

1. Record Nr.	TD17009665
Autore	Lecciso, Mariangela Stefania
Titolo	Morte cellulare immunogenica indotta da chemioterapia e meccanismi di tolleranza immunologica nella leucemia acuta mieloide [Tesi di dottorato]
Lingua di pubblicazione	Non definito
Formato	Tesi di dottorato
Livello bibliografico	Monografia
Note	In relazione con http://amsdottorato.unibo.it/7385/
Sommario	<p>Sia nei tumori solidi che nelle neoplasie ematologiche, è stato dimostrato che alcuni agenti chemioterapici, come le antracicline, sono altamente immunogenici e determinano, attraverso le cellule dendritiche (DCs), un'inefficiente attivazione della risposta antitumorale mediata dalle cellule T. Tale processo, caratterizzato dalla traslocazione della calreticulina e delle HSPs 70/90 sulla superficie cellulare delle cellule tumorali e dal rilascio di HMGB1 e di ATP, è detto morte cellulare immunogenica (ICD). Oltre alla ICD, peraltro, la chemioterapia genera fenomeni infiammatori nel microambiente tumorale e attiva pathway immunosoppressivi a carico delle DCs, che potrebbero alterare la risposta immunitaria. Scopo del presente studio è stato caratterizzare la ICD indotta da antracicline nella leucemia acuta mieloide (LAM) e valutare l'induzione di pathway inibitori, come l'enzima indoleammina-2,3-diossigenasi (IDO1). In vitro, ex vivo ed in vivo abbiamo dimostrato che il trattamento con antracicline induce ICD anche nella LAM. Nei pazienti sottoposti a chemioterapia è stata riscontrata una risposta anti-leucemica caratterizzata dalla produzione di IFN-γ nei linfociti CD4+ e CD8+, capaci di uccidere i blasti autologhi pur mostrando un fenotipo exhausted, ma anche l'espansione di una popolazione di linfociti T regolatori. La ICD infatti determina la maturazione delle DCs, che attivano efficacemente linfociti T antigene-specifici ma, allo</p>

stesso tempo, esprimendo elevati livelli di IDO1, inducono linfociti T regolatori che limitano la risposta anti-leucemica. Questi risultati sono stati confermati nel modello murino leucemico dove, a seguito della chemioterapia, l'infiltrato tumorale è arricchito di DCs, mature esprimenti IDO1, ma anche di linfociti T caratterizzati da fenotipo exhausted. I nostri dati confermano che la ICD, attiva anche nella LAM, determina una risposta immunitaria efficace nei confronti della malattia ma anche l'attivazione di pathway inibitori nelle DCs che alterano tale risposta. La combinazione della chemioterapia con inibitori di IDO1 rappresenterebbe un approccio interessante per potenziare l'effetto immunogenico della chemioterapia e la risposta anti-leucemica. Recently, both in solid tumors and haematological malignancies, it has been shown that some chemotherapeutic agents, such as daunorubicin, are highly immunogenic and activate the immune response via cross-priming of anti-tumor T cells by dendritic cells (DCs). Such process, known as immunogenic cell death (ICD), is characterized by tumor cells modifications, such as cell surface translocation of calreticulin and heat shock proteins, extracellular release of ATP and pro-inflammatory factor HMGB1. Alongside with ICD, chemotherapy is known to induce inflammatory modifications within tumor microenvironment, which may also elicit immunosuppressive pathways. In particular, DCs may be driven to acquire tolerogenic features, which may ultimately hamper anti-tumor T-cells. Aim of this study is to characterize ICD in acute myeloid leukemia (AML) and to evaluate the involvement of some DC-related inhibitory pathways, such as indoleamine-2,3-dioxygenase 1 (IDO1) expression. In vitro, ex vivo and in vivo we demonstrated that daunorubicin treatment induced ICD in AML. Ex vivo, T-cell monitoring of daunorubicin-treated AML patients displayed an increase in leukemia-specific IFN- γ -producing CD4+ and CD8+ T cells, which were capable to kill autologous blasts but showed an exhausted phenotype. We also observed the expansion of regulatory T cells (Tregs). ICD, in fact, induced maturation of DCs which efficiently activate antigen-specific T lymphocytes but simultaneously express high levels of IDO1, inducing a population of Tregs which inhibit the anti-leukemia response. These results were confirmed in leukemic murine model where daunorubicin treatment resulted in increased maturation status of tumor infiltrating DCs expressing IDO1, but also in an increased infiltration of exhausted T lymphocytes. Our data confirm that ICD is active in AML and results in an immunological response against AML but also in the induction of inhibitory pathway. The combination of chemotherapy with IDO1 inhibitors represents an interesting approach to enhance the immunogenic effect of chemotherapy and anti-leukemic immune response.

Localizzazioni e accesso

http://memoria.depositolegale.it/*/http://amsdottorato.unibo.it/7385/1/Lecciso_Mariangela_Tesi.pdf
