

ABSTRAKT

Slizniční imunitní systém představuje nejen hlavní složku imunitního systému, ale také důležité rozhraní s vnějším prostředím. Je zodpovědný za udržování jemné rovnováhy mezi bezpečnými a nebezpečnými podněty z okolí za využití specifických anatomických struktur a funkčních mechanismů. Slizniční imunitní systém nebyl dlouho dostatečně studován, také kvůli své omezené dostupnosti, a jeho biologický význam je podceňován. Nicméně je zřejmé, že jeho studium je důležité nejen v místních interakcích na sliznicích, ale také při odhalování patogenetických mechanismů a nových strategií prevence orgánově specifických autoimunitních onemocnění jako například T1D.

První, více klinicky orientovaná část této disertace je zaměřena na slizniční imunitní systém horního respiračního traktu postižený chorobou – nosní polypózou (NP). Vzhledem k tomu, že nejčastěji se vyskytují polypy se značnou akumulací eosinofilů a neutrofilů, vyšetřovali jsme a popsali zvýšenou expresi chemokinových receptorů CCR1 a CCR3 v nosních polypech oproti nosní sliznici. K nosní polypóze mohou přispívat jak mechanismy přirozené imunity, tak homeostáza epitelových buněk. Zdokumentovali jsme zvýšený počet iNOS pozitivních a insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) pozitivních buněk jak ve stromatu, tak v epitelu NP.

Druhá část práce se zabývá souhrou slizničního imunitního systému, glutenu či gliadinu z diety v patogenezi a v nové strategii prevence autoimunitního diabetu 1. typu (T1D). Protože bezlepková (GF) dieta u zvířecích modelů vysoce zabraňuje T1D, studovali jsme efekt glutenu z diety na myši slizniční imunitní systém. V prvních dvou publikacích jsme srovnávali efekt standardní, diabetes-permisivní s diabetes preventivní GF dietou a našli jsme rozdíly v proporcí slizničních $\gamma\delta$ T buněk, Th17 buněk stejně jako zvýšenou produkci prozánětlivých cytokinů spojených se standardní, diabetes permisivní dietou. Protože pouze málo studií se zabývalo detailně mechanismy přirozené imunity u gliadinu, jako další jsme vyšetřovali signální dráhy přirozené imunity užívané fragmenty gliadinu. Zdokumentovali jsme, že kromě indukce IL-1 β , jsou v signalizaci pšeničných proteinů zahrnuty i TLR2/4/MyD88/TRIF/MAPK/NF- κ B signální dráha a aktivace inflamazomu NLRP3. Nakonec jsme testovali intranasální (i.n.) administraci gliadinu jako novou vakcinační strategii – užití složky prostředí, která může hrát roli v etiologii T1D. Ukázali jsme, že i.n.gliadin je schopen značně redukovat incidenci diabetu u NOD myši a také redukuje incidenci diabetu, když je podán mnohem později již prediabetickým myším. Tento efekt byl spojován se zvýšeným podílem potenciálně regulačních $\gamma\delta$ T buněk, a v menší míře také CD4+Foxp+Tregs ve slizničních kompartmentech, stejně jako se změnou cytokinových profilů.

Závěrem, tato práce se zabývá slizničním imunitním systémem. Zaměřili jsme se na určité patogenetické procesy v místních slizničních vztazích - NP a současně jsme studovali interakce mezi faktory vnějšího prostředí a slizničního imunitního systému v patogenezi a také v možné novátorské prevenční strategii u T1D.

Klíčová slova: slizniční imunitní systém; nosní polypóza; diabetes 1. typu; patogeneze; prevence.