

Cirkulující solubilní P selektin musí zdimerizovat, aby podpořil zánět a koagulaci u myši

Adheze leukocytů na P selektin na aktivovaných trombocytech a endoteliích indukuje uvolnění P selektinové ektodomény do cirkulace. Plazma solubilní P selektin se zvyšuje 3–4x u pacientů s kardiovaskulárními nemocemi. Cirkulující P selektin je považován za spouštěč signalizace v leukocytech, která vede k zánětlivé reakci a trombóze. P selektin je však v cirkulaci jako monomer a in vitro studie naznačují, že tento musí dimerizovat, aby mohl indukovat leukocytární signalizaci a aktivovat je. Autoři se rozhodli tento fakt potvrdit ve své studii s využitím myši. Sledovali chování monomeru a dimeru ektodomény P selektinu fuzované s Fc fragmentem myšního IgG. Dimer P selektin-Fc podporuje integrin dependentní adhezi myších leukocytů in vitro. Protilátkami indukovaná oligomerizace P selektinu a P selektin-Fc byly schopné spustit formování neutrofilních extracelulárních pastí. Injektivací P selektinu-Fc do myši posílilo integrin dependentní adhezi neutrofilů ve venulách, generaci tkáňový faktor nesoucích mikroparticulí, zkracuje čas k vytvoření trombu a zvyšuje i jejich výskyt ve vena cava inferioru. Transgenní myši zvýšeně exprimují monomerní P selektin nejsou zatíženy zvýšením zánětlivé odpovědi či trombózy. Solubilní P selektin je tedy u pacientů s kardiovaskulárními nemocemi důsledek nemoci, nikoli její příčinou.

[Circulating soluble P-selectin must dimerize to promote inflammation and coagulation in mice](#)

Blood, Volume 130, Issue 2, 13 July 2017

T lymfocyty, jimž chybí HDAC11 mají posílené efektorové funkce a mediují zvýšenou aloraktivitu v myším modelu

Acetylace histonů a enzymy zodpovědné za kontrolu epigenetického „značení“ jsou zapojeny do regulace T lymfocytární maturace a fenotypu. V této studii autoři demonstrují důležitost histonové deacetylázy 11 (HDAC11) v regulaci efektorových funkcí T lymfocytů. S použitím EGFP-HDAC11 transgenních myši se zjistilo, že exprese HDAC11 je nižší u naivních a centrálních paměťových T lymfocytů. Aktivace klidových T lymfocytů vyústí ve snížení exprese. V experimentu s KO HDAC11 myšmi se odhalilo, že T lymfocyty těchto myši mají posílenou proliferaci, zvýšeně produkují prozánětlivé cytokiny a efektorové molekuly. Navíc tyto myši více exprimují také Eomesodermin (Eomes) a TBX21 (Tbet). Zvýšená exprese HDAC11 naopak vede ve snížení exprese prozánětlivých genů. Imunoprecipitací chromatinu se potvrdilo, že je HDAC11 v genových promoterech Eomes a Tbet klidových T lymfocytů, rychle se disociují po aktivaci T lymfocytů. In vivo HDAC11KO T lymfocyty akcelerují nástup akutní GvH nemoci. Dochází ke zvýšené proliferaci T lymfocytů, expresi INF gama, TNF alfa a EOMES. Studie potvrdila, že HDAC11 je negativním epigenetickým regulátorem T lymfocytárních efektorových funkcí.

[T cells lacking HDAC11 have increased effector functions and mediate enhanced alloreactivity in a murine model](#)

Blood, Volume 130, Issue 2, 13 July 2017

Top Articles:

- [Myocardial fibrosis: the heart of diastole?](#)
- [Effect of a near-universal hospitalization-based prophylaxis regimen on annual number of venous thromboembolism events in the US](#)
- [Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers](#)