

Klinický význam molekul a procesů asociovaných s imunogenní buněčnou apoptózou v terapii nádorových onemocnění

Schopnost nádorových buněk vyvolat protinádorovou imunitní odpověď závisí na mnoha faktorech, včetně antigenního profilu nádorových buněk a jejich schopnosti poskytovat adjuvantní signály ve formě molekul asociovaných s nebezpečím (DAMPs). Tyto molekuly jsou vystavovány a či uvolňovány během imunogenní buněčné smrti (ICD) a za určitých okolností mohou vést k aktivaci vrozené a adaptivní protinádorové imunitní odpovědi. Schopnost aktivovat ICD mají některá chemoterapeutika, fyzikální modalita, cílená protinádorová léčba či radioterapie, které kromě vlastní cytotoxické aktivity na nádorové buňky mohou aktivovat klinicky relevantní protinádorovou imunitní odpověď. Z tohoto důvodu u pacientů s vrozenou poruchou v buněčné signalizaci vedoucí k uvolňování DAMPs může docházet ke snížené odpovědi na uvedený typ léčby. Předložená disertační práce se zejména zaměřuje na klinický význam procesů, které souvisí s imunogenní buněčnou smrtí a zkoumá vliv ICD na rozvoj vrozené protinádorové imunitní odpovědi se zaměřením na NK (z angl. Natural killer cells) buňky. Výsledky naší práce ukazují, že kalretikulín (ekto-CALR), jako klíčový ukazatel ICD, vystavený na povrchu nádorových buněk pozitivně ovlivňuje přítomnost a cytotoxicitu NK buněk v periferní krvi pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML). Výsledky našich studií současně podporují předchozí experimentální a klinické pozorování, která naznačují, že aktivní signalizace nebezpečí a uvolňování DAMPs může u onkologických pacientů zvýšit klinicky relevantní odpovědi na standardní léčbu a imunoterapii. Významnou kapitolou klinické aplikace induktorů ICD je příprava protinádorové buněčné terapie založené na dendritických buňkách (DC), konjugátů protilátek či cílené terapie se slibnými klinickými výsledky. Identifikace spolehlivých prediktivních ukazatelů by proto mohla dále podpořit klinický vývoj a následnou aplikaci této terapie v léčbě pacientů. Za tímto účelem jsme identifikovali prediktivní genový profil, který napomáhá identifikovat skupinu pacientů profitujících z buněčné terapie na bázi DC. Závěrem lze říci, že koncept ICD je v současné době považován za významný nástroj v klinicky relevantní aktivaci dlouhodobé protinádorové imunitní odpovědi, která do značné míry určuje výsledek protinádorové léčby.

Klíčová slova: Imunogenní buněčná smrt, molekuly asociované s buněčným poškozením (DAMPs), protinádorová imunitní odpověď, kombinovaná léčba, buněčná terapie onkologických onemocnění.