

Abstrakt (CZ)

Primární imunodeficiencie (PID) jsou heterogenní skupinou více než 480 geneticky podmíněných poruch imunitního systému, které vznikají v důsledku bloku ve vývoji leukocytů nebo funkčních defektů v imunitní odpovědi. PID mají širokou škálu příznaků, včetně zvýšené náchylnosti k infekcím, ale také k autoimunitě nebo malignitám. Podrobné znalosti o PID jsou nezbytné nejen v klinické/diagnostické oblasti, ale také v základním výzkumu, protože mohou sloužit jako modelové systémy pro studium imunitního systému.

První část práce se zabývá využitím cytometrického testu SCID-RTE, který jsme vyvinuli v rámci EuroFlow konsorcia, jako diagnostického nástroje pro včasnou detekci pacientů s podezřením na závažný PID. Na základě studovaných parametrů (hladiny naivních $CD4^+$ a $CD8^+$ T buněk, tzv. recent thymic emigrant (RTE) buněk a aktivačního stavu) jsme prokázali, že SCID-RTE je senzitivním testem vhodným pro pacienty s klinickým podezřením, detekované v rámci širšího EuroFlow PID diagnostického algoritmu nebo novorozeneckého screeningového programu. Dále jsme v rámci EuroFlow poskytli detailní imunofenotypizaci alterací B buněčných subsetů pacientů s primárními protilátkovými imunodeficiencemi, včetně exprese různých imunoglobulinových subtypů na paměťových B buňkách a plazmatických buňkách. Rozčlenění podskupin identifikovalo odlišné imunitní profily, které korelovaly s diagnostickým podtypem a klinickým obrazem. S cílem vytvořit nástroj pro podrobné porozumění B buněčných imunodeficitů jsme vyvinuli protokol pro hmotnostní cytometrii a nový analytický výpočetní nástroj, který je schopný podrobně zkoumat B buněčné vývojové dráhy s potenciálem odhalit alternativní dráhy, které mohou být přítomny u PID, navrhnout lepší diagnostické testy nebo terapeutické cíle.

Ve druhé části práce jsme zkoumali dosud nepopsanou roli neapoptotické signalizace přes Fas receptor a její funkci v diferenciaci B buněk s využitím autoimunitního lymfoproliferativního syndromu (ALPS) jako modelového onemocnění. Konkrétně se tato signalizace podílí na rozhodování diferenciaci B buněk na extrafolikulární nebo B buňky germinálního centra tím, že moduluje aktivitu mTOR. Dále jsme identifikovali a funkčně charakterizovali novou mutaci v genu TLR8, která vedla k autoimunitnímu a autoinflamatornímu onemocnění u jednovaječných dvojčat. Výsledná částečná ztráta TLR8 proteinu vedla k dysregulaci mezi TLR8 a TLR7 odpověďmi na základě zkřížené reaktivity TLR8 receptoru na ligandy TLR7 a zvýšené signalizace TLR7 receptoru.