

# Autoinflammatorikus betegségek immunológiai alapjai

Dr. Kovács László  
SZTE ÁOK Reumatológiai Klinika  
Szakvizsgálókészítő és Immunológiai Alapok Tanfolyam  
Szeged, 2018. november 6.

# Szisztémás gyulladákos betegségek

- Autoimmun
- Immun-mediált inflammatorikus betegségek (IMID)
- Autoinflammatorikus kórképek

# Autoimmun betegségek

- Azonosított – vagy feltételezett – autoantigén
- Adaptív immunrendszer
- Autoantitestek vagy autoreaktív lymphocyták
- Állatmodellben a fentiekkel átvihető, illetve eliminálásukkal javítható

# IMID

(Immune-Mediated Inflammatory Diseases)



**RA**



**JIA**

**SpA**

- SPA
- PsA
- IBD-asszoc.



**IBD**

- CD
- CU

**Uveitis**



**Psoriasis**



- Természetes + adaptív immunrendszer kórosan fokozott működése
- Autoantigén nincs vagy nem domináló
- Infektív ágensek, szöveti károsodás

# Autoinflammatorikus kórképek

- Rohamokban jelentkező szisztémás gyulladásos betegségek (periodikus láz)
- Általában jól meghatározott, monogénes öröklődésű
- Láz, bőr, ízületi, neurológiai, szemészeti tünetek, serositisek
- A veleszületett (természetes) immunrendszer rohamszerű aktivációjával jár

# Autoinflammatorikus vs autoimmun betegségek

- Autoinflammatorikus
  - Általában monogénes
  - A természetes immunrendszer túlműködése
  - Dendritikus sejt, macrophag
  - Kulcs-citokin az interleukin-1
  - Fő marker: CRP
  - Steroidra általában mérsékelt reagálás
  - IL-1 gátló célzott terápiák (anakinra, canakinumab)
- Autoimmun
  - Általában polygénes
  - Az adaptív immunrendszer túlműködése
  - Autoantitestek, aktivált autoreaktív lymphocyták
  - Fő marker: We
  - Steroidra, immunszuppresszív szerekre reagál
  - B-sejt gátló, egyéb anticitokin terápia

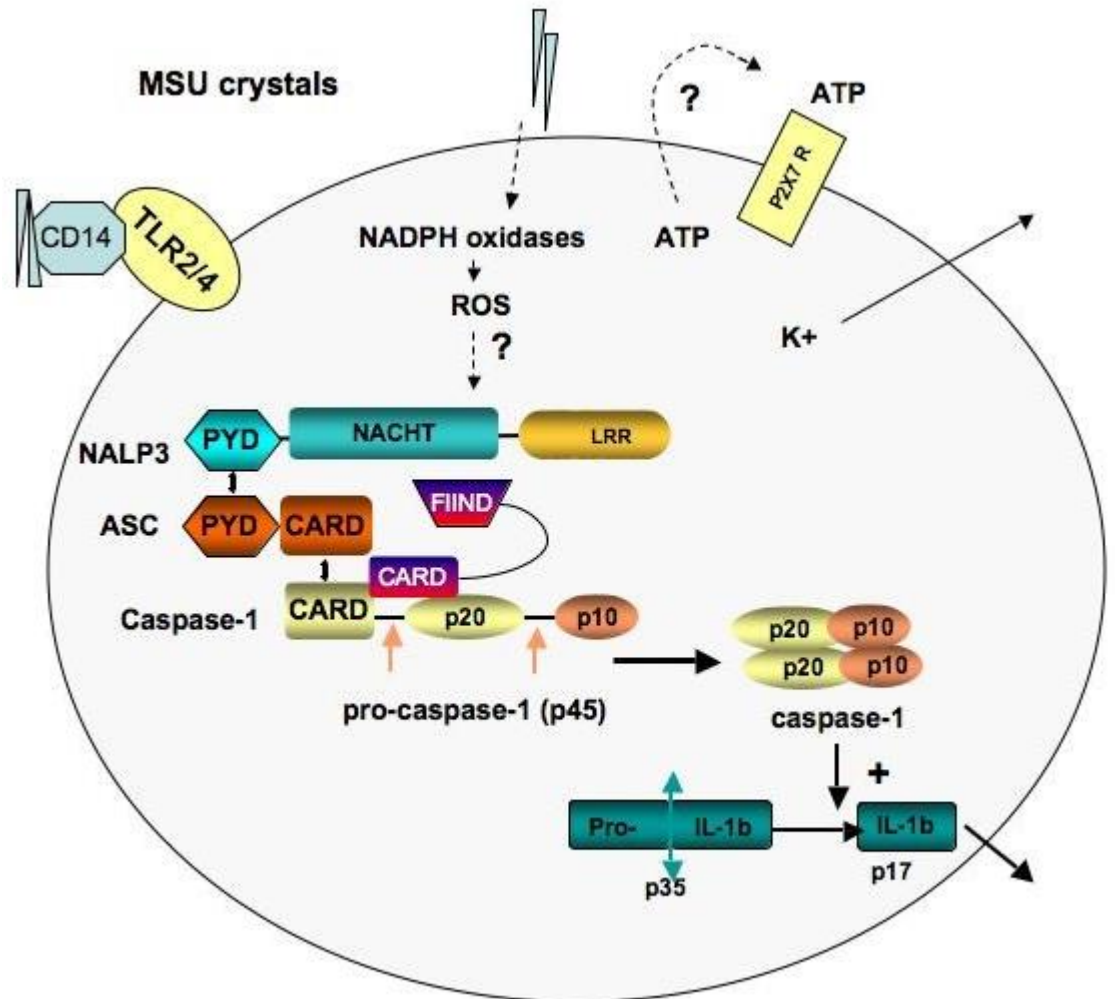
# A NALP3 inflammaszóma

NALP3: szenzor protein: NOD-like receptor (NLR) család tagja – citoszolikus microbialis és endogén veszélyjelek szenzora

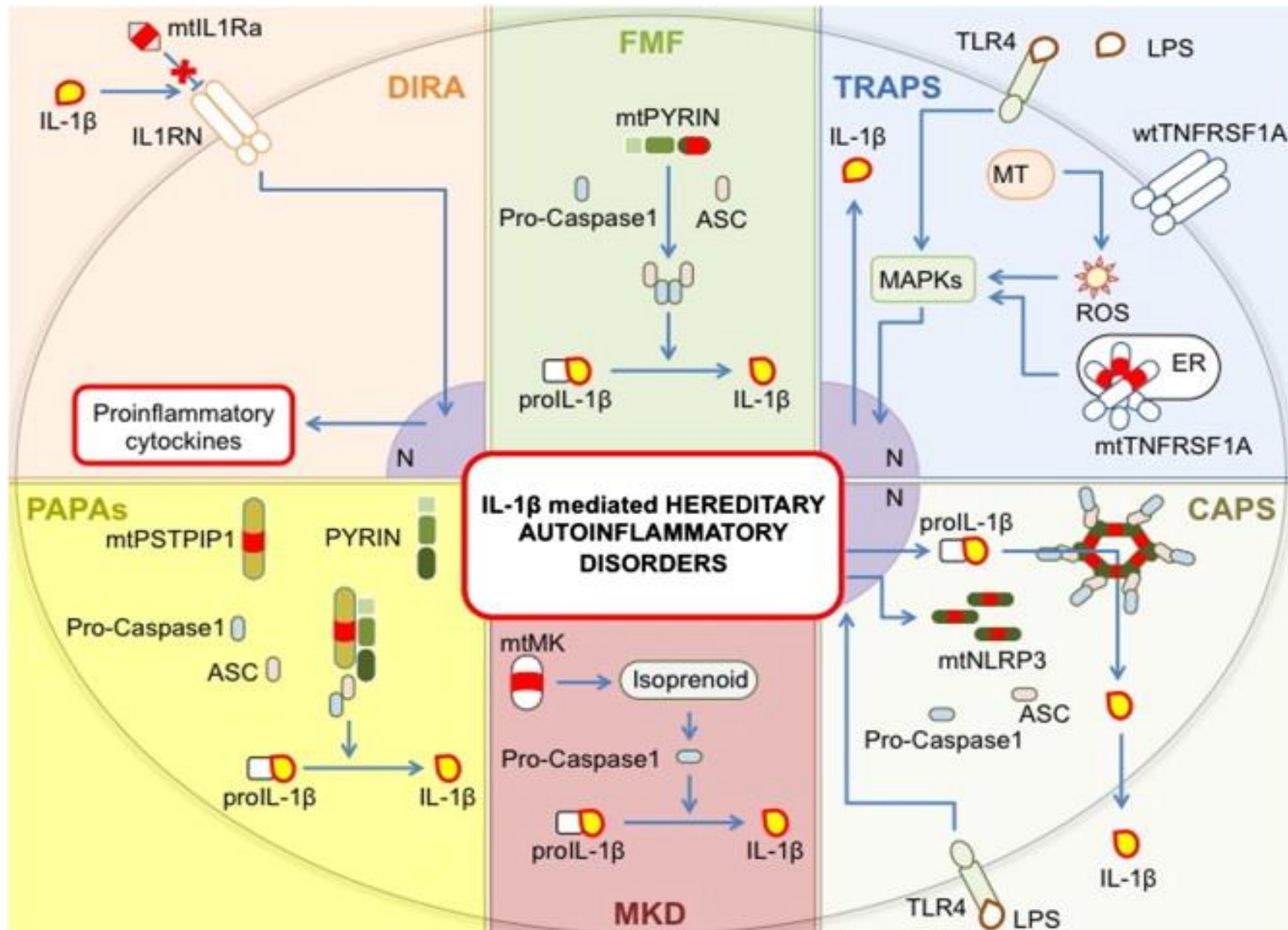
Adapter protein

CARD (caspase recruitment domain)

Procaspase-1, mely aktiválódva a pro-IL-1bétát hasítja és aktív IL-1-bétát képez



**NALP3:** NACHT, LRR and PYD domain-containing protein 3, más néven cryopyrin



FMF: familiaris mediterrán láz, TRAPS: TNF-receptor asszociált periodikus szindróma, CAPS: cryopyrin-asszociált periodikus szindróma, MKD: mevalonát-kináz defektus, PAPA: pyogén steril arthritis, pyoderma gangraenosum, acne, DIRA: IL-1-receptor antagonistá deficiencia



# Familiaris mediterrán láz

- Autoszomális recesszív
- 1-3 napos attackok: synovitis, serositis, dermatitis, láz
- Hasi, mellkasi fájdalom (akár akut hasat utánozva)
- Erysipelas-szerű bőrtünet a lábszárakon
- Szövődmény: AA-amyloidosis
- Kezelés: colchicin élethosszig, attackok alatt: steroid, NSAID
- Colchicin-rezisztencia esetén: IL-1 antagonisták

# Familiáris mediterrán láz (FMF)

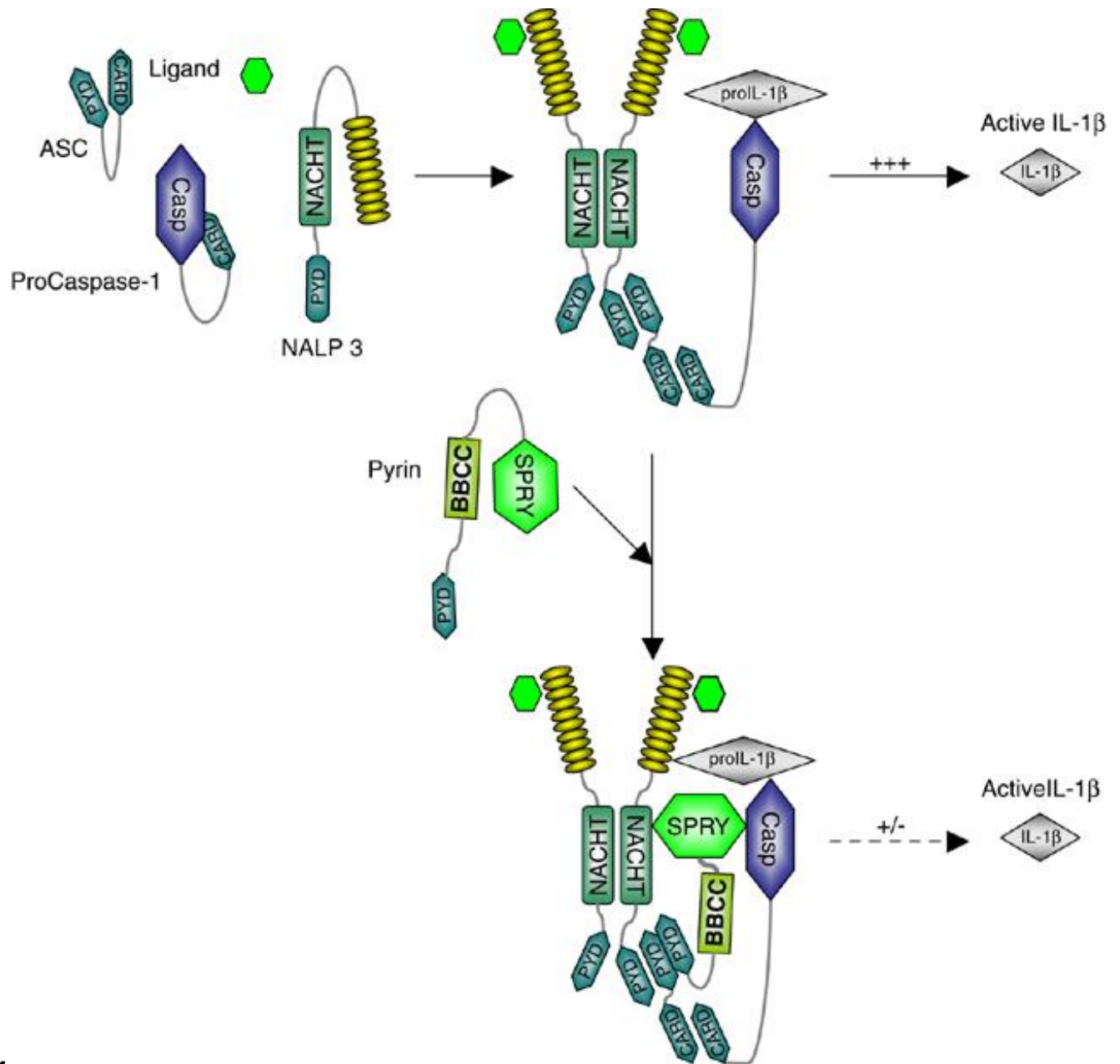


A Pýrin a MEFV (Mediterranean fever) gén terméke

Az IL-1 aktivációs komplexének szabályozója

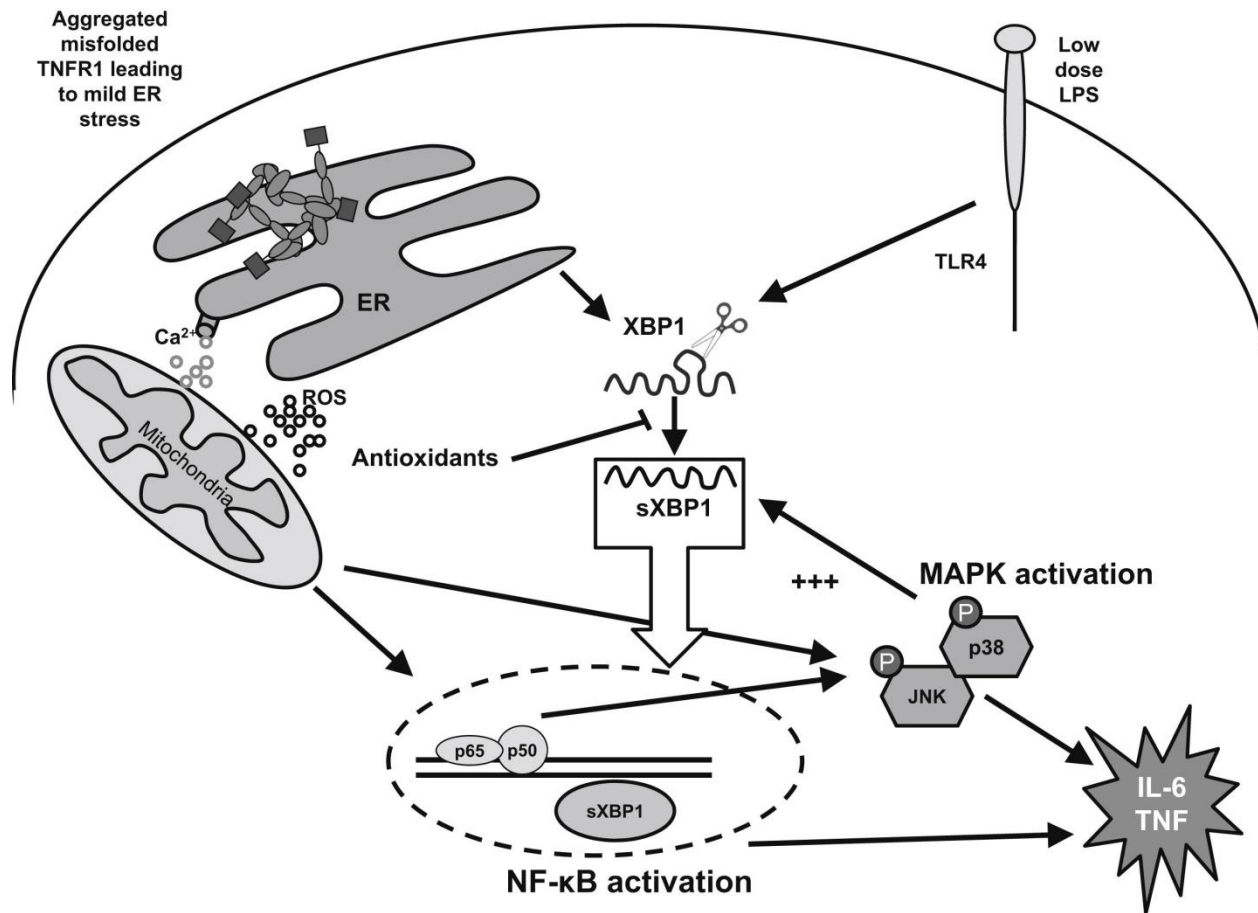
Mutációja (loss of function) az inflammaszóma gátlásának csökkenéséhez vezet

*Papin S, Cell Death Diff 2014*



# TRAPS – TNF-receptor asszociált periodikus syndroma

- 1982: „Familial Hibernian fever”
- Autoszomális domináns
- Láz, bőrkiütés, fasciitis, hasi fájdalom, pericarditis
- Amyloidosis
- Colchicinre rosszul reagál
- Corticosteroidra változóan
- TNF-antagonista, rezisztencia esetén IL-1 antagonista



TRAPS oka: mutáns, rossz harmadlagos szerkezetű („félrehajtogatott”) TNF-receptor-1, ami az endoplasmaticus reticulumban marad.

ER-stresszt okoz, ami aktiválja a mitochondriális reaktív oxigéngyök (ROS) képződést

Fokozott MAPK aktivitás révén több citokin, főleg TNF-alfa és IL-6, valamint IL-1 termelődése megnő

Trigger lehet a bakteriális lipopoliszacharid a TLR4-en keresztül

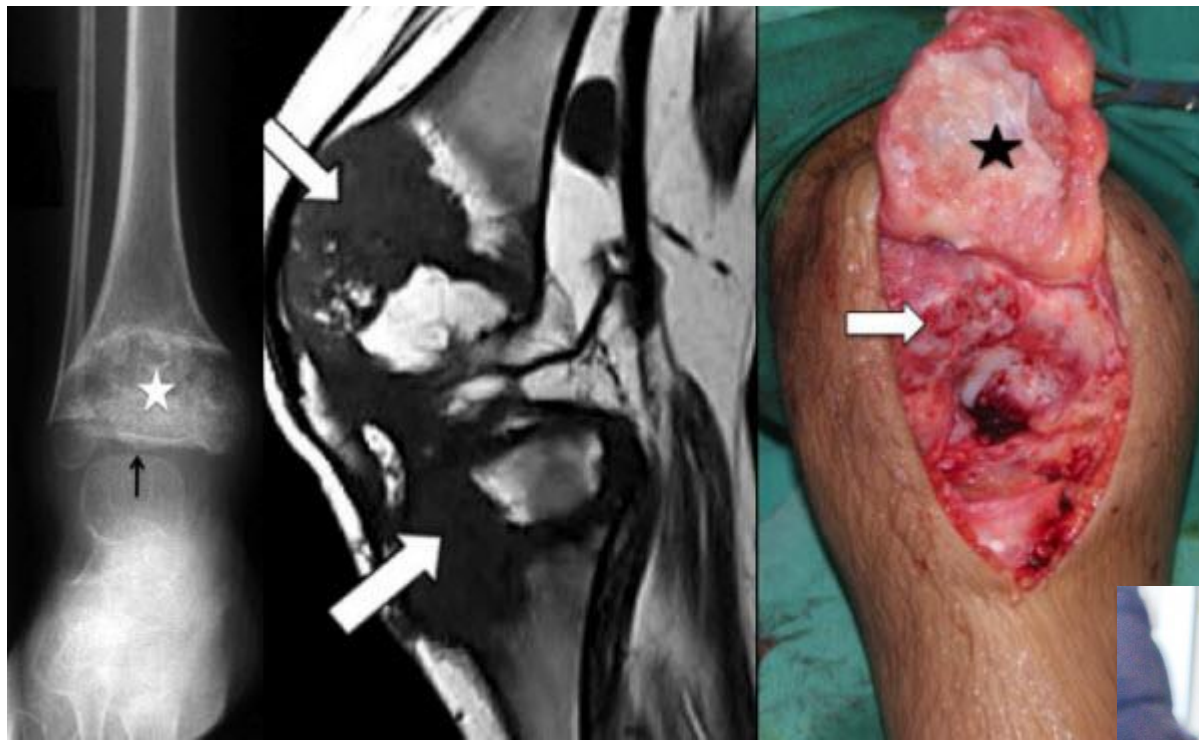
# Cryopyrin-asszociált periodikus syndromák (CAPS)

- Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS), Muckle-Wells syndrome (MWS), chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome (CINCA)/neonatal onset multisystem inflammatory disorder (NOMID)
- Autoszomális domináns
- Újszülött-gyermekkor kezdet
- Bőr, ízületek, szem, csontok, agyhártya gyulladása, láz, magas CRP, fvs – hideg expozíció után
- Súlyos esetek: hallásvesztés, hypertrophiás arthropathia, mentális és növekedési retardatio
- Kezelés: IL-1 antagonisták



Urticiform exanthema NOMID-ban

*Ozen S, Nat Rev Rheumatol 2014*

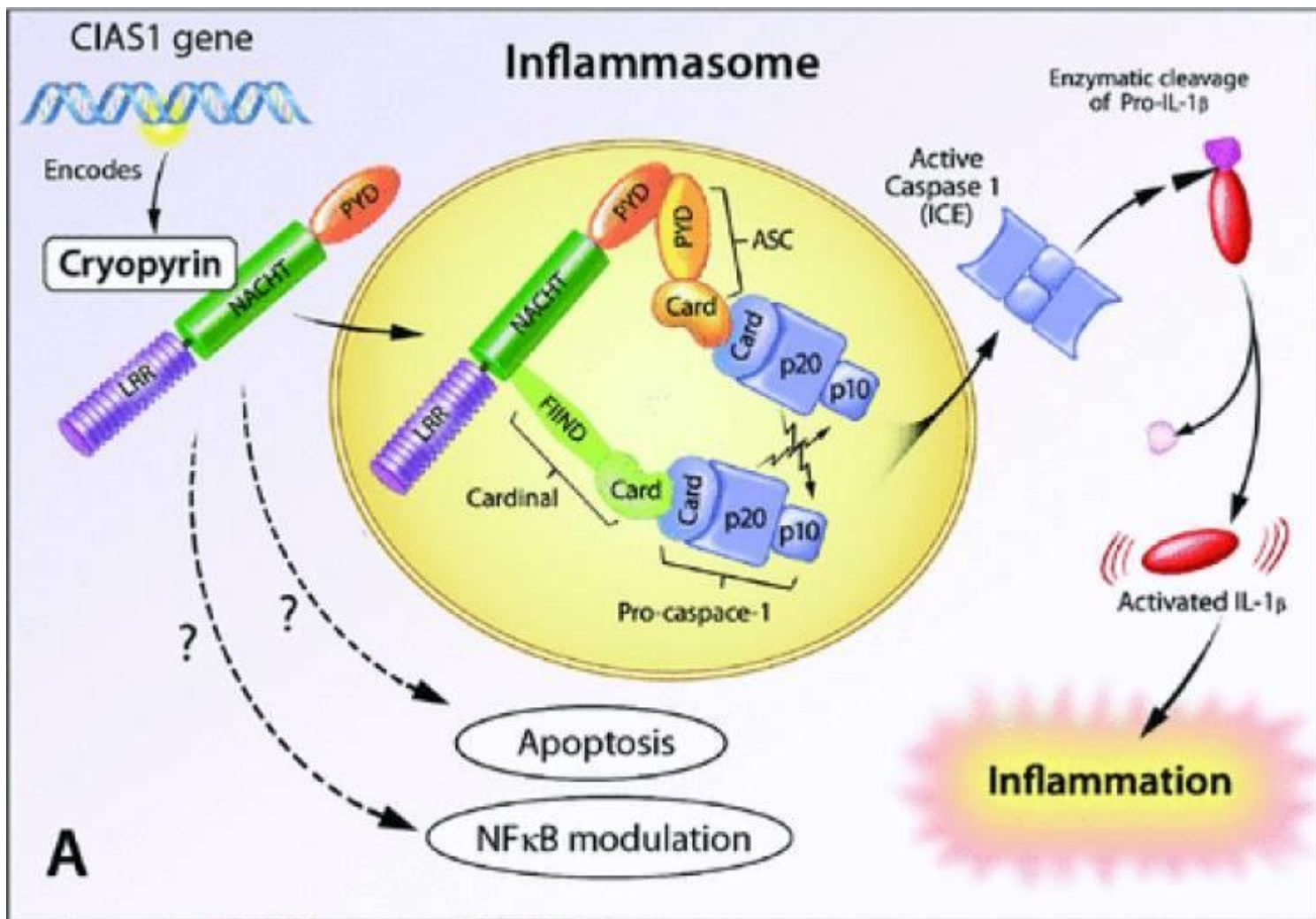


NOMID – hypertrophiás  
osteoarthropathia és típusos arc

*Forrás: [www.radiologycases.com](http://www.radiologycases.com)*







NLR3 gén, más néven CIAS1 gén (cold-induced autoinflammatory syndrome-1) gén terméke a NALP3, más néve cryopyrin.  
 A NACHT domén mutációja miatt spontán aggregálódik és aktiválódik a NALP3-inflammaszóma

# Mevalonát-kináz defektus (Hyper-IgD syndrome) – MKD/HIDS

- Visszatérő láz (4-7 nap), hasi fájdalom, hasmenés, bőrkiütés, arthritis, nyaki nyirokcsomó-duzzanat, aphta, magas IgD
- Mevalonic aciduria: pszichomotoros retardáció, dysmorphia, ataxia, catarata, egyéb malformatiók
- Általában újszülöttkorban kezdődik
- Változó válaszkészség IL-1 vagy TNF-alfa antagonistákra



FMF



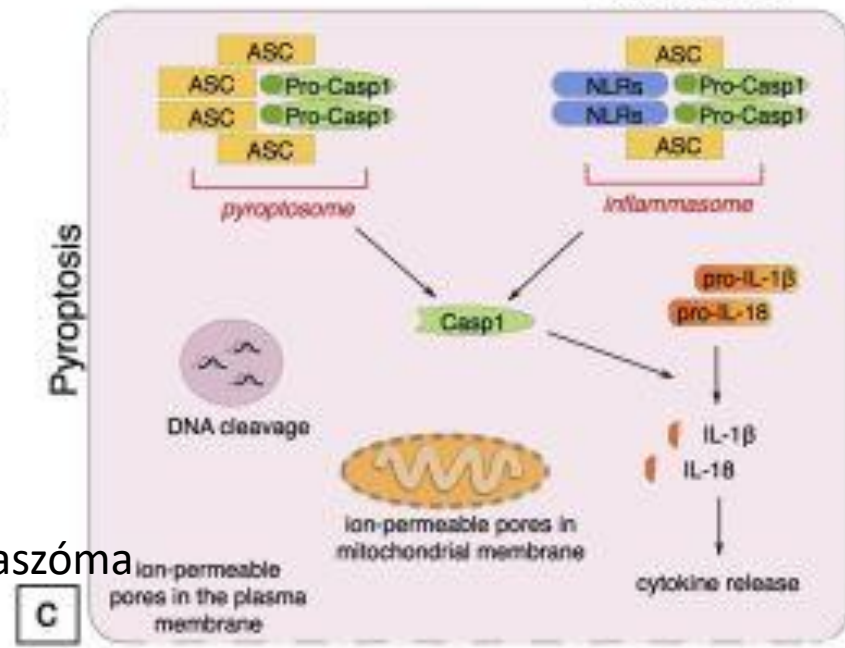
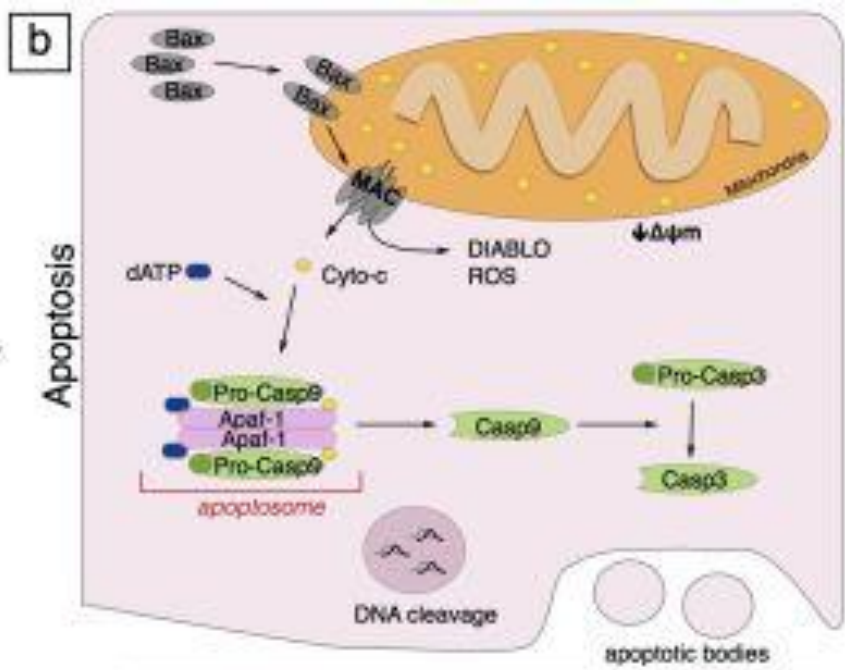
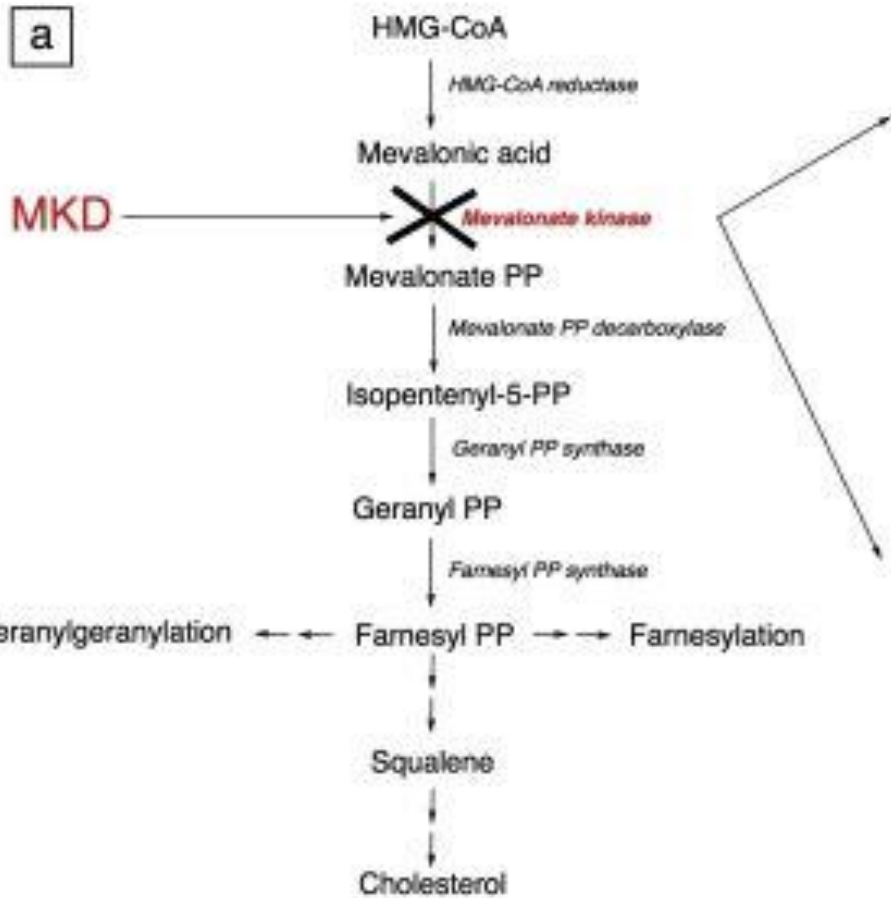
TRAPS



HIDS



MWS/FCAS



Non-szterol lipidek (geranil) hiánya: inflammaszóma gátlásának hiánya  
 Mevalonsav felszaporodása: apoptosis és gyulladós sejthalál (pyroptosis) a központi idegrendszerben

# Pyogén steril arthritis, pyoderma gangraenosum, acne (PAPA syndrome)

- Autoszomális domináns öröklődés
- Neutrophilekben gazdag (pyogén) exsudatumok az ízületekben és a bőrben
- Deformáló bőrhegek, ízületi contracturák
- Ízületi dominancia esetén: IL-1 gátló
- Bőrtünetek dominanciája esetén: TNF-gátló

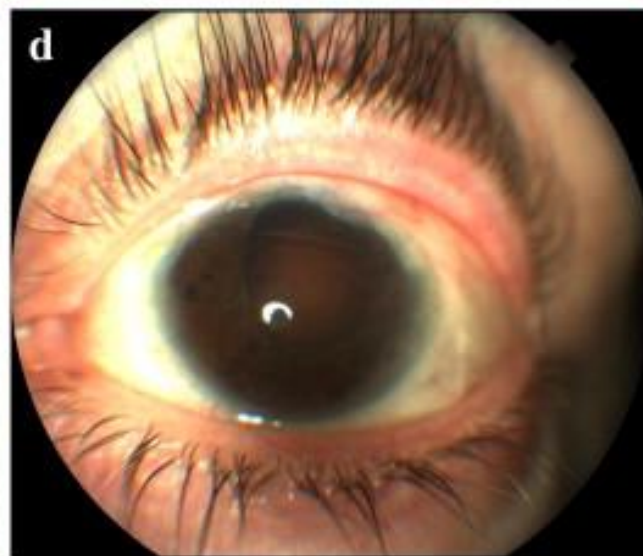
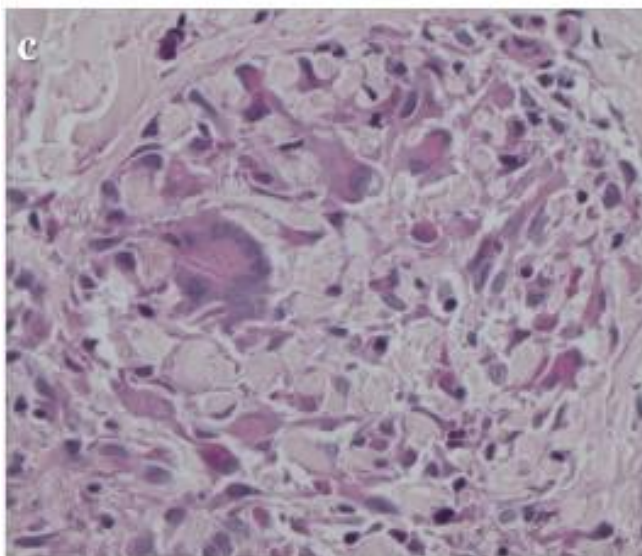
# Pyoderma gangraenosum és acne



*PSTPIP1* gén mutációja – a pyrin útvonal egyik cytoskeletalis fehérjéjének génje – csökkent pyrin-funkció

# Blau syndroma

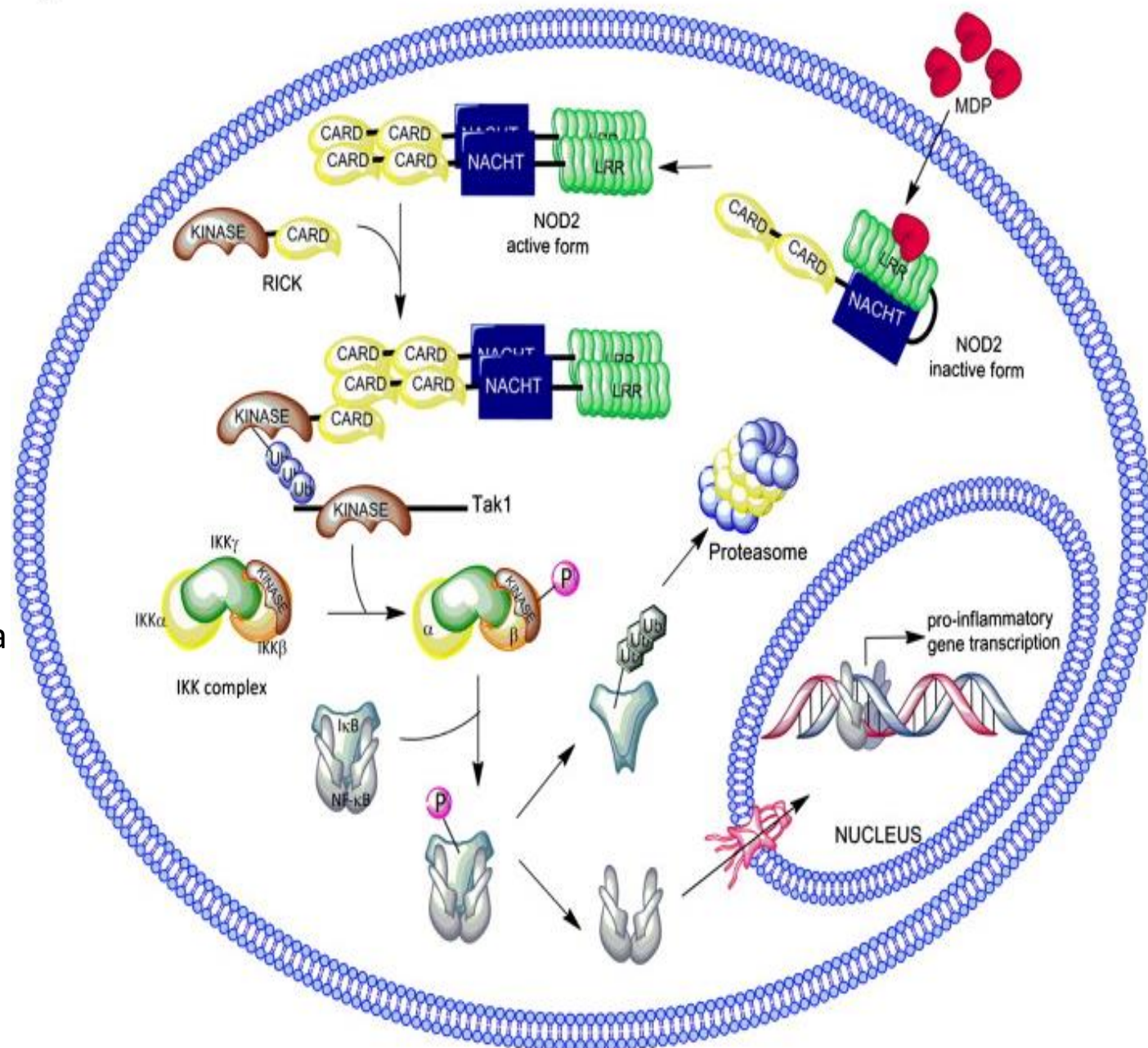
- Familiaris juvenilis granulomatosis – autoszomális domináns
- Barna ichtyosiform bőrelváltozás
- Deformáló polyarthrititis, jelentős tenosynovitis
- Recurráló uveitis



Barna papulosus bőrelváltozás. B: synovitis, C: el nem sajtosodó granuloma bőrben, D: granulomatousus uveitis, mely cataractához vezetett..



c



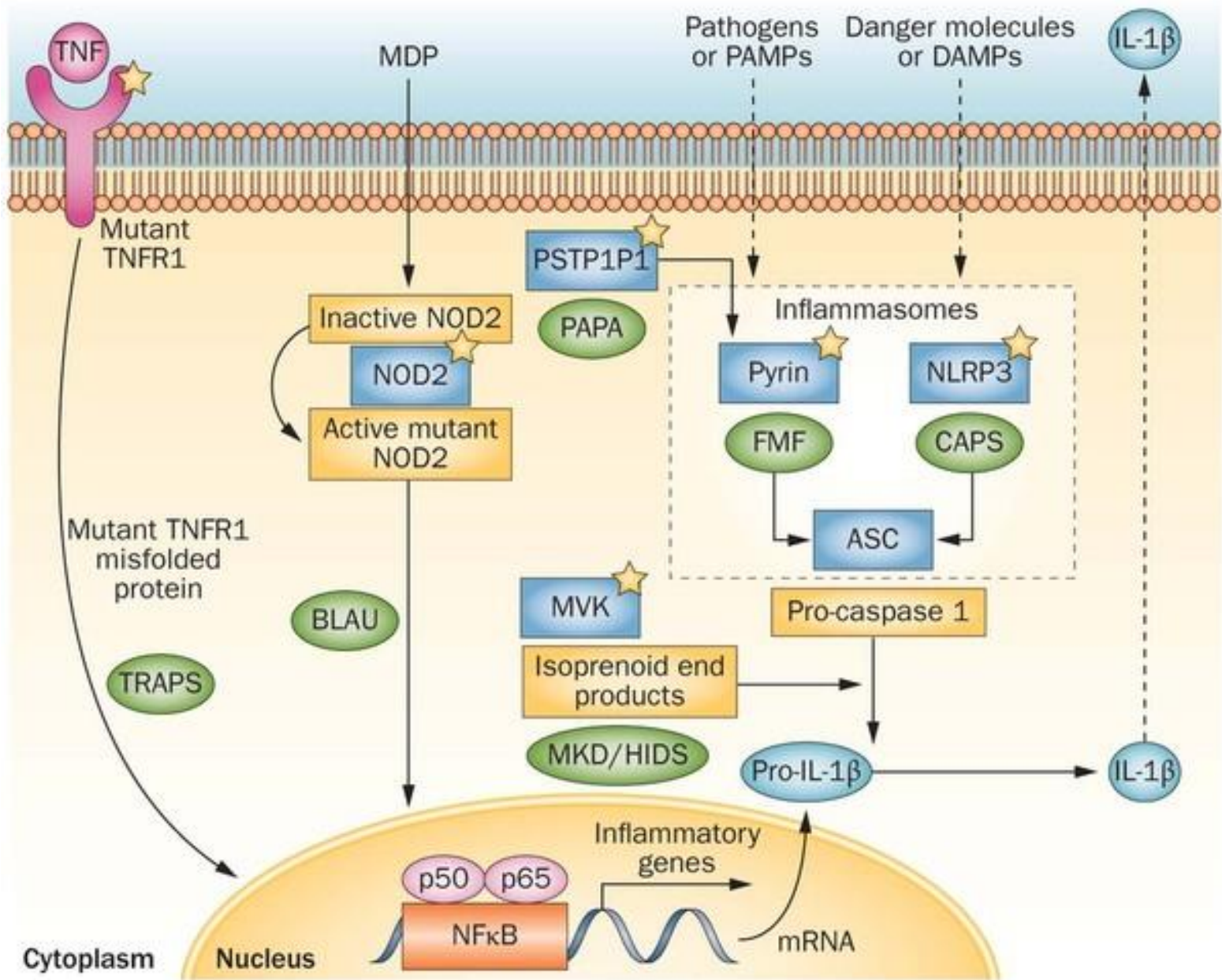
Muramil-dipeptid (MDP) tartalmú bakteriális fehérjék (Streptococcus, Mycobacterium, Listeria) aktiválják a NOD2-t (intracelluláris patogének)

Oligomerizáció, NF-κB aktiváció

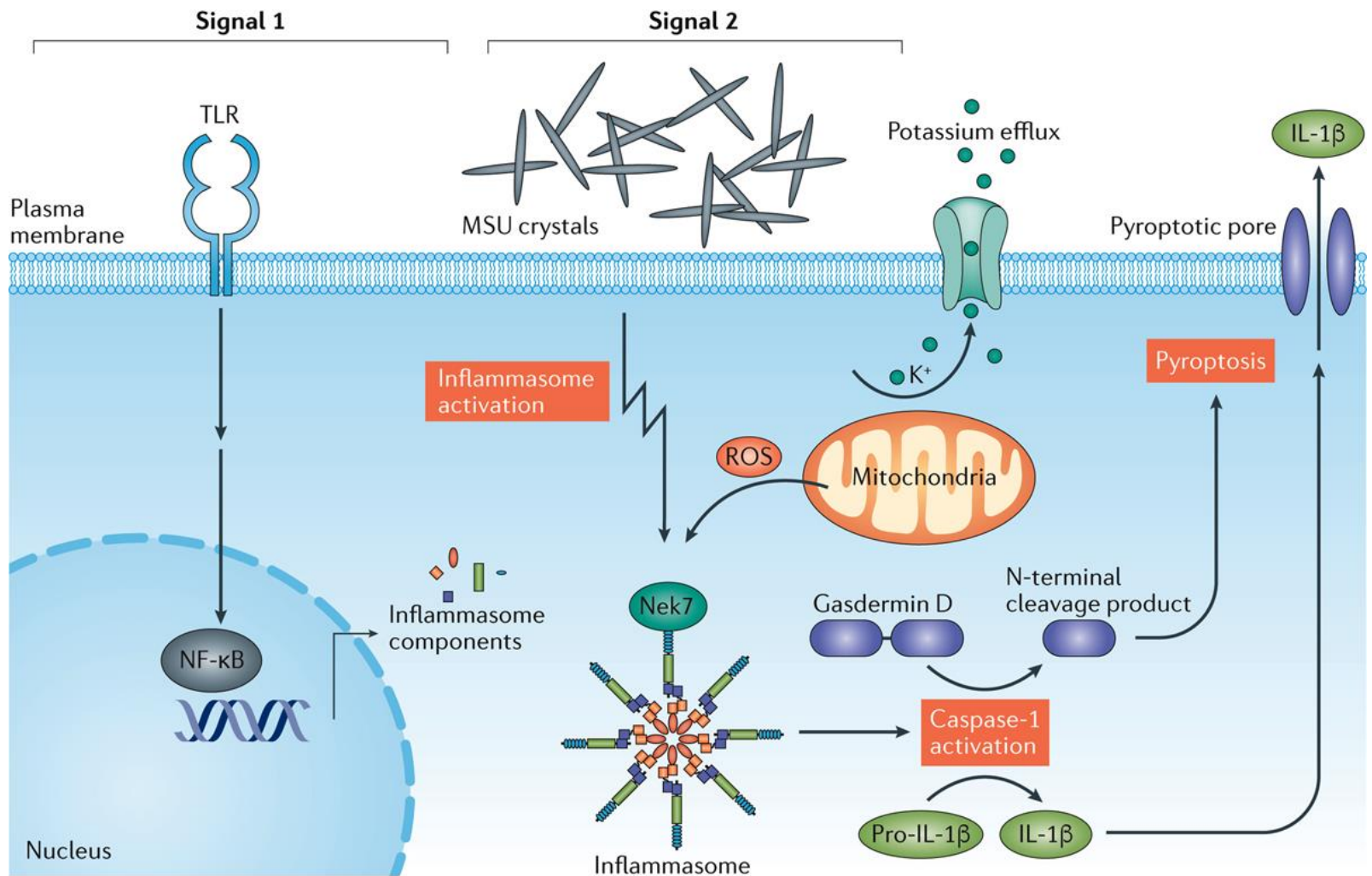
Granulomaképződés

NOD2/CARD15 mutációja három betegsége hajlamosít: Blau syndroma (az LRR /ligandfelismerő/ régió), Crohn betegség (NACHT domén), gyermekkori sarcoidosis

Gain of function mutáció – spontán oligomerizáció

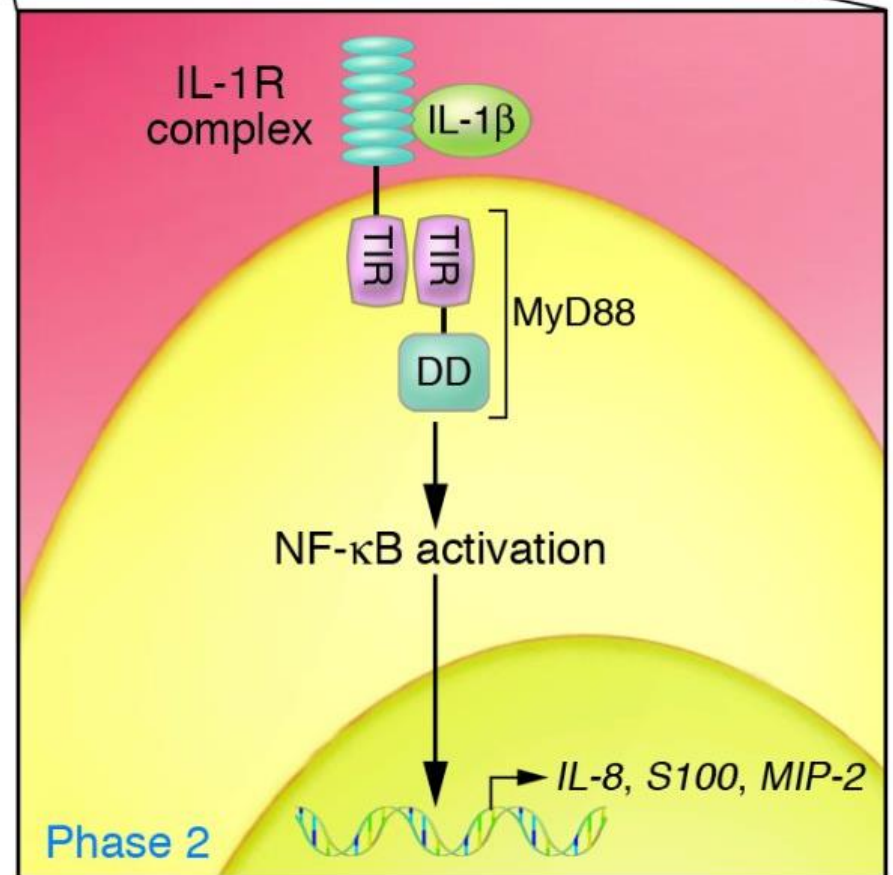
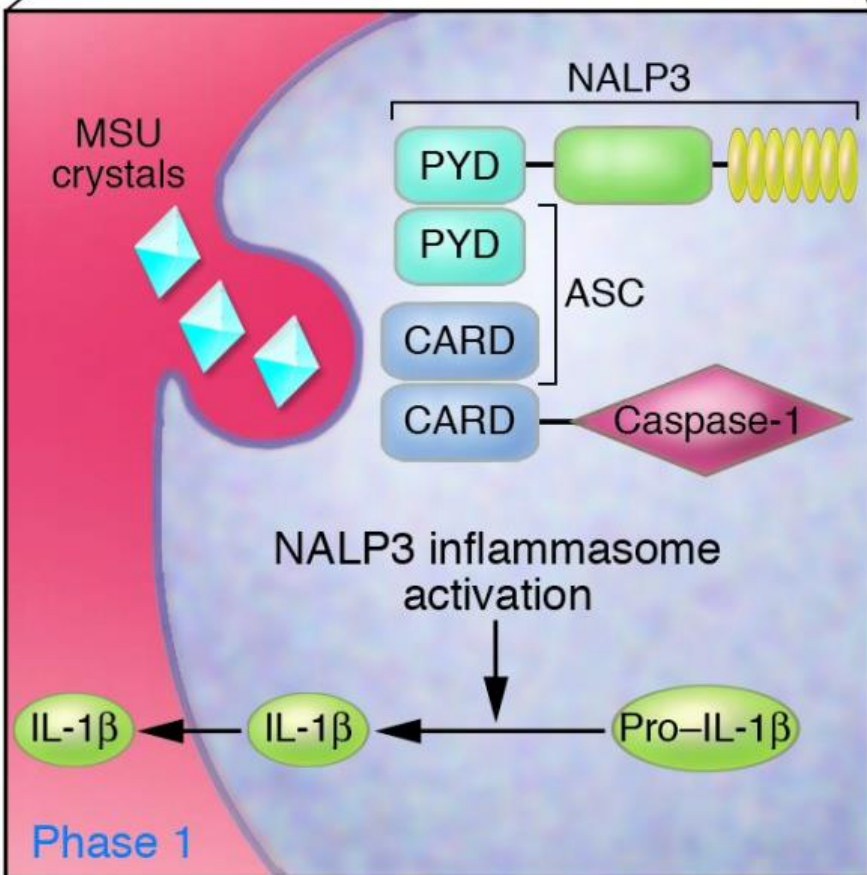


# Figure 1 NLRP3 inflammasome activation by monosodium urate crystals



# Inflammasoma hyperaktiváció → IL-1β túltermelés

„Autoinflammatorikus szindróma”



# Figure 4 Therapeutic targets in gouty inflammation

