

## OTKA beszámoló - zárójelentés

Az 1-es típusú diabetes mellitus (T1DM) szervspecifikus autoimmun betegség, melynek pontos pathomechanizmusa mindmáig tisztázatlan. Az inzulintermelő béta-sejtek apoptosiséért elsősorban a gyulladásos mediátorok és az általuk aktivált citotoxikus T-sejtek felelősek. A kórlefolys során szövettanilag a Langerhans szigetek mononuclearis infiltrációja (insulitis) észlelhető és a betegek szérumában szigetsejt-alkotórészek elleni autoantitestek jelennek meg.

A pályázat keretében több, egymástól független vizsgálatot végeztünk el. Célunk volt különböző gyulladásos faktorok, illetve mechanizmusok és az T1DM közötti összefüggés megismerése. Főbb eredményeink:

1. A perifériás vér lymphocitáinak in vitro aktivációs készségét vizsgálva egészséges, prediabeteses, frissen diagnosztizált T1DM, illetve régóta fennálló T1DM-es gyermekekben azt találtuk, hogy prediabetesben a Th1/Th2 citokin arány emelkedett. Kimutattuk továbbá, hogy a már prediabetesben is megtalálhatóak a sejtközvetített immunválasz szigetsejt specifikus aktivációjának jelei.
2. Interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alfa (TNF $\alpha$ ) és interleukin-1-béta (IL-1 $\beta$ ) gének polimorfizmusának vizsgálatát végeztük el T1DM-ben szenvedő gyermekeknél. Eredményeink szerint a magasabb IL-6 termeléssel járó genotípus jelenléte esetén a T1DM idősebb életkorban alakul ki. Figyelembe véve a proinflammatorikus TNF- $\alpha$  és IL-1 $\beta$  polimorfizmusokat is azt találtuk, hogy a T1DM kialakulási ideje és IL-6 polimorfizmus között talált összefüggés csak a magasabb TNF- $\alpha$ , illetve IL-1 $\beta$  elválasztással járó genotípus jelenléte esetén áll fenn. Feltételezésünk szerint a magasabb proinflammatorikus citokin szint fokozott IL-6 elválasztást indukál, ami a betegséghez vezető autoimmun folyamatot lassíthatja.
3. A heat shock protein (HSP)-72, mind gyulladás ellen védő faktor genetikai polimorfizmusának meghatározása során azt találtuk, hogy az alacsonyabb HSP-72 elválasztással járó genotípus jelenléte a T1DM kialakulására hajlamosít. Szintén összefüggés mutatható ki a magasabb TNF- $\alpha$  termeléssel járó polimorfizmus és az T1DM-re való fokozott hajlam között.
4. A T1DM-re való genetikai hajlamot hordozó újszülöttek köldökzsínór vérének vizsgálata során a regulátor T-sejt asszociált FoxP3 transzkripció faktor csökkent expresszióját mutattuk ki. A vizsgált faktornak az immuntolerancia kialakításában van szerepe, így hiánya az autoimmun betegségekre, többek között T1DM-re való hajlam egyik összetevője lehet.

Az 1-es típusú cukorbetegség pathomechanizmusa összetett, részleteiben mindmáig ismeretlen. Munkánkban az autoimmun folyamat egyes összetevőit vizsgáltuk, ugyanakkor próbáltuk több faktor együtthatását, egymás hatására való befolyását is vizsgálni. Fenti eredményeink megerősítik, illetve kiegészítik az irodalomban leírt, az T1DM kialakulásához vezető autoimmun folyamatokat befolyásoló egyes faktorok szerepét.