

mgr Marek Bogacz

Opóźnione odrzucenie allogenicznych przeszczepów wysepek trzustkowych u myszy NOD z cukrzycą indukowaną streptozotocyną

Streszczenie

Przeszczep wysepek trzustkowych jest atrakcyjną alternatywą dla standardowej terapii insulinowej u pacjentów z cukrzycą typu I. Jednym z głównych czynników ograniczających jego szerokie zastosowanie jest odrzucanie przeszczepu przez układ odpornościowy. Z tego względu trwają poszukiwania nowych strategii indukcji tolerancji. Badania na myszach zdrowych wykazały, że ostra hiperglikemia indukowana streptozotocyną (STZ) może powodować długoterminową akceptację allogenicznych wysepek trzustkowych. Z uwagi na znaczenie podłoża genetycznego dla funkcji układu odpornościowego, celem niniejszej pracy było zbadanie wpływu ostrej hiperglikemii na układ odpornościowy i odrzucanie przeszczepów allogenicznych wysepek trzustkowych u myszy NOD, u których naturalnie rozwijają się choroby autoimmunizacyjne. Szczególny nacisk położony został na rolę efektorowych i regulatorowych limfocytów T.

Uzyskane dane pokazały, że ostra hiperglikemia prowadzi do opóźnienia odrzucenia, ale nie długoterminowej akceptacji przeszczepu, jeśli wyseпки zostaną przeszczepione 2 dni po indukcji hiperglikemii. Efekt ten nie występuje przy przeszczepie wykonanym po 9 dniach od indukcji. Pokazano również, że ostra hiperglikemia powoduje spadek liczby komórek w narządach limfatycznych, czemu towarzyszy wzrost proporcji limfocytów T regulatorowych. Analiza poziomu markera proliferacji oraz transfer adopcyjny komórek do limfopenicznych biorców wykazały wyższy stopień homeostatycznej ekspansji limfocytów T regulatorowych w porównaniu do efektorowych. Ponadto wykazano, że zdolność limfocytów T efektorowych do ekspansji jest silnie ograniczona przez ostrą hiperglikemię. Analiza ekspresji genów za pomocą RT-qPCR pokazała podniesioną ekspresję genu proapoptycznego białka PUMA w populacji efektorowych limfocytów T z myszy hiperglikemicznych. Analiza repertuaru receptora limfocytów T ujawniła, że ekspansja limfocytów T po indukcji hiperglikemii nie jest klonalna i nie zmienia repertuaru receptora, natomiast ostra hiperglikemia nie wpływa na specyficzność odpowiedzi limfocytów T do alloantygenów.

Podsumowując, uzyskane wyniki sugerują, że ostra hiperglikemia indukowana streptozotocyną wywołuje apoptozę efektorowych limfocytów T co, w połączeniu ze zwiększoną proporcją regulatorowych limfocytów T, tworzy środowisko sprzyjające indukcji tolerancji, prowadząc do opóźnienia odrzucenia allogenicznych przeszczepów wysepek trzustkowych.