

Abstrakt

Plasmacytoidní dendritické buňky (pDC) představují populaci imunitních buněk specializovanou na rozeznání virových nukleových kyselin pomocí endosomálních Toll-like receptorů 7 (TLR7) a 9 (TLR9). Aktivace TLR7/9 u pDC vede k produkci interferonů typu I (IFN-I). pDC dále přispívají k antivirové odpovědi prezentací virových antigenů lymfocytům T, čímž tvoří spojení mezi vrozenou a adaptivní složkou imunitní odpovědi.

Jelikož je nadměrná produkce IFN-I u pDC asociována s rozvojem autoimunitních onemocnění, musí být jejich aktivita přísně regulována. Z toho důvodu mají pDC na svém povrchu mnoho regulačních receptorů (RR), které inhibují TLR7/9. Tématem této disertační práce je objasnění mechanismu funkce RR u pDC a studie interakcí mezi pDC a obalenými viry schopných využít RR: viru hepatitidy B (HBV) a viru lidské imunodeficiency (HIV). Naše výsledky prokázaly, že signální dráha MEK-ERK inhibuje produkci IFN-I u pDC a představuje tak důležitý element signalizace RR. Studie provedené naší výzkumnou skupinou naznačují, že farmakologické cílení signální dráhy MEK1/2-ERK u pDC může představovat jednu ze strategií obnovení funkčního fenotypu pDC. Dále jsme analyzovali, zda aktivní retrovirové terapie (ART) u skupiny 21 pacientů s chronickou infekcí HIV má vliv na množství a fenotyp pDC. Zjistili jsme, že chronická infekce HIV indukuje u pDC stav tzv. vyčerpaného fenotypu, který je asociován se zvýšenou expresí povrchových molekul TIM-3 a TRAIL. ART vedla u pacientů s chronickou infekcí HIV pouze k částečnému obnovení frekvence a fenotypu pDC. Naše výsledky dále naznačily, že množství povrchového TIM-3 u pDC lze využít jako prediktivní znak poklesu virové nálože HIV během ART. V případě HBV jsme zjistili, že pDC aktivované pomocí různých syntetických agonistů TLR7/9 účinně inhibují replikaci HBV v buněčných hepatomových liniích i v primárních lidských hepatocytech. Nicméně, naše výsledky dále prokázaly, že cílení různých imunitních buněk, nejen pDC, pomocí syntetických agonistů TLR, může představovat efektivnější možnost cílené terapie v případě chronické infekce HBV.

Tato disertační práce předkládá a diskutuje originální výsledky získané studiem mechanismu funkce vlivu RR na signalizaci TLR7/9 u pDC a efekt pDC aktivovaných pomocí syntetických agonistů TLR7/9 na životní cyklus HBV.

Klíčová slova: pDC, HBV, HIV, regulační receptory, interferon