

ABSTRAKT

Potenciál nádorových buněk stimulovat imunitní reakci závisí na řadě faktorů, z nichž nejdůležitější je především antigenní repertoár nádorových buněk a schopnost sekretovat, uvolňovat nebo vystavovat na buněčném povrchu molekuly asociované se stresem či poškozením, tzv. DAMPs v průběhu imunogenních forem buněčné smrti. Tyto molekuly souhrnně aktivují buňky imunitního systému, zejména dendritické buňky (DCs), které následně stimulují protinádorovou imunitní reakci. V uplynulých letech bylo popsáno několik induktorů imunogenní buněčné smrti (ICD). Příspěvkem mé dizertační práce do této problematiky byla charakterizace apoptotických drah aktivovaných vysokým hydrostatickým tlakem (HHP), který byl dříve identifikován naší skupinou jako induktor ICD. HHP indukuje rychlou buněčnou smrt nádorových buněk spojenou s uvolněním klíčových DAMPs (zejména kalretikulinu (CRT), HSP70, HSP90, HMGB1 a ATP), dále charakterizovanou nadprodukcí kyslíkových radikálů (ROS) zahajující rozvoj integrovaného buněčného stresu. Aktivace signální dráhy zahrnující osu ROS-PERK-eIF2 α -kaspáza 2-kaspáza 8 je důležitá pro vystavení CRT na povrch nádorových buněk v průběhu buněčné smrti indukované HHP, a zásadně tedy ovlivňuje imunogenní potenciál těchto buněk. Význam konceptu ICD byl potvrzen také *in vivo*. V naší práci jsme prokázali, že přítomnost CRT na povrchu blastů pacientů s AML koreluje s aktivací specifické protinádorové imunitní odpovědi a signifikantně lepší prognózou onemocnění. Dalším mým příspěvkem byla optimalizace protokolu na výrobu DC v GMP podmínkách. Získané výsledky ukazují, že DC vyrobené pomocí zkráceného (3 denního) protokolu mají porovnatelnou schopnost indukovat antigen-specifické CD8⁺ T lymfocyty jako DCs připravené standardně během 5 dní. Přiložené výsledky také poukazují na možnost zvýšení účinnosti imunoterapie na bázi DCs pulzovaných nádorovými buňkami inaktivovanými HHP u slabě imunogenních typů nádorů kombinací s vhodnou chemoterapií.