

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc.

Školící pracoviště: Hematologická klinika 3. LF UK a FNKV, Ústav imunologie a klinické biochemie 3. LF UK

Autor: MUDr. Ivana Zubatá

Školitel: Doc. MUDr. Novák Jan, Ph.D.

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne

Obhajoba se koná dne.....v.....hod. kde.....

S disertací je možno se seznámit na děkanátě 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

ABSTRAKT

MAIT buňky, se sliznicí asociované T lymfocyty, jsou skupinou imunocytů, které mají schopnosti vrozené i adaptivní imunity. Jsou definovány expresí semi-invariantního TCR řetězce. Vykazují antiinfekční potenciál s cytotoxickými efektorovými funkcemi i imunomodulační schopnosti. Základní aktivační cesta je pomocí MR1 molekuly neklasické třídy MHC Ib, která je uplatňována v obraně proti bakteriím a mykózám. MAIT buňky jsou schopny i TCR nezávislé aktivace realizované prozánětlivými cytokiny. Uplatňují se v cytokinových bouřích mediovaných bakteriálními superantigeny i v protivirové obraně. Po aktivaci rychle reagují produkcí celé škály zánětlivých mediátorů, a to i z repertoáru adaptivní imunity Th1, Th2 a Th17 lymfocytů. Recentní práce ukazují rezistenci k některým xenobiotikům. Tato disertační práce představuje výsledky výzkumu fenotypu subpopulací MAIT buněk měřených průtokovou cytometrií. Stimulací ionomycinem a PMA jsme analyzovali jejich repertoár cytotoxických schopností. V hlavním výzkumném projektu je hypotéza antiinfekčního potenciálu a rezistence MAIT buněk vůči xenobiotikům aplikovaná do klinické praxe v oboru hematonekologie. Práce předkládá důkazy o protektivní roli MAIT buněk v době cytopenie časného posttransplantačního období, kdy dochází k výskytu febrilních neutropenií. Naše výsledky ukazují na časnější dimisi a méně závažné infekční komplikace (maximální hodnoty CRP) u pacientů s vyššími hodnotami MAIT lymfocytů. U pacientů v režimu BEAM, který je zatížen více komplikacemi, byla prokázána nižší transfuzní dependence (erytrocyty, trombocyty) a méně febrilních dní v případě přítomnosti větší populace MAIT buněk před zahájením myeloablativního režimu. Výsledky této práce přinášejí nové informace o zapojení nekonvenčních lymfocytů v obraně organismu a protektivní roli MAIT buněk v průběhu cytopenie autologní transplantace PBSC.

Klíčová slova: autologní transplantace PBSC, imunita, MAIT buňky, nekonvenční lymfocyty

ABSTRACT

MAIT cells, mucosal-associated T lymphocytes, are a group of immune cells that have both innate and adaptive immunity abilities. They are defined by the expression of a semi-invariant TCR chain. They exhibit anti-infective potential with cytotoxic effector functions and immunomodulatory capabilities. The primary activation pathway is through the MR1 molecule of the non-classical MHC Ib class which is exerted in defense against bacteria and mycoses. MAIT cells are able to TCR-independent activation by pro-inflammatory cytokines. They are involved in cytokine storms mediated by bacterial superantigens and in antiviral defense. They respond rapidly by producing a wide range of inflammatory mediators, including the repertoire of adaptive immunity Th1, Th2 and Th17 lymphocytes. Recent work shows resistance to some xenobiotics. This dissertation presents the results of an investigation of the phenotype of MAIT cell subpopulations measured by flow cytometry. By stimulation with ionomycin and PMA we analyzed their repertoire of cytotoxic abilities. In the main research project the hypothesis of anti-infective potential and resistance of MAIT cells to xenobiotics is applied to clinical practice in the field of haematooncology. The thesis presents evidence for a protective role of MAIT cells during the cytopenias of the early post-transplant period when febrile neutropenia occurs. Our results indicate earlier dismissal and less severe infectious complications (maximum CRP values) in patients with higher MAIT lymphocyte levels. Patients on the BEAM regimen, which is burdened with more complications, showed lower transfusion dependency (erythrocytes, platelets) and fewer febrile days when they had a higher level of MAIT cell population before starting a myeloablative regimen. The results of this study provide new information on the involvement of unconventional lymphocytes in the body's defense and the protective role of MAIT cells during cytopenia of autologous PBSC transplantation.

Keywords: autologous PBSC transplantation, immunity, MAIT cells, unconventional lymphocytes

OBSAH

1. ÚVOD	8
1.1. CHARAKTERISTIKA MAIT BUNĚK	8
1.2. FENOTYPOVÝ PROFIL MAIT BUNĚK	8
1.3. CYTOKINOVÝ REPERTOÁR	8
1.4. AKTIVACE MAIT BUNĚK	9
1.5. HEMATOLOGICKÉ NEOPLÁZIE, AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE	9
2. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE	11
2.1. VÝZKUMNÝ PROJEKT: MAIT-ASCT:	11
2.2. VÝZKUMNÝ PROJEKT: ANALÝZA FENOTYPU MAIT:	11
3. METODY A ANALÝZA	11
3.1. VYSOKÝ POČET PŘEDTRANSPLANTAČNÍCH MAIT BUNĚK PŘEDPOVÍDÁ PŘÍZNVÝ PRŮBĚH MYELOIDNÍ APLAZIE	11
3.1.1. CHARAKTERISTIKA POPULACE	11
3.1.2. METODIKA	12
3.1.3. PRŮTOKOVÁ CYTOMETRIE	12
3.1.4. STATISTICKÁ ANALÝZA	12
3.2. ANALÝZY FENOTYPU A FUNKCE SUBPOPULACÍ SLIZNIČNĚ ASOCIOVANÝCH INVARIANTNÍCH T BUNĚK	12
3.2.1. CHARAKTERISTIKA POPULACE	12
3.2.2. METODIKA	13
3.2.3. PRŮTOKOVÁ CYTOMETRIE, IZOLACE A STIMULACE, INTRACELULÁRNÍ BARVENÍ	13
3.2.4. STATISTICKÁ ANALÝZA	14
4. VÝSLEDKY	14
4.1. VÝSLEDKY PUBLIKACE: Vysoký počet předtransplantačních MAIT buněk předpovídá příznivý průběh myeloidní aplazie	14
4.2. VÝSLEDKY PUBLIKACE: Analýza fenotypu a funkce subpopulací slizničně asociovaných invariantních T buněk	18
5. DISKUZE A LIMITACE VÝZKUMU	21

5.1. DISKUZE: Analýza fenotypu a funkce subpopulací slizničně asociovaných invariantních T buněk	21
5.2. DISKUZE: Vysoký počet předtransplantačních MAIT buněk předpovídá příznivý průběh myeloidní aplazie	24
6. ZÁVĚR	31
7. SOUHRN	33
8. SUMMARY	34
9. POUŽITÁ LITERATURA	35
10. PUBLIKACE AUTORA.....	72

1. ÚVOD

1.1. CHARAKTERISTIKA MAIT BUNĚK

MAIT buňky patří do skupiny nekonvenčních lymfocytů, které svými vlastnostmi stojí na hranici mezi vrozenou a získanou imunitou. První zmínky o nich lze nalézt v práci Porcelliho z roku 1993 (Porcelli et al., 1993). Dnes známý a používaný název MAIT buňky, se sliznicí asociované invariantní T lymfocyty, byl zaveden až v roce 2003, kdy byla publikována pilotní studie demonstrující výskyt MAIT buněk v lamina propria střevní sliznice a byla popsána jejich funkční a vývojová závislost na MR1 molekule a střevní mikrobiotě (Treiner et al., 2003). V periferní krvi tvoří MAIT buňky 1-10 % T lymfocytů (Dusseaux et al., 2011; Gherardin, Souter, et al., 2018; Martin et al., 2009). Svůj rezervoár mají MAIT buňky v oblasti jater, kde zastupují až 40 % T lymfocytů (Dusseaux et al., 2011; Jo et al., 2014; Kurioka et al., 2016; Mehta, Lett, et al., 2022; Tang et al., 2013).

1.2. FENOTYPOVÝ PROFIL MAIT BUNĚK

Buňky MAIT vykazují fenotyp efektorové paměti CD45RO⁺CD45RO⁺CD95^{hi}CD62L^{lo}CD161⁺⁺ (Dias et al., 2017). Jsou schopny exprese celé škály cytokinových receptorů (Fan et al., 2023; Ussher et al., 2014). MAIT buňky také vykazují tkáňovou specifitu a schopnost migrace do místa zánětu. Tuto vlastnost jim umožňuje exprese homing-tissue receptorů, jako jsou CCR5, CCR6, CCR9 a CXCR6. Část populace MAIT exprimuje MDR (multi-drug rezistence) transportér umožňující odolnost vůči některým xenobiotikům (Dusseaux et al., 2011). Na povrchu buněk MAIT jsou také některé NK receptory, včetně NKG2D (Dusseaux et al., 2011). Přibližně 80 % buněk MAIT je CD8 pozitivních (De Araújo et al., 2021; Gherardin, Loh, et al., 2018).

1.3. CYTOKINOVÝ REPERTOÁR

Aktivované buňky MAIT mohou produkovat širokou škálu cytokinů. Patří mezi ně TNF- α , IFN- γ , IL-2, které náleží do spektra produktů lymfocytů typu Th1. Dále

IL-4, IL-10 patřící mezi cytokiny lymfocytů typu Th2 nebo IL-17, IL-22 z cytokinového repertoáru Th17 lymfocytů. Při stimulaci také dochází k produkci různých granzymů a perforinu (Nel et al., 2021).

1.4. AKTIVACE MAIT BUNĚK

Do současné doby bylo prokázáno několik způsobů aktivace buněk MAIT.

První možnost aktivace souvisí s prezentací metabolitů syntézy vitamínu B2 (Eckle et al., 2015). Je závislá na interakci MR1-TCR. Uplatňuje se především v kontextu bakteriálních a mykotických zánětlivých procesů. V dalším způsobu aktivace se uplatňují cytokiny. Mezi aktivační cytokiny MAIT buněk patří IL-7, IL-12, IL-15, IL-18 a IFN typu I a nepřímo některé typy TLR (Loh et al., 2016; Ussher et al., 2018; Van Wilgenburg et al., 2016; Wilgenburg et al., 2018; Chen et al., 2017). Tato forma je nezávislá na MR1-TCR interakci a je zapojována v případě antivirové obrany organismu. Třetí cestou je recentně popsán program „opravy tkání“, kde se opět uplatňuje aktivace TCR, avšak odlišným způsobem než v případě interakce s MR1 (Hinks & Zhang, 2020).

1.5. HEMATOLOGICKÉ NEOPLÁZIE, AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE

Hematologické neoplázie pokrývají spektrum primárních tumorů lymfatických uzlin a nádorová onemocnění kostní dřeně. Lze je dělit na lymfomy a leukémie.

Leukémie mají pool nádorové populace v periferní krvi nebo kostní dřeně. Lymfomy postihují primárně lymfatickou tkáň a chovají se obdobně jako solidní tumory.

Existují dvě základní skupiny lymfomů Hodgkinovy a Non-Hodgkinovy lymfomy. Obě skupiny mají více subtypů a liší se etiopatogenezí, věkovou distribucí i léčebným přístupem. Jejich klasifikace se řídí histologií, mírou agresivity a rozsahem postižení. Klinicky se manifestují solidní nádorovou expanzí ve formě lymfadenopatie. V mnoha případech se objevuje i extranodální postižení. Často se u pacientů přidružuje systémová symptomatologie tzv. B příznaky,

pocení, hubnutí, teploty. Obvyklým projevem je únava a celková nevykonnost. Lymfomy jsou nádory primárně imunitního systému, není tedy vzácností výskyt široké škály paraneoplastických projevů. Diagnostika je tedy obtížná. Často je úspěšná až v pokročilých stádiích onemocnění.

U 20–30 % pacientů s non-Hodgkinovým lymfomem (NHL) a 15 % pacientů s Hodgkinovým lymfomem (HL) dochází po první linii terapie k relapsu onemocnění nebo nedosažení remise. V případě těchto pacientů se v druhé linii po indukční záchranné terapii podává konsolidace ve formě vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací periferními kmenovými buňkami (Zahid et al., 2017). Částečně se od lymfomů vymezuje hematologická malignita mnohočetný myelom. Nádorové buňky vychází z plazmatických buněk. Charakteristickým znakem je zachování si schopnosti produkce imunoglobulinů tzv. paraproteinů. Typicky se u pacientů objevují osteolytické kostní léze, hyperkalcemie, anemie a renální poškození. Tvoří přibližně 10 % hematologických neoplázií a 1 % všech malignit. Terapie mnohočetného myelomu má zcela odlišné modality. Jedná se o primárně chronické relaps-remitující onemocnění, kde byla již od počátku snaha odklonu od konvenční chemoterapie. V případě alespoň částečné terapeutické odpovědi na první linii léčby navazuje vysokodávkovaná chemoterapie s ASCT. Dle úspěšnosti terapie, délky trvání remise a stavu pacienta se může proces ASCT v případě myelomu opakovat i vícekrát. (S. Rajkumar et al., n.d.; S. V. Rajkumar, 2022; Vincent Rajkumar et al., 2014).

2. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

2.1. VÝZKUMNÝ PROJEKT: MAIT-ASCT:

Vysoký počet předtransplantačních MAIT buněk předpovídá příznivý průběh myeloidní aplazie:

Hypotéza: MAIT populace má v průběhu autologní transplantace protektivní funkci

Cílem práce bylo sledovat faktory odrážející průběh a komplikace autologní transplantace periferními kmenovými buňkami u hematologických pacientů a korelovat je s populací MAIT buněk.

2.2. VÝZKUMNÝ PROJEKT: ANALÝZA FENOTYPU MAIT:

Analýza fenotypu a funkce subpopulací slizničně asociovaných invariantních T buněk

Hypotéza: Subpopulace MAIT lymfocytů jsou rozdílné a mají různé efektorové funkce.

Cílem práce bylo analyzovat fenotyp, cytokinový profil MAIT buněk, jejich cytotoxický potenciál, sledovat rozdíly mezi populacemi CD8+ a DN (CD8-CD4-) MAIT lymfocytů a zařadit jejich roli do kontextu nekonvenčních lymfocytů (srovnání s iNKT buňkami).

3. METODY A ANALÝZA

3.1. VYSOKÝ POČET PŘEDTRANSPLANTAČNÍCH MAIT BUNĚK PŘEDPOVÍDÁ PŘÍZNIVÝ PRŮBĚH MYELOIDNÍ APLAZIE (Karlova Zubata et al., 2023)

3.1.1. CHARAKTERISTIKA POPULACE

Zkoumaná populace je složena z pacientů trpících hematologickým onemocněním, kteří byli léčeni vysokodávkovanou chemoterapií a autologními kmenovými buňkami. Studovaná populace se skládala ze 100 pacientů, 58 mužů a 42 žen, ve věku 25 až 73 let. Hematologické diagnózy zahrnují relabující/refrakterní Hodgkinův lymfom (9 pacientů), relabující/refrakterní Non-Hodgkinův

lymfom (22 pacientů), první linie Non-Hodgkinova lymfomu (12 pacientů) a mnohočetný myelom (57 pacientů). Myeloablativní režimy byly užity dle základní diagnózy (BEAM: 37 pacientů, HD Mel: 48 pacientů, Karmustin/ etoposid/ thiotepa: 4 pacienti, BuMel: 10 pacientů, Karmustin/Thiotepa: 1 pacient)

3.1.2. METODIKA

Množství MAIT buněk (měřeno průtokovou cytometrií z periferní krve před zahájením myeloablativního režimu) bylo korelováno s klinickými a laboratorními markery.

3.1.3. PRŮTOKOVÁ CYTOMETRIE

Vzorky byly obarveny, promyty (PBS) a lyzovány NH₄Cl. K identifikaci MAIT populace byly užity komerční cytochromy (BD Pharmingen a Biolegend): CD3 PerCP-Cy5.5 (UCHT1) pozitivní, TCR γ/δ PE-Cy7 (11F2) negativní, TCR V α 7.2 APC (3C10) pozitivní a CD161 APC-Cy7 (HP-3G10) pozitivní. Průtoková cytometrie byla prováděna strojem FACSCantoII (BD Biosciences). Analýza byla provedena softwarovou aplikací FlowJo (Tree Star).

3.1.4. STATISTICKÁ ANALÝZA

Data byla analyzována pomocí neparametrického (Spearmanův Rho) a parametrického (Pearsonův Rho) korelačního koeficientu, který je však limitován statistickými předpoklady v podobě homoskedasticity a normality. V případech, kdy tyto předpoklady nebyly splněny, byl použit Spearmanův koeficient pořadové korelace s jednostrannou alternativní hypotézou. Hladina statistické významnosti byla apriori volena na hodnotě 5 %. Ve statistické analýze vztahující se k indukci výsledků na stanovené hypotézy je v případě použití statistických metod a testů explicitně uváděna konkrétní p-hodnota.

3.2. ANALÝZY FENOTYPU A FUNKCE SUBPOPULACÍ SLIZNIČNĚ ASOCIOVANÝCH INVARIANTNÍCH T BUNĚK (Brozova et al., 2016)

3.2.1. CHARAKTERISTIKA POPULACE

K analýze byly užity vzorky krve 10 zdravých dárců (šest žen a čtyři muži). Průměrný věk byl 34,3 let (25–46).

3.2.2. METODIKA

MAIT buňky byly identifikovány pomocí průtokové cytometrie značením charakteristického fenotypu: CD3⁺ $\gamma\delta$ - CD4⁻ V α 7.2⁺ CD161⁺⁺. U pozitivní populace byly průtokovou cytometrií detekovány povrchové molekuly. Následně byly buňky izolovány a stimulovány. K další analýze bylo užito intracelulární barvení. Hodnocena byla exprese CD znaků a subpopulace MAIT.

3.2.3. PRŮTOKOVÁ CYTOMETRIE, IZOLACE A STIMULACE, INTRACELULÁRNÍ BARVENÍ

Periferní krev byla analyzována průtokovou cytometrií. K analýze fenotypu bylo užito barvení komerčními cytochromy (BD Pharmingen, Biolegend, R&D Systems): anti-CD3 (UCHT1), anti-CD8 (HIT8a), anti-TCR- γ / 5-1 (11F2), anti-CD16 (3G8), anti-CD25 (M-A251), anti-CD27 (M-T271), anti-CD28 (CD28.8), anti-CD45RO (UCHL1), anti-CD56 (MY31), anti-CD62L (DREG-56), anti-CD95 (DX2), anti-CD158b (CH-L), anti-CD184 (12G5), anti-CD195 (3A9), anti-CD244 (2-69) a anti-CD107a (H4A3); CD8 (RPA-T8), anti-V α 7,2⁺ (3C10) anti-CD26 (BA5b), anti-CD94 (DX22), anti-CD122 (TU27), anti-CD127 (A019D5), anti-CD150 (A12 (7D4), anti-CD158a (HP-MA4), anti-CD161 (HP-3G10), anti-TCR V α 7.2 (3C10), anti-CD186 (K041E5), anti-CD192 (K036C2), anti-CD196 (G034E3), anti-NKp80 (5D12), anti-CD314 (1D11); anti-NKG2A (131411). Buňky byly měřeny pomocí stroje FACSCanto II (BD Bioscience) a vyhodnocovány softwarovou aplikací FlowJo (Tree Star).

PBMC byly izolovány z plně heparinizované krve centrifugací v gradientu Histopaque®⁻¹⁰⁷⁷ (Sigma-Aldrich). Izolované PBMC byly resuspendovány přes noc v médiu RPMI-1640 (Sigma-Aldrich) s 10 % FBS při 37 °C. Následující den byly buňky stimulovány PMA (forbol myristát acetát) a ionomycinem v přítomnosti brefeldinu A (BD Pharmingen: Leukocyte Activation Cocktail, s BD GolgiPlug) v médiu RPMI-1640 s 10 % FBS po dobu 5 hodin při 37 °C.

Stimulované PBMC byly barveny povrchovými protilátkami (anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD161, anti-TCRV α 7.2, anti-TCR- γ) a ponechány po dobu 15 minut ve tmě při pokojové teplotě, poté byly promyty a fixovány BD Phosflow

Lyse/Fix Buffer 5X (BD Bioscience). Následně byly buňky permeabilizovány BD Phosflow Perm Buffer II (BD Bioscience). Vzorky byly poté obarveny anti-granzym B (CLB-GB-11), anti-TNF- α (MAb11), anti-IFN- γ (4S.B3) (Exbio), anti-IL-17 (SCPL1362) anti-IL-4 (8D4-8) a IgG1 (MOPC-21) (BD Pharmingen) a anti-IL-10 (JES319F1) (Biolegend), následně promyty a analyzovány průtokovou cytometrií.

3.2.4. STATISTICKÁ ANALÝZA

Data byla analyzována pomocí Mann–Whitneyho U -testu, z důvodu nutnosti splnění statistických předpokladů

4. VÝSLEDKY

4.1.VÝSLEDKY PUBLIKACE: Vysoký počet předtransplantačních MAIT buněk předpovídá příznivý průběh myeloidní aplazie

Klinické markery odrážející tíži infekčních komplikací:

V klinických markerech odrážejících tíži infekčních komplikací v průběhu ASCT nebyla prokázána statisticky významná negativní korelace (počet febrilních dní: Spearman's $Rho=-0.123$, $P=0.111$, počet dní intravenózních antibiotik: Spearman's $Rho=-0.142$, $P=0.080$, tíže mukositivity NCI-CTCAE Grading Scale: Spearman's $Rho=-0.056$, $P=0.288$, nutnost užití parenterální výživy: Student's t -test $P=0.313$, nutnost užití intravenózních opioidů: Student's t -test $P=0.966$)

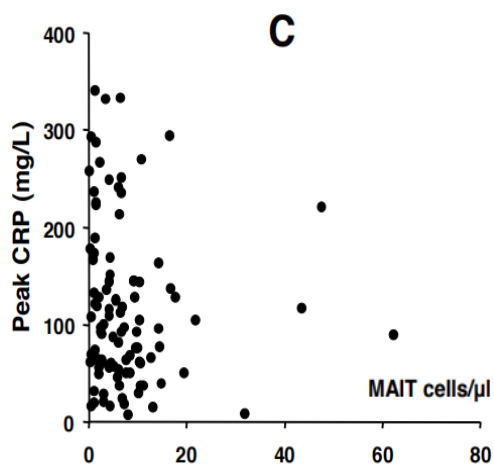
Markery odrážející tíži dřeňové aplazie:

K popisu průběhu dřeňové aplazie jsou užívány hodnoty krevních elementů a faktory je ovlivňující (GCSF - granulocyte colony stimulating factor, transfuzní terapie). Byla testována korelace MAIT buněk s délkou a závažností dřeňové aplazie. Byla zamítnuta hypotéza korelace MAIT buněk a dnem přihojení trombocytů/neutrofilních granulocytů, počtem podaných GCSF a počtem podaných transfuzí trombocytů (engraftment trombocytů: Spearmanovo

Rho=0,131, P=0,096, engraftment neutrofilů: Spearman's Rho=0,105, P=0,149, počet injekcí G-CSF: Spearmanovo Rho=-0,089, P=0,190, počet podaných transfuzí trombocytů: Spearman's Rho = -0,093, P = 0,178). Byla však prokázána statisticky významná negativní korelace mezi populací MAIT a počtem podaných transfuzních jednotek erytrocytů (Spearmanovo Rho=-0,180, P = 0,036). Byla tedy potvrzena hypotéza, že vyšší hodnota populace MAIT před zahájením ASCT predikuje nižší potřebu podání erytrocytární transfuzní terapie.

Laboratorní marker odrážející tíži infekčních komplikací:

Každý bod grafu odpovídá jednotlivému pacientovi a ukazuje korelaci mezi množstvím buněk MAIT/ μ l naměřeným den před zahájením myeloablativní chemoterapie (osa x) a sledovaným parametrem (osa y: obr. C/O):



Nejvýznamnějším markerem přítomnosti zánětu v organismu je sérový C-reaktivní protein. Hodnota CRP koreluje se závažností probíhající infekce (Lelubre et al., 2013; Sproston & Ashworth, 2018; Ziv-Baran et al., 2018). Byla prokázána statisticky významná negativní korelace mezi velikostí populace MAIT a maximální hodnotou CRP (Fig. C, Spearman's

Rho=-0,176, P=0,040). Byla potvrzena hypotéza méně závažných infekčních komplikací v případě vyšší populace MAIT před zahájením myeloablativní chemoterapie (korelováno s maximální hodnotou CRP).

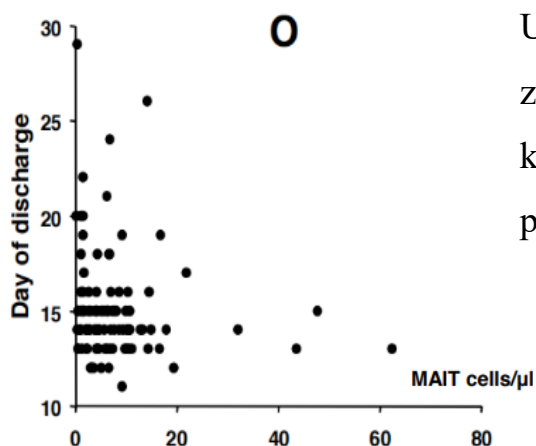
Parametry odrážející toxicitu autologní transplantace:

Parametry, které hodnotí toxicitu transplantace jsou Karnofského skóre a den dimise pacienta.

V klinické praxi je celé škála skórovacích systému k hodnocení performance statu pacienta, v tomto výzkumu bylo zvoleno Karnofského skóre (Schag et al., 1984): Tento skórovací systém byl užit při příjmu pacienta a při jeho dimisi, rozdíl

mezi hodnotami byl zvolen jako parametr k posouzení vlivu transplantace na celkový stav pacienta. Nevýhodou skórovacích systému posuzující celkový stav pacienta je zatížení subjektivitou hodnotitele. Proto hodnotící lékař neznal hladinu MAIT lymfocytů před zahájením ASCT. V případě otázky vlivu MAIT buněk na pokles Karnofského skóre mezi příjmem a dimisí pacienta nebyla prokázána statisticky významná závislost (drop Karnofsky: Spearmanovo $Rho = -0,116$, $P = 0,125$).

V případě testování jedno z klíčových parametrů průběhu transplantace (den dimise) byla zjištěna statisticky významná negativní korelace mezi počtem buněk MAIT před transplantací a dnem propuštění pacienta z hospitalizace (Fig. O, Spearmanovo $Rho = -0,175$, $P = 0,041$).



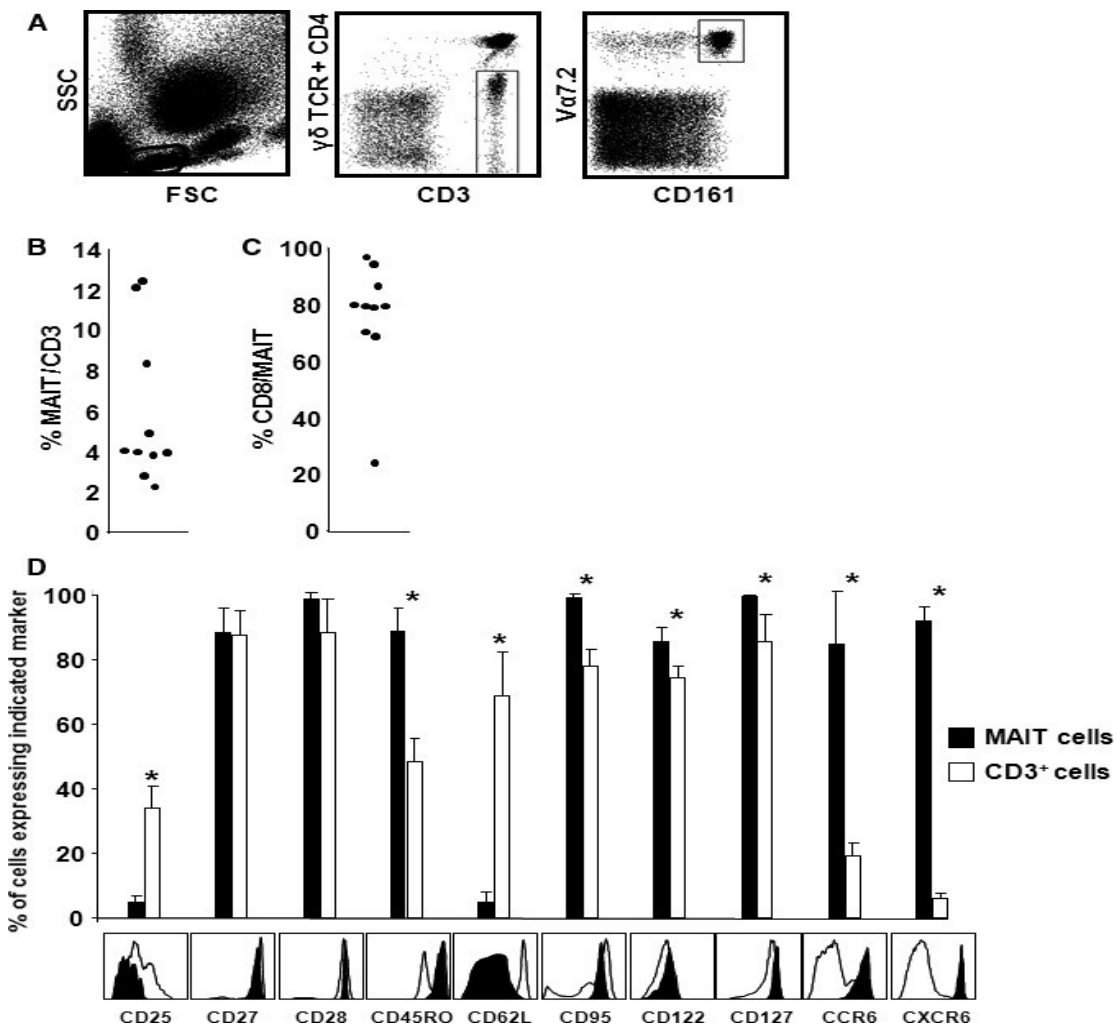
U pacientů s vyšším počtem MAIT buněk před zahájením transplantace byla doba hospitalizace kratší. Výsledek odráží méně komplikovaný průběh autologní transplantace PBSC.

Homogenizace populace:

Vzhledem k heterogenitě populace, která je dána více faktory (základní diagnózou, počtem a typem předchozích linií léčby, transplantačním protokolem), bylo provedeno statistické testování pro pacienty s režimem BEAM. Protokol BEAM je zatížen více komplikacemi. Jedná se o režim, který obdrží pacienti s diagnózou Hodgkinovy/ non-Hodgkinovy lymfomy, u kterých se v terapiích užívají konvenční cytostatika. Testováním pacientů v režimu BEAM byla prokázána statisticky významná negativní korelace mezi MAIT buňkami před podáním chemoterapie a markerem závažnosti klinického průběhu, počtem

febrilních dní (Spearmanovo $Rho = -0,295$, $P = 0,036$). Byla potvrzena hypotéza negativní korelace velikosti populace MAIT a tíže dřeňové aplázie. Byla prokázána negativní korelace počtu MAIT buněk a počtem podaným transfuzních jednotek erytrocytů i trombocytů (TRF. erytrocytů: Spearmanovo $Rho = -0,354$, $P = 0,015$, TRF trombocytů: Spearmanovo $Rho = -0,294$, $P = 0,036$). Hypotéza zkrácení doby engraftmentu trombocytů a neutrofilů při vyšším počtu buněk MAIT byla zamítnuta (trombocyty: Spearmanovo $Rho = 0,185$, $P = 0,134$, neutrofilů: Spearmanovo $Rho = -0,053$, $P = 0,376$). Testováním počtu MAIT buněk a maximální hodnoty CRP, byla zjištěna negativní korelace (Spearmanovo $Rho = -0,212$) na hladině významnosti $P = 0,1$. Dále byla zjištěna záporná korelace počtu MAIT buněk se dnem dimise pacientů na hladině významnosti $P = 0,063$ (Spearmanovo $Rho = -0,253$). Při testování na subpopulaci MAIT BEAM nevyšla dostatečně statisticky významná negativní korelace mezi hodnotou CRP, dnem dimise pacientů a počtem MAIT buněk, zřejmě z důvodu relativně malé velikosti vzorku v subpopulaci a z ní vyplývajících vlastností, které souvisejí s klesající silou statistického testu o nulové hodnotě korelačního koeficientu (Spearman's Rho). Byla zamítnuta hypotéza vlivu počtu MAIT buněk na zlepšení celkového fyzického stavu pacientů v průběhu ASCT (Spearmanovo $Rho = -0,157$, $P = 0,174$) stejně jako vliv MAIT buněk na závažnost průběhu mukositivity (Spearmanovo $Rho = -0,012$, $P = 0,472$).

4.2. VÝSLEDKY PUBLIKACE: Analýza fenotypu a funkce subpopulací slizničně asociovaných invariantních T buněk (Brozova, Karlova et al., 2016)

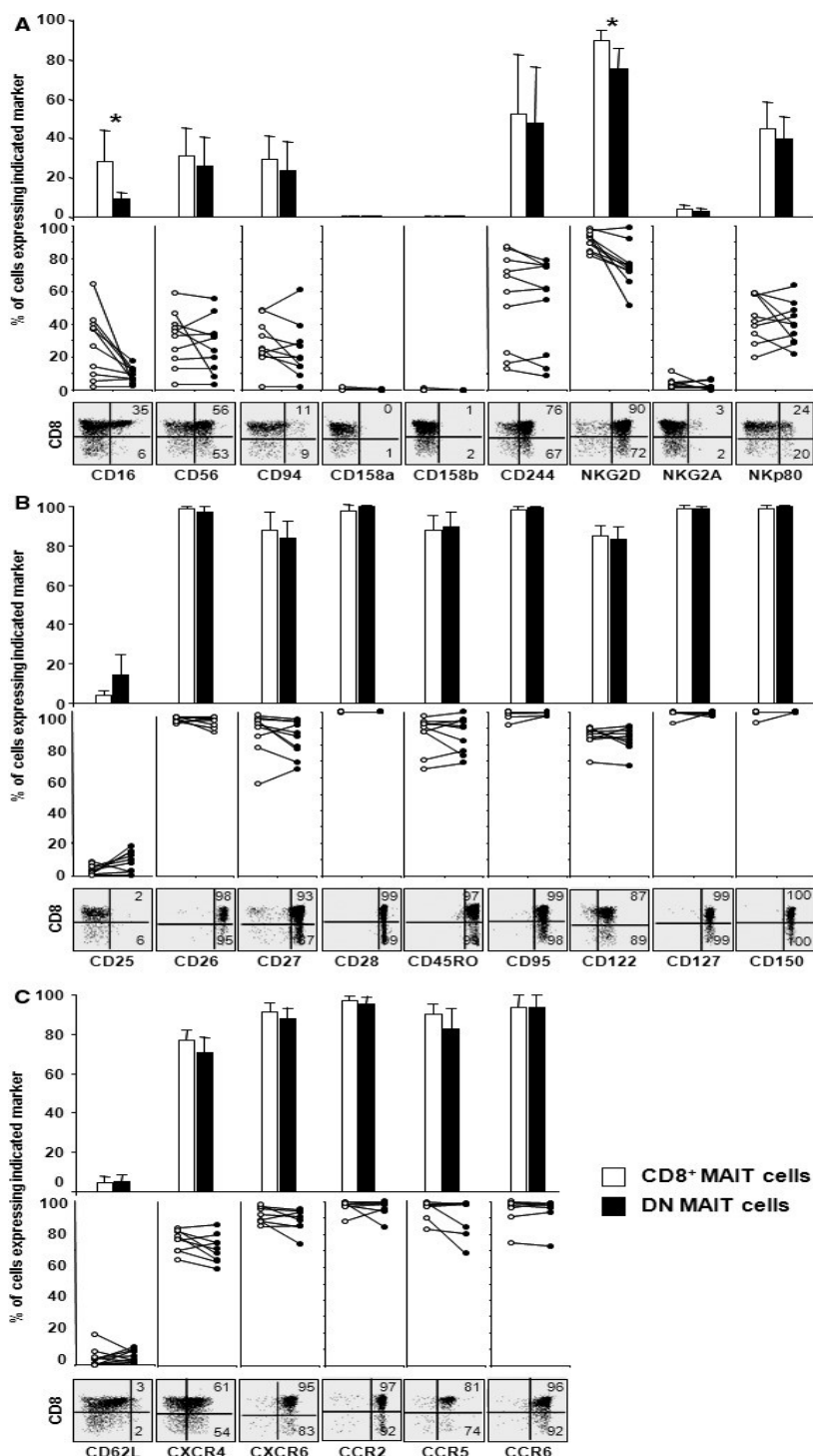


Komentář k výsledkům: obr. 1: Průměrné procento buněk MAIT z CD3⁺ lymfocytů bylo 5,85 % (obr. B) (rozmezí 2,24–12,46 %). Srovnání exprese povrchových markerů mezi MAIT buňkami a konvenčními CD3⁺ T lymfocyty (obr. D). Analyzovali jsme fenotyp MAIT buněk:

D25⁻ CD27⁺ CD28⁺ CD45RO⁺ CD62L⁻ CD95⁺ CD122⁺ CD127⁺ CCR6⁺ CXCR6⁺, Tento fenotyp odpovídá aktivovanému, paměťovému a tkáňově naváděnému imunitnímu profilu.

Komentář k výsledkům: obr.2

(Brozova, Karlova et al., 2016)



Exprese CD16 byla vyšší u CD8⁺ než u DN MAIT buněk (28 % pozitivních CD8⁺ oproti 9 % DN MAIT buněk; $P < 0,01$) a NKG2D (90,4 %

pozitivních CD8⁺ oproti 76 % DN MAIT

buněk; $P = 0,01$). CD56, CD94, CD244, NKG2A a NKp80 byly exprimovány stejným způsobem u obou populací MAIT. Nebyla prokázána exprese

CD158a ani CD158b (obr. A). Nebyl prokázán rozdíl

v expresi testovaných T buněčných markerů

(CD25, CD26, CD27, CD28, CD45RO, CD95, CD122, CD127, CD150) (obr. B). Mezi oběma

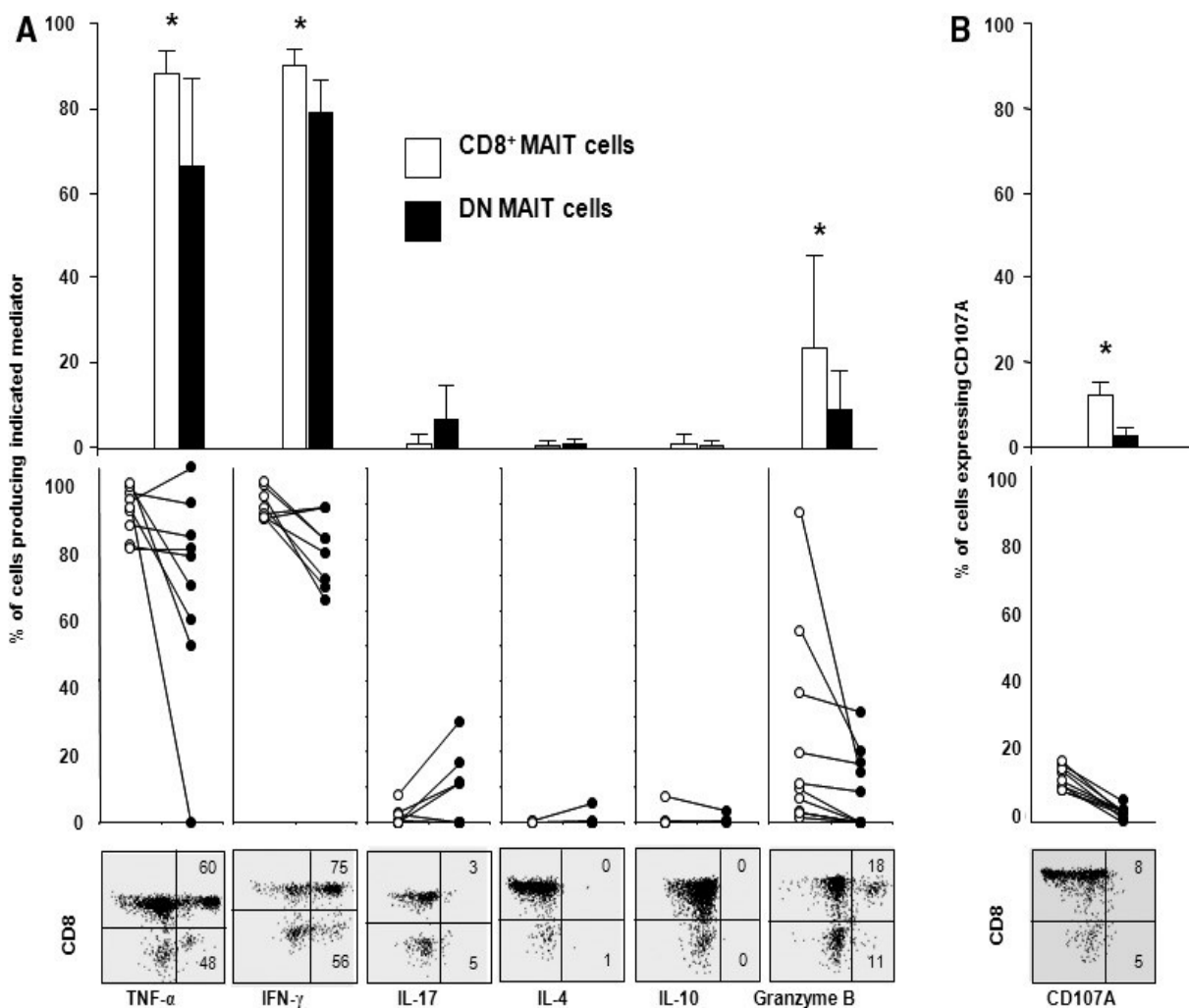
subpopulacemi nebyl

pozorován rozdíl v expresi tissue-homing fenotypu

(CD62L⁻ CXCR4⁺ CXCR6⁺ CCR2⁺ CCR5⁺ CCR6⁺) (obr. C).

Obr.3

(Brozova, Karlova et al., 2016)



Komentář k výsledkům: obr.3: stav po stimulaci PMA a ionomycinem:

Nebyla prokázána produkce IL-4 nebo IL-10. Byla detekována silná produkce prozánětlivých látek a cytotoxické cytokiny. Až 82,4 % buněk MAIT produkovalo TNF- α a 85,9 % produkovalo IFN- γ . Prozánětlivé a cytotoxické cytokiny byly secernovány více CD8⁺ než DN MAIT buňkami: TNF- α : 87,8 % oproti 66,3 %; $P = 0,048$ a IFN- γ 89,9% oproti 78,9 %; $P = 0,03$; granzym B: 23,2 % oproti 9,0 %; $P < 0,001$) (obr.A).

5. DISKUZE A LIMITACE VÝZKUMU

5.1. DISKUZE: Analýza fenotypu a funkce subpopulací slizničně asociovaných invariantních T buněk (Brozova, Karlova et al., 2016)

Původní práce Dusseauxe z roku 2011 zmiňuje, že MAIT a iNKT buňky, jako dvě skupiny imunocytů patřící k nekonvenčním lymfocytům, sdílejí mnoho podobností. Dusseaux připomíná především podobnost v efektorových funkcích obou typů buněk. Vysoký počet MAIT buněk v lidských játrech a periferní krvi je analogem vysokého počtu iNKT buněk v játrech a periferní krvi u myši. Buňky iNKT jsou v lidských játrech a krvi v nízkém počtu ve srovnání s MAIT lymfocyty. Proto Dusseaux vyslovil tezi o funkčním překrytí obou populací (Dusseaux et al., 2011). Navíc se kvůli podobnostem jejich fenotypů často předpokládalo, že nálezy z oblasti buněk iNKT platí také pro buňky MAIT. To vedlo k rutinnímu použití buněk iNKT jako referenční populace pro studium buněk MAIT (Van Kaer et al., 2018).

Obě populace jsou skutečně velmi podobné. Oba typy buněk patří mezi nekonvenční lymfocyty, které jsou schopné reakcí podobných adaptivní imunitě, resp. konvenčním T lymfocytům. Rychlost jejich odpovědi však připomíná imunitu vrozenou. Fungují tedy jako přemostující článek mezi oběma typy imunitních systémů. U obou typů buněk jak MAIT, tak iNKT bylo prokázáno zapojení do protiinfekční a protinádorové obrany organismu, ale i účast v imunopatogenezi autoimunitních onemocnění. Exprimují invariantní TCR řetězec s omezeným repertoárem a jsou restringované MHC neklasickou třídou. Oba typy buněk reagují na vysoce konzervované nepeptidové ligandy, v případě iNKT pomocí CD1d molekuly a v případě MAIT buněk pomocí MR1 molekuly.

Buňky iNKT tvoří dvě základní subpopulace, CD4⁺ a CD4⁻ (resp. DN, double negativní). Předpokládá se, že DN iNKT buňky jsou prozánětlivé a exprimují převážně NK markery. Populace CD4⁺ je orientována na pomoc B lymfocytům,

má pravděpodobně regulační funkci. Je zdrojem protizánětlivých a Th2 cytokinů, jako je IL-4 nebo IL-10. (Gumperz et al., 2002; Lee et al., 2002).

V případě populace MAIT buněk lze dominantní subpopulace rozdělit na základě exprese CD8, CD8⁺ a CD8⁻ CD4⁻ DN (dvojitě negativní). Ještě donedávna se předpokládalo, že buňky MAIT u lidí tvoří homogenní populaci se smíšenou funkcí Th1/Th17. (Hill et al., 2016; Kurioka et al., 2016).

Položili jsme si otázku, zda existuje funkční analogie mezi iNKT a MAIT buňkami. Zkoumali jsme fenotyp a cytokinový repertoár MAIT buněk po stimulaci ionomycinem a PMA.

V krvi zdravých dárců jsme identifikovali fenotypové složení subpopulací MAIT se zaměřením na buňky exprimující CD8⁺ a CD4⁻ CD8⁻ (DN) znaky. Převahu tvořily buňky s povrchovou expresí CD8. Naměřená data nejsou v rozporu s jinými publikovanými pracemi (Dusseaux et al., 2011; Martin et al., 2009; Reantragoon et al., n.d.). Buňky CD4⁺ tvoří pouze 0-5 % z MAIT lymfocytů, proto je tato minoritní subpopulace v mnoha analýzách explicitně vynechávána. Stejný přístup jsme zvolili i v našem projektu a zaměřili jsme se na analýzu dvou hlavních populací (CD8⁺ a DN).

Náš výzkum prokazuje podobnost obou subpopulací buněk MAIT, ne však úplnou homogenitu, která je publikována v původní práci Dusseauxe. Verifikovali jsme fenotypový profil MAIT buněk vykazující jak paměťové, efektorové, tak i prozánětlivé schopnosti a tkáňový homing.

I přes práce popisující schopnost MAIT buněk secernovat IL10, jsme po stimulaci ionomycinem a PMA produkci IL 10 nepozorovali (Ioannidis et al., 2020). Lepore v roce 2014 popsal uvolnění cytokinu IL 4 a IL 10 v případě stimulace MAIT lymfocytů pomocí buněk infikovaných E.Coli (Lepore et al., 2014). V tomto ohledu naše zjištění odpovídá dříve publikované práci Dusseauxe (Dusseaux et al., 2011). Může se jednat o jev spojený se specifickým typem stimulace, což ukazuje na imunitní plasticitu MAIT buněk. Dále jsme prokázali významnou produkci prozánětlivých látek jako TNF- α , IFN- γ , granzymu B v obou

subpopulacích MAIT. Prozánětlivé a cytotoxické cytokiny byly statisticky významně více produkovány CD8 pozitivními MAIT buňkami. Stejně tak marker degranulace CD107A, který odráží cytotoxický potenciál imunocytů.

Pozorovali jsme vyšší podíl CD8⁺ než DN MAIT buněk, který exprimoval CD16 a NKG2D. NKG2D aktivuje cytotoxické funkce NK buněk. CD16 molekula má schopnost vázat Fc fragment IgG protilátek. Vzniklá vazba indukuje kaskádu signálů vedoucí k cytotoxické aktivitě ve smyslu ADCC (na protilátkách závislá buněčná cytotoxicita). Tato schopnost MAIT buněk je v současné době diskutována v mnoha klinických studiích ve smyslu antimikrobiální i protinádorové imunity (Haeryfar et al., 2018; Vié Nelly Robillard et al., 2008). Pokud jsou buňky MAIT schopny aktivně užívat svůj receptor CD16 v imunitních drahách in vivo, jednalo by se o další možný způsob aktivace MAIT.

Kombinace prokázaných fenotypových vlastností ukazuje významný efektorový cytotoxický potenciál MAIT buněk, především CD8 pozitivních. Prokázali jsme tedy rozdílnost subpopulací MAIT buněk a vyvrátili tezi o jejich homogenosti zmiňovanou Dusseauxem (Dusseaux et al., 2011). Funkční podobnosti se zde však vyskytují, a to i s NKT buňkami. Zásadní rozdíl pozorujeme v menší funkční polaritě. MAIT buňky vykazují ve svých dvou hlavních subpopulacích (CD8⁺ a DN) spíše prozánětlivý cytotoxický repertoár cytokinů. NKT buňky mají ve svých subpopulacích spíše regulační versus cytotoxické efektorové funkce. Je však možné, že polarizace cytokinového repertoáru nekonvenčních lymfocytů je významně ovlivněna vnějšími faktory. Bylo prokázáno ovlivnění cytokinové produkce MAIT i NKT buněk střevní mikroflórou i nádorovým mikroprostředím (Goswami et al., 2022; Q. Lin et al., 2020). Mapování cytokinového repertoáru a imunitní plasticity nekonvenčních lymfocytů je předmětem dalších výzkumů.

5.2. DISKUZE: Vysoký počet předtransplantačních MAIT buněk předpovídá příznivý průběh myeloidní aplazie (Karlova Zubata et al., 2023)

Téma výzkumného projektu protektivní role MAIT buněk v ASCT vychází z předchozích poznatků schopnosti MAIT buněk odolávat některým cytostatikům a současně z jejich prokázaného antiinfekčního potenciálu (Chaudhary et al., 1992; Dusseaux et al., 2011; Meermeier et al., 2018; Patterson et al., 2022; Turtle et al., 2009).

Medián hodnot v analyzovaném datovém souboru MAIT buněk periferní krve pacientů je 0,89 % z T lymfocytů (0,03 – 11,3 %). Hodnoty jsou nižší než u populace zdravých dárců. Výsledky jsou v souladu s publikovanými výzkumy pacientů s hematologickým onemocněním (Comont et al., 2022; Gherardin, Loh, et al., 2018; Shao et al., 2021). Tato skutečnost může být dána ovlivněním imunitního systému předchozími chemoterapeutickými léčbami (Comont et al., 2022; Gherardin, Loh, et al., 2018; Shao et al., 2021), ale i možnou interakcí MAIT buněk s reziduální nádorovou populací (Comont et al., 2022; Gherardin, Loh, et al., 2018). Recentní výzkumy ukazují schopnost rezistence některých MAIT buněk vůči cytostatickým léčbám (Chaudhary et al., 1992; Dusseaux et al., 2011; Patterson et al., 2022; Turtle et al., 2009). K vytvoření hypotézy protektivní funkce MAIT buněk v průběhu ASCT nás vedla přítomnost hlubokých neutropenií, která kontrastuje s nízkou transplantační mortalitou. Je tedy možné, že MAIT lymfocyty tvoří rezervoár antimikrobiální obrany organismu u pacientů v imunitním deficitu po chemoterapeutických léčbách nebo jiných situacích imunitní paralýzy.

Neutropenii grade III – IV, způsobenou úvodní vysokodávkovanou chemoterapií, nalézáme v průběhu transplantace u všech pacientů. Takto hluboká cytopenie diskvalifikuje organismus ze základní imunitní obrany proti bakteriím a mykózám (Cumbo & Segal, 2004; Herbrecht et al., 2000). Úspěšnost ASCT je však stran léčby nejen hematologických malignit, ale i zvládnutí infekčních komplikací vysoká. Mortalita je dle evropských dat nízká. V závislosti na zdroji a

skladbě pacientů se pohybuje od 1 do 4 %, přičemž pacienti s lymfomem mají závažnější průběh ASCT (Jantunen et al., 2006; Marini et al., 2019; Mohyuddin et al., 2020; Stotler et al., 2008). Peritransplantační mortalita a morbidita je způsobena převážně infekčními komplikacemi, které jsou z velké části vyvolány narušením střevní mikrobiální bariery nasedající na neutropenii (Sampson et al., 2017; Waszczuk-Gajda et al., 2022). Vzhledem k přítomnosti MAIT buněk ve sliznici lamina propria střeva, je základní otázkou, zda se jejich antimikrobiální role dostává do popředí v době neutropenie.

V datovém souboru 100 pacientů, kteří trpěli hematoonkologickým onemocněním a byli indikováni k autologní transplantaci, jsme zkoumali populaci MAIT buněk před zahájením chemoterapie v ASCT. Získané hodnoty u jednotlivých pacientů jsme korelovali s laboratorními a klinickými parametry ukazujícími komplikovanost průběhu transplantace. Zaměřili jsme se především na infekční komplikace a míru toxicity transplantace, kterou jsme testovali pomocí skórování celkového fyzického stavu pacientů při příjmu a dimisi (Karnofského index) a celkovou dobu hospitalizace, resp. dne dimise pacienta.

V případě rozdílu Karnofského skóre při příjmu a dimisi jsme neprokázali signifikantní vliv MAIT populace na změnu fyzického stavu pacienta v průběhu ASCT. Jak již bylo zmíněno, skórovací systémy hodnotící fyzický stav pacienta jsou zatíženy určitou mírou subjektivity jak hodnoceného (pacient), tak hodnotitele (ošetřující lékař). Proto byla vstupní hodnota MAIT lymfocytů zaslepena. Za jeden z klíčových ukazatelů toxicity transplantace je považován den dimise pacientů. Potřebná délka hospitalizace poskytuje komplexní informaci o komplikovanosti průběhu ASCT. Prokázali jsme statisticky významnou negativní korelaci mezi počtem MAIT buněk a dnem dimise pacientů. Pacienti s větší populací MAIT buněk před podáním chemoterapie byli dříve propuštěni z hospitalizace.

Délku hospitalizace pacientů v průběhu autologní transplantace určují komplikace a doba přihojení štěpu kmenových buněk.

Jak již bylo zmíněno, komplikace v průběhu transplantace jsou převážně infekčního původu (Waszczuk-Gajda et al., 2022). V klinické praxi se v diagnostice infekčních komplikací užívá laboratorní marker s-CRP (sérový C reaktivní protein). Tato bílkovina je hlavním reaktantem akutní fáze zánětu. Hodnota, neboli míra zvýšení, CRP, informují o možné přítomnosti i závažnosti infekce (Lelubre et al., 2013; Sproston & Ashworth, 2018; Ziv-Baran et al., 2018). V souboru dat 100 pacientů jsme v průběhu transplantace monitorovali trend zánětlivých markerů. Prokázali jsme statisticky významnou zápornou korelaci MAIT buněk před zahájením ASCT a maximálními hodnotami CRP. Předložené výsledky mohou ukazovat na roli MAIT buněk v průběhu infekčních komplikací ASCT, kdy pacienti s vyšší populací MAIT buněk mají méně závažné průběhy infekcí. Laboratorní markery zánětu vč. s-CRP však nepatří mezi specifické ukazatele pouze infekčních nemocí. K jejich elevaci může dojít i při reakcích hypersenzitivity např. na cytostatika nebo konzervační složky štěpu PBSC (R. Y. Lin et al., 2001). Stejně tak se clearance proteinových složek plazmy mění u pacientů s chronickým renálním postižením. U hematoonkologických pacientů jsou renální funkce dlouhodobě atakovány jednak základním onemocněním (mnohočetný myelom) a jednak nefrotoxickými léčebnými režimy (Madas & Harrington, 1978). I myeloablativní režimy transplantací vykazují významnou nefrotoxicitu (Lameire, 2013; Leung et al., 2005). Míra zvýšení CRP může být tedy ovlivněna i sníženou renální funkční rezervou hematoonkologických pacientů. (Panichi et al., 2001; Wu et al., 2020).

Závažnost toxicity ASCT je v mnoha studiích hodnocena hloubkou a délkou probíhající cytopenie. Zkoumali jsme vliv MAIT buněk na průběh transplantační cytopenie. Neprokládali jsme vliv MAIT lymfocytů na délku neutropenie ani na dobu engraftmentu trombocytů. Pozorovali jsme však statisticky významnou negativní korelaci mezi MAIT buňkami a potřebou transfuzní terapie erytrocytů a v případě režimu BEAM i trombocytů. Pacienti s vyšším počtem MAIT buněk měli tedy nižší potřebu transfuzní terapie, což odráží možný vliv MAIT lymfocytů

na hloubku cytopenie v transplantačním období. Anemie i trombocytopenie je v případě ASCT významně způsobena podanou chemoterapií. V minulosti však byly předloženy důkazy o vlivu infekce a systémového zánětu na erytropoezu a trombopoezu. Anemie se objevuje na pozadí akutního i chronického zánětu (Fraenkel, 2017). Stejně tak i trombocytopenie byla opakovaně prokázána v obraze kriticky nemocných a u pacientů trpících závažnými infekcemi nebo sepsí (Thomas et al., n.d.). Přesný mechanismus obou dějů není znám a je v rozporu s uznávaným konceptem stimulačního vlivu akutní infekce a hypoxického stresu na erytropoezu a trombopoezu (Bennett et al., 2020; Fraenkel, 2017; Thomas et al., n.d.). Některé práce zmiňují možný podíl útlumu kostní dřeně dysbalancí vystupňovaného zánětlivého procesu s nadprodukcí proinflamatorních cytokinů v kombinaci se zánětem indukovanou hemofagocytózou (Fraenkel, 2017; Thomas et al., n.d.). Trombocytopenie a anemie jsou uznávány jako nezávislý rizikový faktor mortality u pacientů na JIP a kriticky nemocných (Fraenkel, 2017; Vanderschueren et al., 2000). Je tedy možné, že MAIT buňky mají v kontextu hloubky dřevného útlumu protektivní modulační vliv díky kombinací svého repertoáru inflamatorních i zánět-supresivních cytokinů a mají současně protektivní vliv na hloubku imunitní zánětlivé odpovědi.

Kromě laboratorních parametrů jsme hodnotili i klinický průběh ASCT. Z faktorů, které nepřímou ukazují na závažnost průběhu komplikací, jsme testovali následující: počet febrilních dní, počet dní s nutností podání intravenózních antibiotik a závažnost mukositivity. Slizniční zánět lze klinicky hodnotit dle NCI-CTCAE Grading Scale, který odráží i nutnost podání parenterální výživy a asociovanou bolest. V případě testování klinických faktorů na celém souboru dat 100 pacientů jsme statisticky významný vliv MAIT lymfocytů neprokázali. S ohledem na heterogenitu populace způsobenou spektrem základní diagnózy, druhem předchozích linií léčby a transplantačním režimem jsme provedli selektivní testování homogenní skupiny pacientů dle conditioningu. Zaměřili jsme se na režim BEAM, kde jsou užívána konvenční cytostatika a ve kterém jsou pacienti

zatížení delší cytopenií s vyšší incidencí komplikací (Jantunen et al., 2006; Kaloyannidis et al., 2019; Stotler et al., 2008).

Ve skupině pacientů v režimu BEAM jsme prokázali statisticky významnou negativní korelaci mezi velikostí populace MAIT buněk a počtem febrilních dní. Kauzalitu mezi MAIT buňkami a závažností mukositivity dle gradu jsme neprokázali.

Febrilie pacientů jsou monitorovány pro časně zachycení nástupu infekce. V době ASCT se zvýšení teploty vyskytuje nejčastěji jako projev febrilní neutropenie. Doba poklesu tělesné teploty pod 38 °C je považována za klinickou známku ústupu infekčního onemocnění nebo za stav, kdy se infekce dostává pod kontrolu imunitního systému, resp. antimikrobiální léčby. Dle získaných výsledků, byla potvrzena hypotéza mírnějšího klinického průběhu infekcí u pacientů v režimu BEAM v případě přítomnosti vyšší populace MAIT buněk, hodnoceno na počtu febrilních dní. Horečka však není specifická pouze pro infekční komplikace. Je nutno diskutovat možný vliv podané léčby, kdy je v současné době dobře znám cytosarový syndrom indukující neinfekční febrilie až po dobu několika dní. Cytosar je součástí režimu BEAM a je podáván v úvodu ASCT. I přihojení kmenových buněk může být asociováno s bouřlivou reakcí až s obrazem systémové zánětlivé odpovědi. Tzv. engraftment syndrom je typicky asociován s horečkou z přihojení „engraftment fever“ (Alali et al., 2020; Pramanik et al., 2019).

Mukositida je běžně se vyskytující toxicita související s podáním chemoterapeutické léčby. Vzhledem k lokalizaci MAIT buněk preferenčně na sliznicích jsme zkoumali jejich roli ve vývoji mukositivity u pacientů v ASCT. Neprokázali jsem statisticky významný vliv MAIT buněk na stupeň závažnosti mukositivity. Grading Scale NCI-CTCAE hodnotí vizuální projev orální mukositivity, narušení per os příjmu a přidruženou bolest. Klinický obraz vznikající při mukositidě nemusí být však dán pouze příznaky vycházejícími z mukositivity samotné. Narušení per orálního příjmu u pacientů v ASCT často vzniká

z emetogenního efektu léčby nebo ze sníženého apetitu z dysgeuzie, která je asociovaná s podáním chemoterapie. (Sözeri & Kutlutürkan, 2015; Sroussi et al., 2017).

V roce 2014 bylo diskutováno zavedení nové nosologické jednotky „febrilní mukositivity“. Byla prokázána kauzalita se závažností střevní mukositivity, maximální hodnoty CRP a febrilií (Blijlevens et al., 2005; Van der Velden et al., 2014). Etiologie horečky však zůstala nevysvětlena u 30–50 % neutropenických pacientů. Neexistovaly žádné mikrobiologické kultivační důkazy, které by definovaly přítomnost infekce (Pagano et al., 2011). Je tedy diskutována hypotéza, že horečka nemusí vždy souviset s infekcí. V případě narušení slizniční bariery se na vzniku febrilie nepodílí pouze vstup patogenu skrze narušenou bariéru, ale i kombinace faktorů uvolněných DAMP a PAMP střevní mikrobioty. Narušení střevní bariéry se tedy může projevit systémovou imunitní reakcí bez ohledu na přítomnosti patogenu samotného. Podkladem může být rozvoj tzv. imunogenní buněčné smrti, která vzniká v reakci na uvolnění DAMP chemoterapií poškozených buněk. S progresí zánětlivé odpovědi dochází ke zhoršení stavu slizniční bariéry a prohlubuje se riziko prostupu patogenů, rozvoji bakterémie a infekce. Rizikovost neutropenických pacientů v průběhu transplantace je vysoká, a proto je v klinické praxi při vzniku první febrilie nebo vzestupu CRP zahajována empirická antibiotická terapie. Tento postup je opakovaně diskutován pro riziko rozvoje bakteriální rezistence. Prevencí těchto stavů se zdá být modulace počáteční zánětlivé odpovědi při vznikajícím „sterilním“ zánětu na sliznicích, který je indukovan chemoterapií. Buňky MAIT jsou v tomto ohledu zajímavým a perspektivním cílem. Se svou rozpoznávací schopností, spektrem efektorových funkcí, které kombinují vrozenou a adaptivní imunitu, cytotoxické i imunomodulační vlastnosti, by mohly být řešením v případě snahy nalézt terapeutické možnosti ovlivnění infekčních komplikací v průběhu neutropenie (Van der Velden et al., 2014). V současné době existují procesy, které umožňují in vitro modifikovat efektorové funkce imunitních buněk a následně je transferovat

zpět do organismu. Tento terapeutický přístup se označuje jako buněčná terapie chimérickým antigenním receptorem a je již zavedena v terapii nádorů s receptorovou modifikací konvenčních T lymfocytů (CAR-T). Přednosti využití MAIT buněk jsou v tomto ohledu významné. MAIT lymfocyty nejsou selektovány klasickými MHC/peptidovými komplexy a exprimují semiinvariantní T buněčný receptor, tudíž nezprostředkovávají alogenní reaktivitu. Mohou být tedy novým zdrojem univerzálních efektorových buněk pro alogenní terapii CAR-T buňkami bez nutnosti inaktivace jejich endogenního TCR receptoru (Bohineust et al., 2021). Od roku 2020 došlo k významným objevům v oblasti protinádorové terapie se zkoumáním efektu CAR-MAIT. Byly také předloženy důkazy o schopnosti MAIT buněk překonávat bakteriální rezistence vůči antibiotikům (Boulouis et al., 2020). Recentně se vědci zabývali možností využít MAIT buňky jako vakcinační cíl. V roce 2021 Nicolas Provine a kol. předložili důkazy o roli MAIT buněk při vakcinaci adenovirovým vektorem. Aktivace buněk MAIT pozitivně korelovala s reakcemi T buněk vyvolanými vakcínou a MAIT buňky se staly terčem výzkumu jako kandidát k posílení vakcinační imunity (Provine et al., 2021). Toto téma bylo více zkoumáno v době pandemie SARS-CoV-2, kdy publikace Boulouisové přinesla informace o vlivu MAIT buněk na velikost imunitní odpovědi na vakcínu proti Covid19 (Boulouis et al., 2022). V dalším našem výzkumném projektu zabývajícím se vakcinační buněčnou i humorální imunitou proti SARS-CoV-2 u hematologických pacientů, kteří absolvovali B depleční terapii, jsme významnou roli MAIT buněk nepotvrdili (Bacova et al., 2022). Může se jednat o důkaz potřeby funkční B lymfocytární linie k expanzi a modulaci MAIT lymfocytů. Zvažovat lze i vliv hematologické léčby, nádorové populace nebo změněné střevní mikrobioty při aniinfekčních profylaxích.

Z předchozích sdělení je zřejmé, že se MAIT buňky zapojují do komplexních imunitních odpovědí a je žádoucí zkoumat je v širším kontextu imunitního systému. Cílem výzkumných snažení je možnost využít komplexní imunitní

repertoár MAIT buněk, jejich antiinfekční potenciál, imunitní modulační schopnosti i protinádorový efekt (Bohineust et al., 2021; Kurioka et al., 2016).

6. ZÁVĚR

Tato práce se zabývá fyziologií a patologií imunitní populace nekonvenčních lymfocytů MAIT buněk, která stojí svými schopnostmi na pomezí vrozené a získané imunity. Cílem práce bylo podat komplexní souhrn dosavadních poznatků a prezentace námi provedených výzkumných projektů zabývajících se rolí MAIT buněk v organismu.

Řešili jsme otázku funkční a fenotypové charakterizace MAIT buněk. Dusseaux ve své původní práci popisuje, že dosud nebyly nalezeny funkční a fenotypové rozdíly mezi subpopulací DN (CD4-CD8-) a CD8 pozitivních MAIT buněk (Dusseaux et al., 2011). V našem výzkumném projektu jsme pomocí stimulace ionomycinem a PMA analyzovali efektorové funkce MAIT lymfocytů. Zjistili jsme významný cytotoxický potenciál se schopností produkce prozánětlivých cytokinů (TNF- α , IFN- γ a granzymu B). Současně jsme popsali schopnost MAIT buněk exprimovat molekuly CD16, NKG2D a CD107A, které jsou více zastoupeny u subpopulace s CD8 pozitivitou. Prokázali jsme tedy vyšší prozánětlivý a cytotoxický potenciál CD8+ MAIT buněk oproti DN (CD4-CD8-) MAIT buňkám a také rozdílnost subpopulací MAIT lymfocytů. Současně jsme porovnali odlišnosti jejich funkcí s další nekonvenční skupinou imunocytů iNKT buňkami.

V dalším výzkumném projektu jsme studovali populaci MAIT lymfocytů a její postavení v imunitním systému u hematoonkologických pacientů v průběhu autologní transplantace periferními kmenovými buňkami. Hypotéza protektivní role MAIT buněk vychází z publikovaných dat o rezistenci některých MAIT lymfocytů vůči xenobiotikům (Dusseaux et al., 2011; Patterson et al., 2022)

a současně z údajů o nízké mortalitě, která je v průběhu autologní transplantace zaznamenána i přes výskyt hlubokých neutropenií po myeloablativním režimu.

Imunitní složky, které si zachovávají antiinfekční potenciál v tomto období přechodné imunitní paralýzy, je třeba ozřejmit dalšími studii. My jsme však popsali dosud nepublikované role MAIT buněk v tomto rizikovém období cytopenie ASCT.

Potvrdili jsme hypotézu, že MAIT buňky mají protektivní roli v době postchemoterapeutického útlumu kostní dřeně v průběhu autologní transplantace periferními kmenovými buňkami. Dle zkoumaných parametrů jsme prokázali méně komplikovaný průběh transplantace pacientů s vyšší hodnotou MAIT buněk před zahájením vysokodávkované chemoterapie. Pacienti s vyšším zastoupením MAIT buněk měli nižší hodnoty zánětlivých parametrů a byli dříve dimitováni z hospitalizace. Ačkoli jsou MAIT buňky asociované se sliznicí, neprokázali jsme jejich vliv na závažnost probíhající mukozitidy.

Ve skupině pacientů, kteří absolvovali chemoterapeutický režim BEAM, jenž je spojen se závažnějším průběhem autologní transplantace, jsme prokázali, že vyšší počet MAIT buněk redukuje u pacientů počet febrilních dní. Dále jsme u pacientů s režimem BEAM zjistili významně nižší transfuzní dependenci erytrocytů i trombocytů, ale nebylo prokázáno zkrácení doby příhojení myeloidní řady. Zjištění podává informaci o vlivu MAIT buněk na hloubku cytopenie, která je často asociovaná s infekčními komplikacemi a obrazem zánětlivého prostředí organismu.

Tato práce přináší nové poznatky o populaci nekonvenčních MAIT lymfocytů a jejich zapojení v imunitním systému. MAIT lymfocyty jsou v současné době považovány za jeden z předních cílů nových léčebných přístupů využívající imunoterapii. Proto má výzkum fyziologických i patofyziologických vlastností MAIT buněk významné postavení. Jejich další studium by mohlo přinést poznatky potřebné k nalezení nových terapeutických možností v oblasti onkologie i infekční medicíny.

7. SOUHRN

MAIT buňky jsou skupina nekonvenčních lymfocytů, která tvoří slizniční bariéru v mnoha orgánových systémech. Svými funkcemi stojí na pomezí vrozené a adaptivní imunity. Mají významnou evoluční konzervovanost a omezenou TCR repertoárovou variabilitu. Jsou aktivovány invariantním TCR receptorem, kterému jsou MHC komplexem Ib (MR1 molekulou) prezentovány metabolity vitamínu B2. MAIT buňky se uplatňují i po aktivaci cytokiny nebo bakteriálními superantigeny. Vykazují paměťové, prozánětlivé, imunomodulační schopnosti a tkáňový homing. Jejich role byla prokázána v obraně proti patogenům, bakteriím, virům i mykózám. Zapojují se do imunopatologických reakcí u autoimunitních onemocnění, v cytokinových bouřích a chronickém zánětu. V posledních letech jsou intenzivně zkoumány pro možnost jejich využití jako univerzálních dárcovských buněk k obraně proti infekcím a v imunoterapii nádorů. Výzkumným cílem této práce bylo analyzovat cytokinový repertoár průtokovou cytometrií a hodnotit rozdílnost subpopulací MAIT lymfocytů. Po stimulaci ionomycinem a PMA byl prokázán vyšší cytotoxický potenciál MAIT buněk CD8 pozitivních oproti DN populaci (CD4-CD8-). Byla zjištěna exprese CD16 a NKG2D, marker degranulace CD107A a významná produkce prozánětlivých látek jako TNF- α , IFN- γ , granzymu B. Další výzkumný projekt byl zaměřen na využití cytotoxického potenciálu MAIT buněk v antiinfekční obraně organismu v době autologní transplantace periferními kmenovými buňkami. Nejvýznamnější komplikací ASCT jsou infekce, které probíhají závažnou formou jako febrilní neutropenie. MAIT lymfocyty mají schopnost rezistence vůči některým xenobiotikům. Naše práce prokázala protektivní funkci MAIT buněk v době autologní transplantace PBSC. Pacienti s vyšším počtem MAIT buněk byli dříve dimitováni a měli nižší hodnoty zánětlivých parametrů. U pacientů v režimu BEAM bylo pozorováno méně febrilních dní a nižší potřeba transfuzní terapie v průběhu ASCT v případě vyššího počtu MAIT buněk před podáním vysokodávkované chemoterapie.

8. SUMMARY

MAIT cells are a group of unconventional lymphocytes. They form a mucosal barrier in many organ systems. Their functions are at the interface of innate and adaptive immunity. They have significant evolutionary conservation and limited TCR repertoire variability. They are activated by an invariant TCR receptor to which vitamin B2 metabolites are presented by MHC complex Ib (MR1 molecule). MAIT cells are also activated by cytokines or bacterial superantigens. MAIT cells exhibit memory, pro-inflammatory, immunomodulatory and tissue homing abilities. Their role has been demonstrated in defense against pathogens, bacteria, viruses and mycoses. They are involved in immunopathological responses in autoimmune diseases, cytokine storms and chronic inflammation. They have been investigated for their potential use as universal donor cells for defense against infections and in cancer immunotherapy. The research aim of this study was to analyze the cytokine repertoire by flow cytometry and to assess the diversity of MAIT lymphocyte subpopulations. After stimulation with ionomycin and PMA, a higher cytotoxic potential of CD8-positive MAIT cells compared to the DN population (CD4-CD8-) was demonstrated. The expression of CD16 and NKG2D, the degranulation marker CD107A and a significant production of pro-inflammatory substances such as TNF- α , IFN- γ , granzyme B were detected. The main research project was focused on the use of cytotoxic potential of MAIT cells in anti-infective defence during autologous transplantation PBSC. The most important complications of ASCT is febrile neutropenia. MAIT lymphocytes have the capacity for resistance to some xenobiotics. Our study demonstrated the protective function of MAIT cells during ASCT. Patients with higher numbers of MAIT cells were early discharged from the hospital and had lower levels of inflammatory parameters. Fewer febrile days and a lower need for transfusion therapy during ASCT were observed in patients on the BEAM chemotherapeutic regimen with higher MAIT cell counts before high-dose chemotherapy.

9. POUŽITÁ LITERATURA

1. Abi-Said, D., Anaissie, E., Uzun, O., Raad, I., Pinzcowski, H., & Vartivarian, S. (1997). The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different candida species. *Clinical Infectious Diseases*, 24(6), 1122–1128.
<https://doi.org/10.1086/513663>
2. Alali, M., Elmuti, lena, & Bartlett, A. (2020). 1162. Engraftment fever (EF) in Pediatric stem cell transplantation (SCT): Risk Factors, Etiology and Outcomes. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(Suppl 1), S607.
<https://doi.org/10.1093/OFID/OFAA439.1348>
3. Alimbetov, D., Askarova, S., Umbayev, B., Davis, T., & Kipling, D. (2018). Pharmacological Targeting of Cell Cycle, Apoptotic and Cell Adhesion Signaling Pathways Implicated in Chemoresistance of Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences* 2018, Vol. 19, Page 1690, 19(6), 1690. <https://doi.org/10.3390/IJMS19061690>
4. Annibali, V., Ristori, G., Angelini, D. F., Serafini, B., Mechelli, R., Cannoni, S., Romano, S., Paolillo, A., Abderrahim, H., Diamantini, A., Borsellino, G., Aloisi, F., Battistini, L., & Salvetti, M. (2011). CD161^{high}CD8⁺T cells bear pathogenetic potential in multiple sclerosis. *Brain*, 134(2), 542–554.
<https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWQ354>
5. Atkinson, M. A., & Eisenbarth, G. S. (2001). Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *The Lancet*, 358(9277), 221–229.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05415-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05415-0)
6. Bacova, B., Kohutova, Z., Zubata, I., Gaherova, L., Kucera, P., Heizer, T., Mikesova, M., Karel, T., & Novak, J. (2022). Cellular and humoral immune response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients treated with either Ibrutinib or Rituximab. *Clinical and Experimental Medicine*, 1.
<https://doi.org/10.1007/S10238-022-00809-0>

7. Barber-Axthelm, I. M., Kent, S. J., & Juno, J. A. (2020). Understanding the Role of Mucosal-Associated Invariant T-Cells in Non-human Primate Models of HIV Infection. *Frontiers in Immunology*, 11.
<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.02038>
8. Bazarbachi, A. H., Al Hamed, R., Malard, F., Bazarbachi, A., Harousseau, J.-L., & Mohty, M. (n.d.). *Induction therapy prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma: an update.*
<https://doi.org/10.1038/s41408-022-00645-1>
9. Bendelac, A., Savage, P. B., & Teyton, L. (2007). The Biology of NKT Cells. *Https://Doi.Org/10.1146/Annurev.Immunol.25.022106.141711*, 25, 297–336.
<https://doi.org/10.1146/ANNUREV.IMMUNOL.25.022106.141711>
10. Bennett, L. F., Liao, C., Quickel, M. D., Yeoh, B. S., Vijay-Kumar, M., Hankey-Giblin, P., Sandeep Prabhu, K., & Paulson, R. F. (2020). Inflammation induces stress erythropoiesis through heme-dependent activation of SPI-C HHS Public Access. *Sci Signal*, 12(598). <https://doi.org/10.1126/scisignal.aap7336>
11. Bennett, M., Trivedi, S., Iyer, A., leukocyte..., J. H. – J. of, & Library, 2017 – Wiley Online. (2017). Human mucosal-associated invariant T (MAIT) cells possess capacity for B cell help. *J. Leukoc. Biol*, 102(5), 1261–1269.
<https://doi.org/10.1189/jlb.4A0317-116R>
12. Berglin, L., Bergquist, A., Johansson, H., Glaumann, H., Jorns, C., Lunemann, S., Wedemeyer, H., Ellis, E. C., & Björkström, N. K. (2014). In situ characterization of intrahepatic non-parenchymal cells in PSC reveals phenotypic patterns associated with disease severity. *PLoS ONE*, 9(8).
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0105375>
13. Beudeker, B. J. B., Van Oord, G. W., Arends, J. E., Schulze Zur Wiesch, | Julian, Marieke, |, Van Der Heide, S., Robert, |, De Knegt, J., Verbon, A., Boonstra, | Andre, Mark, |, Claassen, A. A., & Claassen, M. A. A. (2017). Mucosal-associated invariant T-cell frequency and function in blood and liver of

- HCV mono-and HCV/HIV co-infected patients with advanced fibrosis. *Wiley Online Library*, 38(3), 458–468. <https://doi.org/10.1111/liv.13544>
14. Billerbeck, E., Kang, Y. H., Walker, L., Lockstone, H., Grafmueller, S., Fleming, V., Flint, J., Willberg, C. B., Bengsch, B., Seigel, B., Ramamurthy, N., Zitzmann, N., Barnes, E. J., Thevanayagam, J., Bhagwanani, A., Leslie, A., Oo, Y. H., Kollnberger, S., Bowness, P., ... Klenerman, P. (2010). Analysis of CD161 expression on human CD8+ T cells defines a distinct functional subset with tissue-homing properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(7), 3006–3011. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0914839107>
15. Bird, L. (2023). Meningeal MAIT cells preserve brain homeostasis. *Nature Reviews Immunology*, 23(1), 4. <https://doi.org/10.1038/S41577-022-00824-Y>
16. Bister, J., Crona Guterstam, Y., Strunz, B., Dumitrescu, B., Haij Bhattarai, K., Özenci, V., Brännström, M., Ivarsson, M. A., Gidlöf, S., & Björkström, N. K. (2021). Human endometrial MAIT cells are transiently tissue resident and respond to *Neisseria gonorrhoeae*. *Mucosal Immunology*, 14(2), 357–365. <https://doi.org/10.1038/S41385-020-0331-5>
17. Blackwell, K., Gascón, P., Sigounas, G., Jolliffe, L., & Blackwell, K. L. (n.d.). *rHuEPO and Improved Treatment Outcomes: Potential Modes of Action; rHuEPO and Improved Treatment Outcomes: Potential Modes of Action*. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.9-90005-41>
18. Blijlevens, N., Donnelly, J., & DePauw, B. (2005). Inflammatory response to mucosal barrier injury after myeloablative therapy in allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. <https://www.nature.com/articles/1705118>
19. Bohineust, A., Turret, M., Derivry, L., & Caillat-Zucman, S. (2021). Mucosal-associated invariant T (MAIT) cells, a new source of universal immune cells for chimeric antigen receptor (CAR)-cell therapy. *Bulletin Du Cancer*, 108(10), S92–S95. <https://doi.org/10.1016/J.BULCAN.2021.07.003>

20. Böttcher, K., Rombouts, K., Saffioti, F., Roccarina, D., Rosselli, M., Hall, A., Luong, T. V., Tsochatzis, E. A., Thorburn, D., & Pinzani, M. (2018). MAIT cells are chronically activated in patients with autoimmune liver disease and promote profibrogenic hepatic stellate cell activation. *Hepatology*, *68*(1), 172–186.
<https://doi.org/10.1002/HEP.29782>
21. Boulouis, C., Kammann, T., Cuapio, A., Parrot, T., Gao, Y., Mouchtaridi, E., Wullimann, D., Lange, J., Chen, P., Akber, M., Rivera Ballesteros, O., Muvva, J. R., Sällberg Chen, M., Healy, K., Sobkowiak, M., Söderdahl, G., Blennow, O., Österborg, A., Mielke, S., ... Sandberg, J. K. (2022). MAIT cell compartment characteristics are associated with the immune response magnitude to the BNT162b2 mRNA anti-SARS-CoV-2 vaccine. *Molecular Medicine*, *28*(1).
<https://doi.org/10.1186/S10020-022-00484-7>
22. Boulouis, C., Sia, W. R., Gulam, M. Y., Teo, J. Q. M., Png, Y. T., Phan, T. K., Mak, J. Y. W., Fairlie, D. P., Poon, I. K. H., Koh, T. H., Bergman, P., Lim, C. M., Wang, L. F., Kwa, A. L. H., Sandberg, J. K., & Leeansyah, E. (2020). Human MAIT cell cytolytic effector proteins synergize to overcome carbapenem resistance in *Escherichia coli*. *PLoS Biology*, *18*(6).
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PBIO.3000644>
23. Bozorgmehr, N., Hnatiuk, M., Peters, A. C., & Elahi, S. (2023). Depletion of polyfunctional CD26^{high}CD8⁺ T cells repertoire in chronic lymphocytic leukemia. *Experimental Hematology and Oncology*, *12*(1).
<https://doi.org/10.1186/S40164-023-00375-5>
24. Braudeau, C., Amouriaux, K., Néel, A., & Herbreteau, G. (2016). Persistent deficiency of circulating mucosal-associated invariant T (MAIT) cells in ANCA-associated vasculitis. *Journal Of*.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841116300282>
25. Brozova, J., Karlova, I., & Novak, J. (2016). Analysis of the Phenotype and Function of the Subpopulations of Mucosal-Associated Invariant T Cells.

- Scandinavian Journal of Immunology*, 84(4), 245–251.
<https://doi.org/10.1111/SJI.12467>
26. Cantor, H., & Boyse, E. A. (1977). Regulation of Cellular and Humoral Immune Responses by T-cell Subclasses. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 41(1), 23–32. <https://doi.org/10.1101/SQB.1977.041.01.006>
27. Carbone, P., Kaplan, H., Musshoff, K., Smithers, D., & Tubiana, M. (1971). Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Research*.
28. Çelebi, H., Akan, H., Akçağlayan, E., Üstün, C., & Arat, M. (2000). Febrile neutropenia in allogeneic and autologous peripheral blood stem cell transplantation and conventional chemotherapy for malignancies. *Bone Marrow Transplantation*, 26(2), 211–214. <https://doi.org/10.1038/SJ.BMT.1702503>
29. Chaudhary, P. M., Mechetner, E. B., & Roninson, I. B. (1992). Expression and activity of the multidrug resistance P-glycoprotein in human peripheral blood lymphocytes [see comments]. *Blood*, 80(11), 2735–2739.
<https://doi.org/10.1182/BLOOD.V80.11.2735.2735>
30. Chen, Z., Wang, H., D'Souza, C., Sun, S., Kostenko, L., Eckle, S. B. G., Meehan, B. S., Jackson, D. C., Strugnell, R. A., Cao, H., Wang, N., Fairlie, D. P., Liu, L., Godfrey, D. I., Rossjohn, J., McCluskey, J., & Corbett, A. J. (2017). Mucosal-associated invariant T-cell activation and accumulation after in vivo infection depends on microbial riboflavin synthesis and co-stimulatory signals. *Mucosal Immunology*, 10(1), 58–68. <https://doi.org/10.1038/MI.2016.39>
31. Chiba, A., Murayama, G., & Miyake, S. (2018). Mucosal-associated invariant T cells in autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 9(JUN), 1333.
<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.01333/BIBTEX>
32. Chiba, A., Tamura, N., Yoshikiyo, K., Murayama, G., Kitagaichi, M., Yamaji, K., Takasaki, Y., & Miyake, S. (2017). Activation status of mucosal-associated invariant T cells reflects disease activity and pathology of systemic lupus

- erythematosus. *Arthritis Research and Therapy*, 19(1).
<https://doi.org/10.1186/S13075-017-1257-5>
33. Cho, Y., Kee, S., Kim, T., Jin, H., & Kim, M. (2014). Mucosal-Associated Invariant T Cell Deficiency in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal Of*.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302701>
34. Chua, W. J., Truscott, S. M., Eickhoff, C. S., Blazevic, A., Hoft, D. F., & Hansen, T. H. (2012). Polyclonal mucosa-associated invariant T cells have unique innate functions in bacterial infection. *Infection and Immunity*, 80(9), 3256–3267. <https://doi.org/10.1128/IAI.00279-12>
35. Cogswell, D. T., Gapin, L., Tobin, H. M., McCarter, M. D., & Tobin, R. P. (2021). MAIT Cells: Partners or Enemies in Cancer Immunotherapy? *Cancers*, 13(7). <https://doi.org/10.3390/CANCERS13071502>
36. Comont, T., Nicolau-Travers, M. L., Bertoli, S., Recher, C., Vergez, F., & Treiner, E. (2022a). MAIT cells numbers and frequencies in patients with acute myeloid leukemia at diagnosis: association with cytogenetic profile and gene mutations. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 71(4), 875–887.
<https://doi.org/10.1007/S00262-021-03037-9>
37. Corbett, A. J., Eckle, S. B. G., Birkinshaw, R. W., Liu, L., Patel, O., Mahony, J., Chen, Z., Reantragoon, R., Meehan, B., Cao, H., Williamson, N. A., Strugnell, R. A., Van Sinderen, D., Mak, J. Y. W., Fairlie, D. P., Kjer-Nielsen, L., Rossjohn, J., & McCluskey, J. (2014). T-cell activation by transitory neo-antigens derived from distinct microbial pathways. *Nature* 2014 509:7500, 509(7500), 361–365. <https://doi.org/10.1038/nature13160>
38. Cosgrove, C., Ussher, J., Blood, A. R. —, Journal, T., & ashpublications.org, 2013 —. (n.d.). Early and nonreversible decrease of CD161⁺/MAIT cells in HIV infection. Retrieved May 9, 2023, from <https://ashpublications.org/blood/article-abstract/121/6/951/31428>

39. Croxford, J., Miyake, S., Huang, Y., (2006). Invariant V_α19i T cells regulate autoimmune inflammation. *Nat Immunol* 7, 987–994
<https://www.nature.com/articles/ni1370>
40. Cumbo, T. A., & Segal, B. H. (2004). Prevention, Diagnosis, and Treatment of Invasive Fungal Infections in Patients with Cancer and Neutropenia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2(5), 455–469.
<https://doi.org/10.6004/JNCCN.2004.0036>
41. De Araújo, N. D., Gama, F. M., De Souza Barros, M., Ribeiro, T. L. P., Alves, F. S., Xabregas, L. A., Tarragô, A. M., Malheiro, A., & Costa, A. G. (2021). Translating Unconventional T Cells and Their Roles in Leukemia Antitumor Immunity. *Journal of Immunology Research*, 2021.
<https://doi.org/10.1155/2021/6633824>
42. Dias, J., Leeansyah, E., & Sandberg, J. K. (2017). Multiple layers of heterogeneity and subset diversity in human MAIT cell responses to distinct microorganisms and to innate cytokines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(27), E5434–E5443.
<https://doi.org/10.1073/PNAS.1705759114>
43. Dignani, M. C., Mykietiuk, A., Michelet, M., Intile, D., Mammana, L., Desmery, P., Milone, G., & Pavlovsky, S. (2002). Valacyclovir prophylaxis for the prevention of Herpes simplex virus reactivation in recipients of progenitor cells transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 29(3), 263–267.
<https://doi.org/10.1038/SJ.BMT.1703354>
44. Dubberke, E. R., Reske, K. A., Yan, Y., Olsen, M. A., Clifford McDonald, L., & Fraser, V. J. (2007). Clostridium difficile—Associated Disease in a Setting of Endemicity: Identification of Novel Risk Factors. *Academic.Oup.Com*, 45(12), 1543. <https://doi.org/10.1086/523582>
45. Dunne, M. R., Wagener, J., Loeffler, J., Doherty, D. G., & Rogers, T. R. (2021). Unconventional T cells – New players in antifungal immunity. *Clinical Immunology*, 227. <https://doi.org/10.1016/J.CLIM.2021.108734>

46. Dusseaux, M., Martin, E., Serriari, N., Péguillet, I., Premel, V., Louis, D., Milder, M., Le Bourhis, L., Soudais, C., Treiner, E., & Lantz, O. (2011a). Human MAIT cells are xenobiotic-resistant, tissue-targeted, CD161 hi IL-17-secreting T cells. *Blood*, *117*(4), 1250–1259. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2010-08-303339>
47. Eberhard, J. M., Hartjen, P., Kummer, S., Schmidt, R. E., Bockhorn, M., Lehmann, C., Balagopal, A., Hauber, J., Van Lunzen, J., & Wiesch, J. S. Zur. (2014). CD161+ MAIT cells are severely reduced in peripheral blood and lymph nodes of HIV-infected individuals independently of disease progression. *PloS One*, *9*(11). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0111323>
48. Eckle, S. B. G., Corbett, A. J., Keller, A. N., Chen, Z., Godfrey, D. I., Liu, L., Mak, J. Y. W., Fairlie, D. P., Rossjohn, J., & McCluskey, J. (2015). Recognition of Vitamin B precursors and byproducts by mucosal associated invariant T cells. *Journal of Biological Chemistry*, *290*(51), 30204–30211. <https://doi.org/10.1074/JBC.R115.685990>
49. Edholm, E.-S., Grayfer, L., & Robert, J. (n.d.). *Evolution of nonclassical MHC-dependent invariant T cells*. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1701-5>
50. Ekström-Smedby, K. (2006). Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma – a review. *Acta Oncologica*, *45*(3), 258–271. <https://doi.org/10.1080/02841860500531682>
51. Emgård, J., Bergsten, H., McCormick, J. K., Barrantes, I., Skrede, S., Sandberg, J. K., & Norrby-Teglund, A. (2019). MAIT cells are major contributors to the cytokine response in group A streptococcal toxic shock syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *116*(51), 25923–25931. https://doi.org/10.1073/PNAS.1910883116/SUPPL_FILE/PNAS.1910883116.SAPP.PDF

52. Engels, E. A., Lau, J., & Barza, M. (1998). Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: A meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, *16*(3), 1179–1187. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.3.1179>
53. Fabre, J., Giustiniani, J., Garbar, C., Antonicelli, F., Merrouche, Y., Bensussan, A., Bagot, M., & Al-Dacak, R. (2016). Targeting the tumor microenvironment: The protumor effects of IL-17 related to cancer type. *International Journal of Molecular Sciences*, *17*(9). <https://doi.org/10.3390/IJMS17091433>
54. Fan, Q., Nan, H., Li, Z., Li, B., Zhang, F., & Bi, L. (2023). New insights into MAIT cells in autoimmune diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *159*, 114250. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2023.114250>
55. Favreau, M., Venken, K., Faict, S., Maes, K., De Veirman, K., De Bruyne, E., Leleu, X., Boon, L., Elewaut, D., Vanderkerken, K., & Menu, E. (2017). Both mucosal-associated invariant and natural killer T-cell deficiency in multiple myeloma can be countered by PD-1 inhibition. *Haematologica*, *102*(7), e266–e270. <https://doi.org/10.3324/HAEMATOL.2017.163758>
56. Fergusson, J. R., Ussher, J. E., Kurioka, A., Klenerman, P., & Walker, L. J. (2018). High MDR-1 expression by MAIT cells confers resistance to cytotoxic but not immunosuppressive MDR-1 substrates. *Clinical and Experimental Immunology*, *194*(2), 180–191. <https://doi.org/10.1111/CEI.13165>
57. Fergusson, J., Smith, K., Fleming, V., reports, N. R.-C., & 2014, undefined. (n.d.). CD161 defines a transcriptional and functional phenotype across distinct human T cell lineages. *Elsevier*. Retrieved May 9, 2023, from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124714008286>
58. Fraenkel, P. G. (2017). Anemia of Inflammation: A Review. *The Medical Clinics of North America*, *101*(2), 285. <https://doi.org/10.1016/J.MCNA.2016.09.005>
59. Gao, M. G., Hong, Y., Zhao, X. Y., Pan, X. A., Sun, Y. Q., Kong, J., Wang, Z. D., Wang, F. R., Wang, J. Z., Yan, C. H., Wang, Y., Huang, X. J., & Zhao, X. S. (2021). The Potential Roles of Mucosa-Associated Invariant T Cells in the Pathogenesis of Gut Graft-Versus-Host Disease After Hematopoietic Stem Cell

- Transplantation. *Frontiers in Immunology*, 12.
<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.720354/FULL>
60. Gargano, F., Guerrera, G., Piras, E., ... B. S. – H., & ncbi.nlm.nih.gov, 2022 – (n.d.). Proinflammatory mucosal-associated invariant CD8+ T cells react to gut flora yeasts and infiltrate multiple sclerosis brain
61. Retrieved May 17, 2023, from
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9376942/>
62. Gherardin, N. A., Keller, A. N., Woolley, R. E., Le Nours, J., Ritchie, D. S., Neeson, P. J., Birkinshaw, R. W., Eckle, S. B. G., Waddington, J. N., Liu, L., Fairlie, D. P., Uldrich, A. P., Pellicci, D. G., McCluskey, J., Godfrey, D. I., & Rossjohn, J. (2016). Diversity of T Cells Restricted by the MHC Class I-Related Molecule MR1 Facilitates Differential Antigen Recognition. *Immunity*, 44(1), 32–45. <https://doi.org/10.1016/J.IMMUNI.2015.12.005>
63. Gherardin, N. A., Loh, L., Admojo, L., Davenport, A. J., Richardson, K., Rogers, A., Darcy, P. K., Jenkins, M. R., Prince, H. M., Harrison, S. J., Quach, H., Fairlie, D. P., Kedzierska, K., McCluskey, J., Uldrich, A. P., Neeson, P. J., Ritchie, D. S., & Godfrey, D. I. (2018). Enumeration, functional responses and cytotoxic capacity of MAIT cells in newly diagnosed and relapsed multiple myeloma. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-018-22130-1>
64. Gherardin, N. A., Souter, M. N. T., Koay, H. F., Mangas, K. M., Seemann, T., Stinear, T. P., Eckle, S. B. G., Berzins, S. P., d’Udekem, Y., Konstantinov, I. E., Fairlie, D. P., Ritchie, D. S., Neeson, P. J., Pellicci, D. G., Uldrich, A. P., McCluskey, J., & Godfrey, D. I. (2018). Human blood MAIT cell subsets defined using MR1 tetramers. *Immunology and Cell Biology*, 96(5), 507–525. <https://doi.org/10.1111/IMCB.12021>
65. Gibbs, A., Leeansyah, E., Introini, A., Paquin-Proulx, D., Hasselrot, K., Andersson, E., Broliden, K., Sandberg, J. K., & Tjernlund, A. (2017). MAIT cells reside in the female genital mucosa and are biased towards IL-17 and IL-22

- production in response to bacterial stimulation. *Mucosal Immunology*, *10*(1), 35–45. <https://doi.org/10.1038/MI.2016.30>
66. Gil, L., Kozłowska-Skrzypczak, M., Mol, A., Poplawski, D., Styczynski, J., & Komarnicki, M. (2009). Increased risk for invasive aspergillosis in patients with lymphoproliferative diseases after autologous hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation*, *43*(2), 121–126. <https://doi.org/10.1038/BMT.2008.303>
67. Godfrey, D. I., Koay, H. F., McCluskey, J., & Gherardin, N. A. (2019). The biology and functional importance of MAIT cells. *Nature Immunology*, *20*(9), 1110–1128. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0444-8>
68. Gold, M. C., Cerri, S., Smyk-Pearson, S., Cansler, M. E., Vogt, T. M., Delepine, J., Winata, E., Swarbrick, G. M., Chua, W. J., Yu, Y. Y. L., Lantz, O., Cook, M. S., Null, M. D., Jacoby, D. B., Harriff, M. J., Lewinsohn, D. A., Hansen, T. H., & Lewinsohn, D. M. (2010). Human mucosal associated invariant T cells detect bacterially infected cells. *PLoS Biology*, *8*(6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PBIO.1000407>
69. Gold, M. C., Eid, T., Smyk-Pearson, S., Eberling, Y., Swarbrick, G. M., Langley, S. M., Streeter, P. R., Lewinsohn, D. A., & Lewinsohn, D. M. (2013). Human thymic MR1-restricted MAIT cells are innate pathogen-reactive effectors that adapt following thymic egress. *Mucosal Immunology*, *6*(1), 35–44. <https://doi.org/10.1038/MI.2012.45>
70. Gold, M. C., McLaren, J. E., Reistetter, J. A., Smyk-Pearson, S., Ladell, K., Swarbrick, G. M., Yu, Y. Y. L., Hansen, T. H., Lund, O., Nielsen, M., Gerritsen, B., Kesmir, C., Miles, J. J., Lewinsohn, D. A., Price, D. A., & Lewinsohn, D. M. (2014). MR1-restricted MAIT cells display ligand discrimination and pathogen selectivity through distinct T cell receptor usage. *The Journal of Experimental Medicine*, *211*(8), 1601–1610. <https://doi.org/10.1084/JEM.20140507>
71. Gold, M. C., Napier, R. J., & Lewinsohn, D. M. (2015). MR1-restricted mucosal associated invariant T (MAIT) cells in the immune response to *Mycobacterium*

- tuberculosis. *Immunological Reviews*, 264(1), 154–166.
<https://doi.org/10.1111/IMR.12271>
72. Goswami, S., Wu, L., Zhou, J., Duan, M., Shi, J.-Y., Wu, L.-J., Wang, X.-Y., Ma, J.-Q., Zhang, Z., Shi, Y., Ma, L.-J., Zhang, S., Xi, R.-B., Cao, Y., Zhou, J., Fan, J., Zhang, X.-M., & Gao, Q. (2022). Activated and Exhausted MAIT Cells Foster Disease Progression and Indicate Poor Outcome in Hepatocellular Carcinoma
- 73.. *Clinical Cancer Research*, 25(11), 3304–3316. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3040>
74. Gracey, E., Qaiyum, Z., ... I. A. – A. of the, & ard. . Retrieved May 17, 2023, from <https://ard.bmj.com/content/75/12/2124.short>
75. Gumperz, J. E., Miyake, S., Yamamura, T., & Brenner, M. B. (2002). Functionally Distinct Subsets of CD1d-restricted Natural Killer T Cells Revealed by CD1d Tetramer Staining. *Journal of Experimental Medicine*, 195(5), 625–636. <https://doi.org/10.1084/JEM.20011786>
76. Haeryfar, S. M. M., Shaler, C. R., & Rudak, P. T. (2018). Mucosa-associated invariant T cells in malignancies: a faithful friend or formidable foe? *Cancer Immunology, Immunotherapy : CII*, 67(12), 1885–1896.
<https://doi.org/10.1007/S00262-018-2132-1>
77. Haeryfar, S. M. (2020). MAIT cells in COVID-19: heroes, villains, or both?. *Critical Reviews™ in Immunology*, 40(2).
<https://www.dl.begellhouse.com/journals/2ff21abf44b19838,62b8a7004695c197,3b2722c3786d7296.html>
78. Haga, K., Chiba, A., Shibuya, T., Osada, T., Ishikawa, D., Kodani, T., Nomura, O., Watanabe, S., & Miyake, S. (2016). MAIT cells are activated and accumulated in the inflamed mucosa of ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 31(5), 965–972.
<https://doi.org/10.1111/JGH.13242>

79. Hayashi, E., Chiba, A., Tada, K., & Haga, K. (2016). Zapojení invariantních T buněk spojených se sliznicí u ankylozující spondylitidy. *The Journal Of*.
<https://www.jrheum.org/content/43/9/1695.short>
80. Hedrick, S. M., Cohen, D. I., Nielsen, E. A., & Davis, M. M. (1984). Isolation of cDNA clones encoding T cell-specific membrane-associated proteins. *Nature*, *308*(5955), 149–153. <https://doi.org/10.1038/308149a0>
81. Hegde, P., Weiss, E., Paradis, V., Wan, J., Mabire, M., Sukriti, S., Rautou, P. E., Albuquerque, M., Picq, O., Gupta, A. C., Ferrere, G., Gilgenkrantz, H., Kiaf, B., Toubal, A., Beaudoin, L., Lettéron, P., Moreau, R., Lehuen, A., & Lotersztajn, S. (2018). Mucosal-associated invariant T cells are a profibrogenic immune cell population in the liver. *Nature Communications*, *9*(1).
<https://doi.org/10.1038/S41467-018-04450-Y>
82. Hennecke, J., & Wiley, D. C. (2001). T Cell Receptor-MHC Minireview
Interactions up Close I MHC molecules the peptide, usually derived from proteins in the cytoplasm of any cell, is generated by the proteasome, transported into the endoplasmic reticu. *Cell*, *104*, 1–4.
83. Herbrecht, R., Neuville, S., Letscher-Bru, V., Natarajan-Amé, S., & Lortholary, O. (2000). Fungal infections in patients with neutropenia: challenges in prophylaxis and treatment. *Drugs & Aging*, *17*(5), 339–351.
<https://doi.org/10.2165/00002512-200017050-00002>
84. Hill, T. M., Bezbradica, J. S., Kaer, L., & Joyce, S. (2016). CD1d -Restricted Natural Killer T Cells . *ELS*, 1–27.
<https://doi.org/10.1002/9780470015902.A0020180.PUB2>
85. Hinks, T. S. C., & Zhang, X. W. (2020). MAIT Cell Activation and Functions. *Frontiers in Immunology*, *11*, 1014.
<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.01014/BIBTEX>
86. Huang, S., Martin, E., Kim, S., Yu, L., Soudais, C., Fremont, D. H., Lantz, O., & Hansen, T. H. (2009). MR1 antigen presentation to mucosal-associated invariant T cells was highly conserved in evolution. *Proceedings of the National Academy*

- of Sciences of the United States of America*, 106(20), 8290–8295.
<https://doi.org/10.1073/PNAS.0903196106>
87. Ioannidis, M., Cerundolo, V., & Salio, M. (2020). The Immune Modulating Properties of Mucosal-Associated Invariant T Cells. *Frontiers in Immunology*, 11, 1556. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.01556>
88. Ivanov, S., Paget, C., & Trottein, F. (2014). Role of Non-conventional T Lymphocytes in Respiratory Infections: The Case of the Pneumococcus. *PLoS Pathogens*, 10(10). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1004300>
89. Jahreis, S., Böttcher, S., Hartung, S., Rachow, T., Rummler, S., Dietl, A.-M., Haas, H., Hochhaus, A., & Von Lilienfeld-Toal, M. (2018). Human MAIT cells are rapidly activated by *Aspergillus* spp. in an APC-dependent manner. *Eur. J. Immunol*, 48(10), 1698–1706. <https://doi.org/10.1002/eji.201747312>
90. Jantunen, E., Itälä, M., Lehtinen, T., Kuittinen, O., Koivunen, E., Leppä, S., Juvonen, E., Koistinen, P., Wiklund, T., Nousiainen, T., Remes, K., & Volin, L. (2006). Early treatment-related mortality in adult autologous stem cell transplant recipients: a nation-wide survey of 1482 transplanted patients. *European Journal of Haematology*, 76(3), 245–250. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0609.2005.00605.X>
91. Jeffery, H. C., Van Wilgenburg, B., Kurioka, A., Parekh, K., Stirling, K., Roberts, S., Dutton, E. E., Hunter, S., Geh, D., Braitch, M. K., Rajanayagam, J., Iqbal, T., Pinkney, T., Brown, R., Withers, D. R., Adams, D. H., Klenerman, P., & Oo, Y. H. (2016). Biliary epithelium and liver B cells exposed to bacteria activate intrahepatic MAIT cells through MR1. *Journal of Hepatology*, 64(5), 1118–1127. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2015.12.017>
92. Jo, J., Tan, A. T., Ussher, J. E., Sandalova, E., Tang, X. Z., Tan-Garcia, A., To, N., Hong, M., Chia, A., Gill, U. S., Kennedy, P. T., Tan, K. C., Lee, K. H., De Libero, G., Gehring, A. J., Willberg, C. B., Klenerman, P., & Bertoletti, A. (2014). Toll-like receptor 8 agonist and bacteria trigger potent activation of

- innate immune cells in human liver. *PLoS Pathogens*, 10(6).
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1004210>
93. Kaloyannidis, P., Hashmi, H. Al, Rauf, M. S., Maghfoor, I., Salman, H., Kafnar, S., Darweesh, M., Mutahar, E., Shaibani, E. Al, Bacal, J., Apostolidis, I., Elhassan, T. A., Anezi, K. Al, & Akhtar, S. S. (2019). BEAM Versus Single Agent High Dose Melphalan (HDM) Conditioning Regimen for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant (ASCT): A Retrospective Matched Analysis in Relapse/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25(3), S187–S188.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.773>
94. Karlova Zubata, I., Smetanova Brozova, J., Karel, T., Bacova, B., & Novak, J. (2023). High pre-transplant Mucosal Associated Invariant T Cell (MAIT) count predicts favorable course of myeloid aplasia. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 167. <https://doi.org/10.5507/bp.2023.011>
95. Kato, H., Yamamoto, K., Matsuo, K., Oki, Y., Taji, H., Kuwatsuka, Y., Seto, M., Kagami, Y., & Morishima, Y. (2010). Clinical impact and predisposing factors of delayed-onset neutropenia after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for B-cell non-Hodgkin lymphoma: association with an incremental risk of infectious events. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 21(8), 1699–1705.
<https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDQ008>
96. Kawaguchi, K., Umeda, K., Hiejima, E., ... A. I.-I. journal of, & 2018, undefined. (2018). Influence of post-transplant mucosal-associated invariant T cell recovery on the development of acute graft-versus-host disease in allogeneic bone marrow. *Springer*, 108(1), 66–75. <https://doi.org/10.1007/s12185-018-2442-2>
97. Kelly, J., Minoda, Y., Meredith, T., Cameron, G., Philipp, M. S., Pellicci, D. G., Corbett, A. J., Kurts, C., Gray, D. H. D., Godfrey, D. I., Kannourakis, G., & Berzins, S. P. (2019). Chronically stimulated human MAIT cells are

- unexpectedly potent IL-13 producers. *Immunology and Cell Biology*, 97(8), 689–699. <https://doi.org/10.1111/IMCB.12281>
98. Kjer-Nielsen, L., Patel, O., Corbett, A. J., Le Nours, J., Meehan, B., Liu, L., Bhati, M., Chen, Z., Kostenko, L., Reantragoon, R., Williamson, N. A., Purcell, A. W., Dudek, N. L., McConville, M. J., O’Hair, R. A. J., Khairallah, G. N., Godfrey, D. I., Fairlie, D. P., Rossjohn, J., & McCluskey, J. (2012). MR1 presents microbial vitamin B metabolites to MAIT cells. *Nature*, 491(7426), 717–723. <https://doi.org/10.1038/NATURE11605>
99. Klein, E. M., Sauer, S., Klein, S., Tichy, D., Benner, A., Bertsch, U., Brandt, J., Kimmich, C., Goldschmidt, H., Müller-Tidow, C., Jordan, K., & Giesen, N. (2021). Antibiotic prophylaxis or granulocyte-colony stimulating factor support in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Cancers*, 13(14). <https://doi.org/10.3390/CANCERS13143439/S1>
100. Koppejan, H., Jansen, D. T. S. L., Hameetman, M., Thomas, R., Toes, R. E. M., & Van Gaalen, F. A. (2019). Altered composition and phenotype of mucosal-associated invariant T cells in early untreated rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/S13075-018-1799-1>
101. Kurioka, A., Ussher, J. E., Cosgrove, C., Clough, C., Fergusson, J. R., Smith, K., Kang, Y. H., Walker, L. J., Hansen, T. H., Willberg, C. B., & Klenerman, P. (2015). MAIT cells are licensed through granzyme exchange to kill bacterially sensitized targets. *Mucosal Immunology*, 8(2), 429–440. <https://doi.org/10.1038/MI.2014.81>
102. Kurioka, A., Walker, L. J., Klenerman, P., & Willberg, C. B. (2016). MAIT cells: new guardians of the liver. *Clinical & Translational Immunology*, 5(8), e98. <https://doi.org/10.1038/CTI.2016.51>
103. Lambolez, F., Arcangeli, M. L., Joret, A. M., Pasqualetto, V., Cordier, C., Di Santo, J. P., Rocha, B., & Ezine, S. (2005). The thymus exports long-lived fully

- committed T cell precursors that can colonize primary lymphoid organs. *Nature Immunology* 2005 7:1, 7(1), 76–82. <https://doi.org/10.1038/ni1293>
104. Lameire, N. (2013). *In-depth Review Nephrotoxicity of recent anti-cancer agents*. <https://doi.org/10.1093/ckj/sft135>
105. Lamichhane, R., Schneider, M., De La, S. M., Tyndall, J. D. A., Vernall, A. J., & Ussher Correspondence, J. E. (2019). TCR- or Cytokine-Activated CD8⁺ Mucosal-Associated Invariant T Cells Are Rapid Polyfunctional Effectors That Can Coordinate Immune Responses. *CellReports*, 28, 3061-3076.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.08.054>
106. Lanier, L. Up on the tightrope: natural killer cell activation and inhibition. *Nat Immunol* 9, 495–502 (2008). <https://doi.org/10.1038/ni1581>
107. Lantz, O., & Bendelac, A. (1994). An invariant T cell receptor α Chain is used by a unique subset of major histocompatibility complex class I-specific CD4⁺ and CD4-8- T cells in mice and humans. *Journal of Experimental Medicine*, 180(3), 1077–1106. <https://doi.org/10.1084/JEM.180.3.1097>
108. Lantz, O., & Legoux, F. (2018). MAIT cells: an historical and evolutionary perspective. *Immunology and Cell Biology*, 96(6), 564–572. <https://doi.org/10.1111/IMCB.1034>
109. Le Bourhis, L., Dusseaux, M., Bohineust, A., Bessoles, S., Martin, E., Premel, V., Coré, M., Sleurs, D., Serriari, N. E., Treiner, E., Hivroz, C., Sansonetti, P., Gougeon, M. L., Soudais, C., & Lantz, O. (2013). MAIT Cells Detect and Efficiently Lyse Bacterially-Infected Epithelial Cells. *PLoS Pathogens*, 9(10). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1003681>
110. Le Bourhis, L., Martin, E., Péguillet, I., Guihot, A., Froux, N., Coré, M., Lévy, E., Dusseaux, M., Meyssonier, V., Premel, V., Ngo, C., Riteau, B., Duban, L., Robert, D., Rottman, M., Soudais, C., & Lantz, O. (2010a). Antimicrobial activity of mucosal-associated invariant T cells. *Nature Immunology*, 11(8), 701–708. <https://doi.org/10.1038/NI.1890>

111. Le Bourhis, L., Martin, E., Péguillet, I., Guihot, A., Froux, N., Coré, M., Lévy, E., Dusseaux, M., Meyssonier, V., Premel, V., Ngo, C., Riteau, B., Duban, L., Robert, D., Rottman, M., Soudais, C., & Lantz, O. (2010b). Erratum: Antimicrobial activity of mucosal-associated invariant T cells (Nature Immunology (2010) 11 (701-708)). *Nature Immunology*, *11*(10), 969. <https://doi.org/10.1038/NI1010-969A>
112. Lee, M. Y., Chiou, T. J., Hsiao, L. T., Yang, M. H., Lin, P. C., Poh, S. B., Yen, C. C., Liu, J. H., Teng, H. W., Chao, T. C., Wang, W. S., & Chen, P. M. (2008). Rituximab therapy increased post-transplant cytomegalovirus complications in Non-Hodgkin's lymphoma patients receiving autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Hematology*, *87*(4), 285–289. <https://doi.org/10.1007/S00277-007-0397-0>
113. Lee, P. T., Benlagha, K., Teyton, L., & Bendelac, A. (2002). Distinct Functional Lineages of Human V α 24 Natural Killer T Cells. *Journal of Experimental Medicine*, *195*(5), 637–641. <https://doi.org/10.1084/JEM.20011908>
114. Leeansyah, E., Ganesh, A., Blood, M. Q. –, Journal, T., & ashpublications.org, 2013 –. (n.d.). Activation, exhaustion, and persistent decline of the antimicrobial MR1-restricted MAIT-cell population in chronic HIV-1 infection. Retrieved May 9, 2023, from <https://ashpublications.org/blood/article-abstract/121/7/1124/31520>
115. Lelubre, C., Anselin, S., Zouaoui Boudjeltia, K., Biston, P., & Piagnerelli, M. (2013). Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients. *BioMed Research International*, *2013*. <https://doi.org/10.1155/2013/124021>
116. Leng, T., Akther, H., Hackstein, C., Powell, K., reports, T. K.-C., & 2019, undefined. (n.d.). TCR and inflammatory signals tune human MAIT cells to exert specific tissue repair and effector functions. *Cell.Com*. Retrieved May 16, 2023, from [https://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247\(19\)31098-8.pdf](https://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247(19)31098-8.pdf)

117. Lepore, M., Kalinichenko, A., Colone, A., Paleja, B., Singhal, A., Tschumi, A., Lee, B., Poidinger, M., Zolezzi, F., Quagliata, L., Sander, P., Newell, E., Bertoletti, A., Terracciano, L., De Libero, G., & Mori, L. (2014). Parallel T-cell cloning and deep sequencing of human MAIT cells reveal stable oligoclonal TCR β 2 repertoire. *Nature Communications*, 5.
<https://doi.org/10.1038/NCOMMS4866>
118. Leung, N., Slezak, J. M., Bergstralh, E. J., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Wolf, R. C., & Gertz, M. A. (2005). Acute renal insufficiency after high-dose melphalan in patients with primary systemic amyloidosis during stem cell transplantation. *American Journal of Kidney Diseases*, 45(1), 102–111.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.09.015>
119. Li, Y., Huang, B., Jiang, X., Chen, W., Zhang, J., Wei, Y., Chen, Y., Lian, M., Bian, Z., Miao, Q., Peng, Y., Fang, J., Wang, Q., Tang, R., Gershwin, M. E., & Ma, X. (2018). Mucosal-associated invariant T cells improve nonalcoholic fatty liver disease through regulating macrophage Polarization. *Frontiers in Immunology*, 9(SEP). <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.01994/FULL>
120. Li, Y. R., Zhou, K., Wilson, M., Kramer, A., Zhu, Y., Dawson, N., & Yang, L. (2023). Mucosal-associated invariant T cells for cancer immunotherapy. *Molecular Therapy*, 31(3), 631–646.
<https://doi.org/10.1016/J.YMTHE.2022.11.019>
121. Lin, Q., Kuypers, M., Philpott, D. J., & Mallewaey, T. (2020). The dialogue between unconventional T cells and the microbiota. *Mucosal Immunology*, 13(6), 867–876. <https://doi.org/10.1038/S41385-020-0326-2>
122. Lin, R. Y., Trivino, M. R., Curry, A., Pesola, G. R., Knight, R. J., Lee, H. S., Bakalchuk, L., Tenenbaum, C., & Westfal, R. E. (2001). Interleukin 6 and C-reactive protein levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 87(5), 412–416. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62923-7](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62923-7)

123. Ling, L., Lin, Y., Zheng, W. *et al.* Circulating and tumor-infiltrating mucosal associated invariant T (MAIT) cells in colorectal cancer patients. *Sci Rep* 6, 20358 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep20358>
124. Loh, L., Wang, Z., Sant, S., Koutsakos, M., Jegaskanda, S., Corbett, A. J., Liu, L., Fairlie, D. P., Crowe, J., Rossjohn, J., Xu, J., Doherty, P. C., McCluskey, J., & Kedzierska, K. (2016). Human mucosal-associated invariant T cells contribute to antiviral influenza immunity via IL-18- dependent activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(36), 10133–10138. https://doi.org/10.1073/PNAS.1610750113/SUPPL_FILE/PNAS.201610750SI.PDF
125. Madias, N. E., & Harrington, J. T. (1978). Platinum nephrotoxicity. *The American Journal of Medicine*, 65(2), 307–314. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(78\)90825-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(78)90825-2)
126. Maggio, S., Takeda, K., Stark, F., Meierovics, A. I., Yabe, I., & Cowley, S. C. (2015). Control of *Francisella tularensis* intracellular growth by pulmonary epithelial cells. *PLoS ONE*, 10(9). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0138565>
127. Mak, J. Y. W., Xu, W., Reid, R. C., Corbett, A. J., Meehan, B. S., Wang, H., Chen, Z., Rossjohn, J., McCluskey, J., Liu, L., & Fairlie, D. P. (2017). Stabilizing short-lived Schiff base derivatives of 5-aminouracils that activate mucosal-associated invariant T cells. *Nature Communications*, 8. <https://doi.org/10.1038/NCOMMS14599>
128. Malissen, M., Minard, K., Mjolsness, S., Kronenberg, M., Goverman, J., Hunkapiller, T., Prystowsky, M. B., Yoshikai, Y., Fitch, F., Mak, T. W., & Hood, L. (1984). Mouse T cell antigen receptor: structure and organization of constant and joining gene segments encoding the beta polypeptide. *Cell*, 37(3), 1101–1110. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(84\)90444-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(84)90444-6)

129. Marini, C., Maia, T., Bergantim, R., Pires, J., Aguiar, E., Guimarães, J. E., & Trigo, F. (2019). Real-life data on safety and efficacy of autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma. *Annals of Hematology*, 98(2), 369–379. <https://doi.org/10.1007/S00277-018-3528-X/FIGURES/4>
130. Martin, E., Treiner, E., Duban, L., Guerri, L., Laude, H., Toly, C., Premel, V., Devys, A., Moura, I. C., Tilloy, F., Cherif, S., Vera, G., Latour, S., Soudais, C., & Lantz, O. (2009). Stepwise development of mait cells in mouse and human. *PLoS Biology*, 7(3), 0525–0536. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000054>
131. Martin, E., Treiner, E., Duban, L., Guerri, L., Lè Ne Laude, H., Cile Toly, C., Premel, V., Devys, A., Moura, I. C., Tilloy, F., Phane Cherif, S., Vera, G., Latour, S., Soudais, C., & Lantz, O. (n.d.). Stepwise Development of MAIT Cells in Mouse and Human. <https://doi.org/10.1371/journal>
132. McCann, S., Schwenkglenks, M., ... P. B.-B. marrow, & 2009, undefined. (2009). The Prospective Oral Mucositis Audit: relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan. *Nature.Com*, 43(2), 141–147. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.299>
133. McWilliam, H. E. G., Eckle, S. B. G., Theodossis, A., Liu, L., Chen, Z., Wubben, J. M., Fairlie, D. P., Strugnell, R. A., Mintern, J. D., McCluskey, J., Rossjohn, J., & Villadangos, J. A. (2016). The intracellular pathway for the presentation of Vitamin B-related antigens by the antigen-presenting molecule MR1. *Nature Immunology*, 17(5), 531–537. <https://doi.org/10.1038/NI.3416>
134. Meermeier, E. W., Harriff, M. J., Karamooz, E., & Lewinsohn, D. M. (2018). MAIT cells and microbial immunity. *Immunology and Cell Biology*, 96(6), 607. <https://doi.org/10.1111/IMCB.12022>
135. Meermeier, E. W., Laugel, B. F., Sewell, A. K., Corbett, A. J., Rossjohn, J., McCluskey, J., Harriff, M. J., Franks, T., Gold, M. C., & Lewinsohn, D. M.

- (2016). Human TRAV1-2- negative MR1-restricted T cells detect *S. pyogenes* and alternatives to MAIT riboflavin-based antigens. *Nature Communications* 2016 7:1, 7(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/ncomms12506>
136. Mehta, H., Lett, M. J., Klenerman, P., & Filipowicz Sinnreich, M. (2022). MAIT cells in liver inflammation and fibrosis. *Seminars in Immunopathology*, 44(4), 429. <https://doi.org/10.1007/S00281-022-00949-1>
137. Melo, A. M., O'Brien, A. M., Phelan, J. J., Kennedy, S. A., Wood, N. A. W., Veerapen, N., Besra, G. S., Clarke, N. E., Foley, E. K., Ravi, A., MacCarthy, F., O'Toole, D., Ravi, N., Reynolds, J. V., Conroy, M. J., Hogan, A. E., O'Sullivan, J., & Dunne, M. R. (2019). Mucosal-associated invariant T cells display diminished effector capacity in oesophageal adenocarcinoma. *Frontiers in Immunology*, 10(JULY). <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.01580/FULL>
138. Miceli, M. H., Barlogie, B., Miceli, M. H., Dong, L., Graziutti, M. L., Fassas, A., Thertulien, R., Rhee, V., Barlogie, B., & Anaissie, E. J. (2006). Iron overload is a major risk factor for severe infection after autologous stem cell transplantation: a study of 367 myeloma patients. *Nature.Com*, 37(9), 857–864. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705340>
139. Miller, J. F. A. P. (1961). IMMUNOLOGICAL FUNCTION OF THE THYMUS. *The Lancet*, 278(7205), 748–749. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(61\)90693-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(61)90693-6)
140. Mohan, J. F., & Unanue, E. R. (2012). Unconventional recognition of peptides by T cells and the implications for autoimmunity. *Nature Reviews Immunology*, 12(10), 721–728. <https://doi.org/10.1038/NRI3294>
141. Mohyuddin, G. R., Abbasi, S., Okoniewski, M., McClune, B., Abdallah, A. O., Ganguly, S., McGuirk, J., & Shune, L. (2020). Inpatient mortality of patients with multiple myeloma and renal impairment undergoing autologous stem cell transplantation. *European Journal of Haematology*, 105(5), 571–577. <https://doi.org/10.1111/EJH.13487>

142. Momotow, J., Borchmann, S., Eichenauer, D. A., Engert, A., Sasse, S., Engert@uni, A., & De (-Koeln. (2021). Clinical Medicine Hodgkin Lymphoma- Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients. *J. Clin. Med*, 10. <https://doi.org/10.3390/jcm10051125>
143. Neefjes, J., Jongma, M. L. M., Paul, P., & Bakke, O. (2011). Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nature Reviews Immunology*, 11(12), 823–836. <https://doi.org/10.1038/NRI3084>
144. Nel, I., Bertrand, L., Toubal, A., & Lehuen, A. (2021). MAIT cells, guardians of skin and mucosa? *Mucosal Immunology* 2021 14:4, 14(4), 803–814. <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00391-w>
145. Nucci, M., & Anaissie, E. (2015). *Infections After High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. https://doi.org/10.1007/978-3-662-44000-1_4
146. Nucci, M., Diseases, E. A.-C. I., & 2009, undefined. (2009). Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Academic. Oup. Com*, 49(8), 1211–1236. <https://doi.org/10.1086/605664>
147. Oliveira, S. C., Harms, J. S., Rech, E. L., Rodarte, R. S., Bocca, A. L., Goes, A. M., & Splitter, G. A. (1998). The role of T cell subsets and cytokines in the regulation of intracellular bacterial infection. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 31(1), 77–84. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1998000100010>
148. Pagano, L., Caira, M., Nosari, A., & Rossi, G. (2011). Etiology of Febrile Episodes in Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From the Hema e-Chart Registry. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/1105898>
149. Panichi, V., Migliori, M., De Pietro, S., Taccola, D., Bianchi, A. M., Norpoth, M., Metelli, M. R., Giovannini, L., Tetta, C., & Palla, R. (2001). C reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Renal Failure*, 23(3–4), 551–562. <https://doi.org/10.1081/JDI-100104737>

150. Paquin-Proulx, D., Avelino-Silva, V. I., Santos, B. A. N., Silveira Barsotti, N., Siroma, F., Fernandes Ramos, J., Coracini Tonacio, A., Song, A., Maestri, A., Barros Cerqueira, N., Felix, A. C., Levi, J. E., Greenspun, B. C., de Mulder Rougvie, M., Rosenberg, M. G., Nixon, D. F., & Kallas, E. G. (2018). MAIT cells are activated in acute Dengue virus infection and after in vitro Zika virus infection. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *12*(1).
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0006154>
151. Parnes, J. R., Von Hoegen, P., Miceli, M. C., & Zamoyska, R. (1989). Role of CD4 and CD8 in Enhancing T-cell Responses to Antigen. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, *54*(2), 649–655.
<https://doi.org/10.1101/SQB.1989.054.01.076>
152. Pasman, L., & Kasper, D. L. (2017). Building Conventions for Unconventional Lymphocytes. *Immunological Reviews*, *279*(1), 52.
<https://doi.org/10.1111/IMR.12576>
153. Patterson, M. T., Nunes, N. S., Wachsmuth, L. P., Panjabi, A., Fletcher, R. E., Khan, S. M., Dimitrova, D., Kanakry, J. A., Luznik, L., & Kanakry, C. G. (2022). Efflux capacity and aldehyde dehydrogenase both contribute to CD8⁺ T-cell resistance to posttransplant cyclophosphamide. *Blood Advances*, *6*(17), 4994–5008. <https://doi.org/10.1182/BLOODADVANCES.2022006961>
154. Peterfalvi, A., Gomori, E., Magyarlaki, T., Pal, J., Banati, M., Javorhazy, A., Szekeres-Bartho, J., Szereday, L., & Illes, Z. (2008). Invariant V α 7.2- J α 33 TCR is expressed in human kidney and brain tumors indicating infiltration by mucosal-associated invariant T (MAIT) cells. *International Immunology*, *20*(12), 1517–1525. <https://doi.org/10.1093/INTIMM/DXN111>
155. Philip, T., Guglielmi, C., Hagenbeek, A., Somers, R., Van Der Lelie, H., Bron, D., Sonneveld, P., Gisselbrecht, C., Cahn, J.-Y., Harousseau, J.-L., Coiffier, B., Biron, P., Mandelli, F., & Chauvin, F. (1995). Autologous Bone Marrow Transplantation as Compared with Salvage Chemotherapy in Relapses of Chemotherapy-Sensitive Non-Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal*

- of Medicine*, 333(23), 1540–1545.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199512073332305>
156. Pisarska, M., Dunne, M., ... D. O. – E. J. of, & Library, 2020 – Wiley Online. (2020). Interleukin-17 producing mucosal associated invariant T cells - emerging players in chronic inflammatory diseases? *Eur. J. Immunol.* 2020, 50(8), 1098–1108. <https://doi.org/10.1002/eji.202048645>
157. Porcelli, S., Yockey, C. E., Brenner, M. B., & Balk, S. P. (1993). Analysis of T cell antigen receptor (TCR) expression by human peripheral blood CD4–8– $\alpha\beta$ T cells demonstrates preferential use of several V β genes and an invariant TCR α chain. *Journal of Experimental Medicine*, 178(1), 1–16.
<https://doi.org/10.1084/JEM.178.1.1>
158. Pramanik, R., Kancharla, H., Bakhshi, S., Sharma, A., Gogia, A., Malik, P., Sahoo, R. K., Batra, A., Thulkar, S., & Kumar, L. (2019). Engraftment Syndrome: A Retrospective Analysis of the Experience at a Tertiary Care Institute. *Clinical Hematology International*, 1(2), 114.
<https://doi.org/10.2991/CHI.D.190504.001>
159. *Prognóza lymfomu pokročila nejvíc ze všech nádorových onemocnění | MT.* (n.d.). Retrieved May 2, 2023, from <https://www.tribune.cz/medicina/prognoza-lymfomu-pokrocila-nejvic-ze-vsech-nadorovych-onemocneni/>
160. Provine, N. M., Amini, A., Garner, L. C., Spencer, A. J., Dold, C., Hutchings, C., Reyes, L. S., FitzPatrick, M. E. B., Chinnakannan, S., Oguti, B., Raymond, M., Ulaszewska, M., Troise, F., Sharpe, H., Morgan, S. B., Hinks, T. S. C., Lambe, T., Capone, S., Folgori, A., ... Klenerman, P. (2021). MAIT cell activation augments adenovirus vector vaccine immunogenicity. *Science*, 371(6528).
https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAX8819/SUPPL_FILE/AAX8819_PROVINE_SM.PDF

161. Provine, N. M., & Klenerman, P. (2020). MAIT Cells in Health and Disease. *Annual Review of Immunology*, 38, 203–228.
<https://doi.org/10.1146/ANNUREV-IMMUNOL-080719-015428>
162. Rahimpour, A., Koay, H. F., Enders, A., Clanchy, R., Eckle, S. B. G., Meehan, B., Chen, Z., Whittle, B., Liu, L., Fairlie, D. P., Goodnow, C. C., McCluskey, J., Rossjohn, J., Uldrich, A. P., Pellicci, D. G., & Godfrey, D. I. (2015). Identification of phenotypically and functionally heterogeneous mouse mucosal-associated invariant T cells using MR1 tetramers. *Journal of Experimental Medicine*, 212(7), 1095–1108.
<https://doi.org/10.1084/JEM.20142110>
163. Rajkumar, S., Krve, S. K.-časopis o rakovině, & 2020, undefined. (n.d.). Multiple myeloma current treatment algorithms. *Nature.Com*. Retrieved May 3, 2023, from <https://www.nature.com/articles/s41408-020-00359-2>
164. Rajkumar, S. V. (2022). Multiple Myeloma: 2022 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *American Journal of Hematology*, 97(8), 1086. <https://doi.org/10.1002/AJH.26590>
165. Ramphal, R., Grant, R. M., Dzolganovski, B., Constantin, J., Tellier, R., Allen, U., Weitzman, S., Matlow, A., Petric, M., & Sung, L. (2007). Herpes simplex virus in febrile neutropenic children undergoing chemotherapy for cancer: A prospective cohort study. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 26(8), 700–704. <https://doi.org/10.1097/INF.0B013E31805CDC11>
166. Reantragoon, R., Corbett, A., ... I. S. – J. of E., & rupress.org, 2013 –. (n.d.). Antigen-loaded MR1 tetramers define T cell receptor heterogeneity in mucosal-associated invariant T cells. Retrieved April 25, 2023, from <https://rupress.org/jem/article-abstract/210/11/2305/41566>
167. Reantragoon, R., Corbett, A. J., Sakala, I. G., Gherardin, N. A., Furness, J. B., Chen, Z., Eckle, S. B. G., Uldrich, A. P., Birkinshaw, R. W., Patel, O., Kostenko, L., Meehan, B., Kedzierska, K., Liu, L., Fairlie, D. P., Hansen, T. H., Godfrey, D. I., Rossjohn, J., McCluskey, J., & Kjer-Nielsen, L. (2013). Antigen-

- loaded MR1 tetramers define T cell receptor heterogeneity in mucosal-associated invariant T cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 210(11), 2305.
<https://doi.org/10.1084/JEM.20130958>
168. Reid, R. M., Baran, A., Friedberg, J. W., Phillips, G. L., Liesveld, J. L., Becker, M. W., Wedow, L., Barr, P. M., & Milner, L. A. (2016). Outpatient administration of BEAM conditioning prior to autologous stem cell transplantation for lymphoma is safe, feasible, and cost-effective. *Cancer Medicine*, 5(11), 3059–3067. <https://doi.org/10.1002/CAM4.879>
169. Renand, A., Habes, S., Mosnier, J. F., Aublé, H., Judor, J. P., Vince, N., Hulin, P., Nedellec, S., Métairie, S., Archambeaud, I., Brouard, S., Gournay, J., & Conchon, S. (2018). Immune Alterations in Patients With Type 1 Autoimmune Hepatitis Persist Upon Standard Immunosuppressive Treatment. *Hepatology Communications*, 2(8), 972–985. <https://doi.org/10.1002/HEP4.1202>
170. Richman, S. A., Aggen, D. H., Dossett, M. L., Donermeyer, D. L., Allen, P. M., Greenberg, P. D., & Kranz, D. M. (2009). Structural features of T cell receptor variable regions that enhance domain stability and enable expression as single-chain V α V β fragments. *Mol Immunol*, 46(5), 902–916.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2008.09.021>
171. Riegert, P., Wanner, V., & Bahram, S. (1998). Genomics, Isoforms, Expression, and Phylogeny of the MHC Class I-Related MR1 Gene. *The Journal of Immunology*, 161(8), 4066–4077.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.161.8.4066>
172. Roodman, G. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia* 23, 435–441 (2009). <https://doi.org/10.1038/leu.2008.336>
173. Salerno-Gonçalves, R., Rezwan, T., & Szein, M. B. (2014). B cells modulate mucosal associated invariant T cell immune responses. *Frontiers in Immunology*, 4(DEC). <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2013.00511/FULL>

174. Sampson, M. M., Nanjappa, S., & Greene, J. N. (2017). Mucositis and oral infections secondary to gram negative rods in patients with prolonged neutropenia. *IDCases*, 9, 101. <https://doi.org/10.1016/J.IDCR.2017.06.014>
175. Sattler, A., Dang-Heine, C., Reinke, P., & Babel, N. (2015). IL-15 dependent induction of IL-18 secretion as a feedback mechanism controlling human MAIT-cell effector functions. *European Journal of Immunology*, 45(8), 2286–2298. <https://doi.org/10.1002/EJI.201445313>
176. Sattler, A., Dang-Heine, C., žurnál..., P. R. – evropský, & Library, 2015 – Wiley Online. (2015). IL-15 dependent induction of IL-18 secretion as a feedback mechanism controlling human MAIT-cell effector functions. *Eur. J. Immunol*, 45(8), 2286–2298. <https://doi.org/10.1002/eji.201445313>
177. Schag, C. C., Heinrich, R. L., & Ganz, P. A. (1984). Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2(3), 187–193. <https://doi.org/10.1200/JCO.1984.2.3.187>
178. Seliger, B. (2019). The Role of the Lymphocyte Functional Crosstalk and Regulation in the Context of Checkpoint Inhibitor Treatment—Review. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02043>
179. Setsu, T., Yamagiwa, S., Tominaga, K., Kimura, N., Honda, H., Kamimura, H., Tsuchiya, A., Takamura, M., & Terai, S. (2018). Persistent reduction of mucosal-associated invariant T cells in primary biliary cholangitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 33(6), 1286–1294. <https://doi.org/10.1111/JGH.14076>
180. Shaler, C. R., Choi, J., Rudak, P. T., Memarnejadian, A., Szabo, P. A., Tun-Abraham, M. E., Rossjohn, J., Corbett, A. J., McCluskey, J., McCormick, J. K., Lantz, O., Hernandez-Alejandro, R., & Haeryfar, S. M. M. (2017). MAIT cells launch a rapid, robust and distinct hyperinflammatory response to bacterial superantigens and quickly acquire an anergic phenotype that impedes their cognate antimicrobial function: Defining a novel mechanism of superantigen-

- induced immunopathology and immunosuppression. *PLOS Biology*, *15*(6), e2001930. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PBIO.2001930>
181. Shao, C., Zhu, C., Zhu, Y., Hao, J., Li, Y., Hu, H., Si, L., Zhong, F., Wang, X., & Wang, H. (2021). Decrease of peripheral blood mucosal-associated invariant T cells and impaired serum Granzyme-B production in patients with gastric cancer. *Cell and Bioscience*, *11*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S13578-020-00518-9/FIGURES/5>
182. Shawar, S. M., Vyas, J. M., Rodgers, J. R., & Rich, R. R. (1994). Antigen presentation by major histocompatibility complex class I-b molecules. *Annual Review of Immunology*, *12*, 839–880. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.IY.12.040194.004203>
183. Sheean, P. M., Freels, S. A., Helton, W. S., & Braunschweig, C. A. (2006). Adverse Clinical Consequences of Hyperglycemia from Total Parenteral Nutrition Exposure during Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, *12*(6), 656–664. <https://doi.org/10.1016/J.BBMT.2006.01.010>
184. Shi, J., Zhou, J., Zhang, X., Hu, W., Zhao, J. F., Wang, S., Wang, F. S., & Zhang, J. Y. (2021). Single-Cell Transcriptomic Profiling of MAIT Cells in Patients With COVID-19. *Frontiers in Immunology*, *12*, 3112. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.700152/BIBTEX>
185. Shiku, H., Kisielow, P., Bean, M. A., Takahashi, T., Boyse, E. A., Oettgen, H. F., & Old, L. J. (1975). Expression of T-cell differentiation antigens on effector cells in cell-mediated cytotoxicity in vitro. Evidence for functional heterogeneity related to the surface phenotype of T cells. *Journal of Experimental Medicine*, *141*(1), 227–241. <https://doi.org/10.1084/JEM.141.1.227>
186. Singh, R., Shaik, S., Negi, B. S., Rajguru, J. P., Patil, P. B., Parihar, A. S., & Sharma, U. (2020). Non-Hodgkin’s lymphoma: A review. *Journal of Family*

- Medicine and Primary Care*, 9(4), 1834.
https://doi.org/10.4103/JFMPC.JFMPC_1037_19
187. Souter, M. N. T., & Eckle, S. B. G. (2020). Biased MAIT TCR Usage Poised for Limited Antigen Diversity? *Frontiers in Immunology*, 11, 1845.
<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.01845>
188. Sözeri, E., & Kutlutürkan, S. (2015). Taste Alteration in Patients Receiving Chemotherapy. *The Journal of Breast Health*, 11(2), 81.
<https://doi.org/10.5152/TJBH.2015.2489>
189. Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in Immunology*, 9(APR), 754.
<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.00754>
190. Sroussi, H. Y., Epstein, J. B., Bensadoun, R. J., Saunders, D. P., Lalla, R. V., Migliorati, C. A., Heavilin, N., & Zumsteg, Z. S. (2017). Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Medicine*, 6(12), 2918.
<https://doi.org/10.1002/CAM4.1221>
191. Stotler, C., Rybicki, L., Kalaycio, M., Dean, R., Copelan, E. A., Sobecks, R., Pohlman, B., Andresen, S., Sweetenham, J., Cherni, K., Chan, J., & Bolwell, B. J. (2008). Non-Relapse Mortality (NRM) after Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) Is Reduced with Stringent Follow-up Post-Transplant. *Blood*, 112(11), 2155–2155. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V112.11.2155.2155>
192. Sugimoto, C., Konno, T., Wakao, R., Fujita, H., Fujita, H., & Wakao, H. (2015). Mucosal-Associated invariant T Cell Is a potential marker to distinguish fibromyalgia syndrome from arthritis. *PLoS ONE*, 10(4).
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0121124>
193. Sundström, P., Ahlmanner, F., Akéus, P., Sundquist, M., Alsen, S., Yrlid, U., Börjesson, L., Sjöling, Å., Gustavsson, B., Wong, S. B. J., & Quiding-Järbrink, M. (2015). Human Mucosa-Associated Invariant T Cells Accumulate in

- Colon Adenocarcinomas but Produce Reduced Amounts of IFN- γ . *The Journal of Immunology*, 195(7), 3472–3481.
<https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1500258>
194. Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R., Advani, R., Ghielmini, M., Salles, G. A., Zelenetz, A. D., & Jaffe, E. S. (n.d.). *Review Series THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*.
<https://doi.org/10.1182/blood-2016>
195. Taams, L. S., & Akbar, A. N. (2005). Peripheral generation and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 293, 115–131. https://doi.org/10.1007/3-540-27702-1_6
196. Tang, X.-Z., Jo, J., Tan, A. T., Sandalova, E., Chia, A., Tan, K. C., Lee, K. H., Gehring, A. J., De Libero, G., & Bertoletti, A. (2013). IL-7 Licenses Activation of Human Liver Intrasinusoidal Mucosal-Associated Invariant T Cells. *The Journal of Immunology*, 190(7), 3142–3152.
<https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1203218>
197. Thomas, K., Jiří, C., Daniel, L., Aleš, K., Jaroslav, R., Ivan, N., & Martin, M. (n.d.). *Trombocyty v sepsi*.
198. Tilloy, F., Treiner, E., Park, S. H., Garcia, C., Lemonnier, F., De La Salle, H., Bendelac, A., Bonneville, M., & Lantz, O. (1999). An invariant T cell receptor α chain defines a novel TAP-independent major histocompatibility complex class Ib-restricted α/β T cell subpopulation in mammals. *Journal of Experimental Medicine*, 189(12), 1907–1921.
<https://doi.org/10.1084/JEM.189.12.1907>
199. Tominaga, K., Yamagiwa, S., Setsu, T., ... N. K. – B., & jstage.jst.go.jp, 2017 –. (n.d.). Possible involvement of mucosal-associated invariant T cells in the progression of inflammatory bowel diseases. Retrieved May 17, 2023, from https://www.jstage.jst.go.jp/article/biomedres/38/2/38_111/_article/-char/ja/

200. Toubal, A., Nel, I., Lotersztajn, S., & Lehen, A. (2019). Mucosal-associated invariant T cells and disease. *Nature Reviews Immunology*, *19*(10), 643–657. <https://doi.org/10.1038/S41577-019-0191-Y>
201. Toussiro, É., Laheurte, C., Gaugler, B., Gabriel, D., & Saas, P. (2018). Increased IL-22-and IL-17A-producing mucosal-associated invariant T cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis. *Frontiers in Immunology*, *9*(JUL). <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.01610/FULL>
202. Treiner, E. (2023). Mucosal-associated invariant T cells in hematological malignancies: Current knowledge, pending questions. *Frontiers in Immunology*, *14*, 1160943. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2023.1160943>
203. Treiner, E., Duban, L., Bahram, S., Radosavljevic, M., Wanner, V., Tilloy, F., Affaticati, P., Gilfillan, S., & Lantz, O. (2003). Selection of evolutionarily conserved mucosal-associated invariant T cells by MR1. *Nature*, *422*(6928), 164–169. <https://doi.org/10.1038/NATURE01433>
204. Treiner, E., & Lantz, O. (2006). CD1d- and MR1-restricted invariant T cells: of mice and men. *Current Opinion in Immunology*, *18*(5), 519–526. <https://doi.org/10.1016/J.COI.2006.07.001>
205. Tsokos, G. C., Lo, M. S., Costa Reis, P., & Sullivan, K. E. (2016). Nové poznatky o imunopatogenezi systémového lupus erythematoses. *Recenze Přírody*, *12*. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.186>
206. Turtle, C. J., Swanson, H. M., Fujii, N., Estey, E. H., & Riddell, S. R. (2009). A Distinct Subset of Self-Renewing Human Memory CD8+ T Cells Survives Cytotoxic Chemotherapy. *Immunity*, *31*(5), 834–844. <https://doi.org/10.1016/J.IMMUNI.2009.09.015>
207. Ussher, J. E., Bilton, M., Attwod, E., Shadwell, J., Richardson, R., de Lara, C., Mettke, E., Kurioka, A., Hansen, T. H., Klenerman, P., & Willberg, C. B. (2014). CD161++CD8+ T cells, including the MAIT cell subset, are specifically activated by IL-12+IL-18 in a TCR-independent manner. *European Journal of Immunology*, *44*(1), 195–203. <https://doi.org/10.1002/EJI.201343509>

208. Ussher, J. E., van Wilgenburg, B., Hannaway, R. F., Ruustal, K., Phalora, P., Kurioka, A., Hansen, T. H., Willberg, C. B., Phillips, R. E., & Klenerman, P. (2016). TLR signaling in human antigen-presenting cells regulates MR1-dependent activation of MAIT cells. *European Journal of Immunology*, *46*(7), 1600–1614. <https://doi.org/10.1002/EJI.201545969>
209. Ussher, J. E., Willberg, C. B., & Klenerman, P. (2018). MAIT cells and viruses. *Immunology and Cell Biology*, *96*(6), 630–641. <https://doi.org/10.1111/IMCB.12008>
210. Vadstrup, K., & Bendtsen, F. (2017). Anti-NKG2D mAb: A New Treatment for Crohn’s Disease? *International Journal of Molecular Sciences 2017, Vol. 18, Page 1997, 18*(9), 1997. <https://doi.org/10.3390/IJMS18091997>
211. Van der Velden, W. J. F. M., Herbers, A. H. E., Netea, M. G., & Blijlevens, N. M. A. (2014). Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: Introducing the paradigm febrile mucositis. *British Journal of Haematology*, *167*(4), 441–452. <https://doi.org/10.1111/BJH.13113>
212. Van Kaer, L., Mori, L., Paquin Proulx, D., Garner, L. C., Provine, N. M., & Klenerman, P. (2018). *insights into Mucosal-Associated invariant T Cell Biology From Studies of invariant Natural Killer T Cells. 9, 1.* <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01478>
213. Van Wilgenburg, B., Scherwitzl, I., Hutchinson, E. C., Leng, T., Kurioka, A., Kulicke, C., De Lara, C., Cole, S., Vasanawathana, S., Limpitikul, W., Malasit, P., Young, D., Denney, L., Moore, M. D., Fabris, P., Giordani, M. T., Oo, Y. H., Laidlaw, S. M., Dustin, L. B., ... Zitzmann, N. (2016). MAIT cells are activated during human viral infections. *Nature Communications*, *7*. <https://doi.org/10.1038/NCOMMS11653>
214. Vanderschueren, S., De Weerd, A., Malbrain, M., Vankersschaever, D., Frans, E., Wilmer, A., & Bobbaers, H. (2000). Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Critical Care Medicine*, *28*(6), 1871–1876. <https://doi.org/10.1097/00003246-200006000-00031>

215. Varelias, A., Bunting, M. D., Ormerod, K. L., Koyama, M., Olver, S. D., Straube, J., Kuns, R. D., Robb, R. J., Henden, A. S., Cooper, L., Lachner, N., Gartlan, K. H., Lantz, O., Kjer-Nielsen, L., Mak, J. Y. W., Fairlie, D. P., Clouston, A. D., McCluskey, J., Rossjohn, J., ... Hill, G. R. (2018). Recipient mucosal-associated invariant T cells control GVHD within the colon. *Journal of Clinical Investigation*, *128*(5), 1919–1936. <https://doi.org/10.1172/JCI91646>
216. Vié Nelly Robillard, H., Garand, R., Gallot, G., Béatrice Clémenceau, S., Vivien, R., & Berthomé, M. (2008). Effector Memory $\alpha\beta$ T Lymphocytes Can Express Fc γ RIIIa and Mediate Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity. *The Journal Of*, *180*, 5327–5334. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.8.5327>
217. Vincent Rajkumar, S., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M.-V., Kumar, S., Hillengass, J., Kastritis, E., Richardson, P., Landgren, O., Paiva, B., Dispenzieri, A., Weiss, B., LeLeu, X., Zweegman, S., Lonial, S., Rosinol, L., Zamagni, E., ... San Miguel, J. F. (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Onkologie Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
218. Viscoli, C., & Castagnola, E. (2002). Treatment of febrile neutropenia: What is new? *Current Opinion in Infectious Diseases*, *15*(4), 377–382. <https://doi.org/10.1097/00001432-200208000-00004>
219. Wade, J. C., Newton, B., Flournoy, N., & Meyers, J. D. (1984). Oral acyclovir for prevention of herpes simplex virus reactivation after marrow transplantation. *Annals of Internal Medicine*, *100*(6), 823–828. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-100-6-823>
220. Walker, L. J., Kang, Y. H., Smith, M. O., Tharmalingham, H., Ramamurthy, N., Fleming, V. M., Sahgal, N., Leslie, A., Oo, Y., Geremia, A., Scriba, T. J., Hanekom, W. A., Lauer, G. M., Lantz, O., Adams, D. H., Powrie, F., Barnes, E., & Klenerman, P. (2012). Human MAIT and CD8 $\alpha\alpha$ cells develop from a pool of type-17 precommitted CD8⁺ T cells. *Blood*, *119*(2), 422–433. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2011-05-353789>

221. Wang, H., Kjer-Nielsen, L., Shi, M., D'Souza, C., Pediongco, T. J., Cao, H., Kostenko, L., Lim, X. Y., Eckle, S. B. G., Meehan, B. S., Zhu, T., Wang, B., Zhao, Z., Mak, J. Y. W., Fairlie, D. P., Teng, M. W. L., Rossjohn, J., Yu, D., De St Groth, B. F., ... Chen, Z. (2019). IL-23 costimulates antigen-specific MAIT cell activation and enables vaccination against bacterial infection. *Science Immunology*, 4(41).
https://doi.org/10.1126/SCIIMMUNOL.AAW0402/SUPPL_FILE/AAW0402_TABLE_S1.XLSX
222. Wang, J. J., Macardle, C., Weedon, H., Beroukas, D., & Banovic, T. (2016). Mucosal-associated invariant T cells are reduced and functionally immature in the peripheral blood of primary Sjögren's syndrome patients. *Eur. J. Immunol*, 46(10), 2444–2453. <https://doi.org/10.1002/eji.201646300>
223. Waszczuk-Gajda, A., Penack, O., Sbianchi, G., Koster, L., Blaise, D., Reményi, P., Russell, N., Ljungman, P., Trneny, M., Mayer, J., Iacobelli, S., Kobbe, G., Scheid, C., Apperley, J., Touzeau, C., Lenhoff, S., Jantunen, E., Anagnostopoulos, A., Paris, L., ... Basak, G. W. (2022). Complications of Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Results from the CALM Study. *Journal of Clinical Medicine*, 11(12), 3541.
<https://doi.org/10.3390/JCM11123541>
224. Wilgenburg, B. van, Loh, L., Chen, Z., Pediongco, T. J., Wang, H., Shi, M., Zhao, Z., Koutsakos, M., Nüssing, S., Sant, S., Wang, Z., D'Souza, C., Jia, X., Almeida, C. F., Kostenko, L., Eckle, S. B. G., Meehan, B. S., Kallies, A., Godfrey, D. I., ... Hinks, T. S. C. (2018). MAIT cells contribute to protection against lethal influenza infection in vivo. *Nature Communications* 2018 9:1, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07207-9>
225. Won, E. J., Ju, J. K., Cho, Y. N., Jin, H. M., Park, K. J., Kim, T. J., Kwon, Y. S., Kee, H. J., Kim, J. C., Kee, S. J., & Park, Y. W. (2016). Clinical relevance of circulating mucosal-associated invariant T cell levels and their anti-cancer

- activity in patients with mucosal-associated cancer. *Oncotarget*, 7(46), 76274–76290. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.11187>
226. Wu, S. C., Liang, C. X., Zhang, Y. L., & Hu, W. P. (2020). Elevated serum procalcitonin level in patients with chronic kidney disease without infection: A case-control study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(2). <https://doi.org/10.1002/JCLA.23065>
227. Wu, W., Liang, X., Li, H., Huang, X., Wan, C., Xie, Q., & Liu, Z. (2022). Landscape of T Cells in NK-AML(M4/M5) Revealed by Single-Cell Sequencing. *Journal of Leukocyte Biology*, 112(4), 745–758. <https://doi.org/10.1002/JLB.5A0721-396RR>
228. Xiao, X., & Cai, J. (2017). Mucosal-Associated Invariant T Cells: New Insights into Antigen Recognition and Activation. *Frontiers in Immunology*, 8(NOV), 1. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2017.01540>
229. Zabijak, L., Attencourt, C., Guignant, C., Chatelain, D., Marcelo, P., Marolleau, J. P., & Treiner, E. (2015). Increased tumor infiltration by mucosal-associated invariant T cells correlates with poor survival in colorectal cancer patients. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 64(12), 1601–1608. <https://doi.org/10.1007/S00262-015-1764-7>
230. Zahid, U., Akbar, F., Amaraneni, A., Husnain, M., Chan, O., Riaz, I. Bin, McBride, A., Iftikhar, A., & Anwer, F. (2017). A review of autologous stem cell transplantation in Lymphoma. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 12(3), 217. <https://doi.org/10.1007/S11899-017-0382-1>
231. Zambelli, A., Montagna, D., ... G. D. P.-A., & 2002, undefined. (n.d.). Evaluation of infectious complications and immune recovery following high-dose chemotherapy (HDC) and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Europepmc.Org*. Retrieved May 3, 2023, from <https://europepmc.org/article/med/12552979>
232. Zhang, J. P., Yan, J., Xu, J., Pang, X. H., Chen, M. S., Li, L., Wu, C., Li, S. P., & Zheng, L. (2009). Increased intratumoral IL-17-producing cells correlate

- with poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *Journal of Hepatology*, 50(5), 980–989. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2008.12.033>
233. Zhang, Y., Bailey, J. T., Xu, E., Singh, K., Lavaert, M., Link, V. M., D'Souza, S., Hafiz, A., Cao, J., Cao, G., Sant'Angelo, D. B., Sun, W., Belkaid, Y., Bhandoola, A., McGavern, D. B., & Yang, Q. (2022). Mucosal-associated invariant T cells restrict reactive oxidative damage and preserve meningeal barrier integrity and cognitive function. *Nature Immunology*, 23(12), 1714–1725. <https://doi.org/10.1038/S41590-022-01349-1>
234. Zhang, Y., & Li, Y. (2014). Zánětlivé onemocnění střev: patogeneze. *Světový Gastroenterologický Časopis: WJG*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3886036/>
235. Ziv-Baran, T., Wasserman, A., Shteinvil, R., Zeltser, D., Shapira, I., Shenhar-Tsarfaty, S., Meilik, A., Goldiner, I., Rogowski, O., Berliner, S., & Halpern, P. (2018). C-reactive protein and emergency department seven days revisit. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 481, 207–211. <https://doi.org/10.1016/J.CCA.2018.03.022>

10. PUBLIKACE AUTORA

Publikace k tématu disertační práce

Analysis of the Phenotype and Function of the Subpopulations of Mucosal-Associated Invariant T Cells. *Scand J Immunol.* 2016 Oct;84(4):245-51. doi: 10.1111/sji.12467. PMID: 27474379. Brozova J, **Karlova I**, Novak J. IF 3,889

High pre-transplant Mucosal Associated Invariant T Cell (MAIT) count predicts favorable course of myeloid aplasia. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2023 Mar 10. doi: 10.5507/bp.2023.011. Epub ahead of print. PMID: 36896825. **Karlova Zubata I**, Smetanova Brozova J, Karel T, Bacova B, Novak J. IF 1,648

Cellular and humoral immune response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients treated with either Ibrutinib or Rituximab. *Clin Exp Med.* 2022 Mar 29:1–9. doi: 10.1007/s10238-022-00809-0. Epub ahead of print. PMID: 35352210; PMCID: PMC8963888.

Bacova B, Kohutova Z, **Zubata I**, Gaheerova L, Kucera P, Heizer T, Mikesova M, Karel T, Novak J. IF 5,057

Publikace nevztahující se k tématu disertační práce

Immune thrombocytopenia in a patient with essential thrombocythemia after SARS-CoV-2 infection: A case report. *Hematology Transfusion and Cell Therapy*, 2023, vol. Epub: 2022 Apr 27. ISSN 2531-1379. Bačová B., Maco M., Geislerová L., **Zubatá I.**, Kozák T., Novák J. IF 0,396

Acute myeloid leukemia with variant t(8;10;21). *Leuk Res Rep.* 2022 Sep 15;18:100350. doi: 10.1016/j.lrr.2022.100350. PMID: 36158314; PMCID: PMC9489803

Bacova B, Sobotka J, Kacirkova P, Rivnacova V, **Karlova/Zubata I**, Novak J.
0,258

Primary diffuse large B-cell lymphoma of the parietal bone. Česká a slovenská
neurologie a neurochirurgie, 2021, vol. 84, s. 214-216. ISSN 1210-7859
Hrudka J., Eis V., Prouzová Z., Holešta M., **Zubatá I.**, Šámal F. IF 0,355

Horečka nejasného původu. Vnitřní lékařství, 2021, vol. 67. ISSN 0042-773X,
Grebnyuk V., Kryštůfková O., Gregová M., Sokalská-Jurkiewicz M.,
Steinbauerová R., Sukovská M., Gaherová L., **Zubatá I.** IF 0,131

Unusual periungual nodulocystic lesions leading to the diagnosis of extranodal
marginal zone lymphoma. Indian Journal of Dermatology, 2020, vol. 65, s. 83-
84. ISSN 0019-5154. Gkalpakiotis S., Arenberger P., Sticová E., **Karlová I.**,
Arenbergerová M. IF 1,757

Nové možnosti léčby relapsu akutní myeloidní leukemie FLT3 pozitivní,
Aktuální témata v onkologii očima českých lékařů ROČNÍK 7, ČÍSLO 4 ,
ČERVENEC 2022, **MUDr. Ivana Zubatá**, doc. MUDr. Jan Novák, Ph.D., doc.
RNDr. Markéta Kalinová, Ph.D., Ing. Kateřina Mužíková, prof. MUDr. Tomáš
Kozák, Ph.D., MBA, MUDr. Veronika Řivnáčová, MUDr. Petra Kačírková,
MUDr. Kateřina Beníšková, MUDr. Viktorie Juríková, MUDr. Mária Maco,
MUDr. Barbora Bačová Hematologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha, bez
IF

Léčba primárně splenického lymfomu bez vilózních lymfocytů s leukemizací.
Acta Medicinæ, 2021, vol. 10, s. 60-62. ISSN 1805-398X, **Zubatá I.**,
Beníšková K., Novák J., Bačová B, bez IF

