Abstract (in Czech)

Imunitní system zahrnuje velkou škálu mechanismů, které zajišťují ochranu lidského těla před patogeny. Jedním z takovýchto klíčových nástrojů je spouštění zánětlivé odpovědi. Zánětlivá odpověď má za cíl potlačit infekci, čímž chrání zasaženou tkáň před větším poškozením. Je-li zánětlivý proces nedostatečný, patogeny mohou snadno poškozovat infikovanou tkáň. Na druhou stranu, chronický zánět je často příčinou závážných onemocnění, jako je například psoriasa nebo roztroušená skleróza. Precizní regulace vzniku zánětlivé odpovědi je tudíž zcela nezbytná. Kontrola zánětlivých procesů je zajištěna cytokiny, malými proteiny, které jsou sekretované do mezibuněčného prostoru. Cytokiny ovlivňují různé buňky napříč tělem, čímž dochází k rošíření informace o přítomném patogenu. Mezi nejdůležitější prozánětlivé cytokiny patří interleukin 17 (IL-17) či faktor nádorové nekrózy (TNF). Předkládaná práce se zabývá současnými znalostmi o těchto cytokinech a signálních drahách, které tyto cytokiny spouští.

První část této doktorské práce se zabývá signální dráhou spouštěnou IL-17. V našich dvou publikovaných pracích jsme studovali složení receptorového signalizačního komplexu pro IL-17 pomocí metody založené na hmotnostní spektrometrii. Zjistili jsme, že signalizace spouštěná IL-17 je negativně regulována kinázami TBK1 a IKKε prostřednictvím robustní zpětnovazebné smyčky. Navíc se nám podařilo identifikovat novou součást receptorového komplexu pro IL-17 – transmembránový protein CMTM4. Zjistili jsme, že v kontextu autoimunitních onemocnění závislých na IL-17 byl tento protein zcela nezbytný pro zprostředkování signálu od IL-17 a následný rozvoj onemocnění.

Druhá část této doktorské práce se zaměřuje na signalizační dráhu aktivovanou TNF. Ačkoliv jsou prozánětlivá signalizace a signalizace vedoucí k buněčné smrti závislé na TNF hojně studovány, některé aspekty zůstávají nevyřešené. V naší studii, která je v současné době v recenzním řízení, jsme popsali roli adaptorových proteinů TANK a AZI2 v souvislosti s ochranou proti buněčné smrti indukované TNF. Zjistili jsme, že ač je role těchto proteinů redundantní, jejich přítomnost v signalizačním komplexu je pro ochranu před buněčnou smrtí nepostradatelná.

Naše studie poskytují hlubší vhled do regulace klíčových prozánětlivých signalizačních drah a jejich role ve zdraví a nemoci.