

ABSTRAKT

Diabetes mellitus 1. typu (DM1) je multifaktorálne autoimunitné ochorenie, ktoré spočíva v napadnutí inzulín produkujúcich beta buniek v pankrease autoreaktívnymi cytotoxickými CD8 lymfocytmi. Vďaka kooperácii rôznych zložiek vrodenej aj získanej imunity dochádza k rozvoji zápalu a následnej autoimunitnej reakcii. Autoreaktívne T lymfocyty sa podieľajú na priamom aj nepriamom ničení beta buniek, B lymfocyty sú producentmi autoprotilátok a bunky vrodenej imunity sú považované za iniciátorov autoimunitných pochodov vedúcim k aktivácii T a B buniek.

V tejto dizertačnej práci poukazujeme na viaceré dysregulované zložky vrodenej aj adaptívnej imunity u pacientov s DM1. Tieto zmeny v imunitnom systéme sa často odohrávajú už pred samotným objavením sa prvých syndrémov a teda nie sú len dôsledkom hyperglykémie, ktorá typicky sprevádza DM1. Zmeny v množstve a aj v niektorých základných funkciách T regulačných lymfocytov (Treg) a B lymfocytov sa objavujú už u asymptomatických príbuzných pacientov s DM1. Počas prvého roka od objavenia sa príznakov dochádza k postupnému znižovaniu počtu neutrofilov v periférii, ktoré pravdepodobne infiltrujú pankreas. Podrobnejšie sme sa zamerali na výskum zložiek vrodenej imunity a ich spoluúčasť k patogenéze DM1. Ukázali sme, že produkty neutrofilov, ktoré sa nazývajú neutrofilné extracelulárne pasce (NET), sú schopné indukovať IFN γ -produkujúce T lymfocyty skrz aktiváciu dendritických buniek (DC). NETy sa skladajú najmä z vlastnej DNA a antimikrobiálnych proteínov a sú význačným mechanizmom antiinfekčnej imunity. Avšak v posledných rokoch si NETy získali nemalú pozornosť v oblasti autoimunitných ochorení, pretože sami o sebe predstavujú potenciálny zdroj autoantigénov. V našej ďalšej práci ukazujeme ako monocyty a DC od DM1 pacientov prehnane reagujú na prítomnosť DNA bez ohľadu na jej pôvod, vrátane mikrobiálnej aj vlastnej DNA, čo naznačuje, že aberantné rozoznávanie DNA v NEToch sa tiež podieľa na zápale spojenom s autoimunitným procesom. Naša ďalšia štúdia venovaná biológii DC u DM1 pacientov popisuje signalizáciu IL-27 cytokínu. Výsledky z RNA mikroarrayí odhalili zvýšenú expresiu podjednotky IL-27 receptora na myeloidných DC u DM1 pacientov. Toto zvýšené množstvo receptorovej podjednotky sa odzrkadľovalo zvýšenou fosforyláciou STAT3 molekuly a expresiou PD-L1, čo naznačovalo kompenzačnú snahu buniek DM1 pacientov voči prebiehajúcemu zápalu spojenému s autoimunitným procesom.

Táto dizertačná práca poukazuje na viaceré dysregulované aspekty imunity u pacientov s DM1 a naznačuje, že k týmto poruchám dochádza už pred vznikom ochorenia. Dysregulácia vrodenej imunity je naďalej zjavná aj u chronických pacientov a nie je asociovaná so zmenami v metabolizme, z čoho vyplýva že ide o potenciálne geneticky podmienené faktory. Pretože presymptomatickí pacienti by mali veľký úžitok z včasnej identifikácie nástupu patologických procesov vedúcich k symptomatickému DM1, domnievame sa, že informácie získané v tejto práci podkladajú pevné zázemie pre budúci výskum.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 1. typu; neutrofil; neutrofilné extracelulárne pasce; dendritické bunky; rozoznávanie DNA; IL-27; T regulačné lymfocyty; B lymfocyty