

Czynniki wyczerpania komórek T związane z rozwojem pierwotnego raka wątroby o etiologii wirusa zapalenia wątroby typu C

STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) w dalszym ciągu stanowią ważny globalny problem zdrowotny, obejmujący około 58 milionów osób przewlekle zakażonych. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (pWZW C) może prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych, takich jak zwłóknienie, marskość wątroby i pierwotny rak wątroby (HCC), jeden z najczęstszych i najbardziej śmiertelnych nowotworów.

Globalna strategia WHO dotycząca wirusowych zapaleń wątroby zapewnia ogromny potencjał zakończenia epidemii WZW C do 2030 r. poprzez wykorzystanie znacznych postępów w dziedzinie zdrowia publicznego, w tym usług w zakresie profilaktyki, diagnostyki i leczenia. Jednakże, powszechny utajony przebieg infekcji i brak ogólnokrajowych programów badań przesiewowych w kierunku HCV, zwłaszcza w krajach o niskich i średnich dochodach, powodują jego niedostateczną wykrywalność. Jednocześnie - pomimo licznych badań klinicznych – nadal nie opracowano skutecznej szczepionki chroniącej przed zakażeniem.

Od czasu odkrycia wirusa w 1989 r. poczyniono znaczące postępy w zrozumieniu choroby wywołanej HCV, włączając znaczne wysiłki we wdrożeniu wysoce skutecznego leczenia o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA). Niemniej jednak, ryzyko HCC utrzymuje się nawet u skutecznie leczonych pacjentów, zwłaszcza z zaawansowanym zwłóknieniem. Ponadto, wirus może utrzymywać się w komórkach wątroby i/lub komórkach odpornościowych krwi, co może także stanowić czynnik ryzyka rozwoju HCC.

Obecnie szacuje się, że liczba pacjentów skutecznie leczonych z powodu pWZW C przewyższa liczbę zakażonych, a odsetek HCC po leczeniu przeciwwirusowym DAA wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów z HCC rośnie, z roku na rok zwiększając obciążenie zdrowotne. Jednocześnie, nadal brakuje skutecznych biomarkerów i modeli prognostycznych HCC, które przełożyłyby się na zindywidualizowane monitorowanie i leczenie pacjentów.

Uważa się, że czynniki odpowiedzialne za rozwój HCC związany z HCV mają podłoże immunologiczne, w tym tzw. wyczerpanie komórek T, charakterystyczne dla przewlekłych zakażeń i nowotworów, w których komórki te narażone są na długotrwałą i silną stymulację. Wiele mechanizmów indukcji wyczerpania jest wspólnych dla pWZW C i HCC, np. nadmierna, trwała ekspresja wielu receptorów hamujących (iR) na komórkach T, które uniemożliwiają pełnienie ich funkcji efektorowych, głównie poprzez hamowanie procesu aktywacji. Oprócz receptorów związanych z błoną komórkową, ich rozpuszczalne odpowiedniki są wykrywalne w osoczu i pozostają bioaktywne (tj. są zdolne do wiązania odpowiednich ligandów).

Biorąc pod uwagę udział iR w kształtowaniu wyczerpania komórek T w pWZW C i HCC, bardzo istotne jest zbadanie dysfunkcji układu odpornościowego skutecznie leczonych pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby, zbadanie potencjału iR oraz faktu przetrwania wirusa w komórkach odpornościowych krwi jako markerów prognostycznych rozwoju HCC, jak również zdolności rozpuszczalnych iR do polepszenia funkcji komórek T w pWZW C i HCC.

Celem niniejszego badania jest ocena, czy:

- 1) skuteczne leczenie WZW C jest związane ze zmianą profilu wyczerpania komórek T u pacjentów z pWZW C z zaawansowaną chorobą wątroby oraz czy profil ten jest inny u pacjentów z HCC związanym z HCV;
- 2) Parametry wyczerpania komórek T oraz przetrwanie wirusa w komórkach odpornościowych krwi pacjentów z pWZW C po skutecznym leczeniu przeciwwirusowym mogą być stosowane jako markery prognostyczne rozwoju HCC związanego z HCV;
- 3) Funkcje komórek T mogą zostać przywrócone w warunkach *in vitro* za pomocą rozpuszczalnych iR u pacjentów z pWZW C przed i po skutecznym leczeniu oraz u pacjentów z HCC związanym z HCV.

Określenie odpowiedzi na powyższe pytania da podstawy do lepszego zrozumienia czynników leżących u podstaw karcynogenezy związanej z HCV, które będzie można przełożyć na zindywidualizowane monitorowanie i leczenie pacjentów, zmniejszające społeczno-ekonomiczne obciążenie zdrowotne, w tym koszty leczenia, hospitalizacje oraz przedwczesne zgony.