

## Abstrakt

Mikroprostredie nádoru je miesto, kde mnohokrát prevládajú lokálne imunosupresorové účinky a kde je aktívne bránené imunitnému systému vykonávať svoje fyziologické funkcie. Medzi mnohými bunkovými typmi majú významnú úlohu bunky imunitného systému infiltrujúce mikroprostredie, keďže produkujú veľké množstvo faktorov potláčajúcich imunitnú odpoveď. V našej práci boli imunologické zmeny v priebehu rastu a chemoterapie nádorov monitorované v mikroprostredí nádoru dvoma spôsobmi, analýzou zastúpenia a fenotypu jednotlivých populácií imunocytov a ďalej analýzou celkovej úrovne expisie vybraných génov, ktoré sú spojené s imunosupresiou alebo charakteristické pre jednotlivé populácie imunocytov.

Cieľom našej práce bolo u dvoch typov myšacích nádorov TRAMP-C2 a TC-1/A9 zistiť, ako 5-azacytidín (5AC), cytostatikum s epigenetickými účinkami, mení percentuálne zastúpenie leukocytov infiltrujúcich nádor v jeho mikroprostredí a či je to sprevádzané zníženou expisiou imunosupresorových génov. Ďalej nás zaujímal vplyv 5AC na nádory, ktoré boli už liečené cyklofosfamidom (CY), DNA alkylačným činidlom a široko používaným chemoterapeutikom pri terapii nádorov. CY vo vyšších dávkach potláča imunitné reakcie tiež tým, že indukuje akumuláciu myeloidných supresorových buniek (MDSC). Okrem percentuálneho zastúpenia TIL a zmeny relatívnej expisie vybraných imunosupresorových génov, zamerali sme sa aj na zmeny relatívnej expisie génov kódujúcich znaky lymfoidnej línie a ďalšie imunoregulačné gény pre cytokíny IL-6, IL-10, IL-12, IL-4 a IFN $\gamma$  v mikroprostredí týchto nádorových modeloch.

5AC významne spomaľoval rast etablovaných TRAMP-C2 nádorov, zatiaľ čo u TC-1/A9 nebol tento efekt pozorovaný. U oboch nádoroch došlo k výraznému zníženiu relatívnej expisie imunosupresorových génov pre ARG-1, iNOS, ROS a došlo aj k zníženiu percentuálneho zastúpenia MDSC v mikroprostredí oboch typov nádorov. Kombinovaná terapia CY spolu s 5AC výrazne spomalila rast TRAMP-C2 i TC-1/A9 nádorov. Po liečení samotným CY dochádzalo k zvýšenej akumulácii MDSC a dendritických buniek. U TC-1/A9 nádoroch bola pozorovaná aj zvýšená akumulácia nádor-infiltrujúcich makrofágov. Zvýšená akumulácia bola sprevádzaná zvýšením relatívnej expisie imunosupresorových génov pre ARG-1, iNOS a ROS. Pri následnom opakovanom podaní 5AC po CY liečbe, došlo k potlačeniu tohto účinku, čo sa prejavilo nižšou akumuláciou myeloidných supresorových buniek a zníženou relatívnou expisiou imunosupresorových génov.