajo učinkovite protitumorkse imunske odzive CTL.

PGE_2 je s tumorjem povezani vnetni dejavnik, ki je vpleten v nastanek in regulacijo imunskega odziva v tumorskem okolju. PGE_2 vpliva na mieloidne celice, in sicer akumulacijo in funkcijo teh celic. S tumorjem-povezni PGE_2 povzroči nastanek COX2/PGE_2 pozitivne povratne zanke v mieloidnih prekurzorskih celicah, ki vodi v indukcijo in akumulacijo imunosupresorskih mieloidnih celic, MDSC. Akumulacija je posledica COX2/PGE_2–reguliranega vztrajnega izražanja imunosupresorskih dejavnikov IL-10, NOS2, IDO1, ARG1, IL-4Rα ter CXCR4-CXCL12-odvisnega zadrževanja MDSC v tumorskem okolju. Supresorski dejavniki, ki so pod nadzorom COX2/PGE_2 povratne zanke v MDSC, močno zavirajo CTL imunske odzive. Hkrati COX2/PGE_2 v MDSC promovira produkcijo citokinov IL-1β, IL-6 in IL-23 v MDSC in z njimi sinergistično promovira Th17 imunski odziv. Inhibicija COX2/PGE_2 povratne zanke s COX2 inhibitorjem Celecoxibom ali EP2 in EP4 antagonisti uspešno zavre izražanje imunosupresorskih dejavnikov in supresijo CTL ter migracijsko afiniteto MDSC v tumorsko okolje. Poleg tega je močno zavrt tudi Th17 imunski odziv. Čeprav PGE_2 ne inducira CTL imunosupresivnih funkcij v diferenciranih oblikah mieloidnih celic, kot so nezrele DC, pa zavira produkcijo IL-12 v DC in s tem nastanek tipa-1 imunskega odziva, ki je bistven za učinkovit protitumorski imunski odziv.

Navedena dejstva nakazujejo na velik smisel inhibicije COX2/PGE_2 povratne zanke pri terapiji rakavih obolenj.

Vljudno vabljeni!

info: dr. Ema Žagar; ema.zagar@ki.si