

Zaburzenia regulacji odpowiedzi immunologicznej są związane z patogenezą wielu chorób. Niewystarczające zahamowanie nadmiernej lub niepotrzebnej odpowiedzi odpornościowej prowadzi do przewlekłego zapalenia, które skutkuje między innymi uszkodzeniem tkanek. Z drugiej strony, nadmierne hamowanie działania komórek układu odpornościowego upośledza eliminację patogenów lub komórek nowotworowych. Od dziesięcioleci wiadomo, że komórki układu odpornościowego są zarówno kluczowymi efektorami, jak i regulatorami odpowiedzi immunologicznej. Jednak ostatnie badania ujawniają również wcześniej niedocenianą rolę komórek nienależących do układu odpornościowego w regulacji odpowiedzi immunologicznej.

Komórki erytroidalne wykazujące ekspresję cząsteczki CD71 (CECs, ang. *CD71⁺ erythroid cells*) są jednymi z ostatnio zidentyfikowanych komórek „nieimmunologicznych” regulujących działanie układu odpornościowego. CECs są progenitorami i prekursorami erytrocytów (czerwonych krwinek) transportujących tlen. U zdrowych ludzi, CECs znajdują się w szpiku, gdzie są odpowiedzialne za produkcję erytrocytów. Jednak w pewnych warunkach (zwanych stresową erytropoezą) liczba CECs znacząco wzrasta także w wielu pozaszpikowych narządach, gdzie regulują one rozwój i przebieg odpowiedzi immunologicznej. CECs regulują odporność noworodków, przyczyniają się do rozwoju i utrzymania tolerancji matczyno-płodowej oraz hamują odpowiedź immunologiczną u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową. W zależności od schorzenia, rola CECs może być korzystna (poprzez wywoływanie tolerancji na nieszkodliwe drobnoustroje i rozwijający się płód) lub też szkodliwa (poprzez tłumienie odporności gospodarza przeciwko patogenom i przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej). Dlatego też modulowanie funkcji CECs wydaje się być obiecującą strategią terapeutyczną.

CECs wykorzystują różnorodne mechanizmy do regulacji odpowiedzi immunologicznej. Pomimo obserwowanych różnic w ich potencjale immunoregulatorowym w różnych warunkach, czynniki wzmacniające lub zmniejszające ich właściwości immunoregulatorowe pozostają nieznanne. Jednym ze wspólnych czynników dla warunków, w których CECs zostały zidentyfikowane jako silne supresory odpowiedzi immunologicznej, jest hipoksja (niedobór tlenu w stosunku do zapotrzebowania komórek, niedotlenienie). Dlatego celem naszego projektu jest ustalenie, czy hipoksja jest odpowiedzialna za regulację funkcji immunoregulatorowych CECs. Wyniki naszych wstępnych doświadczeń potwierdzają, że hipoksja może być regulatorem właściwości immunomodulujących CECs. W ramach tego projektu zbadamy wpływ hipoksji na ekspresję cząsteczek immunomodulujących, a także na potencjał immunoregulatorowy CECs w stosunku do komórek układu odpornościowego. Aby zweryfikować naszą hipotezę, przeprowadzimy badania w warunkach różnego stężenia tlenu, a także z wykorzystaniem związków chemicznych naśladujących hipoksję. Aby osiągnąć cele tego projektu przeprowadzimy badania *in vitro* z wykorzystaniem mysich CECs, ludzkich linii komórek erytroidalnych i pierwotnych CECs pochodzących od zdrowych dawców. Ponadto, dzięki dostępnym modelom doświadczalnym zbadamy wpływ CECs na przebieg antygenowo-swoistej odpowiedzi immunologicznej *in vivo*. Zidentyfikujemy także molekularny mechanizm obserwowanych efektów.

Uważamy, że nasze odkrycia 1) pozwolą zidentyfikować mechanizm regulacji właściwości immunoregulatorowych CECs oraz 2) wskażą nowe cele terapeutyczne umożliwiające regulację funkcji komórek CECs w leczeniu wielu chorób człowieka.