

## Abstrakt

Vývoj a funkce pomocných T (Th) lymfocytů a regulačních T buněk (Treg) je plastický proces regulovaný pomocí cytokinů. Proto jsme se v tomto projektu nejprve zaměřili na sledování vlivu různých cytokinů na vývoj indukovaných (i) Tregs. Bylo prokázáno, že iTregs se vyvíjejí z  $CD4^+CD25^-$  T buněk po stimulaci alloantigenem a v přítomnosti transformujícího růstového faktoru  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Vývoj a proliferaci takto indukovaných Tregs je možno potlačit pomocí interleukinu (IL)-4 and IL-12. Výsledky také ukázaly, že IL-4 má zcela rozdílný vliv na udržení fenotypu přirozeně se vyskytujících (n)Treg a iTreg.

Další populací s imunoregulačními vlastnostmi jsou mezenchymální kmenové buňky (MSC), které mohou za určitých podmínek produkovat TGF- $\beta$  a IL-6 a tak se výrazně podílet na indukci Treg a Th subpopulací. Podle aktuální produkce TGF- $\beta$  či IL-6 tak MSC mohou kvalitativně regulovat poměr mezi Treg a Th17 buňkami. Protizánětlivé Treg a prozánětlivé Th17 buňky se vyvíjejí po stimulaci za přítomnosti TGF- $\beta$ , resp. v přítomnosti TGF- $\beta$  a IL-6. V další části této studie jsme se zaměřili na studování role IL-12 při vývoji Treg a Th17 buněk. Bylo ukázáno, že diferenciaci Treg a Th17 buněk byla v přítomnosti IL-12 potlačena, stejně jako TGF- $\beta$ -indukovaná exprese transkripčního faktoru Foxp3 a TGF- $\beta$ /IL-6-indukovaná exprese transkripčního faktoru ROR $\gamma$ t. IL-12 potlačil vývoj Treg a Th17 buněk i po přidání do kultur, ve kterých byla indukována diferenciaci, po 48 hodinách. Buňky indukované pomocí TGF- $\beta$  a IL-12 vykazovaly zvýšenou expresi transkripčního faktoru Th1 buněk T-bet, produkovaly Th1-specifické cytokiny IL-2 a interferon  $\gamma$  a na svém povrchu exprimovaly další fenotypové znaky Th1 buněk IL-18 receptor a C-C chemokinový receptor typu 5.

Získané výsledky přinesly nové poznatky o vývojové plasticitě Treg a Th buněk a ukázaly na důležitou roli některých cytokinů v tomto procesu. Tyto výsledky mohou také přispět ke zdokonalení terapeutického využití Treg při léčbě závažných imunopatologických onemocnění a při transplantacích.