

JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH

Přírodovědecká fakulta

*Aplikace kotvených agonistů fagocytárních receptorů
v protinádorové imunoterapii – model myšího melanomu (buňky
kmene B16-F10)*

Rigorózní práce

Mgr. Tereza Janotová
České Budějovice 2014

Tereza Janotová ¹, Marie Jalovecká ¹, Marie Auerová ¹, Ivana Švecová ¹, Pavlína Neuzlová ¹, Veronika Maierová ¹, Zuzana Kumžáková ¹, Štěpánka Čuňátová ¹, Zuzana Vlčková ¹, Veronika Caisová ¹, Petra Rozsypalová ¹, Katarína Lukáčová ², Nikol Vácová ¹, Markéta Wachtlová ¹, Jiří Salát ³, Jaroslava Lieskovská ¹, Jan Kopecký ¹, Jan Ženka ^{1*}

1 Department of Medical Biology, Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic

2 Department of Pathology, Regional Hospital, České Budějovice, Czech Republic

3 Department of Virology, Veterinary Research Institute, Brno, Czech Republic

The Use of Anchored Agonists of Phagocytic Receptors for Cancer Immunotherapy: B16-F10 Murine Melanoma Model

PLoS ONE 9(1): e85222. doi:10.1371/journal.pone.0085222

Impact Factor: 3,73

Annotation:

The application of the phagocytic receptor agonists in cancer immunotherapy was studied. Agonists (laminarin, molecules with terminal mannose, N-Formyl-methioninyl-leucyl-phenylalanine) were firmly anchored to the tumor cell surface. When particular agonists of phagocytic receptors were used together with LPS (Toll-like receptor agonist), high synergy causing tumour shrinkage and a temporary or permanent disappearance was observed. Methods of anchoring phagocytic receptor agonists (charge interactions, anchoring based on hydrophobic chains, covalent bonds) and various regimes of phagocytic agonist/LPS mixture applications were tested to achieve maximum therapeutic effect. Combinations of mannan/LPS and f-MLF/LPS (hydrophobic anchors) in appropriate (pulse) regimes resulted in an 80% and 60% recovery for mice, respectively. We propose that substantial synergy between agonists of phagocytic and Toll-like receptors (TLR) is based on two events. The TLR ligand induces early and massive inflammatory infiltration of tumors. The effect of this cell infiltrate is directed towards tumor cells, bearing agonists of phagocytic receptors on their surface. The result of these processes was effective killing of tumor cells. This novel approach represents exploitation of innate immunity mechanisms for treating cancer.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem se na této vědecké práci podílela společně s uvedenými autory pod vedením RNDr. Jana Ženky, CSc. Odborné podklady byly čerpány z citovaných zdrojů uvedených na konci vědeckého článku.

Dále prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své rigorózní práce a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Jindřichově Hradci dne

Mgr. Tereza Janotová

Prohlášení o autorském podílu

Prohlašuji, že jsem se na vědeckém článku s názvem *The Use of Anchored Agonists of Phagocytic Receptors for Cancer Immunotherapy: B16-F10 Murine Melanoma Model* podílela vlastní prací, která je shrnuta v části In vitro analýza cytotoxického efektu makrofágů aktivovaných TLR ligandy v kombinaci s aktivací fagocytárních receptorů. Náplní mé práce kromě samotných experimentů bylo zpracování a interpretace těchto výsledků, včetně diskuze.

V Jindřichově Hradci dne

Mgr. Tereza Janotová

The Use of Anchored Agonists of Phagocytic Receptors for Cancer Immunotherapy: B16-F10 Murine Melanoma Model

Tereza Janotová¹, Marie Jalovecká¹, Marie Auerová¹, Ivana Švecová¹, Pavlína Bruzlová¹, Veronika Maierová¹, Zuzana Kumžáková¹, Štěpánka Čunátová¹, Zuzana Vlčková¹, Veronika Caisová¹, Petra Rozsypalová¹, Katarína Lukáčová², Nikol Vácová¹, Markéta Wachtlová¹, Jiří Salát³, Jaroslava Lieskovská¹, Jan Kopecký¹, Jan Ženka^{1*}

1 Department of Medical Biology, Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic, **2** Department of Pathology, Regional Hospital, České Budějovice, Czech Republic, **3** Department of Virology, Veterinary Research Institute, Brno, Czech Republic

Abstract

The application of the phagocytic receptor agonists in cancer immunotherapy was studied. Agonists (laminarin, molecules with terminal mannose, N-Formyl-methioninyl-leucyl-phenylalanine) were firmly anchored to the tumor cell surface. When particular agonists of phagocytic receptors were used together with LPS (Toll-like receptor agonist), high synergy causing tumour shrinkage and a temporary or permanent disappearance was observed. Methods of anchoring phagocytic receptor agonists (charge interactions, anchoring based on hydrophobic chains, covalent bonds) and various regimes of phagocytic agonist/LPS mixture applications were tested to achieve maximum therapeutic effect. Combinations of mannan/LPS and f-MLF/LPS (hydrophobic anchors) in appropriate (pulse) regimes resulted in an 80% and 60% recovery for mice, respectively. We propose that substantial synergy between agonists of phagocytic and Toll-like receptors (TLR) is based on two events. The TLR ligand induces early and massive inflammatory infiltration of tumors. The effect of this cell infiltrate is directed towards tumor cells, bearing agonists of phagocytic receptors on their surface. The result of these processes was effective killing of tumor cells. This novel approach represents exploitation of innate immunity mechanisms for treating cancer.

Citation: Janotová T, Jalovecká M, Auerová M, Švecová I, Bruzlová P, et al. (2014) The Use of Anchored Agonists of Phagocytic Receptors for Cancer Immunotherapy: B16-F10 Murine Melanoma Model. PLoS ONE 9(1): e85222. doi:10.1371/journal.pone.0085222

Editor: Lucia Gabriele, Istituto Superiore di Sanità, Italy

Received: May 31, 2013; **Accepted:** November 25, 2013; **Published:** January 13, 2014

Copyright: © 2014 Janotová et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by the project no. CZ.1.07/2.2.00/15.0361 funded by European Social Fund and Czech State Budget. Further it was supported by the company POLAK CZ s.r.o. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: This study was partly supported by POLAK CZ s.r.o. This does not alter the authors' adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials.

* E-mail: jzenka@gmail.com