

Az OTKA által támogatott pályázat címe: Az immuntolerancia vizsgálata autoimmun kórképekben

Témavezető: Dr. Szegedi Gyula

Résztvevők: Dr. Sipka Sándor  
Dr. Bodolay Edit  
Dr. Zeher Margit  
Dr. Dankó Katalin  
Dr. Szekanecz Zoltán  
Dr. Kiss Emese  
Dr. Szegedi Andrea  
Dr. Gyimesi Edit

A vizsgált szisztémás autoimmun betegcsoportok a nem differenciált collagenosis (NDC), a kevert kötőszöveti betegség (MCTD), és a szisztémás lupus erythematosus (SLE) voltak. Az általunk gondozott betegek száma:

NDC	583
MCTD	283
SLE	350

A kutatás alapvetően arra irányult, hogy a korábbi diagnosztikát elősegítő immunológiai és klinikai markereket kerestünk. Az immunológiai marker vizsgálatok az immunregulációs diszfunkció kimutatására, a klinikai megfigyeléseink a korai szervi elváltozások így elsősorban az endothel sejtek károsodásnak detektálása irányultak. Az immunológiai vizsgálatok a humorális jellegű markerek mellett kiterjedtek a különböző T sejt populációkra így a regulatív T sejtekre is.

A szisztémás autoimmun betegségek korai diagnosztikáját elősegítő kutatásaink mellett az immunterápia hatásosságának monitorizálási lehetőségeire is vizsgálatokat végeztünk.

## Eredmények

Az NDC a poliszisztémás autoimmun betegségek előfázisát jelentheti. Az adataink szerint öt éven belül az NDC-ből 34,5 %-ban definitív autoimmun betegség alakul ki.

A vizsgálatainkkal kimutattuk, hogy az NDC fázisában

1. megfigyelhető a CD4+CD25+FoxP3+ sejtek számának a csökkenése (1),
2. 57,9 %-ban kimutatható a radiometriával izotóp technikával a nyelőcső funkcionális alteráltsága, (2),
3. és már ebben az előfázisban jelen vannak az endothel funkció károsodásának jelei, amit FMD módszerrel és a különböző stiffness paraméterek vizsgálatával bizonyítani lehetett. (3).

A négy éves periódus alatt 665 NDC-s beteg közül 208 számú beteg betegsége súlyosbodott differenciálódott az alábbi megoszlásban:

MCTD: 26 (14,3 %), SLE: 28 (13,1 %), Sjögren szindróma: 45 (19,5%), RA: 87 (37,8%), PSS: 19 (8,3%) PM/DM: 3 (2,1%)

A négy éves megfigyeléseink és kutatási adataink, bizonyos fenntartások mellett arra utalnak, hogy az NDC-s korai fázisában prediktálni lehet a szisztémás autoimmun betegség hamaros bekövetkezését. Ennek jelentőségét a profilaktikus életvitel a korai gondozás és kezelés szempontjait illetően nem kell kiemelni.

Az SLE-s betegek T sejt szubpopulációinak, a CD4+CD25+FoxP3+ természetes regulatív sejtjeinek vizsgálatából kiemelhető, hogy a regulatív T sejt diszfunkciót regisztrálhattunk (4) a definitív kórkép során is. Új megfigyelésnek számít, hogy az SLE-s betegek plazmaferetikus kezelése után az alterált helper sejtek és a regulatív T sejtek aránya kedvezően változik (5).

Az elmúlt négy évben fokozott figyelemmel vizsgáltuk az antifoszfolipid szindrómát (APS). A primér APS mellett, kiemelten kutattuk a szekunder APS-t, mindenekelőtt az SLE-vel társuló foszfolipoproteinek (lupus-antikoaguláns, anti-kardiolipin, anti-béta2-lipoprotein, stb.) elleni autoantitesteket és ezek klinikai következményeit (6).

Összesen 362 SLE-s beteg prospektív vizsgálatával nyert adatok alapján állást foglaltunk a profilaktikus terápia kérdésében (7). Jellemeztük az APS-el kezdődő SLE-s betegek fenotípus sajátosságait (6). A ritkábban előforduló anti-foszfolipidek patológiai szerepét tanulmányoztuk (8).

A szisztémás autoimmun betegségekben szenvedők életkilátásai a hatékonyabb terápia következtében sokat javultak, a túlélés esélye megnövekedett. Ezzel párhuzamosan előtérbe kerültek a kardiovaszkuláris problémák, amelyek gyökere jórészt az akcelerált ateroszklerózisra vezethető vissza.

Az elmúlt négy évben az OTKA támogatásban részesült csoport kitüntetett figyelemmel kutatta a poliszisztémás autoimmun betegek vaszkuláris státuszát az endotél funkciót. Új eredményeket tudunk közölni az NDC-vel (3), az MCTD-vel (9), kapcsolatban, és értékes megfigyeléseinkről számoltunk be az SLE-s (10) és a PSS-es, továbbá a RA-s betegek (11, 12) vizsgálatairól.

Az MCTD-s betegek vizsgálata során sikerült kimutatni, hogy a CD4+CD25+FoxP3+ reguláló természetes T sejtek számának csökkenése mellett az indukált, adaptív jellegű CD4+IL-10+Treg sejtek száma megemelkedik, amit kompenzációs jelenségnek tartunk (13). Az MCTD-s betegek szérumában IgG típusú anti-endotél sejt autoantitesteket sikerült kimutatnunk. Az autoantitest mennyisége szignifikáns összefüggést mutatott az MCTD klinikai aktivitásával és a pulmonális hipertóniával(14, 15).

#### Az immunmoduláló kezelésekkel kapcsolatos megfigyeléseink

A plazmaferézis kezelések SLE betegekben kiváltott immunmoduláló hatásával kapott új adatokat fentebb már érintettük (5).

A glucocorticoszteroid terápia jól ismert hatásai mellett kimutattuk, hogy a pulszteroid alkalmazása szignifikánsan gátolja a CD14 expressziót és a CD14 dependens LPS-kötést, és aktivációt (16).

Új megfigyelésként közöltük, hogy a corticoszteroid, az SLE-s betegek monocitáiban észlelt protein kinase C (PKC) csökkent képzését korigálja (17).

Adatokat szolgáltatunk, hogy az Ultraviola-A1 fototerápia bizonyos körülmények között jó hatású az SLE-ben, miután kedvezően befolyásolja a Th1/Th2 arányt (18).

Áttekintettük a D3 vitamin immunmoduláló hatását (19), és elkezdjük a terápiás alkalmazását psoriasis arthropatiában (20). A biológiai kezelések bevezetésében aktív szerepet vállaltunk (21), és bekapcsolódtunk a szisztémás autoimmun betegek autológ CD34 őssejt terápiájának hazai megindításába (22), továbbá adatokat szolgáltatunk az SLE-s betegek vakcinálásával kapcsolatban (23).

### A kutatási eredmények gyakorlati jelentősége

1. Az NDC fázisban tapasztalt prediktív szerológiai és klinikai differenciálódási markereket hordozó betegek gondozását és kezelését fokozott figyelemmel végezzük.
2. A szekunder APS-s, SLE-s betegek kezelésében ajánlott javaslatunk közvetlen gyakorlati jelentősége nyilvánvaló.
3. A szisztémás autoimmun betegségben szenvedők kardiovaszkuláris állapotára utaló vizsgálatok, és a különböző terápiás próbálkozásaink gyakorlati vonatkozásait megkérdőjelezni nem lehet.

## *Irodalomjegyzék*

1. Szodoray P, Nakken B, Baráth S, Gaal J, Aleksza M, Sipka S, Szilágyi A, Zöld É, Szegedi Gy, Bodolay E.: Distribution of peripheral blood mononuclear cells, regulatory T cells and cytokine producing CD4+ Thelper cells in patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). In Press
2. Gaál J, Varga J, Szabados L, Garay I, Galuska L, Surányi P, Szegedi A, Zeher M, Bodolay E.: Predictive value of esophageal involvement in patients with undifferentiated connective tissue disease using redionuclide esophageal transit scintigraphy. *Magy Reum* 2007. 48: 80-87
3. Kerekes Gy, Bodolay E, Sipka S, Szomják E, Veres K, Zeher M, Szegedi Gy, Soltész P.: Endotheldiszfunkció és korai atherosclerosis nem differenciált collagenosisban. *Orv Hetil.* 2005 146(17):791-95
4. Baráth S, Aleksza M, Tarr T, Sipka S, Szegedi Gy, Kiss E.: Measurement of natural (CD4+CD25<sup>high</sup>) and inducible (CD4+IL-10<sup>+</sup>) regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus [Lupus](#). 2007;16(7):489-96 If:2,366
5. Baráth S, Soltész P, Kiss E, Aleksza M, Zeher M, Szegedi G, Sipka S. The severity of systemic lupus erythematosus negatively correlates with the increasing number of CD4(+)CD25(high)FoxP3(+) regulatory T cells during repeated plasmapheresis treatments of patients. *Autoimmunity*. 2007 Nov;40(7):521-8.
6. Tarr T, Múzes G, Pitlik E, Lakos G, Csépany T, Soltész P, Zeher M, Szegedi Gy, Kiss E. : Primer antifoszfolid szindróma, az SLE előhírnöke? *Orv Hetil.* 2005 Jan 30; 146/5:203-7.
7. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus*. 2007;16(1):39-45.
8. Tarr T., Kiss E., Bótyik B., Tumpek J., Soltész P., Zeher M., Szegedi Gy., Lakos G.: Ritkább foszfolipid/protein kofaktor elleni autoantitestek kimutatása SLE-ben *Magy Immunol*, 5/3,16-24,2006
9. Pal Soltesz, <sup>2</sup>Daniel Bereczki, <sup>1</sup>Peter Szodoray, <sup>1</sup>Henrietta Der, <sup>1</sup>Istvan. Csipo, <sup>2</sup>Tunde Magyar, <sup>1</sup>Eva Zold, <sup>3</sup>Gyula Szegedi and <sup>1</sup>Edit Bodolay. Endothelial cell dysfunction and endothelial cell markers in patients with mixed connective tissue disease. *Circulation* közlésre elküldve.

10. [Kiss E, Soltesz P, Der H, Kocsis Z, Tarr T, Bhattoa H, Shoenfeld Y, Szegedi G.](#): Reduced flow-mediated vasodilation as a marker for cardiovascular complications in lupus patients. *J Autoimmun.* 2006. 27(4):211-7.
11. [Szűcs G, Timár O, Szekanecz Z, Dér H, Kerekes Gy, Szamosi S, Shoenfeld Y, Szegedi Gy, Soltész P.](#): Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis--relevance for prevention of vascular complications. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Feb 15
12. Szekanecz Z, Kerekes G, Dér H, Sándor Z, Szabó Z, Végvári A, Simkovics E, Soós L, Szentpétery A, Besenyei T, Szűcs G, Szántó S, Tamási L, Szegedi G, Shoenfeld Y, Soltész P. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Jun;1108:349-58.
13. Baráth S, Sipka S, Szodoray P, Szegedi A, Aleksza M, Végh J, Szegedi Gy, Bodolay E: Regulatory T cells in patients with mixed connective tissue disease (MCTD) *Scand J Rheumatol* 2006. 35:300-304
14. Bodolay E, Csipő I, Gál I, Sipka S, Gyimesi E, Szekanecz Z, Szegedi Gy. Anti-endothelial cell antibodies in mixed connective tissue disease: frequency and association with clinical symptoms. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2004. 22:388-396
15. Végh J, Szodoray P, Kappelmeyer J, Csipő I, Udvardy M, Lakos G, Aleksza M, Soltész P, Szilágyi A, Zeher M, Szegedi Gy, Bodolay E: Clinical and immunoserological characteristics of mixed connective tissue disease (MCTD) associated with pulmonary arterial hypertension (PAH). *Scand J Immunol* 2006.64:69-76
16. Sümegi A., Antal-Szalmás P., Aleksza M., Kovács I., Sipka S., Zeher M., Kiss E., Szegedi G.: Glucocorticosteroid therapy decreases CD14-expression and CD14-mediated LPS-binding and activation of monocytes in patients suffering from systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol* 2005. 117(3), 271-279,
17. Bíró T., Griger Z., Kiss E., Papp H., Aleksza M., Kovács I., Zeher M., Bodolay E., Csépany T., Szűcs K., Gergely P., Kovács L., Szegedi G., Sipka S.: Abnormal Cell-Specific Expressions of Certain Protein Kinase C Isoenzymes in Peripheral Mononuclear Cells of Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Effect of Corticosteroid Application, Blackwell Publishing Ltd. *Scandinavian Journal of Immunology* 60(4), 421-428, 2004.

18. Szegedi A, Simics E, Aleksza M, Horkay I, Gaal K, Sipka S, Hunyadi J, Kiss E: Ultraviolet-A1 phototherapy modulates TH1/Th2 and Tc1/Tc2 balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005, 44, 925-31.
19. Szegedi A, Nagy G, Baráth S, Gaál J.: A D3 vitamin immunmoduláló hatása. *Magyar Immunológia*. 2007: 6: 1-2. 4-10.
20. Gaál J, Lakos G, Szodoray P, Aleksza M, Kiss J, Horváth I, Horkay E, Nagy G, Szegedi A.: Az alphacalcidol klinikai és immunológiai hatásainak vizsgálata psoriasis arthropathiás betegekben. *Magyar Immunológia*. 2007. közlésre elfogadva
- 21.** Tamási L., Szekanecz Z.: A biológiai terápia lehetőségei az arthritisek és a szisztémás autoimmun betegségek kezelésében *Orv Hetil* 148/1 Suppl. 63-72, 2007.
22. Zeher M, Szegedi Gy: Autoimmun betegségek és az autológ haemopoetikus őssejt kezelés *LAM* 2007 közlésre elfogadva
23. Tarján P, Sipka S, Lakos G, Kiss E, Ujj G, Szegedi Gy. Influenza vaccination and the production of anti-phospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2006. May-Jun; 35(3):241