

Imunologický ZPRAVŮDAJ

VYDÁVÁ ČESKÁ IMUNOLOGICKÁ SPOLEČNOST, Z. S.

WWW.BIOMED.CAS.CZ/CIS/



Česká imunologická
společnost

Ročník XXXIII (XLVII)

Číslo 3-4, 2018

Imunologický zpravodaj vydává Česká imunologická společnost, z. s.
jako informační bulletin pro členy společnosti s finanční podporou Akademie věd ČR

Redakční rada: RNDr. Jiřina Bártová, CSc.
Jindřiška Emmerová
prof. RNDr. Blanka Říhová, DrSc.
prof. MUDr. Helena Tlaskalová-Hogenová, DrSc.
prof. MUDr. Zdenka Ulčová-Gallová, DrSc.

Grafická úprava a sazba: Bohuslav Šír

Adresa: Česká imunologická společnost, z. s.
Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4
cis@biomed.cas.cz

www.biomed.cas.cz/cis

Příspěvky do IZ přijímáme na adrese: cis@biomed.cas.cz

Příspěvky nebyly jazykově upraveny.

Imunologický zpravodaj je evidován u Ministerstva kultury ČR pod číslem MK ČR E 11167

ISSN 2533-6606

Obsah

Valné shromáždění 6. 12. 2018.....	1
Česká imunologická společnost, z. s., vypisuje Cenu Jaroslava Šterzla a Cenu Milana Pospíšila a Maria Campy.....	2
Umrtní oznámení prof. MUDr. Ctirada Johna, DrSc.....	3
Kurs „Buněčné a molekulární základy imunologie 2019“	4
Semináře České imunologické společnosti 2018.....	6
5th European Congress of Immunology.....	8
Obhajoba dizertační práce Vliv genotypu na průběh infekcí působených různými druhy čeledi Trypanosomatidae u myši Genotype influence on development of infections caused by Trypanosomatidae in mouse Matyáš Šíma	10
Obhajoba dizertační práce Protinádorová aktivita a toxicita konjugátů na bázi HPMA kopolymerů nesoucí cytostatikum Anti-tumor activity and toxicity of HPMA copolymer conjugates bearing cytostatic drug Barbora Tomalová	12



Valné shromáždění 6. 12. 2018

V souladu se Stanovami České imunologické společnosti, z. s., článek 9, odstavec 9.3., svolává výbor společnosti řádné valné shromáždění, které se bude konat 6. prosince 2018 od 13 hodin v přednáškovém sále Fyziologického ústavu AV ČR, v. v. i., Vídeňská 1083, Praha 4-Krč.

Program:

- 1.** Zahájení
- 2.** Vyhlášení Cen ČIS, z. s., za rok 2017
- 3.** Předávání Granátových imunoglobulinů
- 4.** Zpráva o činnosti a hospodaření Společnosti za období od posledního valného shromáždění
- 5.** Výsledky voleb – nový výbor na období 2018–2021
- 6.** Závěr a ukončení valného shromáždění

V průběhu odpoledne v rámci seminářů ČIS vystoupí s přednáškou „Bakteriom, virom a diabetes 1. typu“ prof. MUDr. Ondřej Cinek, Ph.D., Laboratoř molekulární genetiky, Pediatrická klinika a Ústav lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol

CENU JAROSLAVA ŠTERZLA

Podmínky účasti

- Soutěžící musí být narozen po 1. 1. 1983.
- Soutěžící musí být členem ČIS, z. s., od ledna 2017 nebo déle.
- Soutěžící musí být prvním autorem článku.
- Zaměstnavatel soutěžícího musí být české pracoviště a práce zde musí být i provedena.
- Publikace musí mít v tiráži uveden rok 2017.

Přihlášky do soutěže se separátním otiskem nebo příp. PDF souborem zasílejte do 10. 11. 2018 na sekretariát České imunologické společnosti, z. s., (Václavská 1083, 142 20 Praha 4) nebo e-mailem na adresu cis@biomed.cas.cz.

Práce bude posuzovat odborná komise ustanovená výborem ČIS, z. s., ve složení: prof. RNDr. Blanka Říhová, DrSc., doc. RNDr. Ludmila Tučková, DrSc. a prof. RNDr. Vladimír Holáň, DrSc.

CENU MILANA POSPÍŠILA A MARIA CAMPY

Podmínky účasti

- Cena je určena pro prvního autora původního článku z oblasti přirozené a protinádorové imunity.
- Soutěžící musí být členem ČIS, z. s., od ledna 2017 nebo déle.
- Zaměstnavatel soutěžícího musí být české pracoviště a práce zde musí být i provedena.
- Publikace musí mít v tiráži uveden rok 2017.

Přihlášky do soutěže se separátním otiskem nebo příp. PDF souborem zasílejte do 10. 11. 2018 na sekretariát České imunologické společnosti, z. s., (Václavská 1083, 142 20 Praha 4) nebo e-mailem na adresu cis@biomed.cas.cz.

Práce bude posuzovat odborná komise ustanovená výborem ČIS, z. s., ve složení: MUDr. L. Vannucci, Ph.D., prof. MUDr. Helena Tlaskalová-Hogenová, DrSc. a RNDr. Marek Kovář, Ph.D.

Ceny budou slavnostně předány na valném shromáždění ve čtvrtek 6. 12. 2018, které bude spojeno s předvánočním seminářem.

*Bud' Klidný
Nebor' vše je v souladu
S podstatou světa
A zanedlouho
budeš nic a nikde
/ Už jsi tam byl/
O nic nejde.*

Marcus Aurelius

V tichém zármutku oznamujeme, že v pátek 12. října 2018 zemřel ve věku 98 let

pan

prof. MUDr. Ctirad John DrSc.

Poslední rozloučení s naším tatínkem, dědečkem a pradědečkem se bude konat v úzkém kruhu rodinném.

Jménem pozůstalých:

Štěpánka
dcera s rodinou

Radek
syn s rodinou

Děkujeme všem přátelům za účinnou podporu v dlouhodobé nemoci našeho otce.



European Federation of
Immunological Societies



Česká imunologická
společnost



Kurs „Buněčné a molekulární základy imunologie 2019“ organizovaný Oborovou radou Imunologie doktorského studia Biomedicíny UK, Českou imunologickou společností a nadací fondu pro imunologii Homunkulus, pod záštitou Evropské federace imunologických společností (EFIS)

Zveme všechny zájemce o imunologii na kurs „**Buněčné a molekulární základy imunologie 2019**“ (viz Program níže), který je určen pro účastníky doktorandského studia Biomedicíny UK (všech oborů) a další zájemce. Kurs bude probíhat v termínu únor–červen 2019.

Akce je pořádána dle Stavovského předpisu České lékařské komory a má charakter postgraduálního vzdělávání a bude ohodnocena kredity. Kurs bude pro přihlášené ukončen potvrzením o účasti nebo zápočtem a ke konci kursu bude možné získat skripta. Účastnický poplatek pro celý kurs činí 1 200 Kč a zahrnuje poskytnutí skript a občerstvení. Pro zájemce o jednotlivé přednášky je kurs přístupný bezplatně.

Přednášky budou probíhat každý měsíc vždy v úterý v 9. hod., počínaje úterkem 5. 2. 2019, další pak 5. 3., 2. 4., 14. 5. a 4. 6. 2019.

Přednášky se konají v kinosále Fyziologického ústavu AV ČR (Ústav Akademie věd, hlavní vchod, přízemí vlevo), Vídeňská 1083, Praha 4 - Krč (autobus 193, zast. Zelené domky, autobus 138, zast. Ústav Akademie věd). Upozornění: kapacita sálu je omezena.

Organizátoři kursu: Prof. MUDr. H. Tlaskalová-Hogenová, DrSc. (tlaskalo@biomed.cas.cz), prof. RNDr. V. Holáň, DrSc. (vladimir.holan@img.cas.cz), MUDr. M. Kverka, Ph.D. (kverka@biomed.cas.cz) Přihlášky do kursu posílejte na adresu Veroniky Patrovské: patrov@biomed.cas.cz

PROGRAM

5. února 2019

9.00–10.30 Bilej Martin (*Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i.*)

Fylogeneze imunity

10.45–12.15 Šebo Petr (*Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i.*)

Infekce a imunita

13.00–14.30 Šedivá Anna (*LF Motol, Praha*)

Imunodeficiencie

5. března 2019

9.00–10.30 Kovář Marek (*Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i.*)

T buňky

10.45–12.15 Šinkora Marek (*Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i.*)

Kryštůfková Olga (*Revmatologický ústav, Praha*)

B buňky

13.00–14.30 Stříž Ilja (*Institut klinické a experimentální medicíny, Praha*)

Transplantační imunologie

2. dubna 2019

9.00–10.30 Holáň Vladimír (*Ústav molekulární genetiky AV ČR, v. v. i.*)

Regulace imunity

10.45–12.15 Raška Milan (*FN Olomouc*)

Autoimunita

13.00–14.30 Městecký Jiří (*University of Alabama, Alabama, USA*)

Taskalová-Hogenová Helena (*Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i.*)

Slizniční imunita a mikrobiom

14. května 2019

9.00–10.30 Freudenberg Marina (*Albert Ludwig University, Freiburg, SRN*)

Innate immunity and lipopolysaccharide

10.45–12.15 Vencovský Jiří (*Revmatologický ústav, Praha*)

Autoprotilátky

13.00–14.30 Říhová Blanka (*Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i.*)

Protinádorová imunita a moderní imuno-onkoterapie

4. června 2019

9.00–10.30 Fišerová Anna (*Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i.*)

NK buňky

10.45–12.15 Vannucci Luca (*Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i.*)

Tumor microenvironment and inflammation

13.00–14.30 Kverka Miloslav (*Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i.*)

Alergie

POTVRZENÍ a ZÁPOČTY



SEMINÁŘE ČESKÉ IMUNOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI 2018

**Pokud není uvedeno jinak, semináře se konají ve čtvrtek ve 13.00
v přednáškovém sále (kinosále) FGÚ AV ČR, v. v. i., Vídeňská 1083, Praha 4**

13. září 2018

Luca Vannucci

Laboratoř buněčné a molekulární imunologie, Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i.

KC Vavruška, Palác Charitas, Karlovo nám. 5, Praha

společná pracovní schůze České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP
a České imunologické společnosti, z. s.

20. září 2018

Helena Kupcová Skalníková

Laboratoř aplikovaných proteomových analýz, Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV ČR, v. v. i.

**Pokroky v proteomických technikách pro detekci cytokinů a využití xMAP
technologie ke sledování sérových cytokinů u regrese a progresu melanomu**

27. září 2018

Magdalena Krulová

Katedra buněčné biologie, PřF Univerzity Karlovy

Mezenchymální kmenové buňky

4. říjen 2018

Libor Macůrek

Oddělení biologie nádorové buňky, Ústav molekulární genetiky AV ČR, v. v. i.

**Role of PPM1D/Wip1 phosphatase in DNA damage response
and cancer development**

11. říjen 2018

Brno

35. sjezd českých a slovenských alergologů a klinických imunologů

<https://www.csaki-sjezd.cz/>

18. říjen 2018

Ondřej Vaněk

Katedra biochemie, PřF Univerzity Karlovy

Strukturní výzkum NK receptorů

25. říjen 2018

Romana Mikyšková

Oddělení imunologických a nádorových modelů, Ústav molekulární genetiky AV ČR, v. v. i.

Kombinovaná chemoimunoterapie experimentálních myších nádorů prostaty

1. listopad 2018

Igor Šplíchal

Laboratoř gnotobiologie, Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i.

Vliv chemotypu lipopolysacharidu na virulenci *Salmonella Typhimurium* pro bezmikrobní selata

8. listopad 2018

Lékařský dům, Praha

pracovní schůze České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP

Antifosfolipidový syndrom

15. listopad 2018

zasedací místnost imunologie

Šárka Pospíšilová

Skupina lékařské genomiky CEITEC, Masarykova univerzita, Brno

Genetic features of B-lymphocytes in leukemia patients

22. listopad 2018

Daniel Rosel

Laboratoř molekulárních a buněčných mechanismů invazivity nádorových buněk,

BIOCEV, PřF Univerzity Karlovy

Proto-onkogen Src; mechanismy jeho regulace a úloha Src v integrinové signalizaci

6. prosinec 2018

Ondřej Cínek

Laboratoř molekulární genetiky, Pediatrická klinika

a Ústav lékařské mikrobiologie, 2. LF Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole

Bakteriom, virom a diabetes 1. typu

Valné shromáždění České imunologické společnosti, z. s.

Předávání cen ČIS a Granátových imunoglobulinů

5th European Congress of Immunology

Kongres se odehrával ve dnech 2.–5. září 2018 v RAI centru Amsterdam. Prezidentkou byla paní profesorka Marieke van Ham. Diskutovány byly všechny oblasti moderní imunologie, od vrozené paměti a tkáňově specifické regulace T a B buněčné diferenciace až po analýzy velkých dat využitelných pro diagnosu a možnosti kombinačních imunomodulačních látek. EFIS presidentské symposium bylo věnováno především T buněčné imunitě a řečníky byli: Donna Farber (USA) „Generation and maintenance of human tissue resident memory T cells; Percy Knolle (Německo) Local regulation of immune responses and improving adaptive T cell immunity to overcome chronic infection“ a Klaas van Gisbergen (Holandsko) „Differentiation of tissue-resident memory T-cells in primary and secondary immune responses“. Nejprestižnější „Keynote“ přednášky byly nesmírně zajímavé, bylo jich osm a přednesli je: Tasuku Honjo (Japonsko) „Serpentine of acquired immunity“; Mihai Netea (Holandsko) „Trained immunity: reprogramming innate immunity to protect against infections“; Francisco Sánchez-Madrid (Španělsko) „Centrosomes and exosomes: molecular pacemakers of immune synapse and T cell activation“; Judi Allen (UK) „Co-ordination of the local and systemic immune response to infection and injury“; Adrian Liston (Belgie) „Regulatory T cell homeostasis“; Erika Pearce (Německo) „T-cell metabolism“; Laurence Zitvogel (Francie) „The unsuspected role of gut microbiota in cancer therapy“ a Andreas Radbruch (Německo) „The maintenance and mobilization of resident immune memory cells“.

Další vědecký program byl sestaven ze symposií pokrývajících pět základních témat:

- A** Immune development and differentiation
- B** Tumor immunology and therapy
- C** Autoimmunity, allergy and transplantation
- D** Infections and microbial immune regulation
- E** Immunomics-technical advances and big data

Program spoluvytvářelo i deset „Joint symposií“, která se věnovala: Trends in Vaccinology; Systems Immunology for stratifying patients with autoimmune diseases; Antigen Presentation in Health and Disease; HLA in Transplantation and Autoimmunity; Combinatorial Approaches to develop targeted immunotherapeutics; From immunological insight to prevention of allergy; Subversion of phagocytosis in innate immunity: from efferocytosis to pathogen interaction, Cytometry Building Bridges, The gut microbiota and the IgA antibody production in health and disease a Innate host pathogen interactions. Jedno zasedání bylo věnováno i „Mužům a ženám v imunologii“. V programu bylo například u Keynote přednášek označeno, zda přednášející je žena nebo muž a součástí informací byla často statistika, uvádějící procenta mužů a procenta žen.

Pro detailnější informace byly k dispozici workshopy a speciální symposia organizovaná firmami. Posterů bylo samozřejmě velké množství a na konci dne byly organizované prohlídky, které měly vždy dva určené provázející. Ti pozorně vyslechli 3–4 minutový komentář každého autora a nakonec určili a viditelně označili nejlepší poster. Ten pak byl spolu s dalšími vyvěšen na speciálně k tomu určeném místě, blízko vchodu.

Smyslem tohoto příspěvku nebylo udělat vědecké závěry, ale upozornit na oblasti zájmu současné imunologie jak teoretické tak praktické. Obrovský pokrok umožňuje špičkové technické vybavení, pokud je k dispozici.

Řada členů České imunologické společnosti byla organizátory kongresu vyzvána, aby předsedala sekcím, workshopům nebo organizované prohlídce posterů.

Další setkání celosvětové imunologické federace (IUIS) bude v Pekingu 19.–23. 10. 2019, setkání EFIS pak v roce 2021 v Bělehradě.

Česká imunologická společnost se v Amsterdamu ucházela o možnost pořádání ECI 2024 v Praze. Paní profesorka MUDr. Anna Šedivá, jako případná prezidentka tohoto kongresu měla skvělou prezentaci a upoutala pozornost řady delegátů EFIS General Assembly, které probíhalo 4. září od 14.00 do 17.00. Sice jsme neuspěli, ale určitě jsme na Českou imunologickou společnost upozornili. Pro ECI 2024 byl vybrán Dublin, který jako místo pro kongres nabízela Irská imunologická společnost již potřetí. Dalšími žadateli byli Španělská imunologická společnost (místo pro kongres byl Madrid), Švýcarská společnost alergologie

a imunologie (místo pro kongres byla Ženeva) a Italská společnost pro imunologii, klinickou imunologii a alergologii (místo pro kongres byla Florencie). Česká imunologická společnost a Praha budou určitě kandidovat znovu na pořádání ECI2027 a bude to prestižní úkol pro novou generaci českých a moravských imunologů.

Česká imunologická společnost touto cestou děkuje firmě GUARANT International, spol. s r. o., a zejména jeho zástupci panu Tomáši Rabochovi za všechnu podporu, kterou firma během dlouhých a náročných jednání České imunologické společnosti poskytla. Česká imunologická společnost také děkuje paní profesoře MUDr. Anně Šedivé, DSc., za skvělou a vysoce profesionální prezentaci návrhu ECI 2024.

*Prof. RNDr. Blanka Říhová, DrSc.
předsedkyně ČIS, z. s.*



Vliv genotypu na průběh infekcí působených různými druhy čeledi Trypanosomatidae u myši

Genotype influence on development of infections caused by Trypanosomatidae in mouse

Matyáš Šíma

Přírodovědecká fakulta UK, Ústav molekulární genetiky AV ČR, v. v. i.

Školitel: doc. RNDr. Marie Lipoldová, Ph.D.

ABSTRAKT

Parazitičtí prvoci rodu *Trypanosoma* a *Leishmania* jsou členi čeledi Trypanosomatidae. V naší práci jsme na myším modelu zkoumali vliv genotypu na infekce způsobené těmito parazity. Tato onemocnění jsou na genetické úrovni řízena lokusy kvantitativních vlastností (QTL), kdy výsledný fenotyp je řízen množinou genů s malým individuálním účinkem. Jako myší model pro mapování QTL, které kontrolují tyto infekce, jsme použili rekombinantní kongenní kmeny (RCS). Každý RCS nese jedinečnou kombinaci 12,5% genomu rodičovského kmene dárce na genetickém pozadí druhého rodičovského kmene. Pro mapování QTL kontrolujících infekce *Trypanosoma brucei brucei* (*T. b. brucei*) a *Leishmania tropica* (*L. tropica*) a infiltraci eosinofilů do inguinálních uzlin po infekci *Leishmania major* (*L. major*) jsme použili RCS z řady CcS/Dem, kde STS je kmen dárce a BALB/cHeA je kmen genetického pozadí. Nejprve bylo nutné najít pro mapování vhodné modelové kmeny. Ve všech třech studiích jsme zvolili RCS, který překročil rozsah monitorovaných parametrů fenotypu ve srovnání s jinými testovanými RCS i rodičovskými kmeny. Myši RCS CcS-11 vykazovaly kratší přežití po infekci *T. b. brucei* a myši kmene CcS-9 vykazovaly vyšší infiltraci eosinofilů po infekci *L. major*. Pro analýzu genetické kontroly vnímavosti k *L. tropica* jsme vybrali samice kmene CcS-16, u kterých byly po infekci *L. tropica* popsány větší léze a jedinečná chemokinová reakce. Experimenty s F2 hybridy mezi těmito kmeny a rodičovským kmenem BALB/cHeA umožnily zmapovat čtyři nové lokusy kontrolující infekci způsobenou *T. b. brucei* (*Tbbr1-4*), osm lokusů kontrolujících infekci způsobenou *L. tropica* (*Ltr1-8*) a čtyři lokusy kontrolující infiltraci eosinofilů po infekci *L. major* (*Lmr14*, *Lmr15*, *Lmr25* a *Lmr26*). V segmentech pokrývajících tyto lokusy jsme našli mnoho genů, u kterých byla dříve popsána role u zkoumaných infekcích nebo u funkce eosinofilů. Pozorované fenotypy mohou být ale také kontrolovány geny, u kterých není známa spojitost s těmito infekcemi, eosinofilní funkcí nebo imunitním systémem obecně. U všech tří odpovědí na infekce jsme pozorovali silný vliv pohlaví. Rozdíl v přežití po infekci *T. b. brucei* byl výraznější u samic CcS-11 než u samců, větší léze a jedinečná chemokinová reakce byly pozorovány pouze u samic CcS-16 infikovaných *L. tropica* a *Lmr15* a *Lmr26* kontrolují infiltraci eosinofilů po infekci *L. major* pouze u samců. Řada nově objevených lokusů se překrývá navzájem, s dříve popsány lokusy kontrolujícími infekce způsobené čeledí Trypanosomatidea nebo s lokusy kontrolujícími jiné infekce a mohou tak sdílet stejné kontrolní mechanismy. Dalším důležitým krokem v tomto výzkumu bude funkční vysvětlení vlivu objevených lokusů/genů na fenotypy onemocnění.

ABSTRACT

Parasitic protists of genera *Trypanosoma* and *Leishmania* are members of Trypanosomatidae family. In our studies, we investigated genetic influence on infections caused by these parasites in a mouse model. These diseases are on genetic level controlled by quantitative trait loci (QTLs), when the resulting phenotype is controlled by set of genes with small individual effect. As a mouse model for mapping of QTLs controlling these infections, we used recombinant congenic strains (RCS). Each RCS carry unique set of 12.5% of the genome from donor parental strain on genetic background of other parental strain. For mapping of QTLs controlling infections caused by *Trypanosoma brucei brucei* (*T. b. brucei*) and *Leishmania tropica* (*L. tropica*) and eosinophil infiltration into inguinal lymph nodes after *Leishmania major* (*L. major*) infection, we used RCS from CcS/Dem series, where STS is donor strain and BALB/cHeA is strain of genetic background. First, it was necessary to find suitable model strains for mapping. In all three studies, we selected RCS, which exceeded range of monitored phenotype parameters in comparison with any other tested RCS or parental strains. Mice of RCS CcS-11 showed shorter survival after *T. b. brucei* infection and strain CcS-9 exhibited higher eosinophil infiltration after *L. major* infection. For analysis of genetic control of susceptibility to *L. tropica*, we selected females of the strain CcS-16, which were previously described to have larger lesions and unique chemokine reaction after *L. tropica* infection. In experiments with F2 hybrids of these strains and background parental strain BALB/cHeA we were able to map four novel loci controlling *T. b. brucei* infection (*Tbbr1-4*), eight loci controlling *L. tropica* infection (*Ltr1-8*) and four loci controlling eosinophil infiltration after *L. major* infection (*Lmr14*, *Lmr15*, *Lmr25* and *Lmr26*). In the segments covering these loci, we found many genes, which were previously described to have a role in investigated infections or eosinophil function but the observed phenotypes can be also controlled by genes with unknown functions in response to these infections, eosinophil function or in immune system in general. We observed strong sex influence in all three response to infections. The difference in survival after *T. b. brucei* infection was more prominent in CcS-11 females than males, larger lesions and unique chemokine reaction was observed only in *L. tropica* infected CcS-16 females and loci *Lmr15* and *Lmr26* controlled eosinophil infiltration after *L. major* infection only in male mice. Many of newly discovered loci overlap with each other, with previously described loci controlling infections caused by Trypanosomatidea family or loci controlling other infections and therefore can share same controlling mechanisms. Next important step in this research will be mechanistic explanation of influence of the discovered loci/genes on disease phenotypes.

Dizertační práce zde:

https://is.cuni.cz/webapps/zzp/detail/112894/32781965/?q=%7B%22____searchform____search%22%3A%22%5Cu0161%5Cu00edma%22%2C%22____searchform____butsearch%22%3A%22Vyhledat%22%2C%22____facetform____facets____workType%22%3A%5B%22IP%22%5D%2C%22____facetform____facets____faculty%22%3A%5B%2211310%22%5D%2C%22____facetform____facets____defenseYear%22%3A%5B%222018%22%5D%2C%22PNzpzSearchListbasic%22%3A1%7D&lang=cs



Protinádorová aktivita a toxicita konjugátů na bázi HPMA kopolymerů nesoucí cytostatikum

Anti-tumor activity and toxicity of HPMA copolymer conjugates bearing cytostatic drug

Barbora Tomalová

*Katedra buněčné biologie, Přírodovědecká fakulta UK
Laboratoř nádorové imunologie, mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i.*

Školitel: RNDr. Marek Kovář, Ph.D.

ABSTRAKT

V této studii jsme se zaměřili na testování biologické aktivity a farmakologických vlastností vybraných konjugátů na bázi HPMA kopolymerů nesoucí léčivo. Určili jsme jejich cytostatickou aktivitu in vitro, toxicitu in vivo a terapeutický efekt v myších nádorových modelech. Porovnáním maximální tolerované dávky (MTD) dvou strukturně odlišných konjugátů na bázi HPMA kopolymerů nesoucích doxorubicin (DOX) vázaný pH senzitivní hydrazonovou vazbou (HPMA-DOXHYP) jsme prokázali, že vysokomolekulární nedegradovatelný hvězdicový HPMA-DOXHYP konjugát má relativně nízkou MTD, přibližně 22,5 mg DOX/kg, zatímco lineární HPMA-DOXHYP konjugát má MTD okolo 85 mg DOX/kg. Lineární konjugát má tedy 3,7krát vyšší MTD než hvězdicový. Následně jsme také ukázali, že lineární konjugát je účinnější při léčbě solidního EL4 lymfomu zatímco hvězdicový konjugát jej předčil v léčbě BCL1 leukémie. Porovnali jsme také biologickou aktivitu hvězdicového a lineárního HPMA kopolymeru nesoucího docetaxel (DTX) vázaný pH senzitivní hydrazonovou vazbou (HPMA-DTXHYP). MTD hvězdicového (~160 mg DOX/kg) byla 4krát vyšší než MTD volného DTX (40 mg/kg). MTD lineárního HPMA-DTXHYP konjugátu jsme nebyli schopni určit, jelikož převyšovala dávku 200 mg DTX/kg, což bylo nejvyšší množství, které jsme byli schopni podat jako bolus. Protinádorovou aktivitu jsme testovali na modelu lymfomu EL4 a oba konjugáty byly účinnější než volné léčivo s tím, že hvězdicový konjugát předčil konjugát lineární. Mimoto jsme se také zabývali výzkumem vazebné a terapeutické aktivity směrovaného konjugátu skládajícího se z HPMA kopolymeru nesoucího pirarubicin a rekombinantní scFv fragment B1 protilátky rozpoznávající buňky BCL1 leukemie nekovalentně navázaného na konjugát prostřednictvím interakce mezi dvěma komplementárními peptidy (VAALKEK)4/(VAALEKE)4 nebo IAALKSKIAALKSE-(IAALKSK)2/(IAALESE)2- IAALESKIAALESE (zkráceně KSK/ESE nebo KEK/EKE). Prokázali jsme, že směrovaný konjugát vykazuje vyšší protinádorovou aktivitu než nesměrovaný konjugát, respektive volný pirarubicin. Porovnali jsme dva odlišné páry komplementárních peptidů a zjistili jsme, že konjugát nesoucí KSK a ESE peptidy vykazuje 4krát lepší vazebnou aktivitu a 2krát vyšší cytotoxicitu in vitro než konjugát obsahující KEK a EKE peptidy. Naše výsledky objasňují vztah struktury, biologických a farmakologických vlastností konjugátů na bázi HPMA kopolymeru a mohou být aplikované pro další výzkum a vývoj nových protinádorových vysokomolekulárních léčiv nejen na bázi HPMA kopolymeru.

ABSTRACT

In this study, we addressed the biological activity and pharmacological features of selected HPMA copolymer-based drug conjugates. We determined their cytostatic activity in vitro as well as toxicity in vivo and therapeutic efficacy in mouse tumor models. Assessment of maximum tolerated dose (MTD) of two structurally different HPMA copolymer-based conjugates bearing doxorubicin (DOX) attached via pH-sensitive hydrazon bond (HPMA-DOXHYD) showed that high molecular weight non-degradable star HPMA-DOXHYD conjugate possesses relatively low MTD ~22.5 mg DOX/kg, while linear HPMA-DOXHYD has MTD ~85 mg DOX/kg. Thus, MTD of linear conjugate is 3.7 times higher than that of the star conjugate. Subsequently, we reported that linear conjugate proved to be more efficient in case of treatment of solid tumor EL4 lymphoma and star conjugate to be superior in case of BCL1 leukemia treatment. We also compared biological activity of star and linear HPMA copolymer-based conjugates bearing docetaxel (DTX) attached via pH-sensitive hydrazon bond (HPMA-DTXHYD). MTD of star conjugate (~160 mg DTX/kg) was proved to be 4 times higher than MTD of free DTX (40 mg/kg). We were not able to determine MTD of linear conjugate as it exceeded 200 mg DTX/kg (the highest soluble dose we were able to administer as a bolus). Anti-tumor activity of both conjugates was tested in EL4 lymphoma and they proved to be superior to free DTX given at the same dose, with star conjugate to be more potent than the linear one. Further, we have investigated binding and therapeutic activity of targeted conjugate composed of HPMA copolymer bearing pirarubicin and recombinant scFv fragment derived from BCL1 leukemia-specific B1 mAb non-covalently attached to conjugate via coiled-coil interaction of two complementary peptides (VAALKEK)₄ / (VAALEKE)₄ or IAALKSKIAALKSE-(IAALKSK)₂ / (IAALESE)₂-IAALESKIAALESE (abbreviated KEK/EKE or KSK/ESE, respectively). We proved that targeted conjugate exerts higher anti-tumor efficacy than non-targeted conjugate or free pirarubicin. Moreover, we compared two different pairs of complementary peptides and we showed that conjugate containing KSK and ESE peptides exerts 4 times better binding activity and 2 times higher cytotoxicity in vitro compared to conjugate containing KEK and EKE peptides. In conclusion, our findings shed a light on relationship of HPMA copolymer-based drug conjugates structure and their biological and pharmacological activities. These findings might be useful in design of novel anti-cancer HMW therapeutics not only those based on HPMA copolymer.

Dizertační práce zde:

https://is.cuni.cz/webapps/zzp/detail/144090/32890346/?q=%7B%22_____searchform____search%22%3A%22protin%5Cu00e1dorov%5Cu00e1+aktivita%22%2C%22_____searchform____butsearch%22%3A%22Vyhledat%22%2C%22_____facetform____facets____workType%22%3A%5B%22IP%22%5D%2C%22_____facetform____facets____faculty%22%3A%5B%2211310%22%5D%2C%22_____facetform____facets____defenseYear%22%3A%5B%222018%22%5D%2C%22_____facetform____facets____lang%22%3A%5B%22ENG%22%5D%2C%22PNzzpSearchListbasic%22%3A1%7D&lang=cs

