

PD-1 ellenes immun ellenőrzőpont gátló hallásra kifejtett hatásának vizsgálata egereken

Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

Témavezetők: Dr. Zelles Tibor, Szepesy Judit

Beosztás: Előadás

Az immun ellenőrzőpont gátlók a CTLA4, PD-1 és PD-L1 molekulák gátlása révén indukálják a gazdaszervezet tumorellenes immunválaszt. Ezen hatásmechanizmusuk miatt sajátos mellékhatásprofilal rendelkeznek: számos szervben indukálhatnak autoimmun folyamatokat. A szakirodalomban közölt néhány, immun ellenőrzőpont gátlók alkalmazása során fellépő hirtelen kétoldali halláskárosodást bemutató esettanulmány felveti a túlzott immunaktivitás jelenlétének lehetőségét a belsőfülben is. Ezt egyelőre nem vizsgálták kísérletes tanulmányok, ezért volt célunk a PD-1 ellenes monoklonális antitest hallásfunkcióra és cochleáris morfológiára gyakorolt hatásának preklinikai vizsgálata. 10-10 db 8-10 hetes C57BL/6J egeret kezeltünk 4 héten keresztül (intraperitoneálisan, heti 3x, 200 µg/egér/alkalom) InVivoMab PD-1 ellenes monoklonális antitesttel, illetve InVivoMab izotípus kontroll antitesttel. A kezelés befejeztével az állatok hallásfunkcióját agytörzsi kiváltott válasz (ABR) méréssel tanulmányoztuk a 4-32 kHz frekvenciatartományban és frekvenciafüggetlen click stimulus mellett. A cochleákat szövettanilag feldolgoztuk: a külső és belső szőrsejteket, a ganglion spirale neuronokat és a makrofágokat vizsgáltuk Alexa Fluor 594 phalloidin, hematoxin-eozin, ill. Iba1-festést követően. A hallásfunkció és a ganglion spirale neuronjainak száma, állapota nem mutatott különbséget a két csoport között. A szőrsejtek mennyiségét vizsgálva (kétszemponos ANOVA) az apicalis és középső kanyarulatban egyik csoportban sem találtunk szőrsejtdegenerációt. A 32 kHz-nél magasabb frekvenciák érzékeléséért felelős basalis kanyarulatban a PD-1 ellenes antitesttel kezelt csoportban az időskori külső szőrsejt pusztulás kontrollhoz viszonyított szignifikáns ($p = 0,04$) mérséklődését tapasztaltuk. Ugyanezen régió Iba1-pozitív makrofágjainak száma a PD-1 ellenes antitesttel kezelt csoportban a kontroll csoport 1,56-szorosa volt. Eredményeink azt mutatják, hogy a PD-1 ellenes monoklonális antitest kezelésnek nem volt hatása a hallásfunkcióra és cochleáris morfológiára a legrelevánsabb (4-32 kHz) frekvenciatartományban. Az autoimmun halláskárosodást mint mellékhatást nem igazoltuk. A basalis régióban (32-70 kHz) tapasztalt megnövekedett makrofágaktivitás és az időskori külső szőrsejt degeneráció csökkenése felveti az immunrendszer aktivitásának enyhe megnövelésével járó otoprotektív hatás lehetőségét.

Támogatás: ÚNKP-20-2-SE-36