

## Az endocrin orbitopathia pathomechanizmusának vizsgálata orbita eredetű fibroblastokon

Témavezető: Prof. Dr. Nagy Endre

Intézet: Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Endokrinológia Tanszék

Az endocrin orbitopathia (EOP) a pajzsmirigy autoimmun betegségéhez társuló gyulladáshoz vezető kórkép. Pathogenesisében a fibroblast aktiváció központi szerepet játszik. A fibroblastok proliferációja és nagy vízmegkötő képességű glükózaminoglikán (GAG) termelése fokozódik, ami kötőszöveti állomány felszaporodáshoz vezet. A fibroblastok számos paracrin faktor termelésével is hozzájárulnak az extracelluláris mátrix alakításához, ilyen például a plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1), melynek szerepe az EOP pathomechanizmusában még nem tisztázott.

Célunk olyan modellrendszer létrehozása volt, melynek segítségével az EOP kialakulásában szerepet játszó hormonális, immunológiai és lokális hatások fibroblastokra gyakorolt hatását vizsgálhatjuk. Ehhez orbita eredetű primer fibroblast tenyészeteket hoztunk létre 4 EOP beteg dekompressziós és 5 kontroll személy enukleációs műtete során nyert kötőszövet mintákból kiindulva. Ezeket 3 nem pajzsmirigy beteg sérvműtete során eltávolított szövetből származó bőrfibroblastokkal hasonlítottuk össze. A sejtvonalak PAI-1 expresszióját mértük, az mRNS szint változását RT-PCR, a termelt fehérje mennyiségét ELISA módszerrel határoztuk meg.

A létrehozott sejtvonalak morfológiailag stabilak, és jellemző rájuk a denzitás függő sejtosztódás gátlás. A fibroblastok PAI-1-et szekretálnak a médiumba, melynek egységnyi sejtszámra vonatkoztatott mértéke a sejtsűrűség növekedésével csökken és az expresszált mRNS mennyisége is ennek megfelelően változik. A csökkenés az orbita eredetűek esetében szignifikánsan nagyobb mértékű. Az EOP betegek orbita fibroblastjainak sejtdenzitás függő PAI-1 termelése nem különbözik az egészséges orbitából származó fibroblastokétól.

Orbita fibroblast vonalak létrehozásával lehetővé vált a fibroblastok és az általuk expresszált PAI-1 EOP folyamatában betöltött szerepének in vitro vizsgálata. Igazoltuk, hogy a növekvő sejtsűrűség az orbita kötőszövetében is a PAI-1 expresszió negatív regulátora. A továbbiakban citokinek (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) és az orbitára jellemző lokális tényezők (hipoxia, emelkedett nyomás) PAI-1 termelésre gyakorolt hatását fogjuk vizsgálni az eddigi eredmények alapján a sejtsűrűség pontos beállítása mellett.

A vizsgálat az OTKA K105733 számú pályázat támogatásával készült.