

Abstrakt

Regulace imunitní odpovědi představuje komplexní systém, který slouží k udržení homeostázy, imunologické tolerance a obrany proti patogenům. Znalosti týkající se regulace imunitních reakcí však navzdory intenzivnímu výzkumu zůstávají omezené a nedostatečné. Proto jsme se zaměřili na studium různých možností indukce, expanze a aktivace immunoregulačních buněk.

První studie sledovala na spolupůsobení mesenchymálních kmenových/stromálních buněk (MSC) a imunosupresivních léků na podíl jednotlivých populací T lymfocytů. Zjistili jsme, že nežádoucí účinky imunosupresiv na aktivaci T lymfocytů byly pomocí MSC sníženy a došlo ke změně poměru mezi jednotlivými populacemi T lymfocytů během jejich vývoje. Byl utlumen rozvoj pomocných T (Th) lymfocytů typu 1, Th2 a Th17 lymfocytů, naopak došlo k podpoře vývoje protizánětlivých regulačních T lymfocytů. Následně jsme se zabývali imunomodulačními vlastnostmi MSC a jejich vlivem na B lymfocyty se zaměřením na efekt MSC ovlivněných cytokiny na B lymfocyty produkující interleukin (IL)-10. Výsledky ukázaly, že MSC, které byly ovlivněny interferonem (IFN)- γ a IL-4, signifikantně potlačovaly produkci IL-10 pomocí aktivovaných B lymfocytů, přičemž tota suprese byla závislá na přímém kontaktu mezi buňkami. V případě MSC ovlivněných IFN- γ byla inhibice sekrece IL-10 B lymfocyty závislá signální dráze cyklooxygenázy 2, ale potlačení způsobené MSC ovlivněnými IL-4 bylo nezávislé na její aktivitě a produktech.

Následně jsme studovali účinky cytokinového prostředí na vývoj B a T lymfocytů produkujících IL-10, přičemž jsme analyzovali roli GATA-3 and FoxP3 transkripčních faktorů na tuto produkci. Procento B lymfocytů produkujících IL-10 bylo signifikantně zvýšeno pomocí IFN- γ , ale IL-4 a transformující růstový faktor (TGF)- β toto zastoupení snižovaly. Kromě toho exprese IL-10 v stimulovaných B lymfocytech byla nezávislá na expresi transkripčních faktorů GATA-3 a FoxP3. Naopak u T lymfocytů exprese IL-10 byla asociována s expresí GATA-3 a FoxP3 po stimulaci cytokiny IL-4 a TGF- β . Zároveň jsme ukázali, že aktivované B buňky nespecificky vážou protilátky konjugované s R-fykoerythrinem, pokud jsou použity pro značení intracelulárních molekul. Z toho důvodu by výsledky získané použitím těchto protilátek pro intracelulární znečení měly být brány s obezřetností.

Výsledky předložené v rámci této práce zdůraznily význam regulace imunitní odpovědi a její cílené modulace, která může poskytnout pokročilé terapeutické strategie pro léčbu autoimunitních onemocnění nebo dosažení transplantační tolerance. A rovněž potvrdily klíčovou roli komunikace mezi buňkami imunitního systému a lokálním prostředím a jejím vlivem na indukci, expanzi a aktivaci immunoregulačních buněk.