

ABSTRACT (CZ)

Rozpoznávání tělu vlastních a cizích struktur imunitním systémem je jedním ze základních dějů udržujících zdraví organismus. Jelikož T-buněčné receptory (TCRs) jsou vytvářeny náhodným necíleným procesem somatické rekombinace, nově vznikající klony T-buněk mohou rozpoznávat jak tělu-vlastní tak cizí antigeny. Mechanismy centrální tolerance mají schopnost omezovat autoreaktivní T-buněčný repertoár pomocí odstraňování klonů nesoucí autoreaktivní TCR nebo pomocí konverze těchto klonů na regulační T-buňky. Tyto procesy probíhají převážně ve dřeni brzlíku, kde dochází k testování autoreaktivity T-buněčných klonů pomocí různých typů buněk prezentujících antigen, jako jsou medulární epiteliální buňky brzlíku (mTECs), dendritické buňky a B-buňky. Ukazuje se také, že vzájemná spolupráce těchto buněčných typů je nepostradatelná pro správné fungování imunitní tolerance. Klíčovou úlohu v řízení produkce tělu vlastních antigenů zastává protein autoimunitní regulátor (AIRE), který je produkován převážně mTEC buňkami a jehož mutace vedou k rozvoji těžkých autoimunitních reakcí. V tomto kontextu předkládaná disertační práce popisuje nové regulační dráhy asociované s AIRE proteinem, které jsou důležité pro vývoj funkčního a bezpečného repertoáru T-buněk a ustanovení tolerance. Zprvé jsme ukázali, že signalizace přes receptory rodiny Toll (TLR) na mTEC buňkách vede ke zvýšené migraci dendritických buněk derivovaných z monocytu do dřene brzlíku, kde následně dochází k nárůstu počtu regulačních T-buněk. Shodně, také vypnutí TLR signalizace na mTEC buňkách vede ke snížení počtu a funkce regulačních T-buněk a to následně způsobuje výrazné zhoršení experimentálního zánětu tlustého střeva. Zadruhé jsme popsali, že symptomy asociované s trávicím traktem u pacientů s nefunkčním proteinem AIRE, mohou být vysvětleny ztrátou centrální tolerance k enterickým α -defensinům. Zatřetí, a v návaznosti na funkci periferní tolerance, práce popisuje nový typ AIRE protein produkujících buněk v lymfatických uzlinách, které byly charakterizované jako přirozené lymfoidní buňky třetího typu (ILC3), a které jsou schopné efektivně prezentovat tělu vlastní antigeny CD4⁺ T-buňkám. V neposlední řadě, se nám podařilo vyvinout nový myší model umožňující buněčně specifické vypnutí genu AIRE, což dovoluje studování jeho funkce v mnohem širším fyziologickém kontextu.