

## Abstrakt

Cytokiny jako primárními modulátory buněk imunitního systému hrají klíčovou roli v jejich vývoji a další aktivitě. Cytokinový profil mononukleárních buněk periferní krve (PBMC) odráží tedy logicky děje, které se uplatňují v patogenezi onemocnění spjatého s nějakou imunologickou dysbalancí. **Ve své práci jsem se zabývala několika imunopatologickými stavy (diabetes mellitus 1. typu, autoimunitní tyreoiditida, alergická kolitida), u kterých je popisována cytokinová dysbalance. Snažila jsem se najít charakteristické rysy cytokinového profilu každého konkrétního onemocnění a poukázat na to, co je spojuje resp. odlišuje.**

K analýze cytokinového spektra byla použita metoda proteinové array a metoda ELISA. Vyšetřovaná byla produkce cytokinů mononukleárními buňkami periferní a pupečníkové krve *in vitro* (nativní, ale i po specifické stimulaci) a dále pak hladina cytokinů v mateřském mléce. První chorobou, na kterou jsem se zaměřila, byl **diabetes 1. typu** (T1D), kdy byli studováni jednak pacienti s touto chorobou (n = 10) a dále pak jejich prvostupňoví příbuzní (n=9). Zvláštní skupinu prvostupňových příbuzných pak představovali novorozenci, jejichž jeden z rodičů je pro tuto chorobu léčen (n = 52). U pacientů v prediabetické fázi dominovala spontánní i poststimulační produkce Th1 asociovaných cytokinů (IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ ) zatímco v době stanovení diagnózy T1D jejich produkce poklesla a byla potlačena alespoň po dobu 2 let od stanovení diagnózy. Imunologický profil u nově diagnostikovaných pacientů se vyznačoval dominantní produkcí Th3/Tr1 asociovaných cytokinů (TGF- $\beta$  a IL-10), ale současně i značnou produkcí prozánětlivých cytokinů (TNF- $\alpha$  a IL-6) a chemokinů (MCP-1 a MIG). Pouze buňky získané v prediabetické fázi od pacientů s vysoce rizikovým profilem byly schopné indukovat Th2 imunitní odpověď, a to zvýšenou produkcí IL-5 po stimulaci mitogenem (fytohemaglutininem).

Imunologická odpověď mononukleárních buněk plodu je ovlivněna hyperglykemií matky s T1D, ale i samotným autoimunitním prostředím matky, což může vést k nižšímu výskytu T1D u dítěte. Odpověď spíše ve směru Th1 byla přítomná u dětí diabetických otců a dále pak u perfektně kompenzovaných matek diabetiček.

Dalším studovaným imunopatologickým stavem byla **autoimunitní tyreoiditida** (AT) (47 pacientů s AT, 37 kontrol). Infekční patogeny se mohou podílet na etiopatogenezi autoimunitních nemocnění. Imunoregulační mechanismy by měly zabezpečovat prevenci chronické infekce, ale i prevenci přílišné agresivity, která může vést k patologické autoreaktivitě. Antigeny infekčních patogenů mohou ale vést k autoreaktivitě, jak bylo pozorováno *in vitro* právě na produkci chemokinů a zánětlivých cytokinů (IL-6) u pacientů s AT v reakci na stimulaci PBMC specifickými antigeny bakterie *Helicobacter pylori* (HP).

**Cytokiny v mateřském mléku** jsou důležitými biologicky aktivními faktory, které nahrazují roli chybějících imunitních mechanismů novorozence a současně působící ve vyvíjejícím se imunitním systému kojeného dítěte. Jejich hladiny v mléku vykazují značnou interindividuální variabilitu a jejich dysbalance může souviset s rozvojem některých imunologicky podmíněných onemocnění. Významně vyšší hladina Th1 cytokinu IFN- $\gamma$  spolu s nižší hladinou regulačního cytokinu TGF- $\beta$  byla nalezena v mateřském mléku, které

dostávali kojenci s alergickou kolitidou (n = 20) oproti zdravým kojencům (n = 20). Mezi kandidátní cytokiny podílející se na nutričním programování kojenců patří adiponektin, leptin a AFABP, které jsou také označovány jako regulační hormony příjmu potravy a glukózo-lipidového metabolismu. Všechny tyto cytokiny byly přítomny v mateřském mléku po celé období 12 měsíců laktace. Hraničně pozitivní korelace byla nalezena mezi hladinou adiponektinu v mateřském mléku 6 měsíců po porodu a váhovým přírůstkem kojenců v průběhu prvního roku života. U adipofilinu, který je hlavní součástí membrány tukových kapek v mléku, korelace s výživovými parametry matek ani kojenců nebyla nalezena. Závěrem lze konstatovat následující: společné pro studované autoimunitní choroby bylo tedy perzistentní prozánětlivé ladění imunitních reakcí pacientů. V případě analýzy mateřského mléka jsme pak potvrdili, že asociace mezi cytokinovým spektrem mateřského mléka a přítomností imunopatologické choroby (alergické kolitidy) je zřejmá.