

## ABSTRAKT

Blokování kontrolních bodů imunitních reakcí je novým terapeutickým přístupem v léčbě nádorů, který značně zvýšil účinnost léčby různých typů nádorů. Avšak podíl pacientů s nádory neodpovídajících na tuto léčbu je vysoký. Zavedení predikčních znaků pro rozlišení pacientů vhodných pro léčbu blokováním kontrolních bodů by mohlo zvýšit počet pacientů, kteří by měli z této léčby užitek. Tato disertační práce je zaměřena na zvýšení účinnosti inhibitorů kontrolních bodů imunitních reakcí (ICIs) a na predikční znaky s využitím experimentálních modelů myších nádorů vyvolaných buněčnými liniemi TC-1 a TC-1/A9 a jejich klony s deaktivací signalizace interferonu (IFN)- $\gamma$  (TC-1/dIfngr1 a TC-1/A9/dIfngr1) nebo molekuly CD80 (TC-1/dCD80-1). IFN- $\gamma$  je považován za hlavní cytokin zvyšující expresi ligandu programované buněčné smrti 1 (PD-L1) a hlavního histokompatibilního komplexu I (MHC-I). Exprese PD-L1 může předpovídat citlivost k blokování PD-1/PD-L1. Nefunkční signalizace IFN- $\gamma$  nebo snížená exprese MHC-I u některých pacientů souvisela s rezistencí k ICIs. Zjistili jsme, že IFN I. typu (IFN- $\alpha$  a IFN- $\beta$ ) zvyšují expresi PD-L1 a MHC-I na nádorových buňkách TC-1/A9/dIfngr1 s reverzibilně sníženou expresí obou molekul. Také jsme ukázali, že deaktivace signalizace IFN- $\gamma$  v buňkách TC-1/A9 nebyla kontraindikací pro blokování PD-1/PD-L1 v kombinaci s DNA vakcinací. Protože nádory vyvolané buňkami TC-1 nebyly citlivé na blokování PD-L1, následně jsme vyšetřovali vliv molekuly CD80, produkované v nádorových buňkách, na účinnost ICIs a na nádorové mikroprostředí. Přesto, že deaktivace CD80 v nádorových buňkách nezvýšila účinnost protilátky anti-PD-L1, významně podpořila účinnost protilátky anti-CTLA-4. Buňky TC-1/dCD80-1 byly více imunogenní než buněčná linie TC-1. Proto by měl být posouzen význam molekuly CD80 jako predikčního znaku pro léčbu nádorů blokováním CTLA-4 a také jako možný cíl pro vývoj terapie proti nádorovým buňkám. Kromě hlavních projektů je v této práci zahrnuta experimentální kombinovaná terapie nádorů s reverzibilním snížením MHC-I a vývoj myší onkogenní buněčné linie s ireverzibilně sníženou expresí MHC-I prostřednictvím deaktivace beta-2-mikroglobulinu (B2m). Vyvinuli jsme klinicky významné myší modely nádorů s deaktivací IFNGR1, CD80 a B2m a využili je pro zvýšení účinnosti nádorové terapie a hledání jejich prediktivních znaků.