

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

W ciąży, w organizmie matki dochodzi do szeregu zmian anatomicznych i fizjologicznych prowadzących do wytworzenia odpowiedniego środowiska dla rozwijającego się płodu. Przejściowej modulacji musi ulec również układ odpornościowy aby zapewnić jednoczesną ochronę matki i dziecka przed patogenami, jak i akceptację pół-alogenicznego płodu. Prawidłowy przebieg ciąży zależy więc od odpowiedniej regulacji układu odpornościowego, która w głównej mierze zależy od aktywności odporności nabytej, a w szczególności od populacji komórek o właściwościach regulacyjnych, głównie limfocytów T regulatorowych (ang. T regulatory cells, Treg). Ostatnio uwaga wielu grup badawczych skierowana jest również w stronę limfocytów B o właściwościach supresorowych, tzw. limfocytów B regulatorowych (ang. B regulatory cells, Breg) i ich roli w przebiegu prawidłowej jak i patologicznej ciąży.

Limfocyty B są ważnym elementem układu odpornościowego, a w trakcie ciąży zauważa się zarówno zmiany w ich aktywności jak i liczbie. Jak do tej pory ich udział w ciąży badany był głównie w kontekście odpowiedzi humoralnej, jednakże jako komórki prezentujące antygeny (ang. antigen presenting cells, APC), limfocyty te mogą również uczestniczyć w indukcji tolerancji na antygeny ojcowskie.

Receptory toll podobne (ang. toll-like receptors, TLR), w tym TLR9, regulują zarówno aktywność limfocytów B jako APC, ale także jako Breg. Przeprowadzone dotychczas badania nad rolą TLR9 w ciąży skupiały się głównie na aktywacji tych receptorów w późniejszych jej okresach. Pobudzenie TLR9, w następstwie rozpoznania endogennych sygnałów, głównie w postaci mitochondrialnego DNA jak i wolnego płodowego DNA, powiązane było z komplikacjami takimi jak przedwczesny poród czy stan przedrzucawkowy. Jak dotąd nie wiele wiadomo o roli TLR9 we wczesnych okresach ciąży i powiązanych z tych okresem ciąży komplikacjach, a także o jego potencjalnym udziale w kształtowaniu się immunotolerancji.

Celem ogólnym pracy było zbadanie udziału receptora TLR9 w kształtowaniu fenotypu limfocytów B i regulacji tolerancji immunologicznej w mysim modelu ciąży zagrożonej poronieniem (♀ CBA/J x ♂ DBA/J) oraz u kobiet we wczesnej ciąży.

Na podstawie przeprowadzonych badań, wykazano, że zablokowanie sygnalizacji TLR9 u samic szczepu CBA/J krytych samcami szczepu DBA/2J zwiększa prawdopodobieństwo utraty alogenicznej ciąży, natomiast prawdopodobnie nie decyduje

o skutecznej implantacji. Ponadto ograniczenie sygnału ze strony TLR9 powodowało zmiany w fenotypie kostymulacyjnym limfocytów T i B i prowadziło do obniżenia puli limfocytów Treg i aktywowanych limfocytów Th, natomiast nie wpłynęło na frekwencję limfocytów Breg.

W drugiej części badań, dowiedziono, że limfocyty B krwi obwodowej nie wykazują różnic w ekspresji TLR9 pomiędzy kobietami w ciąży oraz po poronieniu (7-14 tydzień ciąży). Sugeruje to brak zaangażowania tego receptora w obserwowaną zmianę fenotypu kostymulacyjnego tych komórek w następstwie poronienia. Natomiast u kobiet po poronieniu odnotowano wzrost frekwencji limfocytów B o fenotypie tolerogennym ($CD19^+CD38^{high}CD24^{high}$), co w powiązaniu z jednocześnie zaobserwowaną niższą frekwencją aktywowanych limfocytów T sugeruje ich zaangażowanie w przywracanie równowagi immunologicznej zakłóconej wczesną utratą ciąży.

Podsumowując, przeprowadzone badania wskazują na zaangażowanie receptora TLR9 w procesy kształtowania tolerancji immunologicznej i utrzymanie ciąży u myszy poprzez kształtowanie fenotypu kostymulacyjnego limfocytów B i wpływ na frekwencję limfocytów Treg. Natomiast u kobiet po poronieniu receptor TLR9 prawdopodobnie nie bierze udziału w procesie przywracania zaburzonej równowagi immunologicznej, w którym zaangażowane są limfocyty Breg o fenotypie $CD19^+CD38^{high}CD24^{high}$.