

Úroveň exprese MHC I. třídy (MHC I) na povrchu nádorových buněk je často podceňována. Představuje však jeden z důležitých mechanismů, jak nádorové buňky unikají imunitnímu systému. To může přispět k selhání většiny protinádorových imunoterapií, které jsou většinou založeny na indukcii cytotoxických lymphocytů. Epigenetické změny v promotorech genů účastnících se prezentace antigenů v kontextu MHC I. třídy mohou regulovat expresi povrchových MHC I molekul. Tímto způsobem mohou epigenetické modifikátory navodit expresi MHC I. třídy na nádorových buňkách a zviditelnit je tak pro CD8<sup>+</sup> efektorové buňky. Mimoto epigenetické modulatory ovlivňují i buňky imunitního systému jako jsou dendritické buňky (DC). Neoplasie mohou uniknout imunitní odpovědi nejen změnami v nádorových buňkách, ale i díky působení imunoregulačních buněčných populací jako jsou (regulační T buňky) Treg.

Tato práce se zaměřuje především na potenciální vakcíny založené na bázi DC proti nádorům asociovaných s HPV 16 odlišných v expresi MHC I, kombinaci imunoterapie s aplikací epigenetických modifikátorů se zaměřením na DC, na dopad použití protilátky proti CD25 (využívané k depleci Treg) na Treg, NKT buňky a na růst nádorů.

Výsledky získané z projektů zahrnutých v této disertační práci jsou důležité pro optimalizaci vakcinačních a kombinovaných chemo-imunoterapeutických strategií beroucích v úvahu status MHC I na neoplasiích. Dokumentujeme, že epigenetické modifikátory mohou obnovit expresi MHC I a tak mohou zviditelnit nádory pro imunitní systém. Naše data poskytují důkaz, že mimo známé cíle epigenetických agents nebo imunoregulačních protilátek, další nspecifické nebo nepřímé aktivity by měli být během terapie zváženy. Z výsledků vyplývá, že účinnost peptidových vakcín proti MHC I-deficientním nádorům může být zvýšena přidáním CD4 epitopu nebo imunizací dendritickými buňkami pulsovanými peptidy. Aplikace epigenetických agents sensitizovala MHC I-deficientní nádory k imunoterapii CpG ODN (oligodeoxynukleotidy s CpG motivy) nebo IL-12 produkující buněčnou vakcínou, imunoterapeutický efekt byl alespoň částečně zprostředkovan CD8<sup>+</sup> buňkami. Aplikace epigenetických agents ovlivnila maturaci DC, hlavně byla snížena produkce cytokinů (IL-6, IL-10, IL-12, IL-23, IFN $\gamma$ ). Podání protilátky proti CD25 (PC61) používané pro depleci Treg narušilo aktivaci NKT buněk. Naše data poskytují důkaz, že mimo známé cíle epigenetických modifikátorů nebo imunoregulačních protilátek, další nspecifické nebo nepřímé aktivity by měly být zváženy během imunoterapie.