

## Abstrakt

Možnosti léčby karcinomů slinných žláz (SGC), obzvláště pokročilých, jsou omezené. Velký pokrok a změnu v léčbě zhoubných nádorů přinesla imunoterapie, zejména terapie inhibitory imunitních kontrolních bodů – immune check-point inhibitors (ICI). Efekt a reakce na imunoterapii pomocí ICI je z velké části řízena charakteristikami imunitních buněk v nádorové tkáni a jak se ukazuje také v peritumorální tkáni. Provedli jsme imunohistochemickou analýzu exprese imunitních kontrolních bodů proteinu PD-1 a ligandu PD-L1 na povrchu nádorových buněk i nádor infiltrujících imunitních buněk (tumor infiltrating immune cells TIIC) ve vzorcích salivárních karcinomů odděleně v jejich středu a na jejich periferii. Kromě výše uvedeného stále větší množství důkazů naznačuje, že odolnost vůči ICI terapii je modulována interakcí Fas receptoru (CD95) a Fas ligandu (FasL, CD178) mezi nádorovými buňkami a imunitními buňkami. Rozhodli jsme se proto prozkoumat expresi a interakci Fas-FasL mezi nádorovými buňkami a imunitními buňkami infiltrujícími nádor v jeho středu a v peritumorální oblasti vzorků salivárních karcinomů. Diferenciální hodnocení centra nádoru a periferie nádoru napříč různými histologickými podtypy SGC odhalily roli periferních TIIC a nádorových buněk v pochopení faktorů, které určují závažnost onemocnění. Exprese PD-1 v periferních TIIC SGC potvrdila potenciál imunoterapie pomocí inhibitorů imunitních kontrolních bodů u pacientů s karcinomy slinných žláz. Exprese PD-L1 v periferních nádorových buňkách SGC vykazovaly významnou souvislost se závažností onemocnění. Naše zjištění ukazují, že periferie nádorů SGC by mohla představovat vhodnou biomarkerovou oblast pro hodnocení závažnosti SGC a vhodnou oblast pro studium vzájemných interakcí mezi nádorem a imunitním systémem. Dále analýza exprese Fas receptoru a Fas ligandu ukazují, že se interakce Fas-FasL na periférii karcinomů slinných žláz nabízí jako užitečný nový prediktor závažnosti onemocnění a odpovědi na imunoterapii. Získaná data dále naznačují, že buňky karcinomů slinných žláz jsou odolné vůči apoptóze spouštěné Fas ligandem imunitních buněk, a navíc mohou v nádorech vyšších stádií naopak využívat Fas ligand k eliminaci imunitních buněk, podílet se tím na úniku nádoru imunitní odpovědi a zprostředkovat dále odolnost vůči imunoterapii.