

Abstrakt

Chemoterapie je stále jednou z nepoužívanějších protinádorových terapií. Většinou jde o inhibici proliferace rychle se dělících buněk, není tedy selektivní vůči nádorovým buňkám. Díky tomu se s chemoterapií pojí mnoho nežádoucích vedlejších účinků. Nevýhodné vlastnosti chemoterapeutik je možné do značné míry eliminovat použitím konjugátů polymerů s nízkomolekulárními léčivy. Příkladem takového konjugátu je HPMA polymer s navázaným doxorubicinem. Kromě vlastností získaných vazbou na polymer, jako je dosažení rozpustnosti ve vodných roztocích, snížení systémové toxicity, zvýšení maximální tolerované dávky nebo pasivní cílení pomocí EPR efektu, se při terapii tímto léčivem využívá i fakt, že doxorubicin indukuje imunogenní buněčnou smrt.

Bylo již prokázáno, že po úplném vyléčení experimentálních myší pomocí polymerních konjugátů HPMA s doxorubicinem u části myší vzniká dlouhodobá rezistence vůči opětovné inokulaci letální dávkou nádorových buněk. Rezistence je specifická vůči konkrétnímu typu nádoru, ze kterého byla myš vyléčena a důležitou roli zde hrají CD8⁺ cytotoxické T lymfocyty a IFN γ .

V této práci jsme sledovali změny v zastoupení imunitních populací a jejich aktivačních markerů po léčbě polymerními konjugáty na bázi HPMA s doxorubicinem a volným doxorubicinem v porovnání s neléčenými kontrolami. Z výsledků vyplývá, že imunitní odpověď proti nádoru je oproti terapii volným léčivem nebo oproti neléčeným kontrolám ve vyšší míře potencovaná terapií polymerním konjugátem. Aktivace imunitního systému se projevuje zejména na změnách exprese sledovaných markerů pro aktivované T lymfocyty (CD25), funkčně vyčerpané (PD-1) a chronicky aktivované (CTLA-4) T lymfocyty a ve zvýšeném zastoupení efektorových paměťových cytotoxických T lymfocytů (CD44⁺CD62L⁻). Tyto změny jsme sledovali u populací tumor infiltrujících lymfocytů (TIL) a také na periférii, ve slezinách. Aktivace imunitního systému byla dále potvrzena zvýšenou hladinou IFN γ v plazmě myší léčených polymerním konjugátem.

Dále bylo ověřeno, zda mohou být polymerní konjugáty na bázi HPMA s doxorubicinem vhodné pro kombinovanou nádorovou terapii s checkpoint inhibitory. Na základě získaných dat můžeme říci, že terapie polymerními konjugáty zvyšuje zastoupení CTLA-4 a PD-1 exprimujících lymfocytů oproti terapii volným léčivem i v porovnání s neléčenými kontrolami. Proto by bylo vhodné využít terapii checkpoint inhibitory k zablokování těchto molekul a prodloužení funkční aktivity lymfocytů.

Klíčová slova

Cílená terapie nádorů, polymerní konjugáty na bázi HPMA, doxorubicin, imunitní odpověď proti nádoru, cytotoxické T lymfocyty, CTLA-4, PD-1