Translated from English to Slovak - www.onlinedoctranslator.com

frontiers in Immunology

TYPHypotéza a teória
ZVEREJNENÉ15. júna 2026
DOI10.3389/fimmu.2026.1851942

Check for updates

OTVORENÝ PRÍSTUP

UPRAVIL
Pau Serra Devecchi,
August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Španielsko

RECENZOVANÉ
Cataldo Pignatelli,
Nemocnica San Raffaele (IRCCS), Taliansko
İsmail Can Karaoğlu,
Maastrichtská univerzita, Holandsko

* KOREŠPONDENCIA
Nataša Janevová
✉n.yaneva@medfac.mu-sofia.bg

PRIJATÉ9. apríla 2026
REVIDOVANÉ31. mája 2026
PRIJATÉ3. júna 2026
ZVEREJNENÉ15. júna 2026

CITÁCIA
Yaneva N (2026) Bioelektronická modulácia „genetického zrkadla“ týmusu: 448 kHz rádiofrekvenčná stimulácia ako nová stratégia na indukciu imunitnej tolerancie pri diabete 1. typu.
Predná strana. Imunológia.17:1851942.
doi: 10.3389/fimmu.2026.1851942

AUTORSKÉ PRÁVA
© 2026 Yaneva. Toto je článok s otvoreným prístupom distribuovaný podľa podmienok Licencia Creative Commons Attribution (CC BY).Použitie, distribúcia alebo reprodukcia na iných fórach je povolená za predpokladu, že sú uvedení pôvodní autori a vlastníci autorských práv a že je citovaná pôvodná publikácia v tomto časopise v súlade s akceptovanou akademickou praxou. Nie je povolené žiadne použitie, distribúcia ani reprodukcia, ktorá nie je v súlade s týmito podmienkami.

Bioelektronická modulácia „genetického zrkadla“ týmusu: rádiofrekvencia 448 kHz stimulácia ako nová stratégia pre imunitnú toleranciu indukcia pri cukrovke 1. typu

Nataša Janevová[1,2]*

[1]Klinika detskej endokrinológie, diabetu a metabolických ochorení, Univerzitná detská nemocnica „Prof. Ivan Mitev“, Sofia, Bulharsko,[2]Katedra pediatrie, Lekárska fakulta, Lekárska univerzita v Sofii, Sofia, Bulharsko

Pozadie:Diabetes mellitus 1. typu (DM1) vzniká zo zásadného narušenia centrálnej imunitnej tolerancie v týmuse. Medulárne epitelové bunky týmusu (mTEC) exprimujú proteín autoimunitného regulátora (AIRE), ktorý riadi promiskuitnú transkripciu antigénov obmedzených na periférne tkanivo – vrátane inzulínu – čím vytvárajú „genetické zrkadlo“ nevyhnutné pre klonálnu deléciu autoreaktívnych T-buniek. Lokusy genetickej predispozície, ktoré znižujú intratymickú expresiu inzulínu, umožňujú vysokoafinitným inzulín-reaktívnym T-bunkám uniknúť negatívnej selekcii a vstúpiť na periférium, kde nakoniec riadia progresívnu deštrukciu pankreasu.b-bunky. Napriek desaťročiam výskumu sa žiadnej terapeutickej stratégii zatiaľ nepodarilo obnoviť tento tolerogénny defekt v jeho pôvode.
Hypotéza:Predpokladám, že mikroprostredie týmusu môže byť bioelektronicky preprogramované tak, aby sa obnovila centrálna imunitná tolerancia pri diabete 1. typu. Konkrétne navrhujem, že neinvazívna aplikácia rádiofrekvenčných (RF) polí s frekvenciou 448 kHz, dodávaných prostredníctvom nositeľnej inteligentnej náplasti s použitím subtermálneho kapacitno-rezistívneho elektrického prenosu (CRET), môže selektívne zvýšiť reguláciu...AIRE-závislá expresia inzulínu v mTEC, čím sa obnovuje intratymický „imunologický tieň“ pankreasub-bunka.
Navrhovaný mechanizmus:Predpokladá sa, že 448 kHz RF pole interaguje s napäťovo riadenými vápnikovými kanálmi typu L (Cav1.2/Cav1.3) na membránach mTEC, čím indukuje kontrolovaný, subtermálny Ca^{2+}prítok. Predpokladá sa, že tento vápnikový signál aktivuje dve paralelné intracelulárne kaskády: dráhu MAPK/ERK a dráhu kalcineurín/NFAT–NF-kos B, pričom obe sa zbiehajú pri transkripčnej upregulációiAIREa následne zvýšený intratymický inzulín (Ins2) expresia. Posilnený negatívny výber a preferenčná generácia epigeneticky stabilných kmeňov Helios+ Foxp3+Predpokladá sa, že regulačné T-bunky odvodené z týmusu (tTregs) budú následnými imunologickými výstupmi. Hypotézu je možné overiť a vyvrátiť prostredníctvom štruktúrovaného programu predklinických experimentov na modeli myší bez obezity a diabetu (NOD), ktorý zahŕňa disekciu farmakologických dráh, zobrazovanie vápnika v živých bunkách a longitudinálny imunitný fenotyp.

Význam:Tento prístup predstavuje koncepčný posun od periférnej imunosupresie alebo symptomatickej glykemickej liečby smerom k

upstreamová, chorobu modifikujúca bioelektronická intervencia. Zameraním sa na embryonálne konzervovanú týmusovo-pankreatickú os ponúka stratégia CRET s frekvenciou 448 kHz neinvazívnu, pediatricky kompatibilnú platformu na zastavenie autoimunitnej kaskády v jej imunologickom pôvode s potenciálnymi dôsledkami pre prevenciu a včasné zachytenie diabetu 1. typu.

KĽÚČOVÉ SLOVÁ

Rádiofrekvencia 448 kHz, proteín AIRE, bioelektronická medicína, kapacitne-rezistívny elektrický prenos (CRET), centrálna imunitná tolerancia, transkripčný faktor Helios, regulačné T-bunky (Tregs), diabetes mellitus 1. typu

1 Úvod: týmicko-pankreatická os

Vývojová synergia medzi týmusom a pankreasom pramení z ich spoločného endodermálneho pôvodu v primitívnom predčreve (1,2). Táto spoločná embryonálna línia umožňuje týmusu fungovať ako špecializované „vzdelávacie centrum“, kde sa precízne formuje centrálna tolerancia. V dreni týmusu poskytuje expresia periférnych tkanivovo obmedzených antigénov (TRA) molekulárny „tieň“ vlastných zložiek tela (3).

V kontexte cukrovky 1. typu (DM1), ochorenia, ktorého globálna prevalencia a incidencia naďalej výrazne rastie (4), tento vzdelávací proces je zásadne ohrozený. Dôkazy naznačujú, že stupeň centrálnej tolerancie je priamo spojený s hladinami intratymického inzulínu, ktoré sú často modulované špecifickými lokusmi genetickej predispozície (5,6). Nedostatočná expresia inzulínu v tejto nike umožňuje autoreaktívnym T-bunkám s vysokou afinitou obísť kontrolné body týmusu a uniknúť do periférie (7). Obnovenie imunologickej rovnováhy zvýšením expresie a prezentácie inzulínu v ektopickom týmuse preto predstavuje vedecky podloženú terapeutickú stratégiu.

2 Hypotéza: Imunitná tolerancia indukovaná RF

Moja hypotéza predpokladá, že týmus môže byť bioelektricky modulovaný, aby sa rekalibrovala imunitná tolerancia (8). Jadrom tohto prístupu je aplikácia rádiofrekvencie (RF) 448 kHz, klinicky overenej frekvencie používanej v terapii kapacitne-rezistívnym elektrickým prenosom (CRET).9). Predpokladám, že táto špecifická frekvencia môže selektívne stimulovať epitelové bunky drene týmusu, aby sa zvýšila expresia a prezentácia inzulínu v týmuse.

Skratky:CRET, kapacitne-rezistívny elektrický prenos; ERK1/2, extracelulárna signálne regulovaná kináza ½; FOXP3, Forkhead box P3; mTEC, dreňové epitelové bunky týmusu; NFAT, jadrový faktor aktivovaných T-buniek; p38 MAPK, p38 mitogénom aktivovaná proteínkináza; RF, rádiofrekvencia; SAR, špecifická miera absorpcie; T1DM, diabetes mellitus 1. typu; TCR, T-bunkový receptor; TRA, tkanivovo obmedzené antigény; Treg, regulačné T-bunky; tTreg, regulačné T-bunky odvodené z týmusu; TREC, excízne kruhy T-bunkového receptora; TSDR, Treg-špecifická demetylovaná oblasť; VGCC, napäťovo riadené kalciové kanály.

čím sa obnovujú centrálne tolerančné mechanizmy, ktoré sú pri diabete 1. typu narušené.

2.1 Navrhovaný bunkový mechanizmus

Navrhovaný mechanizmus začína interakciou 448 kHz RF poľa s napäťovo riadenými vápnikovými kanálmi (VGCC) na povrchu mTEC. Predpokladá sa, že subtermálna energia dodávaná prostredníctvom CRET indukuje lokalizované, kontrolované uvoľňovanie Ca^{2+}prítok bez spôsobenia tepelného poškodenia okolitého tkaniva týmusu.

V rámci rodiny napäťovo riadených kalciových kanálov (VGCC) predstavujú kanály typu L – konkrétne Cav1.2 a Cav1.3 – najpravdepodobnejších molekulárnych kandidátov na sprostredkovanie účinkov stimulácie 448 kHz CRET na mTEC. Vápnikové kanály typu L sú široko exprimované v populáciách epitelových a imunitných buniek a ukázalo sa, že sú citlivé na elektromagnetickú stimuláciu v rádiofrekvenčnom rozsahu. Ich napäťovo závislé vlastnosti riadenia a relatívne pomalá kinetika inaktivácie ich robia vhodnými na reakciu na pulzný sínusový priebeh navrhnutý v tejto intervencii.

Experimentálne overenie zapojenia L-typu VGCC si bude vyžadovať viacúrovňový prístup. Farmakologická inhibícia pomocou selektívnych blokátorov L-typu – ako je nifedipín alebo verapamil – sa môže vykonať počas stimulácie CRET v kultivovaných mTEC alebo tymických organoidoch. Ak sú kanály L-typu skutočne primárnymi prevodníkmi, blokáda by mala zrušiť alebo významne zoslabiť signálne reakcie v smere toku signálu (napr. aktiváciu MAPK/ERK,AIREzvýšená regulácia). Ca^{2+} v živých bunkách Zobrazovanie pomocou fluorescenčných indikátorov (napr. Fluo-4, GCaMP6) umožní priamu vizualizáciu prechodných javov vápnika v reálnom čase, čím sa potvrdí, že expozícia CRET indukuje lokalizovaný Ca^{2+}prítok v mTEC. Elektrofyziológia s patchclampom potom môže poskytnúť definitívny dôkaz, že stimulácia CRET moduluje aktivitu Cav1.2 a Cav1.3 na biofyzikálnej úrovni. Tieto komplementárne prístupy spoločne určia, či VGCC typu L slúžia ako primárna molekulárna brána pre bioelektronickú moduláciu tolerancie týmusu.

2.1.1 Signálne osi MAPK/ERK-AIRE a kalcineurín/NFAT: paralelné mechanistické hypotézy

Predpokladám, že Ca^{2+}Prítok vyvolaný stimuláciou CRET môže aktivovať signálnu kaskádu MAPK/ERK v mTEC. Táto hypotéza je podložená dôkazmi, že elektromagnetické polia môžu aktivovať fosforyláciu ERK1/2 v netymických typoch buniek,

vrátane keratinocytov a neurónov (10,11). Výslovne však uznávam, že priame dôkazy o MAPK-sprostredkovanejAIRE Zvýšená regulácia v mTEC ešte nebola stanovená.

Primárne regulátoryAIREExpresia v mTEC je dobre známa ako signálne osi RANKL/RANK a CD40L/CD40, ktoré aktivujú NF-k Transkripčné faktory B (12—14). Vysoko konzervovaný NF-kB-responzívny zosilňovací prvok bol identifikovaný ako kritický pre týmusAIREvýraz (12). Preto navrhujem, že Ca^2 indukovaný $CRET_+$ signalizácia môže konvergovať na NF-kAktivácia B prostredníctvom sprostredkovateľov kalcineurínu/NFAT ako rovnocenná a mechanicky odlišná dráha k MAPK/ERK.

2.1.1.1 Kalcineurín/NFAT-NF-kOs B

Zvýšený intracelulárny Ca^2_+aktivuje kalcineurín, antagonistu vápnika $(Ca^2)_+$/kalmodulín-dependentná fosfatáza, ktorá defosforyluje transkripčné faktory NFAT (nukleárny faktor aktivovaných T-buniek), čo umožňuje ich jadrovú translokáciu (13,14). V epitelových bunkách týmusu sa aktivácia NFAT spája s reguláciou génových programov spojených s toleranciou a signalizácia kalcineurínu sa pretína s NF-kdráha B vo viacerých uzloch (15,16). Predpokladám, že Ca^2 indukovaný $CRET_+$prítok môže aktivovať tento kalcineurín/NFAT-NF-kOs B na zvýšenie regulácieAIREexpresia, čo predstavuje mechanistickú cestu, ktorá funguje paralelne s kaskádou MAPK/ERK a nezávisle od nej. Obe dráhy budú systematicky skúmané v navrhovaných štúdiách na myšiach NOD (časť 4) s použitím selektívnych farmakologických inhibítorov (FK506/ cyklosporín A pre kalcineurín; PD98059/U0126 pre MEK/ERK).

2.1.1.2 Riziko a zmiernenie apoptózy sprostredkovanej vápnikom

Kritickým bezpečnostným aspektom je, že trvalá alebo nadprahová hladina Ca^2_+Zvýšené hladiny môžu spustiť apoptózu mTEC prostredníctvom aktivácie proapoptotických dráh závislej od kalcineurínu, vrátane uvoľňovania cytochrómu c a aktivácie kaspázy-3 (17,18 rokov). Na zmiernenie tohto rizika používa navrhovaný protokol CRET pulznú, a nie kontinuálnu, stimulačnú paradigmu s pracovnými cyklami navrhnutými tak, aby umožňovali intracelulárny Ca^2_+aby sa medzi impulzmi vrátila k základnej línii. Prísna subtermálna prevádzka (DT < 1 °C) sa bude udržiavať počas celej doby, pretože tepelná kostimulácia zosilňuje Ca^2_+ -sprostredkovaná bunková smrť. Do všetkých predklinických experimentov budú začlenené špecializované koncové body monitorovania bezpečnosti – vrátane testov životaschopnosti mTEC (vylúčenie propídiumjodidu), farbenia TUNEL na fragmentáciu DNA a merania aktivity kaspázy-3, aby sa zabezpečilo, že stimulačné parametre vybrané pre štúdie účinnosti zostanú v cytoprotektívnom rozsahu (19,20).

2.1.2 Expozičné parametre, dozimetrické modelovanie a bezpečnostné normy

Navrhovaná stimulácia CRET s frekvenciou 448 kHz využíva duálny priebeh vlny pozostávajúci zo sínusovej nosnej frekvencie s frekvenciou 448 kHz modulovanej pulznou obálkou 10 – 40 Hz. Dôvodom modulačného rozsahu 10 – 40 Hz je, že napodobňuje endogénne biologické signálne rytmy, ako sú nervové oscilácie a dynamika bunkového vápnika, a predpokladá sa, že zvyšuje väzbu. s vlastnosťami membrány mTEC (tu použité v prenesenom, nie fyzickom zmysle), čím sa optimalizuje bioelektronický efekt. Tvar vlny je pulzná sínusová vlna, špecificky optimalizovaná pre hlboké prenikanie tkaniva do predného mediastina pri zachovaní ultranízkej energetickej depozície.

Z bezpečnostného hľadiska sa hustota výkonu udržiava na úrovni 0,001 – 0,05 W/cm^2, čím sa zabezpečí plne atermálna prevádzka bez tepelného efektu na tkanivo. Intervencia sa bude vykonávať prostredníctvom nositeľnej inteligentnej náplasti napájanej z batérie, ktorá poskytuje nepretržité dodávanie energie v ustálenom stave 24 hodín denne, 7 dní v týždni, čo umožňuje trvalú moduláciu funkcie týmusu bez nutnosti klinických návštev alebo invazívnych zákrokov.Obrázok 1).

2.1.2.1 Plán dozimetrického modelovania

Rigorózne dozimetrické modelovanie sa vykoná pomocou metódy konečných prvkov COMSOL Multiphysics s využitím validovaného anatomického fantómu prednej hrudnej steny a mediastina odvodeného z údajov MRI pre deti primeraných veku (21,22). Model bude charakterizovať priestorové rozloženie elektromagnetického poľa s frekvenciou 448 kHz v nasledujúcich vrstvách tkaniva: koža, podkožný tuk, prsný sval, hrudná kosť, tukové tkanivo predného mediastína a parenchým týmusu. Budú modelované konfigurácie kapacitných elektród (ktoré prednostne ukladajú energiu do povrchových tkanív s vysokou impedanciou) aj konfigurácie rezistívnych elektród (ktoré smerujú prúd cez hlbšie štruktúry s nižšou impedanciou). Cieľom je identifikovať optimálnu geometriu elektród pre maximalizáciu intenzity týmusového poľa a zároveň minimalizáciu ukladania energie v susedných štruktúrach (23,24).

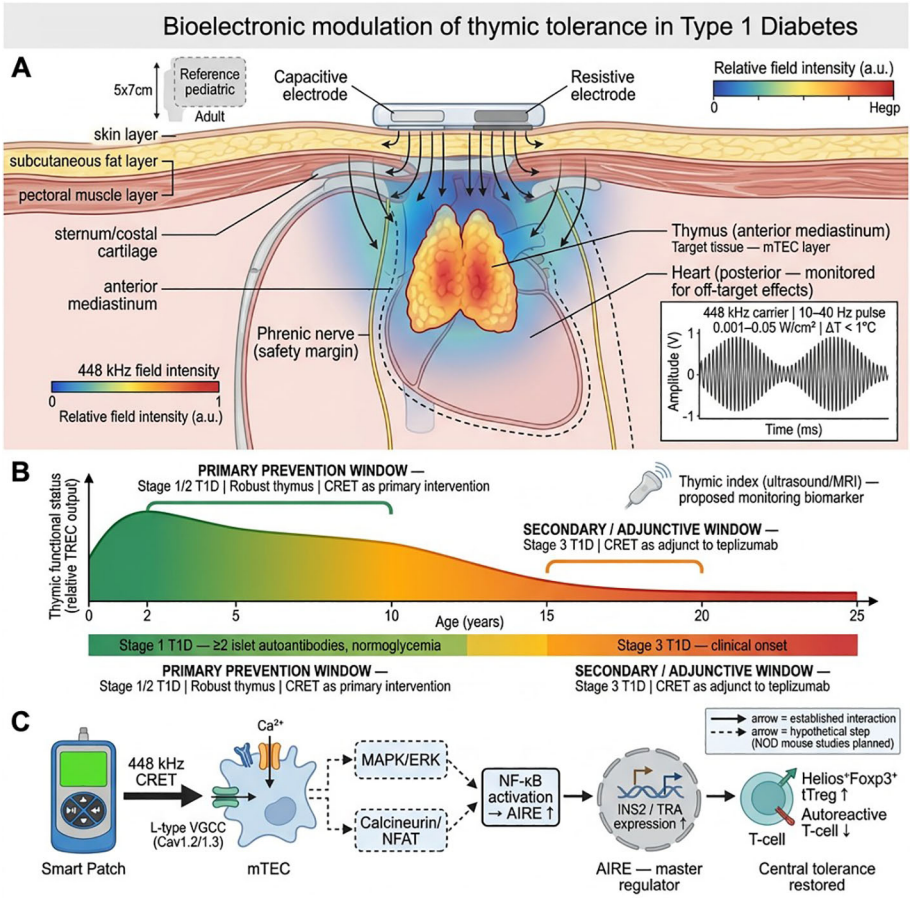
2.1.2.2 Posúdenie bezpečnosti mimo cieľa

Osobitná pozornosť sa bude venovať dvom anatomicky blízkym štruktúram: (i) srdcu a osrdcovníku, ktoré ležia bezprostredne za týmusom v strednom mediastíne, a (ii) bránicovým nervom, ktoré prebiehajú pozdĺž laterálneho osrdcovníka. Simulované hodnoty špecifickej miery absorpcie (SAR) v týchto štruktúrach budú porovnané s usmerneniami ICNIRP 2020 (referenčné úrovne pre všeobecnú verejnosť: 2 W/kg priemerne na 10 g tkaniva pre hlavu a trup) a prahovými hodnotami normy IEEE C95.1 (25,26). Bezpečnosť srdca sa bude hodnotiť aj monitorovaním elektrokardiografických parametrov (PR interval, trvanie QRS, QTc) u myší NOD počas stimulačných sedení CRET pomocou implantovateľnej telemetrie (27,28). Všetky parametre expozície budú pred začatím biologických experimentov validované podľa týchto stanovených bezpečnostných noriem.

2.2 Časová dynamika modulácie týmusu sprostredkovanej CRET

Je potrebné kriticky rozlišovať medzi akútnou, intermediárnou a chronickou fázou modulácie týmusu sprostredkovanej CRET:

- Akútna fáza (sekundy – minúty): Stimulácia CRET aktivuje VGCC, čo spôsobuje okamžitú tvorbu Ca^2_+prítok do mTEC. To spúšťa rýchle fosforylačné udalosti v dráhach MAPK/ ERK a kalcineurínu.



OBRÁZOK 1

Bioelektronická modulácia „genetického zrkadla“ týmusu: inteligentný dizajn záplat, anatomické zacielenie a terapeutické okno stagingu.A)Sagitálny prierez predného hrudníka u detí ilustrujúci anatomický vzťah medzi nositeľnou inteligentnou náplasťou CRET s frekvenciou 448 kHz (aplikovanou na manubrium sterni) a cieľovým orgánom – dvojlaločným týmusom v prednom mediastine. Farebný gradient predstavuje simulované priestorové rozloženie elektromagnetického poľa s frekvenciou 448 kHz (COMSOL Multiphysics; plánované). Pre srdce (stredné mediastinum) a hrudníkové nervy (laterálny perikard) sú vyznačené bezpečnostné monitorovacie zóny, posúdené podľa prahových hodnôt ICNIRP 2020 a IEEE C95.1. Vložka: priebeh s dvojitým účinkom – sínusový nosič s frekvenciou 448 kHz modulovaný pulznou obálkou 10 – 40 Hz; hustota výkonu 0,001 – 0,05 W/cm² (atermálny,DT < 1 °C). (B)Rámec terapeutického okna stratifikovaného podľa veku. Krivka predstavuje vekovo závislý pokles funkčného výkonu týmusu (hladiny TREC) od narodenia do dospelosti. Sú definované dve intervenčné okná: okno primárnej prevencie (vek 2 – 10 rokov; štádium 1/2 diabetes mellitus 1. typu; robustná architektúra týmusu; CRET ako primárna stratégia) a sekundárne/doplnkové okno (vek 10 – 18 rokov; štádium 3 diabetes mellitus 1. typu; zrýchľujúca sa involúcia; CRET ako doplnok k teplizumabu). Ako monitorovací biomarker sa navrhuje tymický index (ultrazvuk/MRI).C)Zjednodušený bunkový mechanizmus. Tok zľava doprava od aktivácie inteligentnej náplasti k obnoveniu centrálnej tolerancie. Plné šípky označujú experimentálne stanovené interakcie; prerušované šípky označujú hypotetické kroky, ktoré sa majú testovať v navrhovaných štúdiách NOD na myšiach. VGCC, napäťovo riadený vápnikový kanál; mTEC, dreňová epiteliálna bunka týmusu; NFAT, jadrový faktor aktivovaných T-buniek; TRA, tkanivovo obmedzený antigén; tTreg, regulačná T-bunka odvodená z týmusu.

- Stredná fáza (hodiny – dni): Trvalý Ca^{2+}-signalizácia vedie k transkripčnej aktivácii génov závislých od AIRE, vrátane Ins2.To vedie k zvýšenej intratymickej expresii inzulínu a jeho prezentácii vyvíjajúcim sa T-bunkám, čím sa posilňuje kontrolný bod negatívnej selekcie (29).
- Chronická fáza (týždne – mesiace): Opakované sedenia CRET spôsobujú trvalý posun v týmusovom výstupe: zvýšená tvorba inzulín-špecifických Helios buniek.+Foxp3+tTregs a znížený export autoreaktívnych efektorových T-buniek. Táto štrukturálna prestavba periférneho imunitného repertoáru predstavuje skutočný terapeutický mechanizmus (30).

Tento časový rámec je nevyhnutný pre navrhnutie vhodných výsledkových opatrení v predklinických a klinických štúdiách a bude usmerňovať časový harmonogram navrhovaných experimentov na myšiach NOD.

2.3 Integračná dráha navrhovaného mechanizmu

Navrhovaný mechanizmus možno zhrnúť ako integračnú, viacstupňovú cestu:

448 kHz RF stimulácia→Ca^{2} sprostredkovaný VGCC+príliv→ aktivácia signálnych kaskád MAPK/ERK a kalcineurínu/NFAT→NF-kAktivácia B→zvýšená reguláciaAIRE→zvýšený Ins2génová expresia→zvýšená prezentácia inzulínového peptidu→ indukcia inzulín-špecifického Helios+Foxp3+regulačné T bunky (Tregs) a posilnenie centrálnej imunitnej tolerancie.

Existujúca literatúra dobre podporuje niekoľko krokov v tejto oblasti. NF-kB je dobre zavedený regulátorAIREexpresiu v mTEC a je známe, že AIRE riadi promiskuitnú expresiu tkanivovo obmedzených antigénov vrátane inzulínu. Dôležitosť

Intratymická expresia inzulínu pre vývoj inzulín-špecifických Treg buniek bola preukázaná v myších modeloch aj v genetických štúdiách u ľudí. Ďalšie kroky však zostávajú špekulatívne a vyžadujú si experimentálne overenie – konkrétne priamy účinok Ca^{2} indukovaného CRET.+signalizácia na dráhach MAPK/ERK a kalcineurínu v epitelových bunkách drene týmusu. Tieto hypotetické kroky sú uvedené vObrázok 2pomocou prerušovaných šípok, zatiaľ čo plné šípky predstavujú experimentálne podložené interakcie.

3 Kontextualizácia CRET v rámci imunoterapeutickej krajiny

Prístup CRET s frekvenciou 448 kHz a terapie bunkami CAR-Treg majú spoločný základný terapeutický cieľ: obnovenie antigén-špecifickej imunitnej tolerancie voči inzulínu. Toto porovnanie by sa však malo chápať skôr ako koncepčná analógia než ako tvrdenie o priamej ekvivalencii alebo nadradenosti.

CAR-Tregs dosahujú vynikajúcu antigénnu špecificitu na bunkovej úrovni prostredníctvom geneticky modifikovaných T-bunkových receptorov, ktoré priamo rozpoznávajú komplexy inzulínového peptidu a MHC (31). To predstavuje presnosť, ktorú prístup CRET fungujúci na úrovni tkaniva nemôže porovnávať na úrovni jednotlivých buniek. Medzi zreteľné výhody prístupu CRET patria:

- Neinvazívnosť a vhodnosť pre pediatrické použitie: nevyžaduje sa extrakcia buniek, výroba ani infúzia
- Kontinuálna, nastaviteľná modulácia: nositeľná náplasť umožňuje titrovanú, priebežnú stimuláciu
- Reedukácia týmusu: pôsobí proti prúdu pri zdroji indukcie tolerancie, nie po prúde
- Cena a dostupnosť: potenciálne oveľa škálovateľnejšie ako individualizované bunkové terapie

3.1 Epigenetická stabilita tTregs oproti CAR-Tregs

Kritickou a nedocenenou výhodou Treg buniek odvodených z týmusu, generovaných prostredníctvom CRET-sprostredkovanej reedukácie týmusu, je ich vynikajúca epigenetická stabilita v porovnaní s...ex vivogeneticky modifikovaných CAR-Tregs. Stabilita línie tTregs je ukotvená stabilnou CpG demetyláciou FOXP3konzervovaná nekódujúca sekvencia 2 (CNS2), nazývaná aj Treg-špecifická demetylovaná oblasť (TSDR) (32,33). Táto epigenetická značka sa vytvára počas vývoja týmusu pod vplyvom mikroprostredia týmusu a udržiava sa počas celej životnosti bunky, čím sa zabezpečuje trvaléFOXP3expresiu a supresívnu funkciu aj za zápalových podmienok (34).

Naproti tomu CAR-Tregy generovanéex vivoretrovírusovou alebo lentivírusovou transdukciou periférneho CD4+T-bunky si často zachovávajú čiastočnú metyláciu CNS2, čo vedie kFOXP3expresia, ktorá je závislá od transgénneho promótora a nie od endogénneho epigenetického programu (35,36). Za prozápalových podmienok vyskytujúcich sa v lézii diabetu 1. typu tento epigenetický nestabilita môže viesť kFOXP3downregulácia a funkčná premena CAR-Tregs na prozápalové efektorové bunky – jav nazývaný „plasticita Treg“ (37). Suprafyziologický FOXP3Na čiastočné zmiernenie tejto nestability v produktoch CAR-Treg boli navrhnuté stratégie nadmernej expresie, ale dlhodobá trvanlivosť tohto prístupu je...in vivoešte len treba zistiť (38, 39).

Helios+Fenotyp poskytuje ďalší marker identity a stability tTreg. Helios, transkripčný faktor rodiny Ikaros, je exprimovaný vo vysokých hladinách v Treg odvodených z týmusu a je spojený so zvýšenou supresívnou kapacitou, lepšou periférnou zdatnosťou a odolnosťou voči zápalovému preprogramovaniu (43—46). Reedukácia týmusu indukovaná CRET je špecificky navrhnutá na podporu tvorby Helios.+Foxp3+tTregs – bunky, ktoré nesú epigenetickú stabilitu demetylácie CNS2 a funkčnú robustnosť vďaka expresii Helios. Táto dvojitá epigenetická a fenotypová stabilita predstavuje kľúčovú mechanistickú výhodu stratégie prevýchovy týmusu oproti prístupom, ktoré sa spoliehajú naex vivoRozšírenie alebo inžinierstvo Treg.

Beriem na vedomie, že pre charakterizáciu skutočnej priestorovej presnosti stimulácie CRET v tkanive týmusu bude nevyhnutné dôkladné dozimetrické modelovanie a validácia rozloženia RF poľa. Táto téma je riešená v experimentálnom návrhu uvedenom v časti 4.

4 Navrhovaná experimentálna validácia: štúdie na myšiach s kývnutím hlavy

Na overenie tejto hypotézy sa navrhuje séria experimentov s použitím modelu myši NOD (neobézny diabetik). Myš NOD spontánne vyvinie diabetes 1. typu a je zlatým štandardom pre predklinický výskum diabetu 1. typu.

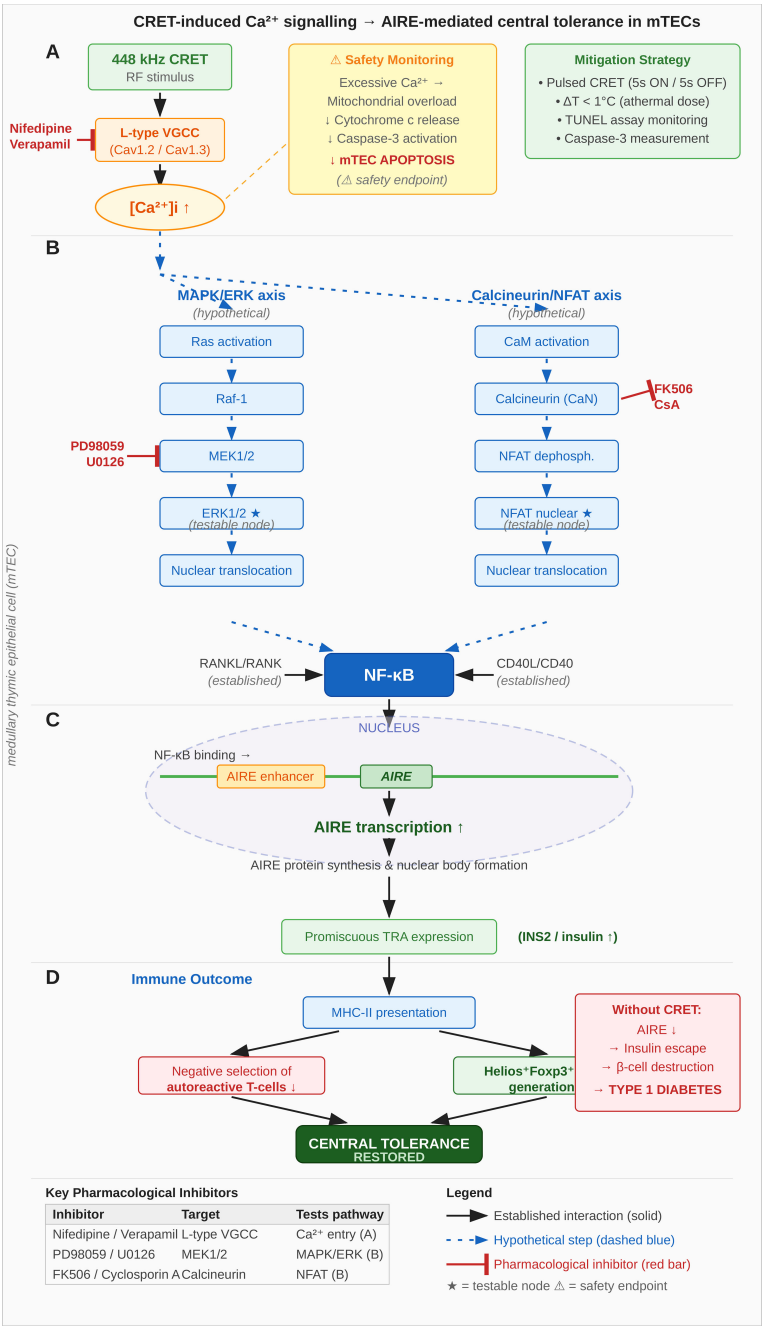
4.1 Bezpečnosť a charakterizácia poľa

Pred začatím akýchkoľvek biologických experimentov sa overí, či zariadenie CRET s frekvenciou 448 kHz bezpečne funguje v cieľovom tkanive. To zahŕňa meranie skutočného rozloženia elektromagnetického poľa v týmuse, overenie, či teplota tkaniva počas stimulácie nestúpne o viac ako 1 °C (subtermálna prevádzka), a vyšetrenie tkaniva týmusu pod mikroskopom po ošetrení, aby sa potvrdilo, že nedošlo k žiadnemu štrukturálnemu poškodeniu.

4.2 Mechanistické štúdie

Bude skúmaný vplyv stimulácie CRET na signálne dráhy vo vnútri epitelových buniek týmusu. Konkrétne sa stimulácia otestuje na aktiváciu dráhy MAPK/ERK a dráhy kalcineurín/NFAT a na to, či niektorá z nich vedie k zvýšenej aktivite proteínu AIRE a následne k vyššej expresii inzulínu v týmuse.

Na potvrdenie, ktorá signálna dráha je primárnym mediátorom, sa použijú selektívne farmakologické inhibítory (FK506/cyklosporín A pre kalcineurín; PD98059/U0126 pre MEK/ERK).



OBRÁZOK 2

Plná molekulárna kaskáda spájajúca Ca² indukovaný CRET+signalizácia centrálnej tolerancie sprostredkovanej AIRE v epitelových bunkách drene týmusu (mTEC).A)Stimul a Ca^{2+}vstup. Subtermálne polia CRET s frekvenciou 448 kHz (DT < 1 °C) sa predpokladá, že aktivujú napäťovo riadené vápnikové kanály typu L (Cav1.2/Cav1.3) na membráne mTEC, čím produkujú lokalizovaný intracelulárny Ca^{2+}nadmorská výška ([Ca^{2+}]↑).Farmakologická blokáda nifedipínom alebo verapamilom potvrdí postihnutie kanála. Bezpečnostná vetva ilustruje apoptotické riziko pretrvávajúceho Ca^{2+}preťaženie (uvoľňovanie cytochrómu c)→aktivácia kaspázy-3); toto je zmiernené pulznou stimuláciou, prísnou atermálnou prevádzkou a monitorovaním TUNEL/kaspázy-3.B)Paralelné signálne dráhy (hypotetické). Zvýšený (Ca^{2+}) sa predpokladá, že aktivuje dve rovnako dôležité, mechanicky odlišné kaskády: dráhu A — os MAPK/ERK (Ras→Raf-1→MEK1/2→Jadrová translokácia ERK1/2; inhibovaná PD98059/U0126) a dráha B — os kalcineurín/NFAT (kalmodulín)→kalcineurín→Defosforylácia NFAT→jadrová translokácia; inhibovaná FK506/cyklosporínom A). Obe dráhy sa zbiehajú na NF-kAktivácia B. (C)Založené NF-kOs B–AIRE. NF-kAktivácia B – tiež riadená dobre charakterizovanými signálnymi vstupmi RANKL/RANK a CD40L/CD40 – riadi väzbu na konzervovaný NF-k B-responzívnyAIREzosilňovač, zvyšujúca reguláciaAIREtranskripcia a syntéza proteínov. AIRE-dependentná promiskuitná génová expresia zvyšuje intratymický inzulín (INS2)a ďalšie hladiny tkanivovo obmedzených antigénov (TRA).D)Imunitný výsledok. Peptidy INS2/TRA prezentované na molekulách MHC-II posilňujú negatívnu selekciu autoreaktívnych T buniek a podporujú tvorbu stabilných Helios.+Foxp3+regulačné T-bunky odvodené z týmusu (tTregs), ktoré spoločne obnovujú centrálnu imunitnú toleranciu. Pri absencii intervencie CRET, znížené AIREexpresia umožňuje únik inzulín-špecifických T-buniek a progresívnyb-deštrukcia buniek, ktorá kulminuje diabetes mellitus 1. typu. Konvencie šípok: Plné šípky (→)označujú experimentálne stanovené interakcie; prerušované modré šípky (→)označujú hypotetické kroky, ktoré sa majú skúmať v navrhovaných štúdiách na myšiach NOD (časť 4). Červené inhibičné stĺpce (⊣)označujú body farmakologickej blokády.★označuje kľúčové, nezávisle merateľné testovateľné uzly.⚠označuje koncové body monitorovania bezpečnosti. CaM - kalmodulín; CaN - kalcineurín; CRET - kapacitne-rezistívny elektrický prenos; mTEC - dreňová epiteliálna bunka týmusu; NFAT - jadrový faktor aktivovaných T-buniek; TRA - tkanivovo obmedzený antigén; tTreg - regulačná T-bunka odvodená z týmusu; VGCC - napäťovo riadený kalciový kanál.

4.3 Imunitné a terapeutické výsledky

Kľúčovou otázkou je, či liečba CRET vedie k merateľnému zlepšeniu imunitnej tolerancie. Liečené myši NOD budú monitorované počas 16 týždňov, pričom sa bude sledovať:

- Hladiny regulačných T-buniek: či ochranné Helios+Foxp3+ Zvýšenie počtu Treg buniek v týmuse a periférnych lymfatických uzlinách
- Nástup cukrovky: či sa u liečených myší vyvinie diabetes mellitus 1. typu neskôr alebo menej často ako u neliečených kontrolných skupín (Kaplan-Meierova analýza),n =20 na skupinu)
- Zápal pankreasu: či je stupeň infiltrácie imunitných buniek do pankreasu (insulitída) znížený na konci štúdie

Tieto tri fázy spoločne nielen preukážu bezpečnosť CRET, ale aj objasnejú mechanizmus jeho fungovania a preukážu merateľný terapeutický prínos v dobre validovanom predklinickom modeli.

5 Diskusia

Navrhovaná bioelektronická modulácia funkcie týmusu predstavuje novú terapeutickú paradigmu. Zatiaľ čo vznikajúca oblasť bioelektronickej medicíny sa primárne rozvíjala prostredníctvom imunomodulácie založenej na neurálnych obvodoch prostredníctvom stimulácie vagusového nervu (40), súčasný prístup rozširuje túto paradigmu smerom k priamej, neneurálnej bunkovej modulácii týmusových epitelových buniek. Na rozdiel od súčasných stratégií liečby diabetu 1. typu, ktoré sa zameriavajú na kontrolu glykémie alebo periférnu imunosupresiu, prístup CRET s frekvenciou 448 kHz sa zameriava na základný imunologický defekt: nedostatočnú centrálnu toleranciu na inzulín.

Spoločný embryonálny pôvod týmusu a pankreasu z primitívneho endodermu predného čreva poskytuje biologické zdôvodnenie, prečo si týmus zachováva schopnosť exprimovať inzulín a prečo je táto expresia kritická pre prevenciu diabetu 1. typu (1,2). Proteín AIRE je hlavným regulátorom tohto promiskuitného programu génovej expresie (41) a jeho aktivita je riadená dobre charakterizovanými signálmi z RANK+ induktorové bunky lymfoidného tkaniva a CD40L+tymocyty (42,43).

Tento časový rámec je kľúčový pre formovanie návrhu budúcich predklinických a klinických štúdií. Očakáva sa, že terapeutický prínos opakovaných sedení CRET sa bude prejavovať v priebehu týždňov až mesiacov, pretože chronická fáza reedukácie týmusu spôsobuje merateľný posun v periférnom imunitnom repertoári. Je to analogické s oneskorenými, ale trvalými účinkami pozorovanými pri liečbe teplizumabom (anti-CD3), kde krátka liečba prináša dlhoročný úžitok prostredníctvom trvalých zmien v zložení podskupín T-buniek (44).

Beriem na vedomie významné mechanistické neistoty, ktoré pretrvávajú. Os MAPK/ERK-AIRE je prezentovaná ako testovateľná hypotéza, nie ako zavedený mechanizmus. Experimentálny dizajn načrtnutý v časti 4 je špecificky štruktúrovaný na testovanie a potenciálne vyvrátenie tejto hypotézy. Ak inhibícia MAPK/ERK nezníži CRET-indukovanú AIREzvýšená regulácia by naznačovala alternatívne dráhy – s najväčšou pravdepodobnosťou kalcineurín/NFAT-NF-kOs B – sú primárne mediátory a hypotéza by sa podľa toho upravila.

Dôležitým faktorom pre translačný potenciál tejto hypotézy je značná fyziologická variabilita v reakcii týmusu naprieč druhmi, vývojovými štádiami a individuálnym genetickým pozadím. Zatiaľ čo myší model NOD má mnoho spoločných imunologických znakov s ľudským diabetom 1. typu, existujú významné rozdiely v architektúre týmusu, profiloch expresie génov mTEC a kinetike autoimunitnej progresie medzi myšami a ľuďmi. Tieto druhovo špecifické rozdiely znamenajú, že zistenia u myší NOD bude potrebné starostlivo validovať v experimentálnych systémoch relevantných pre ľudí, kým bude možné uskutočniť klinickú transláciu.

5.1 Terapeutické okno: prísny vekovo stratifikovaný rámec

Vekom podmienená involúcia týmusu predstavuje jednu z najvýznamnejších biologických výziev pre túto intervenciu. Poskytujem prísny, vekovo stratifikovaný rámec, ktorý explicitne vymedzuje dve odlišné terapeutické okná založené na kinetike involúcie týmusu u ľudí a štádiu ochorenia diabetes mellitus 1. typu:

- Okno primárnej prevencie – Štádium 1/2 T1D (vek 2 – 10 rokov): toto okno je zamerané na predsymptomatické deti s pozitívnymi autoprotilátkami proti ostrovčekom, u ktorých sa prejavuje 1. štádium (≥2 autoprotilátky proti ostrovčekom, normoglykémia) alebo ochorenie v 2. štádiu (dysglykémia, zachovaná masa beta buniek > 50 %) (45,46). V tomto vývojovom štádiu si týmus zachováva robustnú architektúru s vysokou hustotou mTEC, zachovanúAIREexpresia a maximálna kapacita pre indukciu centrálnej tolerancie (47,48). Výdaj týmusu u ľudí, kvantifikovaný pomocou kruhov excízie receptorov T-buniek (TREC) v periférnej krvi, zostáva vysoký počas raného detstva a po 10. roku života progresívne klesá, pričom do 15. roku života je zdokumentovaný 50 % pokles hmoty týmusu (49). Toto obdobie ponúka najväčší potenciál na pretvorenie repertoáru autoreaktívnych T-buniek a prevenciu progresie do klinického diabetu a predstavuje primárnu cieľovú populáciu pre túto intervenciu.
- Sekundárne/doplnkové okno – Štádium 3 T1D (adolescencia/ mladá dospelosť): toto okno sa vzťahuje na dospievajúcich a mladých dospelých s klinickým nástupom (Štádium 3: symptomatická hyperglykémia, významnáb-strata buniek). Do adolescencie sa involúcia týmusu výrazne zrýchľuje, s dokumentovaným znížením hmoty týmusu, populácií mTEC a expresie antigénov obmedzenej tkanivom (50,51). Centrálna tolerančná kapacita je podstatne znížená, čo obmedzuje účinnosť modulácie týmusu ako monoterapie. V tomto scenári by CRET slúžil ako doplnková stratégia popri nových terapiách modifikujúcich ochorenie na zachovanie reziduálnejb-bunkovej funkcie a nie ako primárnej stratégie indukcie tolerancie (52–56).

Individuálne genetické pozadie môže tiež ovplyvniť citlivosť týmusu. Polymorfizmy vINSJe známe, že gén HLA (najmä oblasť VNTR), haplotypy HLA a ďalšie lokusy súvisiace s imunitou ovplyvňujú intratymickú expresiu inzulínu a náchylnosť na diabetes mellitus 1. typu a v budúcich štúdiách by sa mali považovať za stratifikačné premenné. Návrh budúcich klinických štúdií by mal zahŕňať vekovo stratifikované koncové body a biomarkery zobrazujúce týmus – ako je napríklad tymický index meraný ultrazvukom alebo magnetickou rezonanciou – na objektívne stanovenie

posúdiť funkciu týmusu a odpoveď na liečbu a identifikovať jednotlivci, ktorí z tohto zásahu budú mať najväčšiu pravdepodobnosť úžitku.

6 Záver

Prístup 448 kHz CRET k modulácii týmusu predstavuje hypotézou podloženú, mechanisticky podloženú a experimentálne testovateľnú stratégiu pre intervenciu modifikujúcu ochorenie pri diabete 1. typu. Zameraním sa na základnú príčinu autoimunity – zlyhanie centrálnej tolerancie – a nie na jej následné dôsledky, tento prístup ponúka zásadne odlišnú terapeutickú logiku.

Ústredným bodom tohto rámca je navrhovaný VGCC→Ca^{2+}→MAPK/ERK a kalcineurín/NFAT→NF-kB.→AIREsignálna kaskáda, prostredníctvom ktorej môžu subtermálne rádiofrekvenčné polia zosilňovať intratymickú expresiu inzulínu a posilňovať negatívnu selekciu. Táto kaskáda je prezentovaná ako falzifikovateľný model: každý uzol – od kinetiky prítoku vápnika po AIRE-riadenéINStranskripcia génov a Helios+Foxp3+ Diferenciácia Treg buniek – predstavuje nezávisle merateľný koncový bod. Myší model NOD s dobre charakterizovaným autoimunitným fenotypom a patológiou týmusu poskytuje ideálnu predklinickú platformu pre systematickú validáciu tejto dráhy.

Ak sa dosiahne predklinická validácia, inteligentná náplasť s frekvenciou 448 kHz ponúka priaznivý translačný profil pre pediatrickú endokrinológiu: neinvazívna, kontinuálne laditeľná a kompatibilná s existujúcou inzulínovou terapiou. Jej potenciál zachovať reziduálnub-bunkovej hmoty počas kritického obdobia nástupu ochorenia – obzvlášť relevantné u detí diagnostikovaných v ranom veku v rámci obdobia primárnej prevencie (štádium 1/2, vek 2 – 10 rokov) – ho stavia medzi kandidátov na budúce štúdie včasnej intervencie. Napriek tomu si translačná cesta od hypotézy ku klinickej aplikácii vyžaduje dôkladnú charakterizáciu závislosti dávky od reakcie, dlhodobé hodnotenie bezpečnosti a mechanistické potvrdenie predtým, ako sa bude môcť zvážiť akákoľvek aplikácia u ľudí. Táto práca sa ponúka ako štruktúrovaný vedecký základ pre tento výskumný program.

Vyhlásenie o dostupnosti údajov

Pôvodné príspevky prezentované v štúdii sú zahrnuté v článku/Doplnkový materiálĎalšie otázky môžete adresovať príslušnému autorovi.

Príspevky autorov

NY: Písanie – recenzia a úprava, Metodika, Písanie – pôvodný koncept, Konceptualizácia.

Financovanie

Autor(i) vyhlásil(i), že na túto prácu a/alebo jej vydanie nebola prijatá žiadna finančná podpora.

Konflikt záujmov

Autor(i) vyhlasujú, že táto práca bola vykonaná bez akýchkoľvek obchodných alebo finančných vzťahov, ktoré by sa mohli interpretovať ako potenciálny konflikt záujmov.

Generatívne vyhlásenie AI

Autor(i) vyhlásil(i), že pri tvorbe tohto rukopisu bola použitá generatívna umelá inteligencia. Počas prípravy tejto práce autor použil ChatGPT (GPT-4, OpenAI) na zlepšenie jazyka a čitateľnosti a na pomoc s návrhom a rozložením obrázkov (Obrázky 1,2). Po použití tohto nástroja autor skontroloval a podľa potreby upravil všetok obsah a preberá plnú zodpovednosť za obsah publikovaného článku.

Akýkoľvek alternatívny text (alternatívny text) uvedený spolu s obrázkami v tomto článku bol vygenerovaný spoločnosťou Frontiers s podporou umelej inteligencie a bolo vynaložené primerané úsilie na zabezpečenie presnosti vrátane kontroly autormi, kedykoľvek je to možné. Ak zistíte akékoľvek problémy, kontaktujte nás.

Poznámka vydavateľa

Všetky tvrdenia uvedené v tomto článku sú výlučne tvrdeniami autorov a nemusia nevyhnutne predstavovať tvrdenia ich pridružených organizácií alebo tvrdenia vydavateľa, redaktorov a recenzentov. Žiadny produkt, ktorý môže byť hodnotený v tomto článku, alebo tvrdenie, ktoré môže byť vznesené jeho výrobcom, nie je vydavateľom zaručené ani schválené.

Doplnkový materiál

Doplnkový materiál k tomuto článku nájdete online na adrese: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2026.1851942/full#doplnkový-materiál

Referencie

1. Cordier AC, Haumont SM. Vývoj týmusu, prištítnych teliesok a ultimobranchiálnych teliesok u NMRI a nahých myší.Am J Anat. (1980) 157:227-63. doi: 10.1002/aja.1001570303

2. Manley NR, Capecchi MR. Paralógne gény Hox skupiny 3 pôsobia synergicky pri tvorbe somatických a neurálnych hrebeňových štruktúr.Vývojová biológia (1997) 192:274-88. doi: 10.1006/dbio.1997.8765

3. Kyewski B, Klein L. Ústredná úloha centrálnej tolerancie.Annu Rev Immunol. (2006) 24:571–606. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115601

4. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, de Beaufort C a kol. Globálna incidencia, prevalencia a mortalita diabetu 1. typu v roku 2021 s projekciou do roku 2040. Lancet Diabetes Endocrinol. (2022) 10:741–60. doi: 10.1016/S2213-8587(22) 00218-2

5. Vafiadis P, Bennett ST, Todd JA, Nadeau J, Grabs R, Goodyer CG a kol. Expresia inzulínu v ľudskom týmuse je modulovaná alelami INS VNTR v lokuse IDDM2. Nat Genet. (1997) 15:289-92. doi: 10.1038/ng0397-289

6. Pugliese A, Zeller M, Fernandez A, Zalcberg LJ, Bartlett RJ, Ricordi C a kol. Gén inzulínu je transkribovaný v ľudskom týmuse a transkripčné hladiny korelujú s alelickou variáciou v lokuse INS VNTR-IDDM2 pre náchylnosť na diabetes 1. typu.Nat Genet. (1997) 15:293-7. doi: 10.1038/ng0397-293

7. Fan Y, Rudert WA, Grupillo M, He J, Sisino G, Trucco M. Delécia inzulínu špecifická pre týmus indukuje autoimunitný diabetes.EMBO J. (2009) 28:2812–24. doi: 10.1038/emboj.2009.212

8. Birmingham K, Gradinaru V, Anikeeva P, Grill WM, Pikov V, McLaughlin B a kol. Bioelektronické lieky: plán výskumu.Objavy liečiv Nat Rev. (2014) 13:399–400. doi: 10.1038/nrd4351

9. Hernańdez-Bule ML, Paino CL, Trillo MA, Úbeda A. Elektrická stimulácia pri 448 kHz podporuje proliferáciu ľudských mezenchymálnych kmeňových buniek.Bunková fyziológia a biochemia ((2014) 34:1741–55. doi: 10.1159/000366375

10. Patruno A, Pesce M, Grilli A, Speranza L, Franceschelli S, De Lutiis MA a kol. Aktivácia mTOR pomocou signalizácie PI3K/Akt a ERK v ľudských keratinocytoch exponovaných krátkym ELF-EMF.PloS Jeden. (2015) 10:e0139644. doi: 10.1371/journal.pone.0139644

11. Li Y, Yan X, Liu J, Li L, Hu X, Sun H a kol. Pulzné elektromagnetické pole zvyšuje expresiu neurotrofických faktorov odvodených z mozgu prostredníctvom signálnych dráh závislých od napäťovo riadených vápnikových kanálov typu L a Erk v neurónoch dorzálneho koreňového ganglia novorodencov potkanov.Medzinárodná spoločnosť Neurochem (2014) 75:28–36. doi: 10.1016/j.neuint.2014.06.004

12. Haljasorg U, Bichele R, Saare M, Guha M, Maslovskaja J, Kivisild T, et al. Vysoko zachovaný NF-kB-responzívny zosilňovač je kritický pre expresiu Aire v týmuse u myší. Eur J Immunol. (2015) 45:3246–56. doi: 10.1002/eji.201545928

13. Crabtree GR, Olson EN. NFAT signalizácia: choreografia sociálneho života buniek. Bunka. (2002) 109:S67–79. doi: 10.1016/S0092-8674(02)00699-2

14. Müller MR, Rao A. NFAT, imunita a rakovina: transkripčný faktor dospieva. Nat Rev Immunol. (2010) 10:645–56. doi: 10.1038/nri2818

15. Macian F. NFAT proteíny: kľúčové regulátory vývoja a funkcie T-buniek.Nat Rev Immunol. (2005) 5:472–84. doi: 10.1038/nri1632

16. Bhattacharyya S, Deb J, Patra AK, Thuy Pham DA, Chen W, Vaeth M a kol. NFATc1 ovplyvňuje funkciu slezinných B buniek u myší riadením signálnej siete kalcineurín-NFAT. Časopis pre výskum medicíny (2011) 208:823–39. doi: 10.1084/jem.20100945

17. Orrenius S, Zhivotovsky B, Nicotera P. Regulácia bunkovej smrti: súvislosť s kalciovou apoptózou.Nat Rev Mol Cell Biol. (2003) 4:552–65. doi: 10,1038/nrm1150

18. Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Vápniková signalizácia: dynamika, homeostáza a remodelácia.Nat Rev Mol Cell Biol. (2003) 4:517–29. doi: 10.1038/nrm1155

19. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P a kol. Molekulárne mechanizmy bunkovej smrti: odporúčania Nomenklatúrneho výboru pre bunkovú smrť 2018.Rozdiel v bunkovej smrti. (2018) 25:486–541. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4

20. Green DR, Llambi F. Signalizácia bunkovej smrti.Cold Spring Harb Perspect Biol. (2015) 7: a006080. doi: 10.1101/cshperspect.a006080

21. Christ A, Kainz W, Hahn EG, Honegger K, Zefferer M, Neufeld E a kol. Virtuálna rodina – vývoj povrchových anatomických modelov dvoch dospelých a dvoch detí pre dozimetrické simulácie.Fyzika a lekárska biológia (2010) 55:N23–38. doi: 10.1088/0031-9155/55/2/N01

22. Gosselin MC, Neufeld E, Moser H, Huber E, Farcito S, Gerber L a kol. Vývoj novej generácie anatomických modelov s vysokým rozlíšením pre hodnotenie zdravotníckych pomôcok: Virtuálna populácia 3.0.Fyzika a lekárska biológia ((2014) 59:5287–303. doi: 10.1088/0031-9155/59/18/5287

23. Hernańdez-Bule ML, Trillo MA, Úbeda A. Molekulárne mechanizmy, ktoré sú základom antiproliferatívnych a diferenciačných reakcií buniek hepatokarcinómu na subtermálnu elektrickú stimuláciu.PloS Jeden. (2014) 9:e84636. doi: 10.1371/journal.pone.0084636

24. Rodrıǵuez-Sanz J, Malo-Urrieś M, Corral-de-Toro J, Loṕez-de-Celis C, Lucha-Loṕez MO, Tricaś-Moreno JM a kol. Tepelné a netepelné účinky aplikácie kapacitne-odporového elektrického prenosu na rôzne štruktúry kolena: kadaverózna štúdia. Vedecký zástupca (2020) 10:21968. doi: 10.1038/s41598-020-78612-8

25. Medzinárodná komisia pre ochranu pred neionizujúcim žiarením (ICNIRP). Usmernenia pre obmedzenie vystavenia elektromagnetickým poliam (100 kHz až 300 GHz). Zdravotná fyzika (2020) 118:483–524. doi: 10.1097/HP.0000000000001210

26. Medzinárodný výbor IEEE pre elektromagnetickú bezpečnosť (ICES). Norma IEEE pre úrovne bezpečnosti vzhľadom na vystavenie ľudí elektrickým, magnetickým a elektromagnetickým poliam, 0 Hz až 300 GHz.Norma IEEE C951-2019. (2019). doi: 10.1109/ IEESTD.2019.8859679

27. Mišek J., veteránihM, Tonhajzerova I, Jakusóvá V, Janouseḱ L. Rádiofrekvenčné elektromagnetické pole ovplyvňuje variabilitu srdcovej frekvencie u králikov.Fyziologický výskum ((2020) 69:633–43. doi: 10.33549/physiolres.934425

28. Tomsits P, Sharma Chivukula A, Raj Chataut K, Simahendra A, Weckbach LT. Monitorovanie elektrokardiogramu v reálnom čase počas tréningu na bežiacom páse u myší.J Vis Exp. (2022) 183:e63873. doi: 10.3791/63873

29. Klein L, Kyewski B, Allen PM, Hogquist KA. Pozitívny a negatívny výber repertoáru T buniek: čo tymocyty vidia (a nevidia).Nat Rev Immunol. (2014) 14:377–91. doi: 10.1038/nri3667

30. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulačné T bunky a imunitná tolerancia.Bunka. ((2008) 133:775–87. doi: 10.1016/j.cell.2008.05.009

31. Bluestone JA, McKenzie BS, Beilke J, Ramsdell F. Možnosti terapie Treg bunkami na liečbu ľudských ochorení.Predný imunolog. (2023) 14:1166135. doi: 10.3389/fimmu.2023.1166135

32. Floess S, Freyer J, Siewert C, Baron U, Olek S, Polansky J a kol. Epigenetická kontrola lokusu foxp3 v regulačných T bunkách.PloS Biol. (2007) 5:e38. doi: 10.1371/journal.pbio.0050038

33. Polansky JK, Kretschmer K, Freyer J, Floess S, Garbe A, Baron U, et al. Metylácia DNA riadi expresiu génu Foxp3.Eur J Immunol. (2008) 38:1654–63. doi: 10.1002/eji.200838105

34. Ohkura N, Hamaguchi M, Morikawa H, Sugimura K, Tanaka A, Ito Y a kol. Epigenetické zmeny a expresia Foxp3 vyvolané stimuláciou receptorov T buniek sú nezávislé a komplementárne udalosti potrebné pre vývoj Treg buniek.Imunita. (2012) 37:785–99. doi: 10.1016/j.immuni.2012.09.010

35. Herppich S, Toker A, Pietzsch B, Kitagawa Y, Ohkura N, Miyao T a kol. Dynamický imprinting epigenetického podpisu špecifického pre Treg bunky vo vývoji týmusových regulačných T buniek.Predný imunolog. (2019) 10:2382. doi: 10.3389/fimmu.2019.02382

36. McClymont SA, Putnam AL, Lee MR, Esensten JH, Liu W, Hulme MA a kol. Plasticita ľudských regulačných T buniek u zdravých jedincov a pacientov s diabetom 1. typu.J Immunol. (2011) 186:3918–26. doi: 10,4049/jimmunol.1003099

37. Esensten JH, Muller YD, Bluestone JA, Tang Q. Regulačná T-bunková terapia pre autoimunitné a autoinflamačné ochorenia: ďalšia hranica.J Allergy Clin Immunol. (2018) 142:1710–8. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.015

38. Henschel P, Landwehr-Kenzel S, Engels N, Schienke A, Kremer J, Riet T a kol. Suprafyziologická expresia FOXP3 v ľudských CAR-Tregs vedie k zlepšenej stabilite, účinnosti a bezpečnosti produktov CAR-Tregs pre klinické použitie.J Autoimmun. (2023) 136:103057. doi: 10.1016/j.jaut.2023.103057

39. Dawson NAJ, Rosado-Sańchez I, Novakovsky GE, Fung VCW, Huang Q, McIver E a kol. Funkčné účinky signálnych domén koreceptorov chimérnych antigénových receptorov v ľudských regulačných T bunkách.Veda a preklad medicíny (2020) 12:eaaz3866. doi: 10.1126/scitranslmed.aaz3866

40. Pavlov VA, Tracey KJ. Bioelektronická medicína: predklinické poznatky a klinický pokrok.Neuron. (2022) 110:3627–44. doi: 10.1016/j.neuron.2022.09.003

41. Mathis D., Benoist C. Aire.Annu Rev Immunol. (2009) 27:287–312. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141532

42. Rossi SW, Kim MY, Leibbrandt A, Parnell SM, Jenkinson WE, Glanville SH a kol. Signály RANK z CD4+3-induktorové bunky regulujú vývoj epitelových buniek exprimujúcich Aire v dreni týmusu.Časopis pre výskum medicíny (2007) 204:1267-72. doi: 10.1084/ jem.20062497

43. Hikosaka Y, Nitta T, Ohigashi I, Yano K, Ishimaru N, Hayashi Y a kol. Cytokín RANKL produkovaný pozitívne selektovanými tymocytmi podporuje tvorbu dreňových epitelových buniek týmusu, ktoré exprimujú autoimunitný regulátor.Imunita. (2008) 29:438–50. doi: 10.1016/j.immuni.2008.06.018

44. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ a kol. Protilátka proti CD3, teplizumab, u príbuzných s rizikom vzniku diabetu 1. typu.N Engl J Med. (2019) 381:603–13. doi: 10.1056/NEJMoa1902226

45. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA a kol. Stanovenie štádia presymptomatického diabetu 1. typu: vedecké vyhlásenie JDRF, Endokrinnej spoločnosti a Americkej diabetologickej asociácie.Starostlivosť o diabetes. (2015) 38:1964–74. doi: 10,2337/dc15-1419

46. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A a kol. Sérokonverzia na viaceré autoprotilátky proti ostrovčekom a riziko progresie do diabetu u detí.JAMA. (2013) 309:2473–9. doi: 10.1001/jama.2013.6285

47. Flores KG, Li J, Sempowski GD, Haynes BF, Hale LP. Analýza perivaskulárneho priestoru ľudského týmusu počas starnutia.J Clin Invest. (1999) 104:1031-9. doi: 10.1172/JCI7558

48. Hale LP. Histologické a molekulárne hodnotenie ľudského týmusu.Ann Diagn Pathol. (2004) 8:50–60. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2003.11.006

49. Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, Gage EA, Massey JM, Haynes BF a kol. Zmeny funkcie týmusu s vekom a počas liečby HIV infekcie. Príroda. (1998) 396:690–5. doi: 10.1038/25374

50. Lynch HE, Goldberg GL, Chidgey A, Van den Brink MR, Boyd R, Sempowski GD. Involúcia týmusu a imunitná rekonštitúcia.Trendy v imunologickej starostlivosti (2009) 30:366–73. doi: 10.1016/j.it.2009.04.003

51. Shanley DP, Aw D, Manley NR, Palmer DB. Evolučný pohľad na mechanizmy imunosenescencie.Trendy v imunologickej starostlivosti (2009) 30:374–81. doi: 10.1016/j.it.2009.05.001

52. Akiyama T, Shinzawa M, Qin J, Akiyama N. Regulácie génovej expresie v epitelových bunkách drene týmusu potrebné na prevenciu vzniku autoimunitných ochorení.Predný imunolog. (2013) 4:249. doi: 10.3389/fimmu.2013.00249

53. Thornton AM, Korty PE, Tran DQ, Wohlfert EA, Murray PE, Belkaid Y a kol. Expresia Helios, člena rodiny transkripčných faktorov Ikaros, odlišuje Foxp3 odvodený z týmusu od periférne indukovaného Foxp3.+T regulačné bunky.J Immunol. (2010) 184:3433–41. doi: 10,4049/jimmunol.0904028

54. Himmel ME, MacDonald KG, Garcia RV, Steiner TS, Levings MK. Helios+a Helios-bunky koexistujú v rámci prirodzeného FOXP3+Podskupina regulačných T buniek u ľudí.J Immunol. (2013) 190: 2001–8. doi: 10.4049/jimmunol.1201379

55. Thornton AM, Lu J, Korty PE, Kim YC, Martens C, Sun PD a kol. Helios+a Helios-Subpopulácie Treg sú fenotypovo a funkčne odlišné a exprimujú odlišné repertoáre TCR.Eur J Immunol. (2019) 49:398–412. doi: 10.1002/eji.201847935

56. Brown ME, Peters LD, Hanbali SR, Arnoletti JM, Sachs LK, Nguyen KQ a kol. Ľudské CD4+CD25+CD226-Treg bunky vykazujú zvýšenú čistotu, stabilitu línie a supresívnu kapacitu v porovnaní s CD4+CD25+CD127lo/-Tregs pre adoptívnu bunkovú terapiu. Predný imunolog. (2022) 13:873560. doi: 10.3389/fimmu.2022.873560