

Abstrakt

Diabetes 1. typu (T1D) je charakterizován hyperglykemií vedoucí k život ohrožujícím komplikacím. Na jeho patogenezi má významný podíl nežádoucí imunitní reakce způsobující destrukci β -buněk pankreatu. Současná jediná terapie je subkutánní podávání inzulínu, která však nezabrání tranzientním hyperglykemiím. To negativně ovlivňuje metabolické a buněčné procesy v organismu. Buněčná terapie nabízí strategii zaměřenou přímo na modulaci škodlivé autoimunitní reakce, a tedy více cílenou léčbu s nižším výskytem nežádoucích účinků. Tato práce pojednává o dvou supresivních buněčných typech, které mají potenciál tuto autoimunitní reakci utlumit. První část práce se týká přípravy tolerogenních dendritických buněk (tDC) a testování jejich stabilního supresivního fenotypu v prozánětlivém prostředí. tDC si udržují v prozánětlivém prostředí stabilní inhibiční fenotyp, schopnost tlumit antigenně-specifickou T buněčnou odpověď a indukovat T regulační lymfocyty, což je klíčové pro případnou klinickou aplikaci. Práce zároveň ukazuje, že stav metabolické kompenzace diabetických pacientů ovlivňuje supresivní funkci tDC. Druhá část práce je zaměřena na skupinu myeloidních supresivních buněk (MDSC), které vykazují vyšší zastoupení u pacientů s T1D i jejich prvostupňových příbuzných. MDSC jsou schopné tlumit proliferaci T-lymfocytů, a to díky mezibuněčnému kontaktu a produkci TGF- β . V práci je diskutována i problematika hyperglykémie, která moduluje imunitní systém ve smyslu prozánětlivého nastavení a srovnání buněčné terapie v kontextu současných léčebných imunointervenčních strategií.