

Abstrakt

Správná funkce imunitního systému savců je zajišťována křehkou rovnováhou mezi množstvím a nejrůznějšími typy leukocytů, které vykonávají velmi specifické funkce. Přirozená imunita, která rychle reaguje na přítomnost patogenů představuje první obrannou linii organismu. Teprve později se zahajuje specifitější odpověď tím, jak se aktivuje adaptivní imunita reprezentovaná T a B lymfocyty a produkcí protilátek. Deregulace imunitního systému se projevuje neschopností potlačit infekci, rozvojem alergických a autoimunitních onemocnění nebo dokonce rakovinného bujení, takže v konečném důsledku může vést až k smrti. K tomu, aby leukocyty mohly vykonávat své funkce, vyvinuly spleť intra- i extracelulárních molekul uspořádaných do signálních kaskád, které jim umožňují vzájemnou komunikaci. Pochopení molekulárních mechanismů signálních drah leukocytů je zásadním předpokladem pro vyvinutí účinných terapií.

V této disertační práci byla leukocytární signalizace studována v několika aspektech. Nejprve bylo zjišťováno, jakou roli hraje zvýšená exprese adhezivních molekul v patogenezi rakoviny děložního čípku a jak je tato exprese regulována na molekulární úrovni. Druhá publikace představuje nový transmembránový adaptorový protein, nazvaný PRR7 (prolin rich 7), jako potenciálně zajímavý regulátor signalizace a apoptózy aktivovaných T buněk. Finální práce se zabývá funkcí kinázy Btk v signalizaci receptoru TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells 1), který se ukazuje být velmi důležitý v zánětlivých procesech a potlačení jeho funkce má příznivý vliv při léčbě septického šoku.³

Tato disertační práce je založena na třech publikacích:

1. Textor S., Accardi R., **Havlová T.**, Hussain I., Sylla B.S., Gissmann L., Cerwenka A. 2010. NF- κ B-dependent upregulation of ICAM-1 by HPV16-E6/E7 facilitates NK cell/target cell interaction, *Int J Cancer* 128: 1104-1113
2. Hrdinka M., Dráber P., Štěpánek O., **Ormsby T.**, Otáhal P., Angelisová P., Brdička T., Pačes J., Hořejší V., Drbal K. 2011. PRR7 is a transmembrane adaptor protein expressed in activated T cells involved in regulation of T cell receptor (TCR) signaling and apoptosis, *J Biol Chem* 286: 19617-29
3. **Ormsby T.**, Schlecker E., Ferdin J., Tessarz A.S., Angelisová P., Köprülü A.D., Borte M., Warnatz K., Schulze I, Ellmeier W., Hořejší V., Cerwenka A. 2011. Btk is a positive regulator in the TREM-1/DAP12 signaling pathway, *Blood* [ahead of print, doi:10.1182/blood-2010-11-317016]