

Abstract (Czech Version)

Schopnost imunitního systému tolerovat vlastní antigeny a současně vytvářet vhodné reakce na patogeny je nezbytná pro přežití organismu. Navzdory dlouhodobému výzkumu mnoho detailů mechanismů autotolerance není stále dobře pochopeno.

Cílem této práce je rozšířit naše znalosti o mechanismech imunitní. Jádrem disertační práce tvoří pět publikací, které se týkají dvou hlavních výzkumných směrů. První se zabývá mechanismy periferní imunitní tolerance, které zprostředkovávají regulační T-lymfocyty. Ukázali jsme, že Tregy zvyšují kvorum autoreaktivních CD8⁺ T-lymfocytů nutné pro indukci autoimunity. Kromě toho jsme identifikovali novou podskupinu antigen-stimulovaných CD8⁺ T-lymfocytů, které expandují v nepřítomnosti Tregů. Nazvali jsme je super-efektorové T-lymfocyty. Zjistili jsme, že podávání IL-2 mimikuje nepřítomnost Tregů, tedy indukuje super-efektorové T-lymfocyty a zvyšuje imunitní odpověď CD8⁺ T-lymfocytů v modelu autoimunity a rakoviny. Naše výsledky ukazují, že hlavní supresní mechanismus Tregů omezuje dostupnost IL-2 pro CD8⁺ T-lymfocyty. Kromě toho jsme v rámci spolupráce ukázali, že signalizace přes MyD88 v thymických buňkách je přispívá k vývoji Tregů a následnému pro nastolení imunitní tolerance.

Druhý směr se zabývá ciliopatií Bardet-Biedlova syndromu (BBS). I přes četné náznaky, že ciliární poruchy mohou ovlivnit hematopoetický kompartment, nebyl imunitní systém pacientů s BBS dosud podrobně studován. Pozorovali jsme, že pacienti s BBS mají vyšší výskyt určitých autoimunitních onemocnění a změněné některé krevní parametry. Navíc jsme odhalili, že nedostatek BBSome mění vývoj B-lymfocytů u myši. Je zajímavé, že některé změny hematopoetického systému byly způsobeny obezitou vyvolanou BBS, zatímco jiné byly vyvolané defekty ve stromálních buňkách kostní dřeně. Protože detaily funkce konkrétních proteinů BBS nebyly známy, provedli jsme meta-analýzu publikovaných klinických dat pacientů s BBS, která odhalila, že identita kauzativního genu částečně předpovídá klinický výsledek onemocnění BBS.

Celkově naše práce přinesla nové poznatky o mechanismech tolerance a homeostázy imunitních buněk ve zdraví a nemoci.