

ABSTRAKT

Karcinom ovaria patří mezi gynekologické malignity s nejhorsí prognózou, která vyplývá z pozdní diagnózy onemocnění a omezených terapeutických možností. Přes nesporný pokrok v chirurgické a chemoterapeutické léčbě je mortalita tohoto nádorového onemocnění stále vysoká. Z tohoto důvodu se řada preklinických i klinických studií zabývá identifikací nových léčebných postupů včetně imunoterapie a charakterizací nových prognostických a prediktivních ukazatelů, které by pomohly určit vývoj klinického stavu pacientek či jejich odpověď na léčbu. Cílem této práce byla charakterizace imunitního infiltrátu nádorového mikroprostředí (TME, z angl. tumor microenvironment) high-grade serózního karcinomu ovaria (HGSC, z angl. high-grade serous carcinoma) a stanovení jeho případné prognostické role v léčbě pacientek. Z našich výsledků vyplývá, že přítomnost aktivovaných DC-LAMP⁺ dendritických buněk v TME je asociováno s indukcí protinádorové Th1 (z angl. T helper type 1) imunitní odpovědi s významnou cytotoxickou aktivitou CD8⁺ T lymfocytů (CTL, z angl. cytotoxic T lymphocyte). Výsledná efektorová aktivita přítomných CTL není oproti očekávání blokována přítomností inhibičních molekul PD-L1 (z angl. programmed death-ligand 1), PD-1 (z angl. programmed cell death 1), CTLA-4 (z angl. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) a LAG-3 (z angl. lymphocyte-activation gene 3), jak vyplývá z celogenomového sekvenování a imunohistochemické analýzy na rozsáhlém souboru pacientek, ale je důsledkem vyššího zastoupení molekuly TIM-3 (z angl. T cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3). Molekula TIM-3 představuje negativní prognostický ukazatel asociovaný s inhibicí protinádorové imunitní odpovědi u pacientek s HGSC. Současně z našich výsledků vyplývá, že výsledná aktivace protinádorové imunitní odpovědi v TME je zásadním způsobem ovlivněna přítomností molekul asociovaných s nebezpečím (DAMP, angl. danger associated molecular patterns). Konkrétně jsme ukázali, že vyšší zastoupení kalretikulinu, klíčové DAMP molekuly, v nádorové tkáni pacientek koreluje s vyšší efektorovou aktivitou protinádorové imunitní odpovědi a s lepší prognózou pacientek s HGSC. Tyto výsledky napomáhají hlubšímu porozumění role imunitního systému v TME u HGSC pacientek a identifikují možné prognostické ukazatele v léčbě tohoto závažného onemocnění.