

# Az immunreguláció és az inkretin tengely változásainak vizsgálata 1-es típusú diabetes mellitusban

Doktori tézisek

**dr. Zóka András**

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Firneisz Gábor, Ph.D., egyetemi adjunktus/tudományos munkatárs

Konzulens: Dr. Barna Gábor, Ph.D., tudományos munkatárs

Hivatalos bírálók: Dr. Körner Anna, D.Sc., habil., egyetemi docens  
Dr. Farkas Klára, Ph.D., részlegvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Pánczél Pál, C.Sc., habil., egyetemi tanár  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Ferencz Viktória, Ph.D., egyetemi tanársegéd  
Dr. Ruzicska Éva, Ph.D.

2017

# Rövidítések jegyzéke

---

ANOVA: varianciaanalízis (analysis of variance)

ATPO: thyreoperoxidáz elleni antitest

CNTRL: kontrollszemély

CTLA-4: cytotoxikus T-lymphocyta-asszociált protein 4

CXCR: CXC chemokine receptor

DPP4: dipeptidyl peptidase 4

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

Foxp3: forkhead box P3

GADA: glutaminsav dekarboxiláz elleni autoantitest

GLP-1: glucagon-like peptide-1

HbA1c: hemoglobin A1c (glikohemoglobin)

ICA: szigetsejt elleni autoantitest (islet cell autoantibody)

IL: interleukin

IL2RA: IL-2 receptor  $\alpha$  lánc

MFI: medián fluoreszcens intenzitás

PTPN2: protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 2

SNP: single nucleotid polymorphism

T1DM: 1-es típusú diabetes mellitus

T<sub>reg</sub>: regulátoros T-sejt

# 1. Bevezetés

---

Bár az insulitist, mint az 1-es típusú diabetes mellitus (T1DM) kialakulásának hátterében álló jellegzetes kórszövettani eltérést hosszú évtizedek óta ismerjük, és az autoimmun folyamat egyre több mozzanata is világossá válik, a  $\beta$ -sejt vesztés számos vonatkozása máig sem tisztázott. Az inkretin hormonok, elsősorban a GLP-1 (és közvetve az elbontásáért legnagyobb részben felelős DPP4) a postprandialis inzulinválasz szabályozásán és a  $\beta$ -sejtek túlélésének támogatásán túl immunológiai folyamatok szabályozásában is részt vesznek. A DPP4-inkretin tengelyben bekövetkező változások szerepének jelentőségére is egyre több adat utal T1DM-ben. Munkacsoportunk korábban magasabb szérums DPP4 enzimaktivitást írt le T1DM betegekben. Valós jelentőségét sejtetik a kis esetszámú vizsgálatok DPP4 gátlókkal elért terápiás részeredményei mellett a DPP4 széles, immunológiai vonatkozású szubsztrátköre, továbbá az aktív és hasított GLP-1 immunmoduláns hatásai is. Az autoimmunitásról alkotott felfogás is átalakulóban van, ma már nem tekinthető definíció szerint kórosnak az autoantitestek és autoreaktív T-sejtek jelenléte. A manifeszt kórállapotok kialakulásában inkább a periférián is megvalósuló szabályozó folyamatok zavara lehet a meghatározó. Bár az immunreguláció számos pontján bekövetkezhet zavar, ezek valós jelentősége az egyes kórképek, így a T1DM kialakulásában egyelőre nem egyértelmű. A sejtközvetített immunválasz limitálásában a periférián alapvető jelentőségűek a Foxp3<sup>+</sup> regulátoros T-sejtek (T<sub>reg</sub>). Egyes adatok arra utalnak, hogy az aktív CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> sejtek mellett egy CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>CD25<sup>-/low</sup> alcsoport is jelen van és egyfajta rezerv poolt képezhet, amely aktivációt követően válhat az immunfolyamatok hatékony szabályozójává. A rezerv T<sub>reg</sub> sejtek T1DM-ben betöltött jelentőségéről egyelőre nem állt rendelkezésre adat. A T1DM kialakulásában számos immunológiai vonatkozású genetikai tényező szerepe is jól bizonyított volt már a kutatásunk megindítása előtt.

## 2. Célkitűzések

---

- 2.1 A munkacsoportunk által T1DM miatt kezelt betegek szérumban kimutatott magasabb DPP4 aktivitás összefüggésének vizsgálata GLP-1 plazmaszintekkel, valamint a vizsgált immunológiai paraméterekkel.
- 2.2 A  $CD4^+Foxp3^+$   $T_{reg}$  sejtek, illetve  $CD25^+$  (aktív) és  $CD25^{-low}$  (rezerv) alcsoportjaik arányának mérése mellett ezen alcsoportok gátló (CTLA4) és kemotaktikus (CXCR3) kapacitását jellemző markerek expressziójának vizsgálata T1DM betegek és egészséges kontrollszemélyek perifériás vérmintáiban.
- 2.3 A GLP-1 aktív (7-36) és DPP4 által hasított (9-36) hasított formájának tulajdonítható immunológiai hatások pontosabb megismerése T1DM-ben, illetve egészséges kontrollszemélyekben.
- 2.4 Néhány, a  $T_{reg}$  sejtek működését alapvetően meghatározó génterméket kódoló gén kockázati polimorfizmusainak és a *DPP4* egy ismert, gyakori polimorfizmusának (SNP-k: *DPP4* rs6741949, *CTLA4* rs3087243, *CD25* rs61839660, *PTPN2* rs2476601) meghatározása az általunk vizsgált populációban, és ezek befolyásának felmérése az inkretinválaszra, a szérumban DPP4 aktivitásra, valamint az immunreguláció általunk meghatározott markereire.

## 3. Módszerek

---

### 3.1 Vizsgálatba bevont személyek

T1DM betegek (39 fő; klinikailag diabetes mellitus mellett C-peptid negativitás és/vagy ICA/GADA autoantitest pozitívitas) és korban és nemi összetételben illesztett kontrollszemélyek (36 fő) mintáit vizsgáltuk. A lymphocytaszubpopulációk arányainak meghatározásához minden vizsgált alany (T1DM: 39 fő, kontroll: 36 fő) mintái felhasználásra kerültek. A DPP4-inkretin-tengely paramétereinek vizsgálatakor az igen jelentős anyagcsere-kisiklást mutatók adatait figyelmen kívül hagytuk, így a T1DM alanyok száma 34-re módosult 35 kontrollszemély mellett. A genetikai vizsgálatok során 33 T1DM és 34 kontrollszemély adatait elemeztük (a célzott kizárásokon kívüli további csökkenés okai invalid mérési eredmények).

### 3.2 Az inkretin tengely működésére vonatkozó vizsgálatok

#### 3.2.1 DPP4 enzimaktivitás meghatározása

Korábbi vizsgálataink szerint prandiális változást nem mutató szérumban DPP4 aktivitást natív éhomi szérumban mintákból microplate alapú kinetikus módszerrel határoztuk meg. A szérumban mintákat -20, majd -80 °C-on tároltuk. Szubsztrátként Gly-Pro-pNA-t használtunk. Az enzimaktivitás U/L-ben adtuk meg a Gly-Pro-pNA hidrolízise során 30 perc alatt keletkező színes paranitroanilin mennyiségéből, amit 405 nm-en fotometriás méréssel határoztunk meg Varioskan Flash eszközön.

### 3.2.2 GLP-1 koncentrációk meghatározása

EDTA-val, sitagliptinnel és proteáz-inhibitor cocktaillal kezelt csövekbe standard tesztékezt (50 g szénhidrát, 22 g fehérje, 9 g zsír) követően 45 perccel levett vérmintákból nyert plazmát használtunk a csúcs inkretin-szintek meghatározásához. A GLP-1<sup>7-36</sup> („aktív”) és az össz. GLP-1 (GLP-1<sup>7-36</sup> és GLP-1<sup>9-36</sup>) koncentrációkat külön is meghatároztuk ELISA módszerrel. A hasított GLP-1<sup>9-36</sup> plazmakoncentrációkat a kettő különbségéből számítottuk.

### 3.3 Áramlási citometriás mérések

EDTA-val antikoagulált éhomi vérmintákat vizsgáltunk a mintavétel napján. Minden mintából három csövet állítottunk összes: az elsőben teljes fixálást és permeabilizálást végeztünk jelölés nélkül. A 2. és 3. csövekben fluoreszcens antitestekkel jelöltük a vizsgált sejtfelszíni (CD3, CD4, CD8, CD25, CD26, CD44, CXCR3) és intracelluláris (CTLA-4, Foxp3) markereket. Az expresszió mérése Beckman Coulter Navios áramlási citométerrel, a kiértékelés Beckman Coulter Kaluza szoftverrel történt.

#### 3.4.1 Kapuzási stratégia

A lymphocytákat oldalsó és előre irányuló fényszórásuk alapján azonosítottuk. A CD3<sup>+</sup> T-sejtek csoportján belül elkülönítettük a CD4<sup>+</sup> helper és CD8<sup>+</sup> cytotoxikus T-sejteket. Előbbiek között a T<sub>reg</sub> sejtek elkülönítése Foxp3 expressziójuk alapján történt. Meghatároztuk az egyes sejtcsoportok CD25, CD26 és CTLA-4 expresszióját, elkülönítettük a CD25<sup>+</sup> és CD25<sup>-/low</sup> T<sub>reg</sub> sejteket. CD25 és Foxp3 esetében a jelöletlen csőben észlelt autofluoreszcencia jelentette a marker-pozitív sejtekre vonatkozó cutoff értéket. A CD25 és CTLA-4 expressziót medián fluoreszcens intenzitásként (MFI) is megadtuk.

### 3.5 További laborparaméterek meghatározása

A rutin laboratóriumi (vérkép, plazma glukóz, HbA1c, kreatinin, májenzimek, szérum koleszterinértékek), immunológiai (szervspecifikus autoantitestek: ATPO, ICA, GADA, parietalis sejt elleni antitest) és endokrin paraméterek (C-peptid, TSH, B12-vitamin, chromogranin) meghatározása a Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriumában, illetve a Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika Endokrin Laboratóriumában történt standard módszerekkel.

### 3.6 Genetikai vizsgálatok

Három, az immunregulációban jelentős (*CTLA4*, *CD25*, *PTPN2*) gént érintő T1DM rizikó-polimorfizmust és a *DPP4* egy ismert, gyakori polimorfizmusát vizsgáltuk, főbb tulajdonságaikat az alábbi táblázat tartalmazza.

Gén	Régió és elhelyezkedés	Rizikó SNP	MAF 1000 genomes	A kódolt protein funkciója
<b><i>IL2RA</i></b> <b>(<i>CD25</i>)</b>	10p15.1 intron	rs61839660	0,07 (T)	A T sejt aktiváció markere és mediátora
<b><i>CTLA4</i></b>	2q33.2 génközele	rs3087243	0,47 (A)	A CD28 analógja, a T-sejt aktiváció gátlója
<b><i>PTPN2</i></b>	18p11.21 intergénikus	rs2542151	0,14 (G)	Gátolja a $\beta$ -sejt apoptózist, de az IL-2 mediálta jelátvitelt is
<b><i>DPP4</i></b>	2q24.2 intron	rs6741949*	0,41 (C)	Inkretin hormonok és citokinek bontása

A magnetic bead alapú módszerrel végzett humán genomiális DNS izolálást követően a genotipizálást biallélikus diszkriminációra alkalmas TaqMan assay segítségével végeztük ABI 7500 Fast Real-Time PCR rendszeren a Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika Endokrin Laboratóriumában.

### **3.7 Statisztikai módszerek**

Az adatokat Statsoft Statistica szoftverrel értékeltük. Az eloszlás-vizsgálatot követően (Shapiro-Wilks, Kolmogorov-Smirnoff tesztek) a következő tesztekkel használtuk a T1DM és a kontrollcsoport összehasonlítására: kétmintás T-próba és Mann-Whitney U-teszt (független változók), egyutas ANOVA és Kruskal-Wallis ANOVA (több független változó), párosított T-próba és Wilcoxon-teszt (függő változók), Friedman-ANOVA (több függő változó), továbbá Spearman és Pearson-féle korrelációs tesztek. A genetikai vizsgálatokban meghatároztuk a Hardy-Weinberg egyensúlytól való deviációt Chi-négyzet próbával.



## 4. Eredmények

---

Az alábbiakban azokat az eredményeket tüntettük fel, amelyek statisztikai értelemben szignifikánsnak bizonyultak és megfelelő statisztikai erővel voltak kimutathatóak, továbbá jelen tudásunk szerint egyéb (klinikai, kórtani) értelemben is számottevőek lehetnek.

### 4.1 Szérum DPP4 aktivitás és GLP-1 plazmaszintek összefüggése

A T1DM betegek szérumában jelen vizsgálatunkban is magasabb szolubilis DPP4 aktivitást mértünk (T1DM: 44,13 U/l vs. CNTRL: 40,29 U/l,  $p=0,025$ ). A szérum DPP4 enzimaktivitás és a plazma aktív GLP-1<sup>7-36</sup> koncentrációja között szignifikáns negatív összefüggést ( $r=-0,53$ ,  $p=0,002$ ) mutattunk ki a T1DM csoportban.

### 4.2 Az inkretin-tengely vizsgált paraméterek összefüggései hematológiai paraméterekkel

Egészséges kontrollszemélyekben a GLP-1<sup>9-36</sup> plazmakoncentrációja direkt összefüggést mutatott a lymphocytaszámmal (G/l) ( $r=0,58$ ;  $p=0,0003$ ). Az összefüggés T1DM betegekben tendencia szintjén sem volt megfigyelhető.

### 4.3 T<sub>helper</sub> és T<sub>reg</sub> sejtek CD25 expressziója

A CD4<sup>+</sup> T-sejtek CD25 expressziója (MFI) alacsonyabbnak bizonyult a T1DM csoportban (T1DM: 0,74 vs. CNTRL: 1,21,  $p<10^{-4}$ ). A CD25<sup>+</sup> sejtek aránya (CD25<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>) alacsonyabb volt a T1DM csoportban (T1DM: 34,68% vs. CNTRL: 48,3%,  $p<10^{-4}$ ). A regulátoros T-sejtek (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>) arányában nem mutatkozott eltérés a T1DM és a kontroll csoport között. Ugyanakkor a CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T<sub>reg</sub> sejtek CD25 expressziója (MFI) szignifikánsan

alacsonyabb volt a T1DM csoportban (T1DM: 1,89 vs. CNTRL: 2,22,  $p=0,007$ ). Ennek háttérében a  $CD25^+$  sejtek alacsonyabb arányát ( $CD25^+/CD4^+Foxp3^+$ ) azonosítottuk (T1DM: 63,48% vs. CNTRL: 73,2%,  $p<0,001$ ).

#### **4.4 Az egyes T-sejt alcsoportok CTLA-4 és Foxp3 expressziója**

A T1DM csoport nem cytotoxikus T-sejtjeiben ( $T_{nc}$ :  $CD3^+CD8^{neg}$ ) alacsonyabb CTLA-4 expressziót (MFI) figyeltünk meg (T1DM: 1,49 vs. CNTRL 1,89,  $p=0,002$ ). A  $CD25^+$  és  $CD25^{-/low}$   $T_{reg}$  sejtek CTLA-4 és Foxp3 expressziói nem mutattak eltérést a vizsgált csoportok között, azonban egy lépcsőzetes emelkedés volt megfigyelhető az egyes T-sejt alpopulációk CTLA-4 és Foxp3 expressziójában ( $T_{helper}/T_{nc}<CD25^{-/low} T_{reg}<CD25^+ T_{reg}$ ).

#### **4.5 A $T_{reg}$ alcsoportok CXCR3 expressziója**

A  $CXCR3^+$  sejtek aránya szignifikánsan alacsonyabb volt a  $CD8^{neg}Foxp3^+CD25^{-/low} T_{reg}$  sejtek, mint a  $CD8^{neg}Foxp3^+CD25^+ T_{reg}$  között (53,72% vs. 39,89  $p<10^{-5}$ ). Ugyanakkor a T1DM és egészséges kontroll csoport között nem volt kimutatható különbség.

#### **4.6 A vizsgált expressziós és endokrin paraméterek összefüggései genetikai polimorfizmusokkal**

##### *4.6.1 A CTLA4 rs3087243 SNP összefüggése a $CD25^+ T_{reg}$ sejtek CTLA-4 expressziójával*

A  $CD8^{neg}Foxp3^+CD25^+ T_{reg}$  sejtek CTLA-4 expressziója (MFI) magasabbnak mutatkozott a legalább egy minor („A”) allélt hordozó személyekben, mint a G allélt homozigóta formában hordozókban (rs3087243-A allélt hordozók: 2,91 vs. G/G homozigóta alanyok: 2,52,  $p=0,017$ ).

#### *4.6.2 A CTLA4 rs3087243 genotípus összefüggése a postprandialis GLP-1 plazmaszintekkel*

A tesztétkezést követően 45 perccel vett plazmamintákból meghatározott totál GLP-1 koncentrációk szignifikánsan alacsonyabbak voltak a teljes vizsgálati csoportban a *CTLA4* rs3087243-G/G genotípusú alanyokban, mint a minor (A) allélt hordozókban (rs3087243-G/G genotípusúak: 12,5 pmol/l vs. A allélt hordozók: 15,62 pmol/L,  $p=0,0008$ ). Ezt a különbséget megfigyeltük továbbá a T1DM csoportban és az egészséges kontrollszemélyek között is. Az rs3087243-A allélt homozigóta és heterozigóta formában hordozók között nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség. Az rs3087243-A allélt hordozásához mintegy 3,11 pmol/l-el magasabb posztprandiális plazma GLP-1 szinttel járt a teljes vizsgálati csoportban ( $p=0,002$ ).

#### *4.6.3 A DPP4 rs6741949 összefüggése a szérumban DPP4 enzimaktivitással*

Az éhomi szérumban DPP4 aktivitás magasabb volt a *DPP4* rs6741949 G/G genotípust hordozókban, mint a legalább egy C allélt hordozókban (45,34 U/l vs. 40,7,  $p=0,0372$ ). A C allélt hordozása mintegy 4,6 U/l csökkenéssel volt összefüggésbe hozható a szérumban DPP4 aktivitásban ( $p=0,037$ ).

## 5. Következtetések

---

- A T1DM betegekben megfigyelt szérums DPP4 aktivitás-emelkedés stabil eltérés, amely az inkretin tengelyre gyakorolt hatásán túlműtató szereppel bírhat immunológiai folyamatok szabályozásában:
  - A T1DM betegek szérumában korábbi vizsgálataink során már kimutatott magasabb DPP4 aktivitás reprodukálhatónak bizonyult, emellett statisztikailag szignifikáns összefüggését figyeltük meg a prandiális aktív GLP-1<sup>7-36</sup> plazmaszintekkel. Ez megerősíti azt a feltételezésünket, hogy a megfigyeléseink valós kórtani jelentőséggel bírnak, ugyanakkor a megelőző közleményekkel egybevágóan arra is következtethetünk, hogy a szérumszintű szolubilis DPP4 enzimaktivitásnak a GLP-1 hormon inaktiválásában hozzávetőleg 15% szerepe lehet, az inaktiválás döntő többsége pedig a DPP4 membránhoz kötött formájának következménye.
  - A hasított („inaktív”) GLP-1<sup>9-36</sup> forma plazmaszintjének direkt összefüggése a lymphocytaszámmal kontrollszemélyekben (de nem T1DM betegekben) új megfigyelés. A kettős receptor hipotézis (GLP-1<sup>9-36</sup> GLP-1<sup>7-36</sup> receptortól független hatásait magyarázó elmélet) szerint utalhat a GLP-1<sup>9-36</sup> mediálta jelátvitel zavarára T1DM-ben.
- Tudomásunk szerint elsőként vizsgáltuk a CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>CD25<sup>-low</sup> markermintázat alapján azonosított „rezerv” T<sub>reg</sub> sejteket T1DM-ben, és elsőként írtuk le magasabb arányukat a teljes T<sub>reg</sub> populáción belül. Ezekből az új eredményekből arra következtetünk, hogy a T1DM immunreguláció zavarának része lehet a T<sub>reg</sub> sejtek finomabb perifériás érési zavara.

- Továbbá a  $\text{Foxp3}^+\text{CD25}^{-/\text{low}}$   $\text{T}_{\text{reg}}$  sejtek két meghatározó jellemzőjét írtuk le, amelyek önmagukban nem specifikusak T1DM-re, az alcsoportok arányának változásán keresztül azonban mégis lehet jelentőségük a patogenezisben:
  - A  $\text{CD25}^{-/\text{low}}$   $\text{T}_{\text{reg}}$  sejteket az alacsonyabb CTLA-4 expressziójuk megkülönbözteti az aktív  $\text{T}_{\text{reg}}$  sejtektől, ami feltételezhetően összefügg a csökkent gátló kapacitással.
  - Tudomásunk szerint ugyancsak elsőként írtuk le, hogy a  $\text{CD25}^{-/\text{low}}$   $\text{T}_{\text{reg}}$  sejtek CXCR3 expressziója jelentősen meghaladja a  $\text{CD25}^+$   $\text{T}_{\text{reg}}$  sejtekét, ami fokozott kemotaktikus válaszkészséget valószínűsít. Az ismert jelátviteli utak ismeretében feltételezhető, hogy ezek a sejtek egyfajta készenléti állapotban várokoznak orientáló stimulusokra.
- Eredményeink arra utalnak, hogy a *CTLA4* rs3087243-G allél homozigóta formában történő hordozása az aktív ( $\text{CD25}^+$ )  $\text{T}_{\text{reg}}$  sejtek alacsonyabb CTLA-4 expressziójával, így feltehetően alacsonyabb szuppresszív kapacitásával jár, amely részben magyarázat lehet a GWAS vizsgálatok során észlelt T1DM kockázatnövekedésre, illetve tágabb értelemben ezen génvariáns szerepére több autoimmun betegségben.
- Tudomásunk szerint elsőként írunk le egy gyakori génvariáns összefüggését a csökkent GLP-1 válasszal, azáltal, hogy a *CTLA4* rs3087243-G/G genotípus és a csökkent 45 perces prandiális totál GLP-1 koncentrációk között szignifikáns és megfelelő statisztikai erővel jellemezhető asszociációt tudunk kimutatni a T1DM jelenlététől függetlenül. Tekintettel a *CTLA4* rs3087243 kockázati genotípus prevalenciájára álláspontunk szerint ez az azonosított génvariáns kandidánsként jön szóba az inkretinválasz/terápia személyre szabását célzó jövőbeni vizsgálatokban. Tekintettel arra, hogy ez a génvariáns nem

kódoló szakaszon helyezkedik el („near gene”), ezért mind a pontos genetikai szabályozás megértése, ami a csökkent CTLA-4 expresszióhoz vezet, mind a gén ismert funkciója következtében felvethető immunológiai hátterű L-sejt funkciózavar pontos megértése a jövő feladata.

- Tudomásunk szerint elsőként írjuk le, hogy a *DPP4* rs6741949-*G/G* genotípus esetén a szérumban a DPP4 enzimaktivitás magasabb. Ennek felderítése, hogy az rs6741949 intronikus SNP *G/G* homozigóta állapot asszociációja a magasabb DPP4 aktivitással miként jön létre számottevően hosszabb időt és további vizsgálatokat igényelne.

## 6. Saját publikációk

---

### **Az értekezés témájában megjelent teljes terjedelmű eredeti közlemények**

Zóka A, Barna G, Hadarits O, Al-Aissa Z, Wichmann B, Múzes G, Somogyi A, Firneisz G. (2015) Altered crosstalk in the dipeptidyl peptidase-4-incretin-immune system in type 1 diabetes: A hypothesis generating pilot study. *Hum Immunol*, 76: 667-72. doi: 10.1016/j.humimm. 2015.09.018. IF: 2,127

Zóka A, Barna G, Somogyi A, Múzes G, Oláh Á, Al-Aissa Z, Hadarits O, Kiss K, Firneisz G. (2015) Extension of the CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>CD25<sup>-low</sup> regulatory T-cell subpopulation in type 1 diabetes mellitus. *Autoimmunity*, 48: 289-97. doi: 10.3109/08916934.2014.992518. IF: 2,917

### **Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények**

Hadarits O\*, Zóka A\*, Barna G, Al-Aissa Z, Rosta K, Rigó J Jr, Kautzky-Willer A, Somogyi A, Firneisz G. (2016) Increased Proportion of Hematopoietic Stem and Progenitor Cell Population in Cord Blood of Neonates Born to Mothers with Gestational Diabetes Mellitus. *Stem Cells Dev*, 25: 13-7. doi: 10.1089/scd.2015.0203. IF: 3,777 (\*megosztott elsőszereplőség)

Al-Aissa Z, Rosta K, Hadarits O, Harreiter J, Zóka A, Bancher-Todesca D, Patócs A, Kiss K, Sárman B, Pusztai P, Sziller I, Rigó J, Rác K, Somogyi A, Kautzky-Willer A, Firneisz G. (2015) Cord Serum Dipeptidyl-Peptidase 4 Activity in Gestational Diabetes. *Eur J Clin Invest*, 45: 196-203. doi: 10.1111/eci.12397. IF: 2,687

## **Közlésre elfogadott teljes terjedelmű eredeti közlemény az értekezés témájában**

Zóka A, Barna G, Nyíró G, Molnár Á, Németh L, Müzes G, Somogyi A, Firneisz G. Reduced GLP-1 response to meal is associated with the CTLA4 rs3087243 G/G genotype. *Cent Eur J Immunol*. Közlésre elfogadva: 2017.05.22. IF: 0,776

## **Az értekezés témájához kapcsolódó további közlemények**

Firneisz G, Zóka A. (2017) Elevation of serum dipeptidyl peptidase-4 activity in type 1 diabetes: Potential explanations and implications. *Diabetes Res Clin Pract*, 127: 291-2. doi: 10.1016/j.diabres.2016.08.005.

Zóka A, Müzes G, Somogyi A, Varga T, Szémán B, Al-Aissa Z, Hadarits O, Firneisz G. (2013) Altered immune regulation in type 1 diabetes. *Clin Dev Immunol*, 2013:254874. doi: 10.1155/2013/254874. IF: 2,934

Zóka A, Somogyi A, Firneisz G. (2012) 1-es típusú diabetes mellitus: a patogenezis és terápia aktuális kérdései. *Orv Hetil*. 153: 1047-56. doi: 10.1556/OH.2012.29413.