

## Abstrakt

**Úvod:** Celiakie je orgánově specifické autoimunitní onemocnění, které vzniká ztrátou orální tolerance lepku u geneticky predisponovaných jedinců. Při celiakii u pacientů byly pozorovány zvýšené hladiny zánětlivých cytokinů (např. IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6) v tenkém střevě a v periferní krvi. Tyto cytokiny mají schopnost zvyšovat expresi interferon regulujícího faktoru 1 (IRF1), který je potenciálním hráčem v patogenezi celiakie. IRF1 hraje roli v apoptóze, diferenciaci a protizánětlivé reakci různých imunitních buněk. Monocyty jsou důležitou složkou imunitního systému. Širokou paletu jejich funkcí jim umožňují plnit membránové receptory, jejichž expresi může vyvolávat mimo jiné i IRF1. Pro objasnění vlivu IRF1 na patogenezi celiakie jsme se v této pilotní studii zaměřili na cirkulující monocyty a na i) detekování změn monocytární exprese IRF1 mRNA v zánětlivé prostředí u pacientů s celiakií (recentních, rCD, i dodržujících rok a déle bezlepkovou dietu, CD-GFD), a ii) následně na odhalení vlivu IRF1 na monocyty pomocí markerů apoptózy (CD95) a protizánětlivé reakce (CD163 a IL-10).

**Materiál a metody:** Do studie bylo zahrnuto 15 pacientů s celiakií (5 rCD a 10 CD-GFD) a 10 zdravých dárců jako kontroly. Pro stanovení hladin mRNA studovaných cytokinů a faktorů (IRF1, CD95, CD163, IL-10) jsme z monocytů získaných pomocí FicollPaque denzitní gradientové separace a následné adheze izolovali RNA; kvantitativní RNA testování bylo provedeno metodou QPCR s *PGKI* jako endogenní kontrolou.

**Výsledky:** Hladiny IRF1 mRNA u monocytů od recentních pacientů, pacientů na bezlepkové dietě a od zdravých dárců byly po stimulaci různými kombinacemi cytokinů (IFN- $\gamma$ , IFN- $\gamma$  + TNF- $\alpha$  a IFN- $\gamma$  + TNF- $\alpha$  + IL-6) signifikantně zvýšené. U recentních pacientů byl nárůst exprese šestinásobný ( $p < 0,05$ ), u pacientů na bezlepkové dietě 7,7násobný ( $p < 0,0001$ ) a u zdravých dárců sedminásobný ( $p < 0,0001$ ). Expresí cílových markerů CD95, CD163 a IL-10 u monocytů od CD-GFD stimulovaných IFN- $\gamma$  a TNF- $\alpha$  vykazovaly trendy zvýšené exprese apoptotického markeru CD95 mRNA a snížené exprese protizánětlivého markeru IL-10 mRNA ( $p = \text{NS}$ ); snížení exprese CD163 mRNA u stimulovaných monocytů oproti monocytům bez cytokinů bylo signifikantní ( $p = 0,008$ ). U monocytů od HC byly pozorovány statisticky nevýznamné trendy zvýšené exprese apoptotického markeru CD95 mRNA a snížené exprese protizánětlivých markerů CD163 a IL-10 ( $p = \text{NS}$ ). Míra exprese IRF1 mRNA nekoreluje s žádným z vybraných markerů ani u monocytů zdravých dárců, ani u pacientů na bezlepkové dietě ( $p = \text{NS}$ ).

**Závěr:** Výsledky naznačují, že zánětlivé prostředí reprezentované cytokiny IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, které jsou přítomny ve zvýšené míře v séru recentních pacientů, vede u monocytů ke zvýšení exprese IRF1 mRNA, která může následně nastartovat u monocytů apoptózu zvýšením exprese CD95 mRNA a poklesem exprese protizánětlivých markerů CD163 mRNA a IL-10 mRNA může ukazovat na snížení imunitní odpovědi monocytů u těchto pacientů.

**Klíčová slova:** celiakie, monocyty, cytokiny, interferon regulující faktor 1 (IRF1), apoptóza, zánět.