

## Abstrakt

### Prvky imunitní způsobilosti

Cílem disertační práce bylo definovat podíl diverzity receptorů pro antigen na funkcích, které určují adaptivní imunitu. Obvykle se předpokládá, že imunologická způsobilost vyžaduje diverzitu lymfocytárních receptorů. My jsme tuto hypotézu ověřili na modelu omezené lymfocytární diverzity. Byla testována způsobilost buňkami zprostředkované imunity myši s omezenou diverzitou receptorů TCR. Byl ověřen vliv omezené diverzity receptorů TCR na vznik B lymfocytární odpovědi indukované modelovými antigeny.

Koncept způsobilosti buňkami zprostředkované imunity ve vazbě na diverzitu receptorů PCR byl ověřen na myších experimentálních modelech, který zahrnovaly myši  $JH^{-/-}$ , u kterých nejsou vyvinuty B lymfocyty a mají diverzitu receptorů TCR  $< 1\%$ , kmen konvenčních myši a quasimonoklonální (QM) myši s oligoklonální B lymfocytární populací a diverzitou oblastí V TCR receptorů  $7\%$  v porovnání s konvenčním kmenem. V experimentech jsme zjistili, že myši  $JH^{-/-}$  odhojují H-Y inkompatibilní kožní štěpy stejně rychle jako konvenční kmen myši, přestože mají omezený repertoár TCR receptorů  $> 99\%$  a projevují známky defektní organogeneze lymfoidních orgánů. Myši  $JH^{-/-}$  reagují aktivací T lymfocytů po stimulaci peptidem a vykazují opožděný typ hypersenzitivity, přestože intenzita těchto reakcí je nižší než u konvenčních myši, buď jako důsledek omezeného repertoáru TCR nebo defektní organogeneze lymfoidních orgánů. Myši QM s repertoárem TCR omezeným na  $> 90\%$  a normálním vývojem lymfoidních orgánů, odhojují H-Y inkompatibilní kožní štěpy srovnatelně s konvenčním kmenem myši a mají zachovanou schopnost aktivace T lymfocytů i opožděné hypersenzitivní reakcí. Myši QM jsou také odolné vůči infekci *Pneumocystis murina* v míře srovnatelné s konvenčním kmenem myši. Lze tedy uzavřít, že buňkami zprostředkovaná imunita u myši  $JH^{-/-}$  a QM myši vykazuje normální funkce, přestože je diverzita receptorů TCR je omezena na  $> 99\%$  a  $> 90\%$ . Naše výsledky ukázaly, že mnohé z aktivit připisovaných T lymfocytům se jeví být nezávislé na diverzitě receptorů TCR.

S cílem ověřit adaptivní výhody diverzity receptoru pro antigen, jsme ověřili hypotézu, zda omezení repertoáru TCR receptorů negativně ovlivní B lymfocytární odpověď a tvorbu vysokoafinních protilátek. V protikladu vůči předpokladu, že u dospělých jedinců probíhá vznik paměťových B lymfocytů nezávisle na thymu, prokázali jsme experimentálně, že odstranění thymu po ustavení T lymfocytárního kompartmentu nebo po „sham“ operaci bez odstranění thymu negativně ovlivní afinitní vyžrávání protilátek. Protože odstranění nebo manipulace s thymem nesnižuje frekvenci mutací v exonech kódujících variabilní část molekuly protilátek specifických pro antigen, uzavíráme, že thymus kontroluje afinitní vyžrávání protilátek u dospělých jedinců mechanismem usnadnění selekce klonů B lymfocytů se schopností produkovat vysokoafinní protilátky.

Klíčová slova: repertoár, TCR, BCR, thymus, thymektomie, B lymfocyty, afinitní vyžrávání