



Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie,  
potravinových a přírodních zdrojů

DOKTORSKÝ STUDIJNÍ PROGRAM

## NÁVRH TÉMATU/PROPOSAL OF THEME

Studijní program/*Study Program*: **Vědy o zvířatech**

Katedra/*Department of*: **veterinárních disciplin**

Školitel (včetně titulů), email/*Supervisor, email*: prof. MVDr. Miroslav Svoboda,

Konzultant (včetně titulů)/*Co-supervisor*: MVDr. Ondřej Škor (ESVIM-Oncology)

Forma studia/*Form of Study*: **prezenční a kombinovaná**

Typ tématu/*Type of Theme*: **Rámcové**

**Téma/Theme**: Imunitní dysregulace ve vztahu k vybraným nádorům psů a koček.

**Hypotéza/Hypothesis**: Poruchy imunitního systému korelují se stupněm, typem a stádiem nádorového onemocnění. Cílem práce je zmapovat a pokusit se vysvětlit některé mechanismy odpovědi nádorových buněk a nádorového prostředí za použití různých terapeutických postupů u koček a psů s vybranými typy nádorů.

### Anotace/Annotation:

Ve veterinární praxi narůstá poslední dobou počet pacientů s onkologickými onemocněními. S rozvojem terapeutických postupů v humánní oblasti jde ruku v ruce snaha využít tyto poznatky i v oblasti veterinární. V humánní oblasti je v léčbě nádorových onemocnění v současné době považovaná za jeden z nejrychleji se rozvíjejících a nejslibnějších terapeutických postupů imunoterapie, především pokud se týká léčby metastatických forem. Nicméně, i přes veškerou snahu zařadit některé imunoterapeutické postupy do léčby těchto onemocnění, především u pacientu s metastatickými lézemi, jen asi 20% pacientů na tuto léčbu odpoví.

Některé příčiny, které vedou k selhání nádorové imunoterapie, byly již popsány, mnohé příčiny však známé nejsou, a to především ty, které pramení z nádorového mikroprostředí. U řady solidních nádorů lidí jsou buňky nespecifického imunitního systému, především pak makrofágy spojeny se zvýšenou peritumorální angiogenezí a špatnou prognózou. Buňky adaptivní imunity jako jsou B-lymfocyty, CD4+helper (Th), cytotoxické T-lymfocyty a NK-buňky modulují nádorové prostředí díky cytolýze buněk nádoru a vytvářejí prozánětlivé nádorové mikroprostředí. Role T regulačních lymfocytů (Tregs) spočívá zejména v ochraně periferní tkáně před destrukcí vlastními imunitními mechanismy. To je důležité jako prevence rozvoje autoimunitních onemocnění, ale v případě nádorových buněk tyto buňky brání rozvoji protinádorové imunity. Druhou zmíněnou populací buněk jsou makrofágy tzv. M2 typu. Ty jsou odpovědné za lokální produkci cytokinů, které podporují hojení poškozené tkáně, ale v případě nádoru podněcují jeho bujení. Této etapě nádorového vývoje se přezdívá fáze úniku imunitnímu dozoru. Její součástí může být chronická aktivace B lymfocytů, které hrají klíčovou roli v rozvoji rakoviny díky porušené aktivitě ostatních antigen-prezentujících buněk a cytotoxické imunity.

Přesné složení T-lymfocytárního infiltrátu se výrazně liší mezi jednotlivými pacienty a ovlivňuje zásadně nádorovou progresi a celkové přežívání. Přítomnost velkého množství CD4+Th2 buněk v místě primárního nádoru pozitivně koreluje s horším biologickým chováním rakoviny a nádorovou progresí. Th2-polarita buněk vede k produkci plejády interleukinů, které vyvolávají ztrátu T-buněčné cytotoxicity, a současně zvyšují imunosupresivní aktivitu B-buněk. Navíc mohou unikat nádorové buňky CD8+T-buněčné cytotoxicitě díky expanzi Tregs, jejichž aktivita roste paralelně s pokročilostí nádorové choroby a zvyšujícím se stupněm malignity. Současné studie dále ukazují, že počet nádorových makrofágů koreluje negativně s prognózou různých typů solidních typů rakoviny. Pronádorová M2 polarizace makrofágů je indukována Th2 cytokiny za současné suprese protinádorové M1 polarizace makrofágů.

Solidní nádory psů a koček jsou velmi podobné klinickými, morfoloickými, imunofenotypickými a v řadě případů také epigenetickými/genetickými mechanismy nádorovým procesům u lidí. Studium změn nádorového mikroprostředí v průběhu různých terapeutických postupů v rámci standardně poskytované klinické péče o

veterinární onkologické pacienty, které aktivují vrozenou a získanou imunitu, může odhalit velmi zajímavé interakce mezi nádorovými buňkami a nádorovým mikroprostředím a objasnit možné mechanismy, které k aktivaci či inhibici imunitního systému přispívají. Odhalení nových mechanismů imunitní dysregulace je nejen přínosné základní a aplikovaný onkologický výzkum, ale nese v sobě potenciál pro zlepšení imunoterapeutických postupů v oblasti humánní a veterinární medicíny.

Při řešení práce bude použita průtoková cytometrie (analýza infiltrace nádoru při použití různých terapeutických postupů, detekce cytokinů, imunohistochemické metody analýzy nádoru a nádorového mikroprostředí, sekvenční metody pro analýzu genové exprese. Téma bude řešeno ve spolupráci s 1. lékařskou fakultou UK a Výzkumným ústavem veterinárního lékařství, Brno.

#### **Použitá literatura:**

- CAISOVA, V. et al. The Significant Reduction or Complete Eradication of Subcutaneous and Metastatic Lesions in a Pheochromocytoma Mouse Model after Immunotherapy Using Mannan-BAM, TLR Ligands, and Anti-CD40. *Cancers* 2019, 11, 654.
- LEBLANC, A. K., MAZCKO, Ch. N. Improving human cancer therapy through the evaluation of pet dogs. *Nature Reviews Cancer*, 2020, 20.12: 727-742.
- MEDINA, R. et al. Induction of Immune Response Against Metastatic Tumors via Vaccination of Mannan-BAM, TLR Ligands and Anti-CD40 Antibody (MBTA). *Adv Ther (Weinh)*, 2020 3(9), 2000044.
- PARK, J. S., et al. Canine cancer immunotherapy studies: linking mouse and human. *Journal for immunotherapy of cancer*, 2016, 4.1: 1-11.
- UHER, O. et al. Coley's immunotherapy revived: Innate immunity as a link in priming cancer cells for an attack by adaptive immunity. *Seminars in Oncology*, 2019, 46, 4–5, 385-392.
- UHER, O. et al. Identification of Immune Cell Infiltration in Murine Pheochromocytoma during Combined Mannan-BAM, TLR Ligand, and Anti-CD40 Antibody-Based Immunotherapy. *Cancers*, 2021, 13, 3942.
- VON RUEDEN, S. K., FAN, T. M. Cancer-Immunity Cycle and Therapeutic Interventions-Opportunities for Including Pet Dogs With Cancer. *Frontiers in Oncology*, 2021, 4853.

#### **Zdroj financování/Source of:**

Téma bude řešeno s podporou institucionální podpory na dlouhodobý koncepční rozvoj výzkumné organizace dlouhodobého KVD, Studentských grantových projektů a konkrétní řešení téma bude podpořeno grantovým projektem fy TumorSHOT s.r.o.

Datum/Date: 31.10.2022

Podpis/Signature: