

Streszczenie

Wywoływana przez prątki *M. tuberculosis* gruźlica stanowi ogólnoswiatowy problem zdrowotny pomimo stosowania na szeroką skalę profilaktycznej immunizacji atenuowanymi prątkami *M. bovis* BCG. W odporności komórkowej na mykobakterie szczególne miejsce zajmują komórki dendrytyczne (KD), wyspecjalizowane w prezentacji antygenów limfocytom T. Komunikacja komórki dendrytycznej z limfocytom zachodzi w obrębie dynamicznej struktury zwanej synapsą immunologiczną.

Celem głównym niniejszej pracy była sygnałowa i funkcjonalna charakterystyka synapsy immunologicznej stymulowanych antygenami mykobakterii KD z limfocytami i jej modyfikacja przez IL-18.

Badaniami objęto 71 zdrowych ochotników w wieku 18-36 lat, szczepionych BCG wg kalendarza szczepień. Z krwi obwodowej badanych osób izolowano frakcję monocytarną (CD14+) i limfocytarną (CD14-). Wyizolowane monocyty przekształcano w komórki dendrytyczne w trakcie 6 dniowej hodowli w środowisku IL-4 i GM-CSF i następnie stymulowano *in vitro* antygenami mykobakterii, PPD, BCG i rekombinantem rBCGhIL-18 uwalniającym ludzką IL-18. Uwzględniając znaczenie fenotypu odwzorowującego stan dojrzałości komórki dendrytycznej zbadano ekspresję receptorów synapsy immunologicznej CD86, CD80, CD40, HLA-DR, DC-SIGN na KD stymulowanych antygenami prątków. Uzyskane wyniki świadczą o tym, że fenotyp KD w synapsie immunologicznej ulega modyfikacji w środowisku antygenów prątkowych w sposób zależny od rodzaju receptora, formy antygeny, właściwości osobniczych KD oraz obecności IL-18.

W kolejnym etapie pracy oceniono produkcję cytokin, IL-10, IL-12 i IL-23 oraz chemokiny CXCL10 przez KD pobudzone antygenami prątków. Wykazano, że IL-18 uwalniana przez prątki rBCGhIL-18 nasilała wydzielanie zarówno IL-10 jak i IL-23 przez komórki dendrytyczne. Ten nowatorski wynik wskazuje z jednej strony na pobudzanie przez IL-18 rozwoju kluczowej dla odporności na mykobakterie odpowiedzi typu Th1 z jednoczesnym równoważeniem odpowiedzi ogółu limfocytów grasiczozależnych na antygeny prątków. Tę sugestię potwierdzają uzyskane wyniki pokazujące produkcję IL-10 i IFN- γ w hodowlach KD prezentujących antygeny mykobakterii autologicznym limfocytom. IFN- γ i IL-10 były produkowane w znamienne wyższym stężeniu w odpowiedzi na BCG nierekombinowane niż rekombinanty uwalniające IL-18. O ile wśród komórek odpowiadających IFN- γ na nierekombinowane BCG dominowały limfocyty CD4+ to w odpowiedź na rBCGhIL-18, manifestującą się wewnątrzkomórkową produkcję IFN- γ , zaangażowane były limfocyty T CD4+ i CD8+ oraz NK. Towarzyszące temu nasilenie

produkcji chemokiny CXCL10 sprzyjającej rekrutacji limfocytów Th1 do ognisk zapalnych wzmacnia naszą sugestię o istotnej roli IL-18 w reakcjach odpornościowych na atenuowane prątki *M. bovis* BCG.

Konkludując należy stwierdzić, że wydajność komórek dendrytycznych pochodzenia monocytarnego w pełnieniu funkcji prezentowania antygenów mykobakterii limfocytom zależy od rodzaju prątkowego stymulatora, fazy interakcji komórki dendrytycznej z komórką limfoidalną, profilu odpowiedzi cytokinowej i fenotypu odpowiadającej komórki limfoidalnej. Zaprezentowane w pracy immunomodulacyjne właściwości IL-18 pozwalają rozpatrywać tę cytokinę w kontekście udoskonalania szczepionki BCG.