

DOKTORATY

Charakterystyka subpopulacji limfocytów i zmian histopatologicznych w przebiegu inwazji pierwotnej *Heligmosomoides polygyrus* u myszy szczepu FVB (H-2^q)

Anna Cywińska

Praca doktorska wykonana w Zakładzie Patofizjologii Katedry Patologii (obecnie w Katedrze Nauk Przedklinicznych), obroniona (z wyróżnieniem) 6.06.2002 r na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej SGGW w Warszawie

Promotor: Dr hab. prof. nadzw. Antoni Schollenberger

Recenzenci: Prof. dr hab. Barbara Machnicka-Rowińska
Dr hab. prof. nadzw. Elżbieta Malicka

Streszczenie

Celem pracy było określenie dynamiki reakcji myszy szczepu FVB na inwazję pierwotną *H. polygyrus* na podstawie analizy immunofenotypów limfocytów izolowanych ze ściany jelit, węzłów chłonnych krezkowych i śledziony oraz charakterystyka zmian histopatologicznych w tych narządach. Szczep FVB (H-2^q) nie był wcześniej badany w kontekście zarażenia tym nicieniem. Kinetykę eliminacji pasożyta określono w doświadczeniu pilotowym na podstawie liczby jaj pasożytów w 1 gramie kału oraz liczby dojrzałych płciowo robaków w dwunastnicy i dalszych odcinkach jelit zarażonych myszy 10, 16, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 i 60 dnia po zarażeniu. Wykazano, że efektywność zarażenia *H. polygyrus* jest u szczepu FVB mała, płodność robaków ograniczona, a ich eliminacja następuje szybko, około 55 dnia inwazji pierwotnej. Kolejne doświadczenia wykonywane 2, 5, 10, 16, 50 i 100 dnia po zarażeniu miały na celu określenie dynamiki tej reakcji oraz konsekwencji przebytej inwazji. Izolowane z narządów limfocyty badano metodą cytometrii przepływowej i określano odsetek komórek wykazujących ekspresję receptorów powierzchniowych: CD3, CD4, CD8, CD103 w populacjach limfocytów T posiadających TCR $\alpha\beta$ lub TCR $\gamma\delta$ oraz odsetek limfocytów B (CD19⁺). W badaniach histopatologicznych określano: długość kosmków, wielkość strefy proliferacyjnej krypt jelitowych, liczbę komórek kubkowych i komórek Panetha na 1mm². Przeprowadzono też półilościową ocenę zmian patomorfologicznych w ścianie dwunastnicy,

węzłach chłonnych krezkowych i śledzionie, określając intensywność nacieku zapalnego i jego skład.

Wykazano, że profil immunofenotypów limfocytów izolowanych z narządów był różny i zmieniał się w czasie trwania inwazji i po eliminacji pasożyta. W węzłach chłonnych krezkowych obserwowano cechy pobudzenia, wyrażające się między innymi zmianami odsetka dojrzałych limfocytów T, przede wszystkim pomocniczych, oraz limfocytów B. Dużą zmienność wykazywała też populacja komórek izolowanych z kępek Peyera.

Zmiany proporcji między subpopulacjami limfocytów, wzrost odsetka limfocytów B w czasie fazy tkankowej rozwoju pasożytów, limfocytów T pomocniczych we wczesnym jej etapie oraz wzrost odsetka dojrzałych limfocytów T, szczególnie CD103⁺ i TGR $\gamma\delta$ ⁺, na początku fazy jelitowej inwazji mogą wskazywać na ich rolę w indukowaniu odpowiedzi immunologicznej przeciwko różnym stadiom rozwojowym nicieni. Charakterystyczną cechą reakcji myszy FVB na inwazję pierwotną *H. polygyrus* jest też rozwój zapalenia ziarniniakowego w jelicie cienkim. Tworzeniu ziarniniaków i zmianom architektury ściany jelita (skrócenie kosmków i wzrost liczby komórek kubkowych) towarzyszy wzrost odsetka komórek CD103⁺ i TGR $\gamma\delta$ ⁺ w kępkach Peyera; komórki te mogą więc brać udział w regulacji mechanizmów efektorowych odpowiedzi. Konsekwencje przebytej inwazji w postaci wzmożonej proliferacji limfocytów w węzłach chłonnych krezkowych i śledzionie oraz ziarniniaków w ścianie jelit były obserwowane przez co najmniej 50 dni po eliminacji robaków.