

Abstrakt

Molekuly MHCI jsou konstitutivně exprimované na všech jaderných buňkách organismu a hrají klíčovou roli v prezentaci antigenů CD8⁺ T lymfocytům. Nádorové buňky využívají jako jeden z nejčastějších mechanismů vyhnutí se imunitní odpovědi právě snížení exprese MHCI. To má za následek znemožnění cytotoxickým CD8⁺ T lymfocytům rozeznat nádorové buňky a vést proti nim imunitní odpověď. Jelikož ke snížení exprese MHCI dochází až u 90 % některých typů nádorů, je třeba mít k dispozici klinicky relevantní model nádorů s ireverzibilně sníženou expresí MHCI, na kterém by bylo možno testovat různé imunoterapeutické přístupy.

Tato práce popisuje přípravu nové modelové linie nádorových buněk TC-1 s ireverzibilně sníženou expresí MHCI. Toho bylo dosaženo inaktivací B2m, jež je součástí MHCI molekuly, pomocí systému CRISPR/Cas9. Inaktivace B2m u modifikovaných buněčných linií byla ověřena průtokovou cytometrií, western blotem a sekvenací jednotlivých alel. Po této inaktivaci došlo ke zpomalení růstu nádorových buněk jak *in vitro*, tak *in vivo*. Metastatická aktivita buněk nebyla ovlivněna. Nádory vytvořené buňkami s inaktivovaným B2m nejsou citlivé k DNA imunizaci cílené proti onkoproteinu E7 z HPV16 provedené vakcínou pBSC/PADRE.E7GGG. Hlavními efektorovými buňkami v imunitě proti těmto nádorům jsou NK1.1⁺ buňky. Při terapeutických pokusech se opakovaně podařilo dosáhnout zpomalení růstu nádorů při kombinaci DNA vakcinace s adjuvans ODN1826 ve srovnání se samotnou DNA imunizací. Při kombinaci dvou adjuvancií, ODN1826 a α -Tim3, DNA vakcína protinádorový účinek nezvyšovala.