

Abstrakt

Tolerogenní dendritické buňky (tolDCs) představují slibný nástroj v rámci buněčné terapie při léčbě autoimunitních onemocnění včetně diabetu I. typu (T1D). Mnoho protokolů je založeno na *ex vivo* generaci tolDCs a jejich terapeutický efekt byl demonstrován na zvířecích modelech autoimunitních onemocnění. V této diplomové práci jsme nejprve porovnali tři různé varianty tolDCs protokolů založených na vitaminu D a dexamethasonu s ohledem na jejich vliv na expresi kostimulačních molekul CD40, CD80, CD86 a MHC II a na expresi chemokinového receptoru CCR7. Dále jsme zhodnotili *in vivo* migraci PKH26 značených antigen-neloadovaných tolDCs a jejich efekt na indukci imunitní odpovědi/buněčné proliferace. TolDCs byly označeny PKH26 a migrace značených buněk byla sledována průtokovou cytometrií po intraperitoneální, subkutánní aplikaci na levé a také na pravé straně těla v 1., 3., 5., 7. a 9. den ve slezině, pankreatických, mesenterických, inguálních a axilárních lymfatických uzlinách NOD myši. Celkové množství buněk bylo použito jako další posuzující parametr. Živé PKH26⁺CD11c⁺CD3⁻ buňky byly jasně detekovány ve slezině a v pankreatických lymfatických uzlinách po intraperitoneální administraci, zatímco subkutánní injekce vedla k akumulaci tolDCs především v inguálních a axilárních lymfatických uzlinách na korespondující straně aplikace. Kromě toho jsme monitorovali také vliv aplikačních cest tolerogenních dendritických buněk na prevenci diabetu v NOD-SCID modelu adoptivního ko-transferu diabetu. Naše data potvrzují, že nejen kultivační protokoly, nýbrž i aplikační cesty ovlivňují tolerogenní vlastnosti tolDCs – např. schopnost tolDCs migrovat do kritických lymfatických orgánů (konkrétně pankreatických lymfatických uzlin) a předcházet diabetu u NOD-SCID modelu adoptivního ko-transferu. Domníváme se, že zvířecí modely diabetu 1. typu mají velký potenciál při optimalizování tolDCs protokolů před jejich translací do lidských klinických studií.

Klíčová slova

Diabetes 1. typu, tolerogenní dendritické buňky, buněčná terapie, neobézní diabetická myš (NOD), neobézní diabetická myš s těžkou kombinovanou imunodeficiencí (NOD-SCID), aplikační cesty, *in vivo* migrace, optimalizace protokolu