

Abstrakt

Základní vlastností imunitního systému je jeho schopnost rozlišit tělu „vlastní“ tkáň od „cizích“, patogenních struktur. Na zajištění tolerance vůči tělu vlastním strukturám se podílejí mechanismy jak centrální (probíhající v primárních lymfatických orgánech), tak periferní tolerance. Selhání centrální tolerance v thymu tedy poruchy odstranění autoreaktivních T-lymfocytů vede posléze k jejich uvolnění na periférii. Je známo, že tato skutečnost napomáhá vzniku celé řady autoimunit.

Nezanedbatelnou součástí humorální vrozené imunity tvoří α -defensiny, velmi účinné baktericidní peptidy. Jsou známy dvě skupiny α -defensinů-myeloidní, vyskytující se převážně v neutrofilech a enterické, produkované zvláštním typem střevních tzv. Panethových buněk. Prezentovaná data poukazují na spojitost defensinů a jejich buněčného zdroje s průběhem dvou autoimunitních chorob, diabetu 1. typu a tzv. APECED syndrom (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy). V prvním případě výsledky odhalují přítomnost transkripčně aktivních eosinofilů produkujících α -defensiny v thymu u diabetických potkanů. Aktivované eosinofily exprimující α -defensiny byly také detekovány v kapilární krvi u pacientů s diabetem, přičemž tento fenomén se netýkal eosinofilů získaných od zdravých jedinců. Dále výsledky mikročipové analýzy provedené v souvislosti s diabetem ukázaly výrazně odlišnou expresi řady imunitně relevantních genů u skupiny zdravých příbuzných prvního stupně diabetických pacientů oproti skupině zdravých jedinců. Další předložená studie spojuje vznik T1D u jednovaječných čtyřčat s předcházející enterovirovou nákazou. Na základě výše uvedených skutečností tedy nyní získáváme nový pohled na molekulární a buněčné mechanismy lidského diabetu. Nejnovější získaná data pak ukazují jasnou souvislost mezi AIRE-dependentní produkcí enterických defensinů v thymu v tzv. medulárních epiteliálních buňkách (mTECs) a udržováním střevní homeostázy. Tato skutečnost se také odráží v přítomnosti defensin-specifických autoprotilátek v séru APECED pacientů, mající mutaci v AIRE genu. Tito pacienti zároveň trpí gastrointestinálními klinickými příznaky.

Závěrem lze uvést, že naše výsledky poprvé definují buňky produkující α -defensiny v thymu a poukazují na jejich úlohu v centrální toleranci. Za produkci myeloidních α -defensinů jsou zodpovědné eosinofily, zatímco exprese enterických α -defensinů je závislá na mTEC.