



Autoinflammáció és autoinflammatorikus kórképek



Szekanez Zoltán Dr. ¹, Szamosi Szilvia ¹, Benkő Szilvia², Szűcs Gabriella¹

Debreceni Egyetem, ÁOK, ¹Reumatológiai Tanszék, ²Élettani Intézet, Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Szekanez Zoltán, Debreceni Egyetem, ÁOK, Reumatológiai Tanszék, Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

E-mail: szekanez.zoltan@med.unideb.hu

Az autoinflammáció a természetes (innate) immunitás zavara, mely veleszületett, monogénes vagy szerzett lehet. A monogénes autoinflammatorikus kórképek közé tartoznak az inflammaszomopátiák, az aktinopátiák, az endoplazmatikus retikulum stresszt (protein misfolding) kiváltó genetikai eltérések, a relopátiák (NF- κ B-asszociált betegségek), az I. típusú interferonopátiák, az endogén antagonisták génjeinek mutációi és egyéb kórképek (pl. DADA2). Számos krónikus gyulladásos kórkép jár szerzett autoinflammációval. Idetartoznak többek között a gyulladásos reumatológiai kórképek (pl. köszvény, CPPD-arthropathia, Behçet-kór, rheumatoid arthritis, spondylarthritisek, szisztémás juvenilis idiopátiás arthritis, felnőttkori Still-betegség, osteoarthritis), a Crohn-betegség, egyes gyulladásos bőrbetegségek (pl. psoriasis pustulosa, pyoderma gangrenosum, PAPA, SAPHO, Sweet- és Schnitzler-szindróma), egyes csontbetegségek (pl. CRMO, SAPHO, gyulladásos osteoporosis) és egyéb kórképek (pl. VEXAS, IgG4-related betegség, PFAPA, rekurrens pericarditis, II. típusú diabétesz, intersticiális tüdőbetegség, ateroszklerózis, COVID-19). Ebben az összefoglalóban áttekintjük az autoinflammáció alapjait, a főbb autoinflammatorikus kórképeket, az immundeficiencia (inborn errors of immunity) autoinflammációban játszott szerepét, valamint a jelenlegi és jövőbeni terápiás próbálkozásokat.

Kulcsszavak: természetes immunitás, autoinflammáció, autoinflammatorikus betegségek, inflammaszóma, interferonopátiák, NF- κ B, immundeficienciák

Bevezetés

Az immunrendszert/immunválaszt alapvetően két típusra szokás osztani: a fejlődéstani szempontból ősbibb, természetes („innate”, veleszületett) és a fiatalabb, adaptív (szerzett) immunrendszerre (1–3). A természetes immunrendszer, mely már ősbibb fajokban is megfigyelhető, nem specifikus sejtes és humorális válaszokat ad, és a patogének elleni első védekezési vonalat jelenti. Ez az immunválasz döntően a baktériumokból és a vírusokból származó patogénasszociált molekuláris mintázatokat (PAMP), valamint az exogén környezeti tényezőkből (pl. szilika, azbeszt), illetve az endogén, stresszből vagy sejthalálból (pl. ATP, DNS, húgysav, koleszterinkristály) származtatható károsodásasszociált molekuláris mintázatokat (DAMP) ismeri fel mintázatfelismerő receptorok (PRR) révén. Ezen receptorok/

szenzorok közé tartoznak többek között a komplementrendszer fehérjei, a membránban elhelyezkedő Toll-like receptorok (TLR) vagy az intracelluláris NOD-like receptorok (NLR), melyek jelátviteli útvonalak szabályozásán keresztül vagy multiprotein komplexek (pl. inflammaszómák) formájában vesznek részt a gyulladásos folyamatok szabályozásában. A természetes immunitásra jellemző immunsejtek közül kiemelendők a makrofágok, a neutrofil granulocyták, a természetes ölősejtek (natural killer, NK) és a dendritikus sejtek (DC). Ezek mellett az immunrendszer részét nem képező egyéb sejtek (pl. epithelsejtek, endothelsejtek) szintén képesek expresszálni a fentebb említett, a természetes immunrendszerre jellemző molekulák nagy részét. A természetes immunrendszer klasszikusan az autoinflammatio során aktiválódik, és zavara esetén autoinflammatorikus kórképek alakulnak ki (1, 2).

Az autoinflammatorikus kórképekben specifikus ágens azonosítása nélkül kialakuló szisztémás gyulladás jön létre, specifikus autoantitestek nélkül. Emellett külső (környezeti) tényezők, fertőzések, hőmérséklet-változás is kiválthatják a gyulladás kialakulását, és fellángolást (flare) provokálhatnak. Ezáltal az autoinflammáció definíciója kibővült. Alapvetően veleszületett, monogénes (germline), illetve szerzett, szomatikus mutáción alapuló autoinflammatorikus betegségeket (autoinflammatory diseases, AID) különböztetnek meg (2, 4–9).

Az autoinflammáció definíciója és rövid története

Az autoinflammatorikus kórképek 2018-as taxonómiai klasszifikációja során ezeket úgy definiálták, hogy „a veleszületett immunrendszer defektusa vagy kóros szabá-

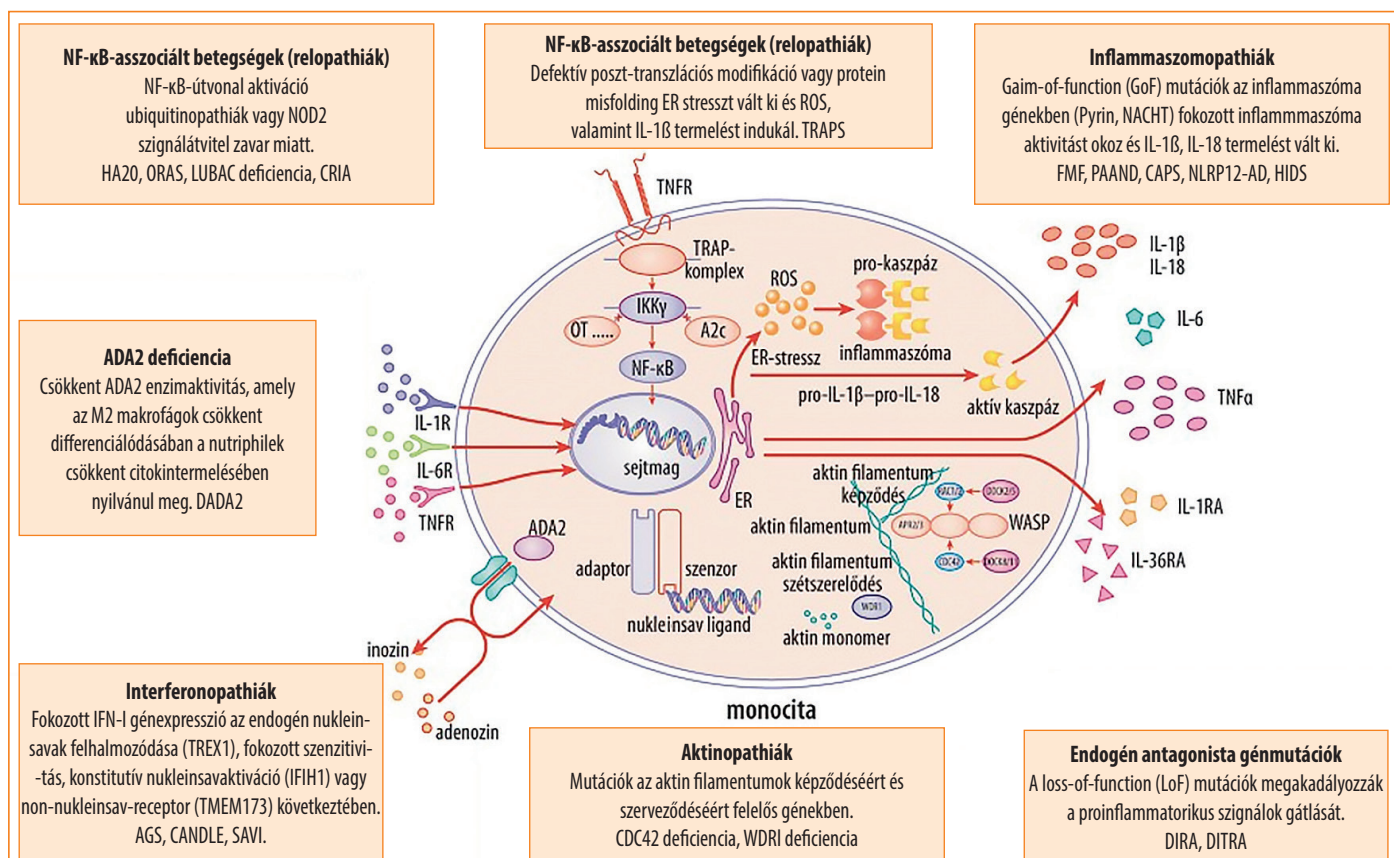
*A közlemény az Orvosi Hetilap 2024. évi 18. számában megjelenő cikk módosított másodközlése.

lyozása által okozott betegségek, melyekre folyamatosan fennálló vagy visszatérő gyulladás (emelkedett akut fázis reaktánsok) és az adaptív immunrendszer elsődleges kóroki szerepének hiánya (autoreaktív T-sejtek vagy autoantitestek) jellemző” (10).

Először 1997-ben a familiáris mediterrán láz (FMF) hátterében a MEFV, majd 1999-ben a TNF-receptor-asszociált periodikus szindróma (TRAPS) hátterében a TNFRSF1A és a hiper-IgD-szindróma (HIDS) hátterében a MVK-génekben kialakult mutációk felfedezése vezetett az autoinflammáció és az AID-k koncepciójának létrejöttéhez (4, 5). Ez rakta le az alapjait a gyulladásos kórképek egy új csoportjának. Az idetartozó AID-eket, mint láttuk, a veleszületett (innate) immunitás túlműködése, valamint gyakran lázzal, bőrkiütésekkel járó, epizodikus szisztémás és szervspecifikus gyulladás jellemzi (4). Ezt követte egy akkor új gén, az NLRP3 mutációinak felfedezése, amelyek a kriopirinasszociált periodikus szindrómák (CAPS) kialakulását okozzák. Az NLRP3 volt az első tagja a veszélyfelismerés intracelluláris szenzorainak, melyet

emberi betegségekben azonosítottak. Az NLRP3-tartalmú multimolekuláris komplex, az ún. inflammaszóma közvetíti az interleukin-1 (IL-1) proinflammatorikus citokin aktivációját. Az NLRP3-inflammaszóma molekuláris kapcsolatot biztosít a veszély felismerése és az IL-1 mint korai „alarm citokin” aktiválása között. A humángenom-projekt előrehaladtával további intracelluláris szenzorokat azonosítottak, amelyeket veszélyszignálok aktiválnak. Az NLRP3-inflammaszóma messze a legszélesebb körben tanulmányozott és nem kívánt aktiválódása számos genetikailag komplex rendellenességhez vezet. Az IL-1 reneszánszát is az autoinflammáció hozta, amikor kiderült, hogy ez a citokin központi szerepet játszik a folyamatban (2, 4, 11). Az IL-1 multipotens funkcióira és az IL-1-gátlás hatásaira vonatkozóan Charles Dinarello és munkatársai (2) végeztek kiemelkedő kutatásokat. Az IL-1 vezető szerepe mellett áttörést jelentettek a monogénes AID-k vizsgálatában azon felfedezések is, melyek leírták, hogy az IL-1-receptor-antagonista (IL-1Ra) hiánya emberben súlyos újszű-

löttkori gyulladásos betegséghez vezet osteolyticus csontelváltozásokkal és pustulózus bőrelváltozásokkal, valamint, hogy az IL-10-receptor mutációi korai kezdetű enterocolitishoz vezetnek. Ezek a felfedezések kiterjesztették az IL-1-mediált kórképek klinikai spektrumát, valamint aláhúzták az IL-10 kritikus szerepét a belrendszeri autoinflammáció szabályozásában (4). Az autoinflammáció molekuláris mechanizmusainak jobb megértéséhez vezettek azok az egérmodellek, melyekben a TRAPS-t okozó, mutált TNF-receptor-gén (TNFRSF1A), a CAPS-ot kiváltó mutált kriopiringén (NLRP3), valamint a FMF-et okozó mutált piringén (MEFV) bevitelével (knockin) az autoinflammációra jellemző szisztémás és szervspecifikus manifesztációkat sikerült kiváltani (4). A molekuláris mechanizmusok, kiemelten az IL-1 szerepének tisztázása racionális gyógyszertervezést tett lehetővé, és elsőként ismerték fel, hogy a CAPS-os betegek kitűnően reagálnak a rekombináns IL-1Ra anakinrakezelésre (4, 13). Később más IL-1-gátlók (kanakinumab, riloncept), valamint egyéb



1. ábra: A monogénes autoinflammatorikus kórképek felosztása és az egyes típusok kialakulásában szerepet játszó tényezők

molekuláris célpontok (pl. IL-18, NLRP3) elleni terápiák fejlesztése is megtörtént, vagy folyamatban van (11, 13, 14).

Veleszületett autoinflammatorikus kórképek

Klasszifikáció

A veleszületett autoinflammatorikus betegségek felosztását, melyet 2018-ban egy szakértői csoport állított össze (10), valamint a főbb molekuláris mechanizmusokat (6, 10) az 1. ábra és az 1. táblázat mutatja. A főbb csoportok (4, 5, 7, 10, 15):

- inflammaszomopátiák (pl. FMF, CAPS, PAAND, HIDS, NLRP12-AD);
- aktinopátiák (pl. CDC42, WDR1, ARPC1B-deficiencia);
- endoplazmatikus retikulum (ER) stresszt (protein misfolding) kiváltó genetikai eltérések (pl. TRAPS);
- relopátiák vagy NF- κ B-asszociált betegségek (pl. HA20, ORAS, CRIA);
- típusú interferonopátiák (ezen belül oligonukleotidopátiák [pl. AGS], proteaszomopátiák [pl. CANDLE], STINGopathiákról [pl. SAVI]);
- az endogén antagonisták génjeinek mutációi (pl. DIRA, DITRA);
- adenozin-deamináz-2-(ADA2-) deficiencia (DADA2).

Az egyes csoportokba tartozó kórképek főbb jellegzetességeit az 1. táblázat mutatja be (5, 6, 10, 15).

Inflammaszomopátiák

Az inflammaszómák központi szerepet játszanak az autoinflammatorikus fenotípus kialakításában. Az inflammaszómák különböző citoplazmatikus fehérjékből álló multimolekuláris komplexek, amelyek számos patogén vagy fiziológiai ingerre reagálva „szerelődnek össze”. Ezek az ingerek elsősorban a már említett PAMP- és DAMP-mintázatok. Az PRR-ok közé tartoznak a NOD-like (nukleotidoligomerizációs doménszerű) receptorok (NLR). A szenzorfunkciót betöltő NLR-ek és PRR-ok más strukturális adaptor- és enzimfehérjékkel kapcsolódva alkotják az inflammaszómát. Utóbbi elemek közé elsősorban a kaszpázaktiváló CARD-domént is tartalmazó apoptózisasszociált fehérje (ASC), valamint a prokaszpáz-1-cisztein-pro-teáz tartozik. Az inflammaszómáaktiváció következtében az ASC nagy fehérjekomplexeket alkotva oligomerizálódik. Ezek a komplexek az inaktív prokaszpáz 1-et autokatalitikus hasítás révén aktív kaszpáz 1 enzimé alakítják. Az aktív kaszpáz 1 p10 és p20 alegységei ezután az inaktív pro-IL-1- és pro-IL-18-citokin prekursorokat érett IL-1, illetve IL-18 proinflammatorikus citokinekké hasítják. Az aktív inflammaszóma egy speciális, az apoptózistól eltérő sejthalál, a piroptózis folyamatában szintén részt vesz, amely jellemzően gyulladással jár együtt. A piroptózis mechanizmusában fontos szerepet játszik a gasdermin D kaszpáz 1 általi hasítása. A gasdermin D lehasított N terminális végei a plazmamembránban polimerizálódva membránpórusokat alakítanak ki, melyek megváltoztatják a sejtmembrán integritását, így a sejttartalom kiürülését és végső soron piroptózist eredményeznek. Az így létrejövő pórusokon keresztül exkretálódik az IL-1-citokin is. Az NLR-inflammaszómák prototípusa az NLRP3. Az NLRP3 génben bekövetkezett funkciónyerő (gain-of-function; GoF) mutáció miatt az NLRP3 autoinhibitorikus képessége zavart szenved, amely miatt NLRP3-asszociált autoinflammáció (CAPS) alakul ki. Az NLRP3 mellett más inflammaszómagénekben (pl. NLRC4, pirin [MEFV], AIM2, NLRP6) is bekövetkezhetnek mutációk, melyek további egyéb autoinflammatorikus kórképek-hez vezetnek (1. és 2. ábra) (6, 9, 10, 15).

Az inflammaszómáaktiváció következtében az ASC nagy fehérjekomplexeket alkotva oligomerizálódik. Ezek a komplexek az inaktív prokaszpáz 1-et autokatalitikus hasítás révén aktív kaszpáz 1 enzimé alakítják. Az aktív kaszpáz 1 p10 és p20 alegységei ezután az inaktív pro-IL-1- és pro-IL-18-citokin prekursorokat érett IL-1, illetve IL-18 proinflammatorikus citokinekké hasítják. Az aktív inflammaszóma egy speciális, az apoptózistól eltérő sejthalál, a piroptózis folyamatában szintén részt vesz, amely jellemzően gyulladással jár együtt. A piroptózis mechanizmusában fontos szerepet játszik a gasdermin D kaszpáz 1 általi hasítása. A gasdermin D lehasított N terminális végei a plazmamembránban polimerizálódva membránpórusokat alakítanak ki, melyek megváltoztatják a sejtmembrán integritását, így a sejttartalom kiürülését és végső soron piroptózist eredményeznek. Az így létrejövő pórusokon keresztül exkretálódik az IL-1-citokin is. Az NLR-inflammaszómák prototípusa az NLRP3. Az NLRP3 génben bekövetkezett funkciónyerő (gain-of-function; GoF) mutáció miatt az NLRP3 autoinhibitorikus képessége zavart szenved, amely miatt NLRP3-asszociált autoinflammáció (CAPS) alakul ki. Az NLRP3 mellett más inflammaszómagénekben (pl. NLRC4, pirin [MEFV], AIM2, NLRP6) is bekövetkezhetnek mutációk, melyek további egyéb autoinflammatorikus kórképek-hez vezetnek (1. és 2. ábra) (6, 9, 10, 15).

A CINCA-t (krónikus infantilis neurológiai kután és artikuláris) vagy más néven NOMID-ot (neonatalis kezdetű, multi-szisztémás inflammatorikus betegség) lényegében a CAPS legsúlyosabb variánsának tartják. A betegségre klasszikusan a bőrkiütés, az arthropathia és a központi idegrendszeri manifesztációk triáda jellemző. Alapját a betegek 50–60%-ában ki-mutatható NLRP3-gén domináns GoF-mutációi képezik. Az élet legelső napjaitól kezdve a betegekben urtikariform kiütés jelentkezik, melyhez típusos arckarakter társul (frontális protrúzió és nyeregorr). Az idegrendszeri tünetek közé a krónikus aszeptikus meningitis tartozik, mely agyi atrofiahhoz, mentális retardációhoz és szenzorineurális halláscsökkenéshez vezet. Polyarthrit is része lehet a klinikumnak (6, 8, 15).

A pirinopátiák prototípusa a már említett FMF, melynek hátterében a pirin (MEFV) intracelluláris PRR-génjében kialakuló GoF-mutáció áll. A pirin inflammaszóma komplex a pa-togén fertőzések elleni immunválaszban vesz részt (1. ábra). Az FMF a leggyakoribb monogénes autoinflammatorikus betegség. Egy másik kórkép, a PAAND (pirinasszociált autoinflammáció neutrofil dermatosissal) a MEFV-génben kialakuló p.S242R, p.S208T, p.S208C és E244K szubsztitúciók révén jön létre. Ezen mutációk megakadályozzák a pirin foszforilációját. PAAND-ban a pirin inflammaszóma konstitutív aktívációja figyelhető meg, mely IL-1 β - és IL-18-termelésben és kaszpáz 1-függő piroptózisban nyilvánul meg. Ezzel szemben az FMF-re nem a konstitutív pirin inflammaszómáaktiváció jellemző, hanem az aktivációs küszöb szintjének csökkenése. FMF-ben már kis dózisu Clostridium difficile toxinra is jelentős inflammaszómáaktiváció és nagyfokú gyulladással reagál (6, 10, 15).

Bár az FMF és PAAND esetében ugyanannak a génnek a hibájáról van szó, a két betegség jelentősen különbözik a klinikai kép és terápiás válasz vonatkozásában (1. táblázat). Míg az FMF-betegek igen jól reagálnak a kolhicinre és az IL-1-gátlókra, addig a PAAND jóval súlyosabb, ezekre a szerekre kevésbé reagál. Viszont a PAAND patogenezisében a fentiek mellett a tumornekrozis-faktor- α (TNF- α) is fontos szerepet játszik, és TNF- α -gátlóval érhető el inkább siker (1. táblázat) (6, 10, 15, 16).

A mevalonát-kináz-deficiencia (MKD) oka az MVK-génben bekövetkező funkcióvesztő (loss-of-function; LoF) mutáció. Az MKD patogenezisére is, többek között, a pirin gátlásának elmaradása jellemző. Az MVK-enzim fontos élettani funkciója, hogy részt vesz a kismolekulájú GTPázok prenilációjában, melynek révén a RhoA GTPáz megfelelően lokalizálódik a sejtmembránban. A RhoA, több lépésen keresztül, részt vesz a pirinfunkció gátlásában. MKD-ban a preniláció hibája következtében az RhoA inaktív lesz, és a pirinaktiváció gátlása elmarad. Az MKD-betegek IL-1-gátlóra kevésbé reagálnak az FMF-hez képest, és néhány beteg jobb választ ad TNF- α - vagy IL-6-receptor-gátlókra (1. táblázat) (6, 10, 16).

1. táblázat: A veleszületett autoinflammatorikus betegségek főbb jellemzői

Kórkép	Gén	Fehérje	Örökl.	Klinikai jellemzők	Terápia
Inflammaszomopátiák					
FMF	MEFV	Pirin	AR/AD	peritonitis, ízületi fájdalom és gyulladás	colchicin, IL-1i
PAAND	MEFV	Pirin	AD	neutrofil dermatosis (pyoderma gangrenosum), arthralgia, myalgia	IL-1i, TNFi
MKD	MVK	Mevalonát-kináz	AR	lymphadenopathia, hasi fájdalom, arthralgia, bőrkiütések, hasmenés, fejfájás	NSAID, KS, IL-1i, TNFi
NLRP3-AID	NLRP3	NLRP3	AD	conjunctivitis, rossz közérzet, fejfájás,	IL-1i
NLRP12-AID	NLRP12	Monarch 1	AD	bőrkiütés, lymphadenopathia, aftás fekélyek, hasi fájdalom	IL-1i, KS
NLRC4-AID	NLRC4	NLRC4	AD	gyermekkori enterocolitis, MAS	IL-1i, IL-18i
NLRP1-AID	NLRP1	NLRP1	AD	arthrititis, dyskeratosis	acitretin, IL-1i
Aktinopátiák					
PAPA	PSTPIP1	CD2-kötő protein-1	AD	JIA, fájdalmas fekélyek, akné	KS, IL-1i, TNFi
PFIT	WDR1	WDR-protein 1	AR	periodikus láz, immundeficiencia, thrombocytopenia	N/A
ARPC1B deficiencia	ARPC1B	Actin-related protein 2/3 komplex	AR	CVID, vérzések, autoinflammatorikus és allergiás komplikációk	N/A
ER stress és protein misfolding					
TRAPS	TNFRSF1A	TNF-receptor 1	AD	bőrkiütések, hasi fájdalom, myalgia	KS, IL-1i, TNFi
CF	CFTR	CF transzmembrán konduktancia regulátor	AR	visszatérő légúti fertőzések, növekedési retardáció, sós ízű bőr	antibiotikumok, CFTR chaperonok, CFTR potenciózók, mukolitikumok
CANDLE PRAID	PSMB3, 4, 8, 9, POMP	Proteaszóma	AR	bőrkiütések, progresszív lipodystrophia, hepatosplenomegalia, myositis	KS, JAKi
SIFD	TRNT1	tRNS-nukleotidil-transzferáz 1	AR	kóros pszichomotorikus fejlődés, neurodenegeráció, rekurrens láz	N/A
Relopátiák (NF-κB-asszociált állapotok)					
HA20	TNFAIP3	A20	AD	orális, gasztrointesztinális és genitális fekélyek, arthralgia	colchicin, KS, IL-1, IL-6Ri, TNFi
Biallélikus RIPK1-mutációk	RIPK1 protein kinase 1	Receptor-interacting N/A	korai IBD,	progresszív polyarthrititis	N/A (HSCT egy betegben)
HOIL-1/HOIP deficiencia	HOIL1, HOIP	LUBAC komponensek (HOIP, HOIL-1, SHARPIN)	AR	amylopectinosis, vírusos és bakteriális fertőzések	HSCT

1. táblázat: A veleszületett autoinflammatorikus betegségek főbb jellemzői (folytatás)

Kórkép	Gén	Fehérje	Örökl.	Klinikai jellemzők	Terápia
ORAS	OTULIN	OTULIN (deubikvinátor)	AR	panniculitis, hasmenés, arthritis	TNFi
RELA haploinsufficiencia	RELA	REL-asszociált protein	AD	hasi fájdalom, mukokután fekélyek, hányás, leukocytosis	TNFi
Interferonopátiák					
AGS	TREX1, RNA-SEH2A, 2B, 2C, SAMHD1	exonukleáz, RNáz H2-alegységek, SAM-domén,	AD vagy AR	encephalopathia, hepatosplenomegalia, bőrléziók	tüneti kezelés, JAKi, reverz transzkriptáz gátlók
DNáz2 deficiencia	DNASE2	Dezoxiribonukleáz	AR	újszülöttkori anémia, deformáló arthropathia, glomerulonephritis, májfibrózis	N/A
PRAAS, CANDLE	PSMB3, 4, 8, 9, POMP	Proteaszóma	AR	bőrkiütések, progresszív lipodystrophia, hepatosplenomegalia, myositis	KS, JAKi, IFN-I gátló
SAVI	STING/TMEM173	STING	AD	vasculopathia, bőrfekélyek, bőrnekrozis, Raynaud-tünet	JAKi, IFN-I gátló
Egyéb interferonopátiák	POLA1, ADAR1, IFIH1, RIG1, SKIV2L, PNTTP1, NGLY1, ATM, DCLRE1C, ISG15, UPS18, ACP5, C1q	RNS-szenzor, szerkesztő és metabolizmus fehérjék, DNS-szintézis és repair fehérjék, foszfatáz, C1q	XR, AR vagy AD	változatos tünetek	JAKi (néhány betegben)
Endogén antagonisták zavarai					
DIRA	IL1RN	IL-1Ra	AR	fájdalmas ízületi duzzanat, pustulózus bőrkiütés, hepatosplenomegalia	IL-1i
IL1RN variáció	IL1RN	IL-1Ra	AR	szisztémás JIA-variáció, nem reagál anakinrára	IL-6Ri, IL-1i, KS
DITRA	IL36RN	IL-36Ra	AR	psoriasis pustulosa, asthenia	IL-1i, TNFi
Egyéb kórképek					
DADA2	ADA2/CECR1	adenozin-deamináz 2	AR	livedo reticularis, anémia, arthralgia, gyengeség	TNFi, HSCT
LACC1-mediált monogénes Still-kór	LACC1	LACC1	AR	visszatérő láz, Still-kórra jellemzőes bőrkiütés	NSAID

AD: autoszomális domináns; AID: autoinflammatorikus betegség; AR: autoszomális recesszív; CANDLE: krónikus atípusos neutrofil dermatosis lipodystrophiával és emelkedett testhőmérséklettel; CF: cisztikus fibrózis; DADA2: adenzin-deamináz-2-deficiencia; DIRA: IL-1Ra deficiencia; DITRA: IL-36Ra-deficiencia; FMF: familiáris mediterrán láz; HA20: A20 haploinsufficiencia; HSCT: hematopoietikus őssejt-transzplantáció; IL: interleukin; IL-1i: IL-1-gátló; IL-1Ra: IL-1-receptor-antagonista; IL-6Ri: IL-6-receptor-gátló; IL-18i: IL-18-gátló; IL-36Ra: IL-36-receptor-antagonista; ISG: interferonstimulált gén; JAK: Janus-kináz; JAKi: JAK-inhibitor; JIA: juvenilis idiopátiás arthritis; KS: kortikoszteroid; LUBAC: lineáris ubikvitin-lánc komplex; MKD: mevalonát-kináz-deficiencia; N/A: nem ismert; NSAID: nem szteroid gyulladásgátló; ORAS: OTULIN-asszociált autoinflammatorikus szindróma; PAAND: pirinasszociált autoinflammáció neutrofil dermatosisissal; PAPA: piogén arthritis, pyoderma gangrenosum és akné; PFIT: periodikus láz, immundeficiencia és thrombocytopenia; PRAAS: proteaszómaasszociált autoinflammatorikus szindróma; SAVI: STING-asszociált vasculopathia csecsemőkori kezdettel; SIFD: szideroblasztos anémia, B-sejtes immundeficiencia, periodikus láz és fejlődési retardáció; TNF: tumornekrozis-faktor; TNFi: TNF-gátló; TRAPS: TNF-receptor-asszociált periodikus láz szindróma; XR: X-hez kötött recesszív. A többi rövidítés magyarázatát lásd a szövegben.

Aktinopátiák

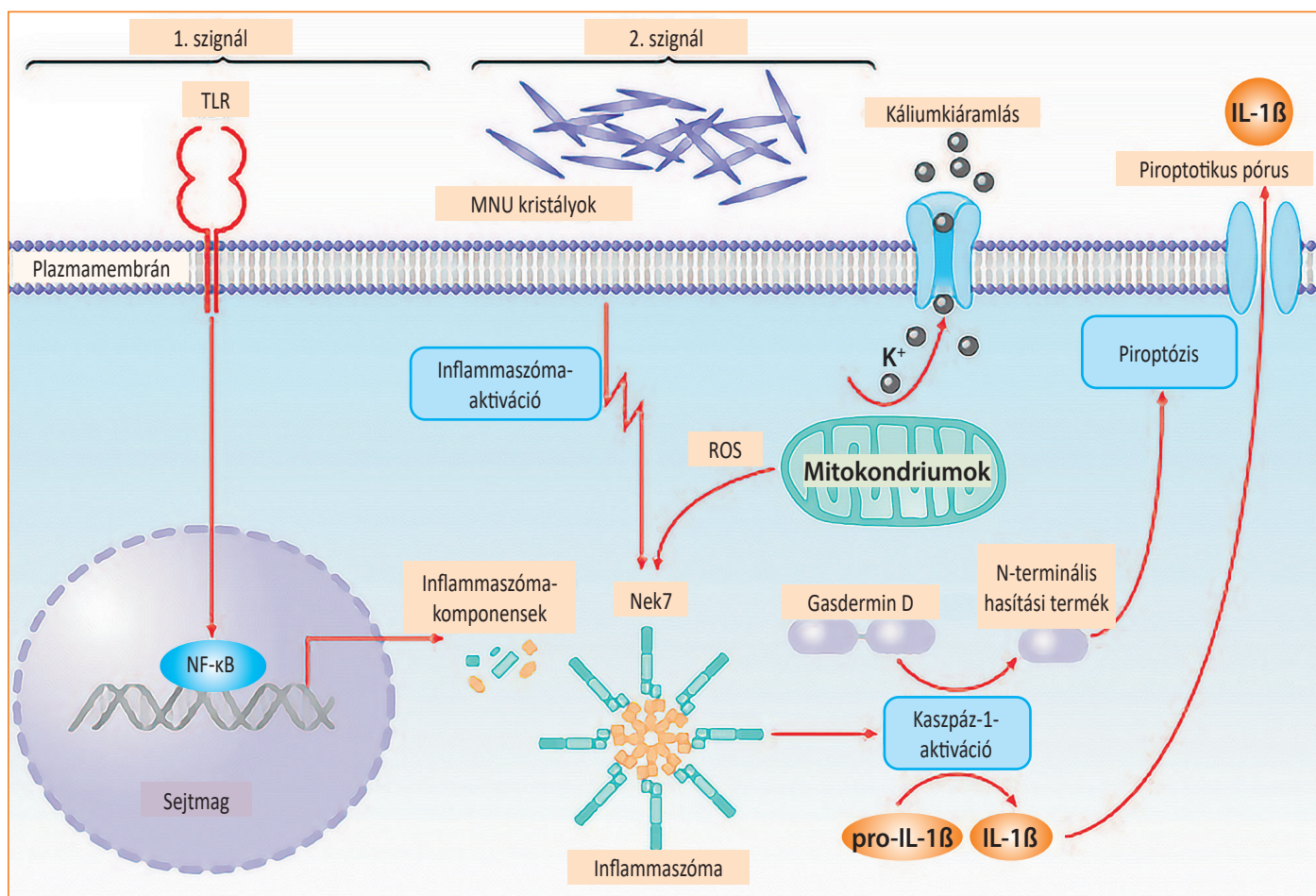
Az aktinopátiák összefüggenek a már tárgyalt inflammaszomopátiákkal, mivel az inflammaszómaaktiváció nagyban függ az aktin citoskeletontól és a mikrotubuláris hálózattól (2. ábra). Ennek révén kapcsolódik a pirin az aktinhoz és az ASC adapter fehérjéhez is. Ennek a pirin-aktin kapcsolatnak a zavara autoinflammációhoz vezethet. Az is fontos, hogy pl. FMF-ben masszív neutrofilmigrációt figyeltek meg, márpedig a sejtek adhéziójához és migrációjához is a citoskeleton reorganizációja szükséges. Mindez magyarázza a kolhicin terápiás hatásait is FMF-ben és más autoinflammatorikus kórképekben is, ugyanis a kolhicin mikrotubulus-depolimerizációt okoz, valamint gátolja az inflammaszóma öszszeszerelődését (1. táblázat) (6, 7, 10, 15).

A PAPA (piogén arthritis, pyoderma gangrenosum és akné) szindrómát a

PSTPIP1 (prolin-szerin-treonin foszfatázzal kapcsolódó fehérje 1) gén mutációja okozza. A PAPA volt az első kórkép, melyben a pirin-ASC kapcsolatot leírták. A PSTPIP1 fehérje makrofágokban a citoskeleton szerveződését és ezáltal a podoszómák és filopodiumok arányát szabályozza. A gén mutációja több lépcsőn keresztül a pirin inflammaszóma konstitutív aktivációját és az IL-1 β fokozott termelését eredményezi (1. táblázat) (6, 7, 10, 15).

Az aktin citoskeleton diszregulációját más autoinflammatorikus betegségekben is leírták. Ilyen a PFIT (periodikus láz, immundeficiencia és thrombocytopenia), amely a WDR1-génben kialakuló mutációk következménye. A WDR1-fehérje az F-aktin negatív szabályozója és a protein mutált formái az aktin filamentumok széteséséhez vezetnek. A PFIT állatmodelljében pirindependens IL-18-termelés indul be (1. táblázat) (6, 7, 10).

Néhány éve az ARPC1B biallélikus mutációját írták le, mely szintén az aktinpolimerizáció defektusát okozza. Az így létrejövő kórképben vérzéshajlam, kombinált immundeficiencia, valamint az autoinflammatorikus, autoimmun és allergiás komplikációk vegyes tárháza jelentkezik. Az ARPC1B-protein az aktinszerű protein 2 (ARP2)-ARP3 komplex részelem. Ez a komplex elengedhetetlen az F-aktin elágazódása szempontjából. Az ARPC1B-mutációk okozta kóros aktinpolimerizáció gátolja a thrombocyták szétterjedését, valamint számos T-sejt-funkciót (immunszinapszis-képzés, TREG-sejt-működés, kemotaxis). Emiatt alakulnak ki vérzések és színes immunpatológiai jelenségek. Klinikailag, többek között, makrofág aktivációs szindróma (MAS), gyulladós bélbetegség (IBD), arthritis, leukocytoclasticus vasculitis jelentkezik (1. táblázat) (6, 7, 10).



2. ábra: Az inflammaszóma aktiváció és az inflammaszomopathiák kialakulásának kétlépcsős modellje a kősvény példáján bemutatva

Endoplazmatikus retikulum-stressz és protein misfolding

Az ún. „unfolded protein response” (UPR) olyan intracelluláris, homeosztatikus szignalizációs esemény, melyet a szervezet az endoplazmatikus retikulum (ER) stresszre ad. Az ER-stressz a rosszul csomagolt (misfolded) vagy csomagolatlan (unfolded) fehérjék kóros felhalmozódása következtében alakul ki az ER-ban. Ez ellen egészséges körülmények között a szervezet többféle mechanizmussal védekezik. Ilyen mechanizmus az ubikvitinált és oxidált fehérjékből álló proinflammatorikus fehérjekomplexek degradációja. A proteaszómák defektusa esetén ezek a kóros proteinek felhalmozódnak a citoplazmában (1. ábra) (6, 7, 10).

A proteaszómális zavarok közé tartozik a CANDLE (krónikus atípusos neutrofil dermatosis lipodystrophiával és emelkedett testhőmérséklettel), melyet leginkább a PSMB8-gén mutációi okoznak (1. táblázat) (6, 7, 10). Hasonló proteaszómopátia a PRAID (POMP-hoz köthető autoinflammatorikus és immundiszregulációs betegség). A POMP-gén által kódolt proteaszóma érési fehérje alapvető fontosságú a különböző proteaszóma-alegységek összeállása és összehajtogatása szempontjából. A PRAID-betegség fenotípusosan hasonlít a CANDLE-hez, de vannak olyan autoimmun és immundeficiens jelesei is, amelyek CANDLE-ben nem figyelhetők meg (6, 7, 10, 15).

A proteinhomoeosztázis fenntartásához szigorúan szabályozott fehérjetranszláció és autofágia szükséges. A TRNT1 mitokondriális tRNS nukleotidil-transzferáz kódoló gén hibája kóros tRNS-szintézisben nyilvánul meg. Ez klinikailag a SIFD (sideroblastos anémia, B-sejtes immundeficiencia, periodikus láz és fejlődési retardáció) kórképet eredményezi. A betegség molekuláris hátterében az áll, hogy a TRNT1-gén mutációi egyes sejtekben kóros autofágiát, következményesen pedig a kóros szerkezetű fehérjék felhalmozódását okozzák az ER-ban. Mindez aktiválja az UPR-t, és ez elsősorban TNF- α -termelődéssel jár. Emiatt a betegség kezelésében elsősorban a TNF- α -gátlók lehetnek hatékonyak (1. táblázat) (6, 7, 10).

Ez a mechanizmus a cisztikus fibrózis (CF) patogenezisében is szerepet játszhat. CF-ben csakúgy, mint TRAPS-ban, az UPR együtt jár TLR-szignalizációval és fokozott

oxidatív stressz-szel, azaz mitokondriális reaktív oxigénspeciesek (ROS) termelődésével. CF-ben a CFTR (CF transzmembrán konduktancia regulátor) génben alakulnak ki mutációk (1. táblázat) (6).

Relopátiák: az NF- κ B-aktiváció zavarai

Az NF- κ B transzkripciós faktort 1986-ban írták le, mint B-sejtekben a κ -lánc fő szabályozóját. Később kiderült, hogy az NF- κ B számos sejttípus különböző funkcióit és több száz ezer gén expresszióját szabályozza. Az egyik legfontosabb szerepe a gyulladásban van, melynek során számos proinflammatorikus citokin, patogének (PRP-ken keresztül), sejtízstermékek (pl. DAMP), oxidatív stressz és egyéb kiváltó tényezők (pl. UV-fény, hideghatás) aktiválhatják. Az NF- κ B aktivációja kanonikus (pl. TNFR, IL-1R), nem kanonikus (pl. CD40) és atípusos mechanizmusok (pl. genomikus stressz) révén történhet (17). Az NF- κ B-aktiváció további részletei meghaladják ezen összefoglaló korlátait.

Az NF- κ B-aktiváció zavarainak fenotípusa lehet (1. táblázat) (6, 15):

- elsődleges immundeficiencia autoinflammatorikus jelesekkel;
- elsődleges autoinflammáció;
- kevert immundeficiencia és autoinflammáció.

Az elsődlegesen immundeficiens állapotok kapcsán megemlítendő, hogy az egyik elsőként felfedezett ilyen kórkép a NEMO- (NF- κ B esszenciális modulátor) deficiencia volt. A NEMO, másnéven IKK γ , az NF- κ B szabályozásában alapvető szerepet játszó IKK-komplex regulatorikus komponense. Az IKK-komplex tagjai, az IKK α és IKK β a NEMO-val kölcsönhatásba lépve autofosforilálódnak, majd az I κ B-t foszforilálják. Az I κ B ezt követően ubikvitinálódik és degradálódik, utat nyitva az NF- κ B-gének átíródásának. A NEMO génje az IKBKG. A NEMO funkcióinak teljes gátlását okozó IKBKG-mutációk, mivel a gén X-hez kötött, hímeiben in utero halálosak. A részleges funkciózavart okozó mutációk azonban a férfiak háromnegyedében komplex klinikai képet okoznak, melynek elemei az anhidrotikus ektodermális dysplasia és a változó mértékű immundeficiencia. Az eddigi legnagyobb kohorsz szerint az érintettek 23%-ában alakul ki valamilyen autoinflam-

matorikus komplikáció, leggyakrabban nem infekciós colitis. Hasonló képet ad az NF- κ B családba tartozó RelA és a c-Rel protoonkogén kombinált deficienciája, mely fokozott bélepithelsejtpusztulást eredményez. A colon károsodását meg lehet előzni RIPK1-(receptorinteraktív protein-kináz-1) gátlóval. Mindez arra utal, hogy a NEMO-nak önálló bélprotektív funkciója van, és a RIPK1 jó célpont lehet az IBD kezelése során (1. táblázat) (6, 10, 18). Újabb leírták a RIPK1-gén önálló heterozigóta mutációit is, mely lényegében immundeficienciára jellemző, klinikum nélküli autoinflammatorikus betegséget okoz. A gyermekkorban manifesztálódó betegség epizodikus magas lázzal, lymphadenopathiával, splenomegáliával, orális fekélyekkel jár, és a betegség jól reagál IL-6R-gátlóra (1. táblázat) (6, 10, 18). Autoinflammáció észlelhető a LUBAC-(lineáris ubikvitin-lánc-komplex) deficienciákban is. A LUBAC-komplex a HOIP-(HOIL-1-interaktív) proteinekből és két járulékos fehérjéből, a HOIL-1-ből és a SHARPIN-ből (SHANK-interaktív proteinszerű 1) áll. Ezeket sorrendben az RNF31-, RBCK1- és SIPL1-gének kódolják. A receptorhoz kötődve a LUBAC a lineáris ubikvitinláncokat a célfehérjékhez kapcsolja. Az érintett célfehérjék a NEMO, RIPK1, IL-1R-asszociált kinázok és a MyD88. Ezáltal a TNFR1-, TLR-, IL-1R- és CD40-szignalizáció rendben működik. LUBAC-deficiencia esetén szabálytalan immunreguláció történik. A stimulált fibroblastok és B-sejtek az ilyen betegekben képtelenek aktiválni az NF- κ B-t. Ez fokozott IL-1-stimulációval szembeni érzékenységet, valamint excesszív IL-6- és kemokintermelést eredményez (1. táblázat) (6, 10).

Az elsődlegesen autoinflammatorikus állapotokat illetően ki kell emelnünk az ORAS-t (OTULIN-kapcsolt autoinflammatorikus szindróma). Az OTULIN egy ubikvitin tioészteráz, melyet az OTULIN-gén kódol. Az OTULIN deubikvitináló funkciójú, és a LUBAC negatív szabályozója. Az ORAS-betegekben az OTULIN-gátló funkciója sérül, és korai, súlyos multiszisztémás gyulladás (MIS) alakul ki a bőrben, a gyomor-bél rendszerben és az ízületekben. Amint az az OTULIN funkciójából logikusan következik, az ORAS-betegekben a perifériás vér mononukleáris sejtjei és a fibroblastok fokozott mértékben bontják az I κ B α -t és foszforilálják az IKK α -t és IKK β -t. Ezzel tartós NF- κ B-aktivációt okoznak,

amely folyamatos proinflammatorikus állapotot eredményez. Ebben a kórképben mind az IL-1-, mind a TNF- α -gátlás eredményes lehet, míg súlyos esetekben hema-topoetikus őssejt-transzplantáció (HSCT) végzendő. A hetero-zigóta OTULIN-mutációk tünetmentesek, amely arra utal, hogy az OTULIN-fehérje kis mennyisége is elegendő a homeosztatisz funkció ellátásához (1. táblázat) (6, 10, 15).

Az A20, más néven TNFAIP3 (TNF- α -indukált protein 3) szintén deubikvitináló funkcióval rendelkező fehérje. Az A20 génje a TNFAIP3, amely jelentősen konzervált és alacsony tole-ranciát mutat a LoF-mutációkkal szemben. Az A20 az NF- κ B negatív szabályozója. Az A20 haploinsufficiencia (HA20) a TNFAIP3-gén heterozigóta mutációja révén jön létre. Bár ez csak 50%-os csökkenést eredményez a fehérjeexpresszióban, ellentétben az ORAS-szal, itt ennyi is elegendő széles körű, gyakran súlyos autoinflammáció létrejöttéhez. Kezdetben Behçet-szerű fenotípust írtak le, de a különböző kórfarmák autoimmun limfoproliferatív szindrómára (ALS), szisztémás lupus erythematosusra (SLE), RA-ra, JIA-ra, felnőttkori Still-betegségre (AOSD) is emlékeztethetnek. A HA20-betegek vérsajtjeinek stimulációja nagy mennyiségű citokinfeszabadulást eredményez. A heterogén patológia és klinikum miatt nincs egységes terápiás lehetőség. A HA20 heterogenitása arra utal, hogy a monogénes NF- κ B-zavarokkal ellentétben a HA20 fenotípusa nagyban függhet egyéb genetikai és környezeti tényezőktől (1. táblázat) (6, 10, 15).

A RelA-fehérjét kódoló RELA-génben bekövetkező heterozigóta-mutációk a RELA haploinsufficienciának nevezett autoinflammatorikus állapothoz vezetnek, mely sok tekintetben hasonlít a HA20-hoz. A kórkép klinikai fenotípusát rekurrens orális fekélyek, láz, hányás, akut ileitis jellemzik. A hát-térben a TNF- α -val szembeni kóros válasz állhat. A MIS hát-térben a helyi bélmikrobiom megváltozása áll, és a fekélyes nyálkahártya további TNF- α termelést generál. A HA20-hoz hasonlóan ALS jellegű klinikai kép is lehetséges (1. táblázat) (6, 15).

Ami a kevert immundeficiens és autoinflammatorikus kórképeket illeti, az NFKB1-gén heterozigóta mutációi a mutációkra jellemző változatos klinikai fenotípu-

sokban nyilvánulnak meg. Az NFKB1-génről két NF- κ B-fehérjerész, a p50 és a p65 íródik át. A teljes hosszúságú p105-protein gátolja az NF- κ B-szignalizációt, miután megakadályozza a p65, p50 és c-Rel sejtmagba jutását. A rövid p50-protein a p105 proteasomális degradációja révén keletkezik, heterodimert tud képezni a c-Rel vagy RelA-proteinnel, és ez által aktiválja a kanonikus NF- κ B-jelátvitelt. Néhány betegen, akikben heterozigóta NFKB1 p.I553M-variánst mutattak ki, Behçet-kórra hasonlító klinikai fenotípus alakult ki. A p.I553M-mutáció a p105 stabilitását rontja. További mutációkat is leírtak az NFKB1-génben, amelyek mind különböző klinikai képben nyilvánultak meg. Ugyancsak változatos képet adnak az NF- κ B-től proximálisan (upstream) jelentkező defektusok. A RIPK1-deficienciában például sokkal súlyosabb és heterogénebb betegségecsoport lép fel, mint a disztálisan (downstream) jelentkező szignálviteli hibák esetén. Ugyancsak egyértelmű, hogy a teljes vagy közel teljes molekuláris hiány, mint például a NEMO- vagy LUBAC-deficienciák vagy az ORAS esetén, súlyosabb lefolyású kórképet eredményeznek, mint ugyanezen molekulák részleges hiánya (1. táblázat) (6, 15).

Interferonopátiák

Amikor az emlősejtek plazmájában saját vagy idegen DNS jelenik meg, ez veszélyszignált (DAMP) közvetít az immunrendszer felé. Ennek eredményeként erőteljes természetes (innate) immunválasz indul be, melynek egyik fontos eleme az I. típusú interferonok (IFN-I; IFN α/β) termelődése (1. ábra). Ennek a védekezőmechanizmusnak az elemeit a ritka interferonopátiák felfedezése és megismerése révén tárták fel. Ma mintegy 26 monogénes betegség ismert, amely valamilyen módon kötődik a kóros IFN-I-szignalizációhoz (1. táblázat). Az esetek többségében azonban nem egyértelmű a kórosan magas IFN-szint és az ezen kórképek patogenezise közti direkt összefüggés (6, 15, 19). Ebben a közleményben nem tudjuk mind a 26 kórképet áttekinteni, csupán a fontosabbakról lesz szó (1. táblázat).

Az említett betegségekben az IFN-I-termeléssel való összefüggés abban mutatkozik, hogy e kórképekben monogénes defektusokat azonosítottak, melyek

megváltozott nukleinsav-felismeréshez és -metabolizmushoz, illetve az IFN-stimulált gének (ISG) expressziójának elégtelen kontrolljához vezetnek. Az interferonopátiákra sok tekintetben átfedő klinikai fenotípusok jellemzők. Közös bennük az is, hogy egyre több bizonyíték van arra, hogy az IFN-jelátvitelt befolyásoló gyógyszerek, így a Janus-kináz-gátlók (JAKi) több betegen hatékonyak (6, 15, 19).

Fontos kiemelni, hogy az autoinflammatorikus fenotípusok mellett az IFN-I-szignatúra számos autoimmun kórképben, elsősorban SLE-ben, de RA-ban, szisztémás sclerosisban (SSc), inflammatorikus myopathiákban (IIM) és Sjögren-szindrómában (SS) is fontos szerepet játszik. Az IFN-I-gátlók (pl. anifrolumab) hatékonyak az SLE kezelésében. Az autoimmun kórképekben az IFN-szignatúra szerepe kisebb az interferonopátiákhoz képest (3, 6, 15, 19).

Az IFN-I-szignalizáció zavara klasszikusan a SAVI-(STING-asszociált csecsemőkori vasculopathia) betegségben demonstrálható. Ez az autoinflammatorikus kórkép a STING-(korábbi nevén TMEM173) génben bekövetkező GoF-mutációk következtében alakul ki. Ez a gén a STING-(IFN-gén stimulátor) fehérjét kódolja. A STING úgy aktiválódik, hogy a cGMP-szintáz (cGAS) kötődik a saját vagy mikrobiális DNS-hez. Az aktivált STING az ER membránjából a Golgiba vándorol, amelyben az IKK-t és a TBK1 szerin/treonin kinázt, majd ezeken keresztül az IRF3-at (IFN-reguláló faktor 3) aktiválja. Mindez az ISG-k fokozott expresszióját és az IFN-I termelődését váltja ki. A SAVI-ra intersticiális tüdőbetegség (ILD), perifériás vasculitis és súlyos bőrfekély és -nekrozis jellemző. Az ILD az IFN-I hatása mellett attól független, T-sejt-dependens útvonalon is kialakulhat, amely arra utal, hogy a STING az adaptív immunitásban és a T-sejt-aktivációban is részt vesz. A STING negatív szabályozója a STIM1 és a STIM1-deficiencia a fentiekhez hasonló klinikai fenotípust okozhat, immundeficiencia mellett (1. táblázat) (6, 15, 19).

Az Aicardi-Goutières-szindróma (AGS), korábbi nevén pszeudotoxoplazmózis-szindróma döntően a központi idegrendszert és a bőrt érintő interferonopátia. Az AGS-t a '80-as években írták le, mint a központi idegrendszer betegségét, mely a likvórbán lymphocytosissal és bilaterális bazálisganglion-kalcifikációval jár. Számos genetikai

eltérés kíséri, mindegyik a saját vagy idegen nukleinsav metabolizmusát érinti. LoF-mutációkat találtak a TREX1-, SAMHD1-, RNASEH2A-, RNASEH2B-, RNASEH2C- és ADAR1-génekben. Az AGS autoimmun jelenségeket is mutat, és több betegben jelentős átfedést tapasztaltak az SLE-vel (bőr-, idegrendszeri érintettség, anti-dsDNS, ANA [antinukleáris antitest], antikardiolipin-pozitivitás). Összességében azonban az AGS társulása klinikai SLE-vel nagyon ritka (1. táblázat) (5, 6).

A Dnáz2-deficienciában a DNASE2-génben írtak le mutációkat. A kórképre újszülöttkori anémia, deformáló arthropathia, membranoproliferatív glomerulonephritis, májfibrózis és anti-DNS-pozitivitás jellemző. A betegekben elvész a DNase2-endonukleázaktivitás. Ez a kórkép is hasonlít az SLE-re (glomerulonephritis, arthropathia, anti-DNS), és az IFN-I szint jelentősen emelkedett (1. táblázat) (6).

Adenozin-deamináz-2-deficiencia (DADA2)

A DADA2 a klinikai manifesztációk széles skáláját mutatja, beleértve az immundeficienciát, vasculopathiát (livedo reticularis), anémiát és arthralgiát. A betegség alapja az ADA2 (korábban CECR1) gén biállélikus mutációja. Emiatt csökken az ADA2-aktivitás, mely az adenozin csökkent deaminációját és az extracelluláris adenozin felszaporodását okozza. A citokinek közül elsősorban a TNF- α fokozott termelése jellemző, mely a terápiát is meghatározza. Emellett M2→M1 makrofágtranzíció és neutrofil extracelluláris csapdák képződése (NETosis) kíséri a betegséget. Mind az IFN-I (IFN α/β), mind az IFN-II (IFN γ) fokozott termelődését mutatták ki. A kórképben tehát mind a természetes, mind az adaptív immunitás szerepet játszik (5, 6).

Szerzett autoinflammatorikus kórképek

Bevezetés

Bár a köztudatban az autoinflammáció említésekor legtöbbször a fent részletezett monogénes kórképekre gondolnak, egyre több a bizonyíték, hogy számos krónikus gyulladásos kórképben, legalábbis részben, autoinflammáció áll a háttérben (2.

táblázat) (2, 3). Az autoinflammációval való összefüggés leginkább a genom szintű asszociációs (GWAS) és transzkriptomi-kai tanulmányokból származik (2, 3, 20). Ezeket a kórképeket jól ismerjük, így az alapvető klinikai jellemzőket nem tárgyaljuk. Röviden az egyes kórképekben megfigyelhető autoinflammatorikus jellegzetességeket említjük (2. táblázat) (2, 8).

Reumatológiai kórképek

A mononátrium-urát (MNU-) kristályok által kiváltott köszvény egyértelműen a szerzett autoinflammatorikus kórképek prototípusa (8, 9, 11). A húgysav a nukleotid-anyagcsere terméke, és az MNU akkor keletkezik, amikor bármely eredetű (pl. DNS, RNS, ATP) purinbázist a legtöbb sejtben megtalálható xantin-oxidáz oxidálja. Mint láttuk, a nukleinsavak a természetes immunrendszer aktiválói. Köszvényben is alapvető az inflammaszóma aktiválódása. A MNU-kristályok is DAMP-szignált közvetítenek a TLR-ek (TLR2 és TLR4) számára, és aktiválják az antigénprezentáló sejteket (APC). Végeredményben ez a folyamat vezet az NLRP3-inflammaszóma fent már részletesen leírt aktiválódásához. Ez két lépésben történik: először TLR-szignalizáción és NF- κ B-n keresztül fokozódik az inflammaszómakomponensek szintézise, majd a második lépésben az MNU-kristályok aktiválják az inflammaszómát és a gyulladást kaszkádot, melynek része az IL-1 β , IL-18 és más proinflammatorikus citokinek termelődése is (1. ábra) (9, 11). Az MNU-kristályok mellett a kalcium-foszfát-dihidrát (CPPD-) kristályok is hasonlóképpen aktiválják az NLRP3-inflammaszómát és az IL-1 β -termelést. Ezért az álköszvény is szerzett autoinflammatorikus kórképnek tekinthető (2. táblázat) (8).

A Behçet-kór ritka, kisereket érintő szisztémás vasculitis, melynek leggyakoribb manifesztációi a nyálkahártya- és genitális fekélyek és az uveitis. Kialakulásában a hő-sokkfehérjék mellett az IL-1-rendszernek is jelentősége van. Genetikailag kimutatták a MEFV, az NLRP3 és a TNFRSF1A autoinflammatorikus gének mutációit. Az IL-1-gátlók különösen a Behçet-kórhoz társuló uveitis kezelése során hatékonyak (2. táblázat) (2, 8, 20, 21).

Az RA a közhiedelemmel ellentétben nem homogén betegség, hanem kevert

patogenezisű IMID. Az ismert, ACPA- és RF-pozitív autoimmun RA mellett számos fenotípust írtak le, melyek közül néhány, pl. az ún. myeloid típus, autoinflammatorikus jellemzőket hordoz. Ennek alapján Dennis McGonagle és munkatársai (22) egy RA-kontinuumot is meghatároztak. Egyes szeronegatív RA-fenotípusokban a MEFV és NOD2 autoinflammatorikus gének mutációit vagy SNP-it írtak le. Ez a csoport tartalmaz ún. „palindrom RA” eseteket is, de ide sorolják a polymyalgia rheumatica-szerű (PMR) RA-t és az RS3PE-kórképet is. De az autoimmun szeropozitív RA egyes esetei is keverednek autoinflammatorikus jellegzetességekkel, mint az akut kezdet, súlyos flare-ek vagy éppen spontán megszűnő flare-ek. Ezek a betegek inkább kolhicinre és

2. táblázat: Néhány szerzett autoinflammációval járó kórkép

Gyulladásos reumatológiai kórképek

- Köszvény
- CPPD-arthropathia
- Behçet-kór
- Rheumatoid arthritis (RA) (egy-egy formái)
- Spondylarthritisek
- Szisztémás JIA (Still-kór)
- Felnőttkori Still-kór (AOSD)
- Osteoarthritis

Gyulladásos bélbetegség

- Crohn-betegség

Gyulladásos bőrbetegségek

- Psoriasis pustulosa
- Pyoderma gangrenosum és szindrómái (PASH, PAPA, SAPHO)
- Sweet-szindróma
- Schnitzler-szindróma

Szerzett autoinflammatorikus csontbetegségek

- CRMO
- SAPHO
- Gyulladásos osteoporosis

Egyéb kórképek

- VEXAS-szindróma
- IgG4-related betegség
- PFAPA
- Idiopátiás rekurrens pericarditis (IRAP)
- II. típusú diabetes mellitus
- ILD
- Atherosclerosis
- COVID-19

IL-1-gátlókra reagálnak. Ez a kevert innate és adaptív immun-patogenezis kulcsfontosságú lehet a váratlan, súlyos fellángolás vagy a nehezen kezelhető, rezisztens (D2T) esetek megértése szempontjából (2. táblázat) (8, 22, 23).

A spondylarthritis (SpA-) csoport heterogén betegségekből áll. Idetartozik az axiális SpA/SPA (spondylitis ankylopoetica), az arthritis psoriatica (PsA), az IBD-asszociált (enteropátiás) arthritisek, a reaktív arthritis és a nem differenciált SpA (2, 21). A genetika önmagában nem utal az SpA autoinflammatorikus jellegére, mert az IL-1-géncsalád szerepe nem bizonyított. Ezzel szemben SPA-ban leírták az ER-funkciót meghatározó ERAP1-gén szerepét, és a korábban tárgyalt protein misfolding kiemelt szerepet játszik az axSpA/SPA patogenezisében. Emellett fokozott NLRP3-aktivációt észleltek SPA-ban, amely a bélmikrobiom diszbiózisával, az ASDAS-aktivitással és az IL-23-termeléssel is korrelációt mutatott (2, 8, 21, 24). Összességében ebben a heterogén betegségecsoportban is keverednek az autoimmun és autoinflammatorikus jellegűek (2. táblázat) (2, 21).

A szisztémás juvenilis idiopátiás arthritis (sJIA; Still-kór) a JIA-csoport egyik tagja, mely lázzal, jellegzetes kiütésekkel jár. Számos adat utal az inflammaszóma szerepére sJIA-ban. Az NLRP3- és CARD8-génpolimorfizmusokat összefüggésbe hozták a kórképpel. A már említett MAS gyakran lép fel a sJIA súlyos komplikációjaként. Az inflammaszómaaktiváció és az IL-1 szerepét az is alátámasztja, hogy az IL-1-et célzó terápiák sJIA-ban és MAS-ban is többnyire hatékonyak (2. táblázat) (2, 8, 13, 21). A felnőttkori Still-kór (AOSD) lényegében a sJIA felnőttkori formája, mely jól meghatározott klinikai (intermittáló láz, típusos bőrkiütések, arthritis) és laboratóriumi (hyperferritinaemia, leukocytosis neutrophiával, kóros transzaminázszintek) triásszal jellemezhető. Tekintve, hogy a betegség tünetei nagyon hasonlóak az egyéb gyulladásos reumatológiai és szisztémás autoimmun kórképekhez, a diagnózis elsősorban azok kizárásán alapszik. Az AOSD patogenezisében szerepe van a fokozott citokintermelésnek: elsősorban az IL-1 és IL-6, de az IL-18, TNF- α és IFN γ termelődése is fokozott. Genetikailag a MEFV-, TNFRSF1A- és NLRP3-génekben írtak le mutációkat. Az NLRP3-inflammaszóma szerepét és kóros

IL-1-szignalizációt is tárgyalták ebben a kórképben. A kórokozók közül a parvovírus B19 aktiválja az inflammaszómat AOSD-ben (2. táblázat) (2, 8). Mint az 1. táblázatban látható, a Still-kórnak leírták ritka, monogénes formáját is. Ebben az esetben a LACC1-génben jelentkeznek mutációk. A betegség fenotípusa, azaz a láz, a kiütések, az arthritis hasonlít a Still-kórra (6).

Érdekes módon még az osteoarthritisnek (OA) is vannak autoinflammatorikus vonatkozásai. Az OA alapját mechanikai tényezők képezik, és a mechanikus stressz mechanoreceptorokon keresztül aktiválja a chondrocytákat és osteocytyákat. Az OA jó példája a mechanikus stressz okozta gyulladásnak, mert a porc- és csontsejtek aktivációját MAPK és más kinázok aktivációja, fokozott ROS, citokin- és proteáztermelés követi. A porcdegradációból eredő fibronectinfragmentumok a synovialis folyadékban aktiválják a természetes immunrendszert, amely autoinflammatorikus választ ad egy máskülönben mechanikai tényezők által elindított betegségben (2. táblázat) (6, 8).

Gyulladásos bélbetegségek

Crohn-betegségben ismeretes az inflammaszóma és a NOD2-mutáció szerepe. Számos adat van az NLRP3, NLR4 és NLRP6, valamint a bélgyulladás kapcsolataira. Ezek az inflammaszóma fontos szerepet játszanak a bél bakteriális fertőzések elleni védelmében. Emellett a NOD2- és ATG16L-gének mutációinak szerepét is igazolták IBD-ben. Ugyancsak több adat utal a CARD8-, valamint a NALP3 inflammaszómagénekben kialakuló SNP-k kölcsönhatásaira. A CARD8 az IBD-lókuszon belül helyezkedik el, és egyrészt a NALP3-inflammaszómagénnel áll kapcsolatban, és ez által az NF- κ B gátlója. A CARD8-génben leírt több SNP megakadályozza a NALP3 inflammaszóma excesszív IL-1 termelődését és így a bélgyuladást is (6, 8).

A bőr legfontosabb autoinflammatorikus kórképei

A psoriasis pustulosus formája, ellentétben a plakkos pikkely-sömörrel, a természetes (innate) immunsejtek (neutrofilek, makrofágok, hízósejtek) infiltrációjával jár együtt. Ekkor még kevés a T-sejt az infiltrá-

tumban. A sejtek által termelt cito-kinek-re az IL-1, IL-36 dominanciája jellemző, és csak emellett termelődik TNF- α és az IFN- λ . Ugyancsak a korai autoinflam-máció szerepét támasztja alá a CARD14 központi szerepe. A CARD14-gén GoF-mutációja ritka familiáris psoriasis-hoz vezet. A CARD14-fehérjét keratinocyták is expresszálják, és disztálisan az NF κ B aktivációjához vezet. Később az autoinflammáció átfordul az adaptív gyulladásos folyamattá (TH1 és TH17), mi-közben az IFN α lecsengeti az IL-1-választ (6, 8).

A pyoderma gangrenosum (PG) a neutrofil dermatosisok klasszikus példája. Jellemző rá az aszeptikus neutrofil infiltrátum az epidermisben és/vagy dermisben és/vagy subcutisban. Multiszisztémás, más szerveket is érintő formái is vannak. A PG lehet önálló, más betegségekkel szindrómát képező (pl. akné, hydradenitis suppurativa [HS], SAPHO-szindróma, PAPA) vagy más szisztémás betegségekhez társuló (pl. IBD, hematológiai, reumatológiai kórképek). A PG, akné és HS együttesét PASH-nak hívják. PG-ben az IL-1, IL-17, TNF- α és számos kemokin fokozott termelődését találták. Mind PG-ben, mind PASH-ban mutációkat találtak az autoinflammatorikus MEFV-, NLRP3-, NLRP12-, NOD2-, LPIN2- és PSTPIP1-génekben. A monogénes PAPA és a PSTPIP1-mutáció összefüggését korábban már tárgyaltuk. A PASH mellett egy másik PG-vel járó szindróma a SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis), melyet később, a csontbetegségek kapcsán tárgyalunk. Mindenesetre genetikai és fenotípusos kutatások alapján a PG és szindrómaképző formái (PASH, SAPHO, PAPA) valószínűleg az autoinflammáció közös klinikopatológiai spektrumát képezik (8, 25).

A Sweet-szindróma szintén a neutrofil dermatosisok közé tartozik, mely önállóan vagy más kórképekkel (IBD, hematológiai és szolid daganatok, gyulladásos betegségek) társulva jelentkezhet. Láz, neutrofilia, érzékeny vörös bőrkiütések és diffúz dermális neutrofil infiltrátumok kialakulása jellemzi. Számos molekuláris hasonlóságot írtak le a Sweet-szindróma és az FMF között. Így például az előbbi kórképben is kimutatták a MEFV-gén mutációját, és olyan betegekről is beszámoltak, akikben mindkét kórkép egyszerre jelentkezett.

Emellett a neutrofil dermatosisokra jellemző PTPN6-génben is leírtak patogén mutációkat. Összességében a Sweet-szindróma poligénes betegség, melynek fontos eleme az inflammaszómaaktiváció és az IL-1 β -termelés (8, 25).

A döntően a bőrt érintő kórképek közé sorolhatjuk még a Schnitzler-szindrómát, amely a bőrtünetek mellett szisztémás manifesztációkat is mutató, a monogénes, rekurráló lázzal járó betegségekre hasonlító, szerzett autoinflammatorikus kór-kép. A tünetek középkorúakban kezdődnek, és periodikus láz, krónikus urticaria, csont- és ízületi fájdalom, esetleg arthritis, valamint fogyás, gyengeség, lymphadenopathia és hepato-splenomegalia jellemzi. Fontos a monoklonális gammopátia megléte. Patogenezisében az örökletes tényezőknek kevésbé lehet szerepe a kór-kép késői megjelenése miatt, de az NLRP3-gén szerzett mutációját több esetben kimutatták. Ez kontrollálatlan IL-1-termelést, B-sejt-proliferációt eredményez (8, 15).

Az említett neutrofil túlsúlyú bőrbetegségek kialakulásában kiemelt szerepet játszik a NETosis. A NET-ek hálózatos struktúrák, melyek dekonzenzált kromatinból, hisztonfehér-jékből és antimikrobiális peptidekből állnak. Elsődleges szerepük a patogének elleni védekezés, de miután a neutrofileket egy helyre vonzzák, és ott tartják, kiemelt szerepük van a neutrofilekkel kapcsolatos gyulladásos kórképekben is. Jelentős hatást gyakorolnak neutrofil dermatosisokban és Schnitzler-szindrómában. Proinflammatorikus hatásai és an-tiinflammatorikus befolyásukat is kimutatták, ugyanis a neutrofilek lokalizálása és a citokinek inaktiválása révén részt vesznek a gyulladás lecsengetésében (15, 25).

Autoinflammatorikus csontbetegségek

Az autoinflammatorikus csontbetegségek monogénes formái-ról (PAPA, DIRA) már szóltunk. Itt a szerzett kórképeket is-mertetjük röviden.

A sporadikus CRMO (krónikus rekurrens multifokális osteomyelitis) kapcsán felmerült a rokonság a SAPHO-val (lásd később). Széles klinikai spektrumot reprezentál, melyben mono- vagy oligofokális gyulladásos léziók alakulnak ki szinte

bármely csontban, kivéve a koponyát. Következésképpen vertebrális törés, gibbus alakulhat ki. Emellett más szervek, így a bőr (palmoplantáris pustulosis, psoriasis, PG), szemek, gyomor-bél rendszer és a tüdők is érintettek lehetnek. Serdülőkorban és felnőttekben mintegy 60%-ban SpA-ra hasonló kór-kép vagy valódi SpA jelenhet meg. A citokinek közül a TNF- α és IL-6 állnak előtérben, miközben az IL-10-termelés defek-tív. Ismeretes, hogy a TNF- α és IL-6 részt vesz a RANK-RANKL-mediált gyulladásos csontátépülésben. Családi halmozódás és más kórképekkel való társulás nem ritka. A CRMO más gyulladásos kórképekkel, így IBD-vel is társulhat. Az el-sőfokú rokonokban való halmozódás megerősíti a genetikai hátteret, bár mindeddig nem sikerült egyetlen gént sem azonosítani a fogékonyság kapcsán, mint ahogy az a CRMO monogénes formájában, a Majeed-szindrómában megfigyelhető (LPIN2-mutáció) (5, 8, 15).

A SAPHO-(synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) szindróma a csontok, bőr és ízületek autoinflammatorikusnak tartott betegsége. Utóbbi húzza alá, hogy családvizsgálatokban mutációkat írtak le a PSTPIP1-, PSTPIP2-, LPIN2- és NCF4-génekben. SAPHO-szindrómában a PSTPIP2 inflamma-szómanak tulajdonítanak kiemelt szerepet a természetes immunrendszer káros funkciójában (8, 15, 25).

Gyulladásos kórképekben felfokozott csontvesztés és osteoporosis alakul ki, mely emelkedett törési rizikóban nyilvánul meg. Többek között DAMP-ok és az IL-1 β szerepére is rá-mutattak a gyulladásos csontvesztésben. Ezek stimulálják az NLRP3- és NLRC4-inflammaszómat. NLRP3-deficiens emberekben mérsékelt csontvesztés figyelhető meg (2, 3).

Egyéb szerzett autoinflammatorikus kórképek

Ebben a fejezet részben még néhány példát mutatunk be az autoinflammáció sokszerepére. Rendszerezés nélkül mutatunk be néhány további kórképet, melyekben a szerzett autoinflammáció szerepet játszik.

A PFAPA (periodikus láz aftózus stomatitis-szel, pharyngitis-szel és adenitis-szel) 4–6 hetente jelentkező lázszindrómaként került leírásra. A gyermekkori kór-kép általában 5 éves kor előtt jelentkezik, de van-

nak felnőttkori esetek is. Évente átlagosan 11-12 flare jelentkezik, amelyek átlagosan 6-7 napig tartanak. Az exsudatív pharyngitis és nyaki lymphadenopathia a betegek háromnegyedében, az aftás stomatitis azok felében észlelhető. Felnőttekben arthralgia, myalgia, fáradtság, fejfájás, szemészeti és bőrtünetek is jelentkezők. Monogénes háttér nem igazolható, de az autoinflammatorikus jelleg egyértelmű, és a betegek kolhicinre és gyakori fellángolások esetén, IL-1-gátlóra is reagálnak (8, 15).

Külön kell szólnunk az UBA1 ubikvitin gén zavarain alapuló ubikvitinopátiákról, melyek legismertebb képviselője a VEXAS-(vacuolák, E1-ubikvitinaktiváló enzim, X-hez kötött, autoinflammatorikus, szomatikus) szindróma. A leggyakoribb mutáció az UBA1 p.Met41Thr. A betegség leggyakrabban 65–70 éves korban lép fel. A VEXAS-betegekben a csontvelő pro-myelocytáiban, myelocytáiban és eritroid prekursorokban citoplazmatikus vacuolák alakulnak ki. Klinikailag makroci-

ter anémia, thrombocytopenia és autoinflammatorikus manifesztációk jellemzik. Utóbbiak között a láz, gyengeség, fogyás, a fülkagyló és az orrporc chondritis, arthritis, vasculitis a jellemzők (26). Fontos még, hogy az UBA1-mutációkat nemcsak VEXAS-ban írták le, hanem polychondritisben, PMR-ben, GCA-ban és Sweet-szindrómában is (6).

Az IgG4-gyel asszociált betegségekre (IgG4-RD) a poliklonális IgG4-termelő B-sejtek és plazmasejtek excesszív expansiója jellemző. Elsősorban az adaptív immunválasz erősödése jellemző rá, de bizonyos autoinflammatorikus jelenségek is megfigyelhetők. A természetes immunitás révén T-sejt-független fibrózis alakul ki. Ennek hátterében mikrobiális PAMP és DAMP által kiváltott TLR-aktiváció áll, amely mellett a makrofágok és bazofilek is fontos szerepet játszanak. Az IgG4-RD az óriássejtes vasculitisek kialakulásában is részt vehet (8).

Az idiopátiás rekurrens akut pericarditis (IRAP) ismeretlen eredetű betegség, általában enyhe, de gyakran rekurrál. Autoinflammatorikus jellegére utal, hogy fokozott IL-1-termeléssel jár, és hátterében valamilyen kardiotrop vírus vagy más, nem specifikus ágens áll, amely aktiválja a természetes immunrendszert. Az IRAP lehet az FMF vagy TRAPS részjelensége is. A

beteg jóval reagálnak kolhicinre vagy IL-1-gátlásra. Egy 15 IRAP-betegen végzett vizsgálatban az anakinra 95%-kal csökkentette a relapszusok számát (2, 3, 27).

Számos adat utal arra, hogy az inflammaszomaaktiváció és az IL-1-termelés szerepet játszik a II. típusú diabetes mellitus kialakulásában. A magas vércukorszint emberi β -sejtekben IL-1-termelést indukált. A pancreas β -sejtek amyloid oligomerjei szintén stimulálhatják az NLRP3-inflammaszómát. Ezen alapulva, megpróbálták az IL-1-gátlást ebben a kórképben is, és ezzel a terápiával sikerült csökkenteni a HbA1c-szintet és az inzulinigényt (2, 3).

Az intersticiális tüdőbetegség (ILD) leggyakrabban autoimmun-reumatológiai kórképekhez (pl. SSc, RA, IIM) társul. Emellett azonban vannak adatok az autoinflammáció szerepére is ILB-ben. RA-usual intersticiális pneumóniában (RAUIP) NLRP3-aktivációt mutattak ki. Emellett a bronchoalveoláris lavage (BAL) folyadékában (BALF) emelkedett volt az IL-1 β és az IL-18 szintje. A BALF-ből izolált makrofágok is fokozott mértékben termelték ezeket a citokineket (2, 3).

A gyulladással kórképekhez társuló másodlagos, akcelerált atherosclerosis is hordoz autoinflammatorikus jegyeket. Az NLRP3-gén Q705K minor alléja RA-ban a stroke/TIA kétszeres rizikóját eredményezte. Nem reumatológiai betegekben az NLRP3, a kaszpáz-1, az IL-1 β és az IL-18 fokozott mennyiségét mutatták ki az atheroscleroticus plakkokban. Az IL-18 szív-betegekben a mortalitás előrejelzőjének bizonyult (2, 3). Végül, napjaink betegségekben, a COVID-19-ben is fontos szerepet játszik az autoinflammáció. A fertőzést követően a SARS-CoV-2-vírus a PAMP- és DAMP-mintázatai révén a PRR-okhoz kötődve aktiválja a természetes immunrendszert. A vírus a különböző epithelsejteket (pl. légúti, bélhali) megfertőzve, részben ROS-okon keresztül aktiválja az NLRP3-inflammaszómát. Az NLRP3 aktivációja az IL-1 β - és IL-18-termelés fokozódása révén lázhoz és egyéb autoinflammatorikus jelenségekhez vezet. Kimutatták, hogy az intenzív ellátást igénylő esetekben az IL-1 β és IL-1Ra szintje magasabb az enyhébb esetekhez képest. Sikeres próbálkozások történtek a COVID-19-hez társuló citokin-vihar esetében IL-1-gátlással (28).

Az immundeficienciák szerepe az autoinflammációban

A primer immundeficienciák új elnevezése az IEI (inborn errors of immunity). IEI-ben fokozott mértékben jelentkeznek visszatérő infekciók, autoimmunitás, autoinflammáció, lymphoproliferatio, malignus és atópiás betegségek. IEI-ben az immunrendszer számos zavara (pl. csökkent immunvédekezés, károsodott immunosurveillance, kóros DNS-repair, a leukocyták érési és funkcionális zavarai, az immunotolerancia sérülése, a citokinhálózat zavarai, granulomaképződés) alakul ki, mely kedvez az autoinflammáció (és autoimmunitás) ki-alakulásának (5, 29, 30). Lényegében a fenti csoportosítás szerinti a monogénes autoinflammatorikus betegségek mindegyik kategóriájában kimutatható a háttérben valamilyen IEI (30). A szerzett autoinflammatorikus kórképek közül pedig utalunk az UBA1-gén mutációival összefüggő ubikvitinopátiákra, melyek közül legismertebb a VEXAS-szindróma (5, 29).

Az autoinflammatorikus kórképek komplex kontinuum: gyakorlati vonatkozások

Az autoinflammatorikus és autoimmun kórképek osztályozása a merev, genetikai alapú osztályozás (1. táblázat) felől egyre inkább egy funkcionális, szisztematikus rendszer felé halad (2, 3, 6, 20). Sinisa Savic és munkatársai (6) nagyon ötletesen egy folyó köré helyezték az egész fent részletesen tárgyalt rendszert. A folyó képezi a különböző autoinflammatorikus mechanizmusokat, míg a körülötte levő hegyes-völgyes táj az ezeket befolyásoló tényezőket. Utóbbiak közé tartoznak a környezeti tényezők, a diéta és a mikrobiom, más gének általi meghatározottság és egyéb faktorok. A monogénes elváltozás és a többi tényező kombinációja alakítja ki a heterogén kórképet, amelyben keveredik az autoinflammáció, autoimmunitás és immundeficiencia (2, 3, 6, 20).

A közlemény elején bemutattuk az autoinflammatorikus betegségek 2018-as definícióját (10). Ha azonban figyelembe vesszük, hogy még a leginkább klasszikus monogénes kórképeknél is megfigyelhető a veleszületett és adaptív immunrendszer komplex együttműködése, számos, egyébként autoinflammatorikusnak tartott álla-

pot nehezen illeszthető bele ebbe a merev struktúrába (2, 3, 6, 20). Számos interferonopátiának van, mint láttuk, autoimmun aspektusa is. Az autoimmun-autoinflammatorikus spektrum „közepén” pedig olyan kevert patogenezisű („mixed pattern”; immunmediált in-flammatorikus [IMID]) kórképek vannak, amelyekben mind autoinflammatorikus, mind autoimmun mintázatok előfordulnak (lásd előbb) (2, 3, 6, 20).

A klinikai gyakorlat szempontjából tehát érdemes egy multidimenziós immunológiai kontinuumban gondolkodni (3. ábra) (2, 3, 6, 20). Ebben az egyes kórképek egy gradiens mentén helyezkednek el.

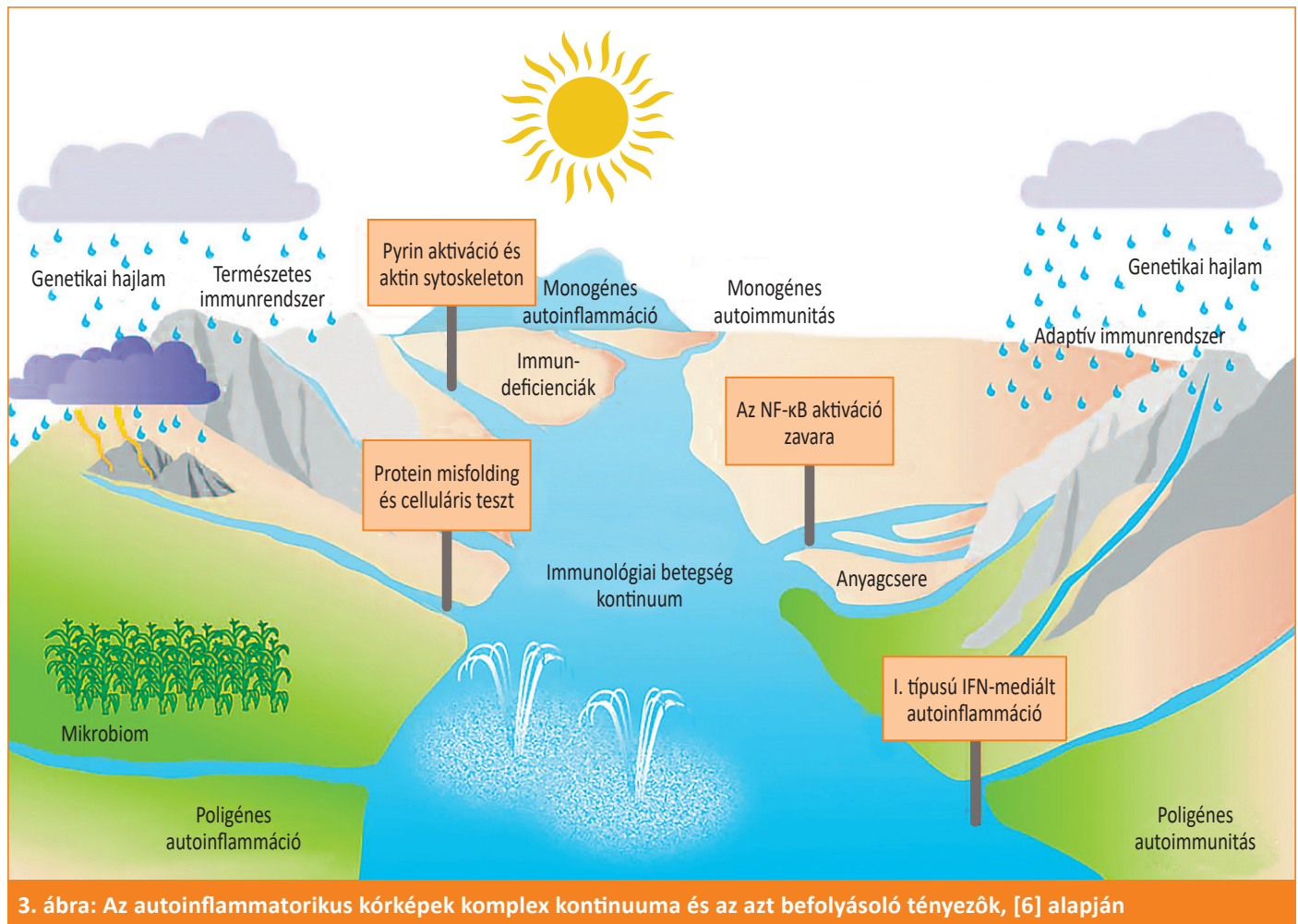
A gyakorlatban olyan egyszerű, mérhető markerekkel kell dolgoznunk, amelyek azonnal felvetik a természetes (innate) immunrendszer szerepét. Ezek közül első helyen az akut fázis reakciók (C-reaktív protein [CRP], szérumban amyloid AS [SAA], Westergren, ferritin) szerepelnek, míg az adaptív immunitás jelenlétét egyszerűen például a szérumban β 2-mikroglobulin-szintjével vagy az összes lymphocytaszámmal jellemezhetjük. Kiegészítésül vasanyagcsere, fehérjeelektroforézis, ANA, RF, tbc-teszt és hasi ultrahang szükséges és elégséges lehet. Bizonytalan esetekben ezt esetleg prokalcitonin,

ACE (angiotenzinkonvertáló enzim), krioglobulin- és komplement-(C3, C4) meghatározással lehet kiegészíteni. A vizsgálatokhoz a lázat csökkentő szereket (NSAID [nem szteroid gyulladásgátlók], kortikoszteroid, DMARD [betegségmódosító anti-reumatikus szerek]) fel kell függeszteni (6, 16, 20). Ezt követhetik aztán a betegségre jellemző specifikus vizsgálatok. Több országban speciális „lázklinikákat” szerveznek (2, 3, 16, 22).

Terápiás vonatkozások

Az autoinflammáció, mint láttuk, döntően az IL-1 citokin családdal (IL-1, IL-18, IL-36) köthető, míg egyes kórképek IL-6R- vagy TNF- α -gátlóra reagálnak leginkább (1. táblázat, 4. ábra). E citokintaxonómia alapján tehát megjósolható, hogy az autoinflammatorikus kórképek jelentős részében döntően a citokinek ellen irányuló terápia lehet eredményes.

Elsősorban az IL-1 β -gátlókra vonatkozóan van a legtöbb tapasztalatunk. Az IL-1-gátlók közé tartozik az anakinra mellett az



3. ábra: Az autoinflammatorikus kórképek komplex kontinuumja és az azt befolyásoló tényezők, [6] alapján

anti-IL-1 β monoklonális antitest (kanakinumab) és a rekombináns IL-1R fúziós protein (rilonacept). A veleszületett autoinflammatorikus betegségek esetében a kanakinumabot törzskönyvezték a CAPS kezelésére. Emellett az anakinra és a rilonacept is hatékony monogénes szindrómákban. A ritkább monogénes kórfarmák közül az NLR4 inflammaszóma-asszociált betegségek esetén, melynek oka az IL-18-túltermelés, a rekombináns IL-18-kötő fehérje (IL-18bp, tadekinig alfa) alkalmazása hozhat megoldást. Az NF- κ B-aktivációval járó betegségek többsége jól reagál a TNF- α -gátló kezelésre. A szerzett kórképek közül a más terápiákra refrakter köszvény kezelésében az IL-1-gátlók igen hatékonyak bizonyultak. A legtöbb adat a kanakinumabra vonatkozik, de az anakinra és a rilonacept is hatékonyak bizonyult. A kanakinumabot hazánkban is törzskönyvezték az akut roham oldására az esetekben, amelyekben a hagyományos gyógyszerek nem adhatók, vagy nem eléggé hatékonyak. Szisztémás JIA-ban az

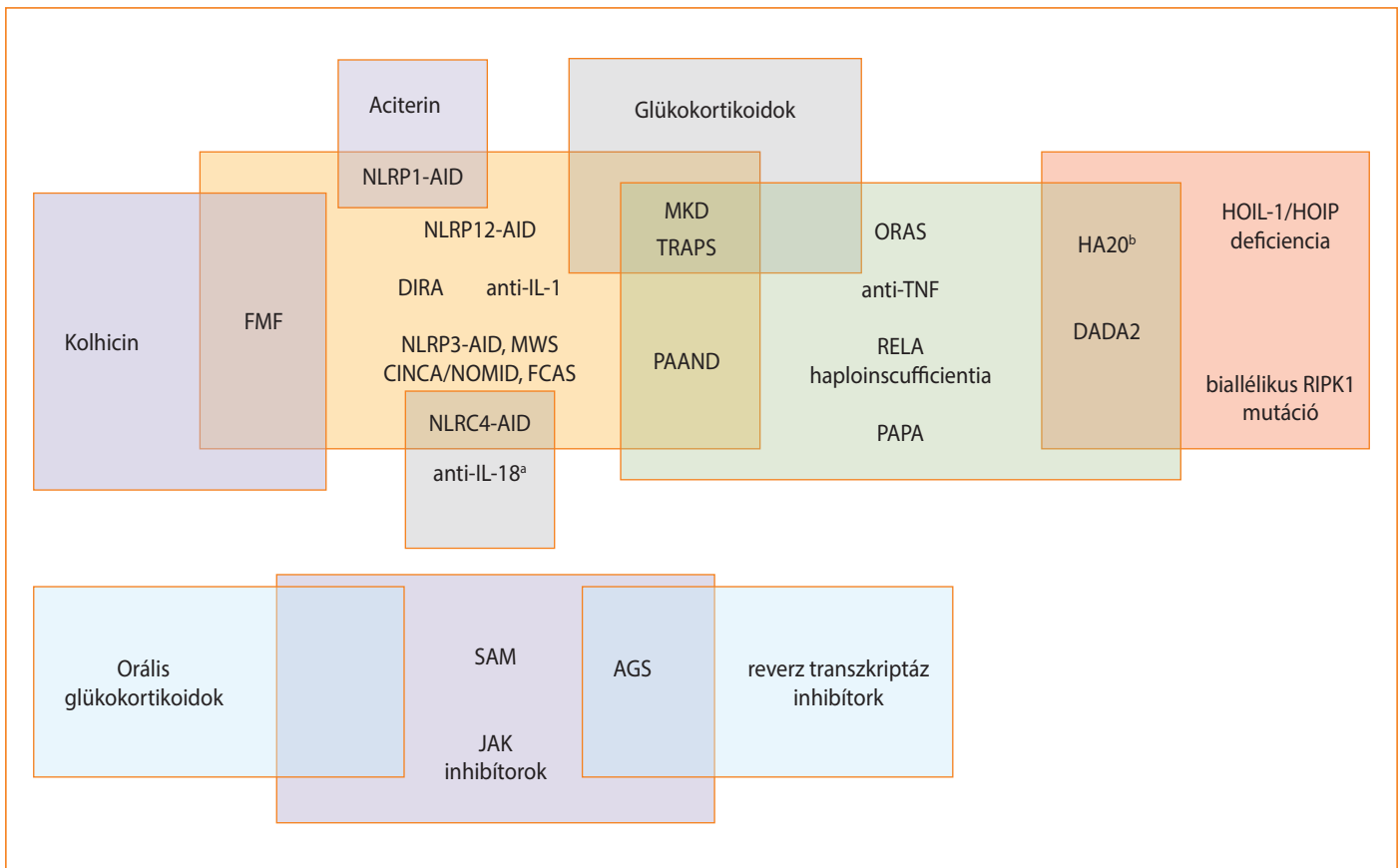
IL-6R-gátló tocilizumab és az IL-1-gátló kanakinumab törzskönyvezték. AOSD-ben is jó hatékonyságot mutat a törzskönyvezték kanakinumab, valamint off-label alkalmazva az anakinra és rilonacept. Ebben a kórképben a TNF- α - és az IL-6R-gátlók is hatékonyak lehetnek. Az IL-1-gátlók, mint láttuk, a további szerzett autoinflammatorikus kórképekben is hatékonyak (1. táblázat, 4. ábra) (2, 3, 6, 13, 14, 28).

Ami a (közelebbi) jövő lehetőségeit illeti, számos molekulát fejlesztenek még az autoinflammatorikus kórképek kezelésére (6, 11, 14). Az IL-18-gátlás a fentiek alapján logikus. Előrehaladottabb az IL-18bp (tadekinig alfa) fejlesztése. Az IL-18bp-t az autoinflammáció biomarkerként azonosították sJIA-ban és AOSD-ben. Ez alapján az adott kórképekben, továbbá a súlyos NLR4-MAS-ban a szerzett II-III vizsgálatban van. Ugyancsak fejlesztik a GSK1070806 molekulát, amely anti-IL-18-antitest. Ezt a szerzett Crohn-betegekben vizsgálják (14). Az ugyancsak

az IL-1-csoportba tartozó IL-36 receptorának gátlására is lehetőség nyílik, elsősorban pustulózus psoriasisban (spesolimab, imsidolimab) (2, 14).

Ami az NLRP3 inflammaszóma potenciális modulátorait illeti, a sok próbálkozás ellenére a mai napig nem elérhető még törzskönyvezték inflammaszómagátló. Próbálkozások történnek a kaszpáz 1 (pl. VX-765, pralnascan, rebamipid), a ROS (pl. rebamipid), az ioncsatornák (pl. BAPTA-AM, BHB), a STING (C-176/178/170, BPK-21/25, palbociclib), a Src-kináz (Lyn, HCK) aktiváció (luxeptinib, DZD8586) vagy az NLRP3 öszszeszerelő (pl. BHB, CP-456,773/MCC950, tranilast, glyburide, OLT1177, IZD334, inzomelid, CY-09, MNS, Bay 11-7082, parthenolide) potenciális gátlására (6, 11, 14).

Természetesen a fentiekben bemutatott molekuláris mechanizmusok mindegyike lehet elvi terápiás lehetőség. Valószínűleg kismolekulájú gyógyszerek kifejlesztése várható, amely az egyes molekuláris mechanizmusokat befolyásolja. Láttuk, hogy több



4. ábra: Az autoinflammatorikus kórképek terápiájában használt gyógyszerek

kórképben, leginkább interferonopátiákban (pl. CANDLE, SAVI) hatékonyak lehetnek a JAK-gátlók és az IFN-I-gátló anifrolumab (1. táblázat) (6, 16). Ami az egyéb potenciális lehetőségeket illeti, a mitokondriális ROS-termelést máris megcélazzák pl. Parkinson-kórban, amely példa lehet az ilyen szerek

alkalmazására autoinflammáció esetében is. Vizsgálatok folynak itaconattal is, amely egy antiinflammatorikus metabolit, és az immunmetabolizmus kisiklásának helyreállítására alkalmas az immunsejtek szintjén. Végül ígéretes lehetőség a bélmikrobiom regenerálása is (6, 14).

Köszönetnyilvánítás

A munka az Európai Unió Szociális Alap TÁMOP-4.2.4.A/2- 11/1-2012-0001 „Nemzeti Kiválóság Program”, valamint az Európai Unió GINOP-2.3.2-15-2016-00015 és GINOP-2.3.2-15-2016-00050 támogatásával készült.

Irodalom

1. Abbas A, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology, 9th Edition. Elsevier; 2017.
2. Szekanecz Z, Szamosi Sz, Szűcs G. Autoimmun, autoinflama-torikus és immunmediált inflammatorikus betegségek: átfedések és különbségek. Immunol Szemle 2019; 11(4): 4–14.
3. Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, et al. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. Nat Rev Rheumatol. 2021; 17(10): 585–95.
4. Henderson C, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: new insights into clinical aspects and patho-genesis. Curr Opin Rheumatol. 2010; 22(5): 567–78.
5. Moghaddas F, Masters SL. The classification, genetic diagnosis and modelling of monogenic autoinflammatory disorders. Clin Sci (Lond). 2018; 132(17): 1901–24.
6. Savic S, Caseley EA, McDermott MF. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. Nat Rev Rheumatol. 2020; 16(4): 222–37.
7. Georgin-Lavialle S, Ducharme-Benard S, Sarrabay G, et al. Systemic autoinflammatory diseases: Clinical state of the art. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2020; 34(4): 101529.
8. Borges T, Barbosa A, Silva S. Adult-onset systemic autoinflammatory disorders: a clinical approach. Reumatismo. 2020; 71(4): 177–88.
9. Benkő S, Szamosi Sz, Szekanecz Z. Kalandozás az interleukin 1, inflammaszóma és az autoinflammatorikus betegségek körül. Immunol Szemle 2018; 10(1): 20–37.
10. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. Ann Rheum Dis. 2018; 77(11): 1558–65.
11. Szekanecz Z, Szamosi S, Kovacs GE, et al. The NLRP3 inflammasome – interleukin 1 pathway as a therapeutic target in gout. Arch Biochem Biophys. 2019.
12. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. Annu Rev Immunol. 2009; 27: 519–50.
13. Dinarello CA, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. Semin Immunol. 2013; 25(6): 469–84.

A teljes irodalomjegyzék megtalálható a mozgasszervtovabbkepzes.hu honlapon.