

## Abstrakt

Celiakie je autoimunitní onemocnění, ke kterému dochází u vnímavých jedinců po požití stravy obsahující lepek. Lepek (neboli gluten) a jeho monomerní frakce, gliadin, vyvolávají u pacientů s celiakií zánětlivé poškození střevní sliznice. Toto poškození je způsobeno buňkami imunitního systému, jež na setkání s peptidy lepku reagují silnou aktivací. Peptidy lepku mají schopnost aktivovat jak buňky adaptivního, tak buňky přirozeného imunitního systému. Tato práce je zaměřena na produkci interleukinu (IL)-1 u antigen prezentujících buněk stimulovaných štěpeným gliadinem. Monocyty a mononukleární buňky izolované z periferní krve (PBMC, z angl. peripheral blood mononuclear cell) pacientů s celiakií po stimulaci gliadinem sekretují významně více IL-1 $\alpha$  a IL-1 $\beta$  než buňky zdravých dárců. Expresi IL-1 $\beta$  u PBMC izolovaných z krve pacientů s celiakií a stimulovaných gliadinem reguluje signální kaskáda, která zahrnuje kinázy rodiny MAPK a transkripční faktor NF- $\kappa$ B. Na myších dendritických buňkách připravených z prekurzorů z kostní dřeně (BMDC, z angl. bone marrow-derived dendritic cell) byla navíc určena role adaptorových proteinů MyD88 a TRIF a receptorů TLR2 a TLR4 (z angl. Toll-like receptor 2/4) v tomto procesu. Maturaci prekurzorové formy IL-1 $\beta$  u PBMC i myších BMDC stimulovaných gliadinem zajišťuje kaspáza-1. Maturace a sekrece IL-1 $\beta$  u PBMC izolovaných z krve pacientů s celiakií a stimulovaných gliadinem je závislá na uvolňování draselných iontů z buňky a produkci reaktivních kyslíkatých intermediátů v buněčném cytozolu. Kromě kaspázy-1 jsou pro sekreci IL-1 $\beta$  u BMDC stimulovaných gliadinem nutné také proteiny NLRP3 (z angl. nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat and pyrin domain-containing protein 3) a ASC (z angl. apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain – CARD), tedy receptorový a adaptorový protein inflamazómového komplexu NLRP3. Celkově tato práce mapuje molekuly a mechanismy, které zajišťují produkci IL-1 $\beta$  v buňkách stimulovaných štěpeným gliadinem.