

## Abstrakt dizertační práce

### Geneticky modifikované buněčné vakcíny proti *bcr-abl*-transformovaným buňkám

V naší laboratoři se zabýváme vývojem terapeutických vakcín proti chronické myeloidní leukémii (CML). Používáme myší modelový systém s buňkami B210 a 12B1 transformovanými fúzním genem *bcr-abl*. Oboje buňky mají charakter nezralých B-lymfocytů, exprimují protein BCR-ABL a indukují u myši po intravenózním podání nemoc podobnou leukémií. Buňky 12B1 vyvolávají navíc po subkutánním (s.c.) podání solidní nádory charakteru lymfomu. V naší laboratoři bylo vyvinuto již několik typů experimentálních vakcín proti *bcr-abl*-transformovaným buňkám. Jelikož se zjistilo, že protein BCR-ABL nese imunodominantní epitop, naše pozornost se zaměřila na vývoj buněčných vakcín, které mohou vyvolat imunitní reakci proti celému komplexu nádorových antigenů.

Cílem předložené dizertační práce bylo připravit buněčné vakcíny odvozené od buněk B210 a 12B1, které budou exprimovat IL-2 nebo GM-CSF nebo IL-12, a testovat je na myším BALB/c modelu. Pro transfekci těchto buněk byla zvolena a optimalizována metoda elektroporace. Všechny buněčné linie odvozené od buněk B210, sekretující IL-2 nebo GM-CSF nebo IL-12, byly neonkogenní. Onkogenní potenciál buněk 12B1 produkujících IL-2 byla významně snížena a zvířata, která neonemocněla po jejich inokulaci, byla z velké většiny chráněna před čelenží mateřskými buňkami 12B1. Buňky 12B1 produkující GM-CSF si zachovaly svůj onkogenní potenciál a kromě příznaků leukémie a růstu nádorů byla u myši zjištěna rozsáhlá orgánová poškození a akumulace MDSC ve slezinách. Když se porovnával patogenní efekt klonů s různou produkcí GM-CSF, byla pozorována přímá souvislost mezi jejich patogenitou a mírou produkce GM-CSF. Pro testování imunogenního potenciálu byly modifikované buňky B210 použity jako živé vakcíny a modifikované buňky 12B1 byly inaktivovány  $\gamma$ -zářením. Imunizované myši byly s.c. čelenžovány buňkami 12B1. Všechny vakcíny z buněk produkujících cytokiny vykazovaly vyšší imunogenní potenciál než mateřské buňky. V imunizačním schématu pokusu byly u obou typů buněk nejvíce efektivní vakcíny sekretující GM-CSF. Buňky B210 produkující IL-2 měly nejlepší terapeutický efekt, obzvláště pokud se jejich podání kombinovalo s chemoterapií.