

ABSTRAKT

Nádory hlavy a krku představují z imunologického hlediska velmi komplexní a heterogenní skupinu onemocnění. Původně byly tyto nádory spojovány především s kouřením a alkoholem. V posledních desetiletích ale výrazně narůstá procento nádorů asociovaných s perzistující infekcí lidským papilomavirem s onkogenním potenciálem v imunologicky privilegované oblasti tonzilárních krypt. Vzhledem k nezastupitelné roli imunitního systému, jak v protivirové, tak v protinádorové imunitní odpovědi je prognóza pacientů významně ovlivněna velikostí, složením a funkční kapacitou imunitního infiltrátu v nádorovém mikroprostředí. Pro nádory hlavy a krku je charakteristické silně imunosupresivní prostředí, zhoršující průběh onemocnění a snižující účinnost imunoterapie. Většina pacientů s touto diagnózou dobře odpovídá na standardní terapii, ta je ale spojená s velmi závažnými časnými a pozdními toxicitami, které mají zásadní vliv na kvalitu života. V roce 2016 byla schválena první imunoterapeutika pro léčbu refrakterních nádorů hlavy a krku – inhibitory kontrolních bodů imunitních reakcí blokující PD-1 – PD-L1 dráhu, nivolumab a pembrolizumab. Tento druh terapie, založený na odblokování imunosuprese, se v protokolech kombinujících více léčebných modalit ukázal být velmi účinný a zároveň výrazně méně toxický oproti standardní chemoradioterapii. Proto byla monoterapie PD-1 inhibitory nebo kombinovaná léčba PD-1 inhibitorů s chemoterapií nedávno schválena jako první možnost léčby pro pacienty s metastatickými nebo refrakterními nádory hlavy a krku. I přes nadějně klinické výsledky ale stále existuje vysoké procento pacientů, kteří na tuto léčbu neodpovídají. Lepší porozumění jednotlivým populacím imunokompetentních buněk, zapojujících se do protinádorové imunitní odpovědi, by pomohlo hlouběji pochopit principy ovlivňující funkční orientaci imunitní odpovědi, a zvýšit tak úspěšnost léčby pacientů díky personalizovaným imunoterapeutickým protokolům. Předkládaná dizertační práce významně prohlubuje znalosti o roli HPV-specifických CD8⁺ T lymfocytů, B lymfocytů infiltrujících do nádoru a dalších buněčných populací v kontextu komplexního nádorového mikroprostředí HPV-asociovaných a chemicky indukovaných nádorů hlavy a krku. A dále poukazuje na význam kombinované imunoterapie založené na odblokování imunosuprese, která vzniká především díky expresi některých inhibičních molekul v nádorovém mikroprostředí, spolu s chronickou aktivací specifické složky imunitního systému.