

ABSTRAKT

Nádorové onemocnění je celosvětově druhou nejčastější příčinou úmrtí a počet pacientů s tímto onemocněním se každoročně zvyšuje. Současné možnosti terapie stojí na čtyřech základních pilířích; chirurgie, chemoterapie, radioterapie a imunoterapie. Imunoterapie je v posledních letech nejrychleji se rozvíjející léčebnou modalitou, která u některých pacientů vykazuje nebývalé účinky. Většina pacientů však na tuto terapii stále nereaguje. Zkoumány jsou proto mechanismy, díky nimž je imunoterapie neúčinná. Buněčná imunoterapie nádorových onemocnění je léčebnou metodou, která k terapeutickým účelům využívá živé *ex vivo* připravené imunitní buňky cílící na nádor. Jedním z mechanismů, který může snižovat její účinnost, je exprese inhibičních molekul na povrchu připravených imunitních buněk. Tim-3 je inhibiční molekula, která přitahuje zájem výzkumu několik posledních let, jelikož exprese Tim-3 na nádorových buňkách a imunitních buňkách infiltrujících nádor je často spojena s horší prognózou a agresivnějšími formami nádorového onemocnění. Úlohu Tim-3 u *in vitro* nebo *ex vivo* připravovaných imunitních buněk je však stále obtížné predikovat. V této práci byl vyvinut *in vitro* studijní model, který využívá *in vitro* připravené antigen specifické CD8⁺ T buňky s vysokou expresí Tim-3. Bylo zjištěno, že exprese molekuly Tim-3 v těchto buňkách je podmíněna přítomností cytokinu IL-2 v kultivačním médiu a že míra této exprese závisí na koncentraci tohoto cytokinu. Překvapivé bylo zjištění, že exprese Tim-3 je značně reverzibilní, jelikož odstranění cytokinu z kultivačního média vedlo k podstatnému snížení její exprese. Další analýzy odhalily, že míra exprese Tim-3 významně neovlivnila aktivaci buněk jejich příslušným antigenem. Avšak po stimulaci v přítomnosti galektinu-9, ligandu Tim-3, byla zaznamenána mírná, ale statisticky významná inhibice aktivace CD8⁺ T buněk zprostředkované antigenem. Výsledky této práce ukázaly, že exprese Tim-3 u *in vitro* generovaných antigen specifických T buněk je dynamická a že navázání jeho ligandu může částečně inhibovat antigenem zprostředkovanou aktivaci CD8⁺ T buněk. Tato zjištění mohou mít význam při navrhování protokolů pro přípravu imunitních buněk pro imunoterapii nádorových onemocnění.

Klíčová slova: Adoptivní buněčná imunoterapie, imunitní rezistence, dendritické buňky, CD8⁺ T buňky, Tim-3, interleukin 2, galektin-9