

<b>Prolog</b>	<b>13</b>
---------------	-----------

## **I VŠE NA ZAČÁTKU MÍSTO NA KONCI**

<b>1 Nádorová imunobiologie a imunoterapie</b>	<b>19</b>
1.1 Mutace a nádory	19
1.2 Buněčné signální cesty a nádory	20
1.3 Zánět a nádory	21
1.4 Tkáňová homeostáza, programovaná buněčná smrt a nádory	22
1.5 Imunitní systém a nádory	25
1.6 Imunitní dohled, nádorová imunoeditace, kontrolní body imunity	33
1.7 Nádorové mikroprostředí	38
1.8 Strategie a mechanismy úniku nádorů z imunitního dohledu	41
1.9 Imunoterapie zacílená na kontrolní body imunity	47
1.10 Mikrobiota a imunoterapie zacílená na kontrolní body imunity	65
1.11 Protilátky zacílené na jiné systémy kontrolních bodů imunity	67
1.12 Adoptivní T-buněčná terapie	68
1.13 Protinádorová vakcinoterapie	71
1.14 Imunologie a imunoterapie nádorů dětského věku	76
1.15 Hodnocení účinnosti protinádorové terapie	79
1.16 Prognostické a prediktivní ukazatele	80

## **II BIOLOGIE A IMUNOLOGIE NÁDORŮ**

<b>2 Biologie nádorového růstu</b>	<b>85</b>
2.1 Buněčný cyklus a jeho regulace	88
2.2 Buněčná signalizace	90
<b>3 Mutace u nádorových onemocnění</b>	<b>109</b>
3.1 Mutace	109
3.2 Mutace ve vztahu ke vzniku a vývoji nádorů	111
3.3 Celková mutační zátěž nádoru (tumor mutation burden)	112
3.4 Řídící a pasažerské mutace	116
3.5 Využití řídicích mutací v cílené terapii	118
3.6 Karcinom prsu	119
3.7 Nemaalobuněčný karcinom plic	120
3.8 Kolorektální karcinom	122

3.9	Melanom	123
3.10	Karcinom žaludku	126
3.11	Limitace prediktivní diagnostiky a možnosti využití tekuté biopsie	127
3.12	Vyšetření cirkulujících nádorových buněk	127
3.13	Detekce volných nukleových kyselin	128
3.14	Mutace a nádorové (neo)antigeny	130
<b>4</b>	<b>Posttranslační modifikace proteinů: ubikvitinace, neddylace a sumoylace</b>	<b>134</b>
4.1	Ubikvitinace	135
4.2	Sumoylace a neddylace	139
<b>5</b>	<b>Zánět a nádory</b>	<b>141</b>
5.1	Zánětem indukované nádory	143
5.2	S nádorem spojený zánět	144
5.3	Inflamasom	145
5.4	Riziko vzniku nádorových onemocnění u pacientů s chronickými idiopatickými zánětlivými onemocněními	146
<b>6</b>	<b>Nukleární faktor kappa B (NF-κB)</b>	<b>149</b>
6.1	Struktura NF-κB	150
6.2	Aktivace NF-κB	150
6.3	NF-κB a regulace jeho aktivity	153
6.4	NF-κB a kancerogeneze	155
6.5	NF-κB a imunokompetentní buňky	155
6.6	NF-κB a hematologické malignity	157
6.7	NF-κB a solidní nádory	157
<b>7</b>	<b>Programovaná buněčná smrt, autofagie a imunogenní buněčná smrt</b>	<b>163</b>
7.1	Programovaná buněčná smrt	163
7.2	Autofagie a autofagická buněčná smrt	168
7.3	Imunogenní smrt	170
<b>8</b>	<b>Nádorové mikroprostředí</b>	<b>174</b>
8.1	Komponenty nádorového mikroprostředí	175
8.2	Epiteliálně-mezenchymální přeměna	189
8.3	Premetastatické niky	192
8.4	Možnosti kvantifikace zánětlivých elementů ve stromatu	194

8.5	Morfologické hodnocení protinádorové odpovědi ve stromatu	195
8.6	Nádorové mikroprostředí u hematologických nádorů	197
<b>9</b>	<b>Nádory a mikrobiom</b>	<b>205</b>
9.1	Mikrobiom a dysbióza	205
9.2	Nádory, infekce a vakcíny (Coleyovy toxiny)	208
9.3	Nádory a mikrobiota	209
9.4	Experimentální modely, gnotobiologie	210
9.5	Lidské studie	212
9.6	Protinádorová léčba a mikrobiota	212
9.7	Manipulace mikrobioty	215
<b>10</b>	<b>Imunitní systém a nádory</b>	<b>220</b>
10.1	Imunitní systém a imunokompetentní buňky	220
10.2	Imunologický dohled, nádorová imunoeditace, kontrolní body imunity a strategie úniku nádorů z imunologického dohledu	240
<b>11</b>	<b>Biologie, imunologie a imunoterapie nádorů dětského věku</b>	<b>273</b>
11.1	Imunofenotyp a specifika dětských typů nádorů	274
11.2	Možnosti imunoterapie u dětských typů nádorů	281

### III IMUNOTERAPIE NÁDORŮ

<b>12</b>	<b>Historie a základní principy adoptivní imunoterapie</b>	<b>297</b>
12.1	Adoptivní T-buněčná terapie	298
12.2	DC vakcíny	307
<b>13</b>	<b>Vakcíny na bázi onkolytických virů a intralezionální vakcinace</b>	<b>313</b>
13.1	Herpes simplex virus typu 1 (HSV-1)	316
13.2	Vaccinia virus	320
13.3	Coxsackie virus	321
13.4	Adenoviry	323
13.5	Reoviry	324
13.6	Intralezionální protinádorová léčba	326
<b>14</b>	<b>Imunoterapie zacílená na kontrolní body imunity</b>	<b>333</b>
14.1	Monoklonální protilátky v protinádorové léčbě	333
14.2	Kontrolní body imunity (immune checkpoints)	336

14.3	Monoklonální protilátky zacílené na CTLA-4	337
14.4	Monoklonální protilátky zacílené na receptor PD-1	346
14.5	Kombinovaná léčba anti-CTLA-4 plus anti-PD-1	360
14.6	Protilátky zacílené proti ligandu PD-L1	368
14.7	Kombinovaná léčba anti-PD-L1 plus anti-CTLA-4	375
14.8	Nežádoucí účinky léčby zacílené na kontrolní body imunity	376
14.9	Nízkomolekulární inhibitory interakce PD-1/PD-L1	392
14.10	Protilátky zacílené na jiné inhibiční systémy kontrolních bodů imunity	393
14.11	Jiné agonistické protilátky	398
<b>15</b>	<b>Hodnocení účinnosti protinádorové terapie</b>	<b>417</b>
15.1	Hodnocení léčebných odpovědí	418
15.2	Hodnocení přežití	421
15.3	Hodnocení účinnosti u hematologických malignit	425
<b>Epilog</b>		<b>428</b>
Seznam zkratk		430
Rejstřík		437