

Abstrakt

Nádorová imunologie je progresivně se rozvíjející multidisciplinární vědní obor. Výsledky základního výzkumu již navíc byly úspěšně přeneseny do klinické praxe a okamžitý úspěch nových imunoterapeutických přípravků, především blokátorů kontrolních bodů imunitního systému, dále vede k podpoře a růstu výzkumu v této problematice. V případě karcinomů hlavy a krku (HNSCC) byly identifikovány některé složky imunitní odpovědi, jako například $CD8^+$ T lymfocyty, které hrají významnou roli v průběhu onemocnění. HNSCC je navíc rozmanitá skupina nádorů, kdy významná část z nich je indukována vysoce rizikovými kmeny lidského papilomaviru (HPV). HPV-asociované nádory (HPV^+) mají lepší odpověď na standardní léčbu a právě imunitní odpověď byla identifikována jako jeden z hlavních faktorů zodpovědných za tento jev. V naší práci jsme se zaměřili na analýzu fenotypu, funkčních vlastností a prognostické hodnoty tumor-infiltrujících leukocytů u pacientů s HNSCC se zohledněním HPV statusu tumoru. Detekovali jsme $CD8^+$ tumor-infiltrující T lymfocyty reaktivní vůči antigenům HPV16 u většiny HPV^+ orofaryngeálních karcinomů. Tyto T lymfocyty byly schopny po specifické stimulaci HPV-derivovanými peptidy produkovat důležité prozánětlivé cytokiny, $IFN\gamma$ a $TNF\alpha$. Produkce cytokinů pak byla umocněna kombinovanou blokádou dvou důležitých kontrolních bodů imunitního systému - receptorů PD-1 a TIM-3. Tyto výsledky tak podporují myšlenku kombinované imunoterapie u těchto nádorů. V naší imunohistochemické studii jsme identifikovali silnou pozitivní prognostickou hodnotu tumor-infiltrujících B lymfocytů (TIL-Bs) u pacientů s karcinomy orofaryngu. Ještě silnějším prognostickým faktorem se pak ukázaly být membránové interakce mezi TIL-Bs a $CD8^+$ T lymfocyty. V naší poslední práci jsme analyzovali funkční kapacitu tumor-infiltrujících plasmacytoidních dendritických buněk (pDCs) u HNSCC, podskupiny dendritických buněk hrající zásadní roli v protivirové imunitě. Zjistili jsme, že narozdíl od HPV^+ nádorů inhibuje cytokinové prostředí HPV-negativních tumorů produkci $IFN\alpha$ plasmacytoidními DC a takto suprimované pDCs indukují proliferaci regulačních T lymfocytů v nádorovém mikroprostředí. Našimi poznatky jsme významně přispěli ke znalostem o imunologické diverzitě HNSCC a identifikovali B lymfocyty jako důležitý biomarker s klinickým potenciálem.

Klíčová slova: dlaždicobuněčný karcinom hlavy a krku, lidský papilomavirus, nádorová imunologie, tumor-infiltrující lymfocyty, plasmacytoidní dendritické buňky