

Abstrakt

T lymfocyty specificky rozpoznávají a zprostředkovávají imunitní odpověď proti patogenním agens, která ohrožují zdraví hostitelského organismu. Tato schopnost však musí být přísně kontrolovaná, aby nedošlo k reakci vůči neškodným antigenům nebo proti antigenům vlastních tkání, která by zbytečně poškozovala organismus. Pro udržení této tolerance existuje řada molekulárních mechanismů regulujících T lymfocyty. Protein NDFIP1 je důležitou součástí těchto mechanismů. Tento transmembránový adaptorový protein váže E3 ubikvitin ligázy z rodiny NEDD4, které jsou za normálních okolností v neaktivním stavu. Vazba NDFIP1 vede k jejich aktivaci a umožní těmto ligázám kontrolovat chování T lymfocytů. Deficience NDFIP1 u myši vyvolává vývoj zánětlivého onemocnění postihujícího kůži, plíce a trávicí soustavu. Charakteristické je pro něj zejména zvýšené množství aktivovaných CD4⁺ T lymfocytů a eozinofilů, které infiltrují postižené tkáně. Toto onemocnění je nakonec smrtelné. Cílem této práce je popsat funkci proteinu NDFIP1 v T lymfocytech, které jsou zásadně důležité pro rozvoj tohoto onemocnění. Nepřítomnost NDFIP1 v T buňkách naruší několik molekulárních mechanismů, jako je degradace transkripčních faktorů JUNB a ROR γ T a regulace aktivity dráhy mTOR. Tyto a zřejmě i další dosud neznámé molekulární mechanismy se pak podílejí na zvýšené aktivaci a proliferaci T lymfocytů, zvýšené diferenciaci Th2 a Th17 lymfocytů, nadprodukci IL-4 a destabilizaci Treg lymfocytů. Důsledkem je pak rozvoj patologického zánětu.

Klíčová slova: NDFIP1, ITCH, NEDD4, T lymfocyty, JUNB, E3 ubikvitin ligázy, IL-4