

Abstrakt

Využití sacharidových dimerů v imunoterapii nádorů

Monika Krupová

(Katedra biochemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze)

Jednou ze strategií pro imunoterapii nádorů je aktivace cytotoxických lymfocytů pomocí ligandů specifických pro jejich povrchové receptory. CD69 je široce rozšířeným receptorem na povrchu mnoha buněk hematopoietického původu, a protože jeho fyziologický ligand nebyl zatím popsán, na modulaci jeho funkcí se dají použít různá ligandová mimetika. Mimetika testované v předkládané práci jsou založené na mono- či disacharidech spojených pomocí dvou různých funkčních skupin, které tvoří thiomocovinovou a triazolovou sérii. Při precipitačních studiích byla sledována schopnost precipitovat rozpustný NKR-P1 a CD69 receptor, přičemž se zjistilo, že optimalizovaná délka spojky pro navázání látky na NKR-P1 receptor je decyl. Naproti tomu aktivace receptoru CD69 není až tak závislá na délce spojky.

Cílem této práce bylo z imunologického hlediska prozkoumat vlivy jednotlivých testovaných látek na buněčnou signalizaci, cytotoxicitu vůči buňkám nádorové linie a aktivaci vyvolanou apoptózu. Největší vliv na signalizaci, sledovanou pomocí produkce inositolfosfátů a vápenatých iontů a stejně tak na přirozené zabíjení, měly látky triazolové série obsahující ve své molekule dva disacharidy (GalNAc β 1 \rightarrow 4 GlcNAc) spojené spojkou. Zatímco látky triazolové série neměly skoro žádný vliv na apoptózu efektorových buněk vyvolanou aktivací, látky thiomocovinové série způsobovaly aktivaci indukovanou buněčnou smrt. Zejména jedna látka z triazolové série vykazovala v imunologických testech právě tak jako v precipitačních studiích s rozpustným lidským CD69 receptorem velmi dobré výsledky. Tyto aktivační schopnosti předurčují testované látky pro *in vivo* testování na zvířecích modelech. (Práce je psána anglicky)