

Monogénesen öröklődő és szerzett autoinflammatoricus betegségek

Szekanecz Zoltán dr.¹ ■ Szamosi Szilvia dr.¹
Benkő Szilvia dr.² ■ Szűcs Gabriella dr.¹

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Élettani Intézet, Debrecen

Az *Orvosi Hetilap* Szerkesztősége felkérésére készült tanulmányukat a Szerzők dr. Szegedi Gyula akadémikus (1936–2013) emlékének ajánlják halálának 10. évfordulóján.

Az autoinflammatio a természetes (innate) immunitás zavara, mely veleszületett, monogénes vagy szerzett lehet. A monogénes autoinflammatoricus kórképek közé tartoznak az inflammasomopathiák, az actinopathiák, az endoplazmatikus reticulum stresszt okozó mutációk, az NFκB-hez társult betegségek, az interferonopathiák, az endogén antagonisták génjeinek mutációi és a DADA2. A szerzett autoinflammatoricus betegségek közé számos gyulladásos reumatológiai kórképet, bél-, bőr- és csontbetegséget, valamint egyéb kórképeket (például VEXAS, IgG4-gyel társult betegség, recurrens pericarditis, 2-es típusú diabetes, *interstitialis tüdőbetegség*) sorolhatunk. Ebben az összefoglalóban áttekintjük az autoinflammatio koncepcióját és főbb mechanizmusait, a legfontosabb monogénes és szerzett autoinflammatoricus kórképeket, az immundeficienciák autoinflammációban játszott szerepét, valamint a szóba jövő terápiás lehetőségeket.

Orv Hetil. 2024; 165(18): 683–697.

Kulcsszavak: természetes immunitás, autoinflammatio, autoinflammatoricus betegségek, inflammasomopathiák, interferonopathiák, NFκB, immundeficienciák

Monogenic and acquired autoinflammatory diseases

Autoinflammation is a disorder of natural (innate) immunity, which can be monogenic, or acquired. Monogenic autoinflammatory diseases include inflammasomopathies, actinopathies, endoplasmic reticulum stress mutations, NFκB-associated diseases, interferonopathies, mutations in endogenous antagonist genes, and DADA2. Acquired autoinflammatory diseases include numerous inflammatory rheumatological diseases, intestinal, skin and bone diseases, as well as other conditions (*e.g.*, VEXAS, IgG4-related disease, recurrent pericarditis, type 2 diabetes, interstitial lung disease). In this summary, we review the concept and main mechanisms of autoinflammation, the most important monogenic and acquired autoinflammatory conditions, the role of inborn errors of immunity in autoinflammation, as well as the possible therapeutic options.

Keywords: innate immunity, autoinflammation, autoinflammatory diseases, inflammasome, interferonopathy, NFκB, inborn errors of immunity

Szekanecz Z, Szamosi Sz, Benkő Sz, Szűcs G. [Monogenic and acquired autoinflammatory diseases]. Orv Hetil. 2024; 165(18): 683–697.

(Beérkezett: 2024. február 24.; elfogadva: 2024. március 13.)

Rövidítések

ACE = (angiotensin-converting enzyme) angiotenzinkonvertáló enzim; ACPA = (anti-citrullinated protein antibody) citrullinált fehérje elleni antitest; ADA = adenzin-deamináz; ARP = (actin-related protein) actinszerű protein; ASC = (apoptosis-associated speck-like protein with a CARD domain)

apoptosisal társuló CARD-domén-tartalmú foltyszerű protein; ASDAS = (ankylosing spondylitis disease activity score) spondylitis ankylopoetica betegségaktivitási pontszám; ATP = (adenosine triphosphate) adenzin-trifoszfát; CANDLE = (chronic atypical neutrophilic dermatitis with lipodystrophy and elevated temperature) krónikus atípusos neutrophil dermatosis lipo-

dystrophiával és emelkedett testhőmérséklettel; CAPS = (cryopyrin-associated periodic syndrome) cryopyrinhez kapcsolt periodikus szindróma; CARD = (caspase activation and recruitment domain) kaszpázaktiváló és -toborzó domén; CFTR = cystás fibrosis transzmembrán konduktancia regulátor; cGAS = cGMP-szintáz; cGMP = (cyclic guanosine monophosphate) ciklikus guanozin-monofoszfát; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CRP = C-reaktív protein; DADA2 = (deficiency of adenosine deaminase 2) adenosin-deamináz-2-deficiencia; DAMP = (damage-associated molecular pattern) károsodáshoz társuló molekuláris mintázat; DMARD = (disease-modifying antirheumatic drug) betegségfolyást módosító reumaellenes szer; Dnáz2 = dezoxiribonukleáz-2; DNS = dezoxiribonukleinsav; dsDNS = (double stranded) kettős szálú dezoxiribonukleinsav; GoF = (gain-of-function) funkciónyerés; GTP = (guanosine triphosphate) guanozin-trifoszfát; GWAS = (genome-wide association study) genomszintű társulási vizsgálat; HbA_{1c} = hemoglobin-A_{1c} (glikált hemoglobin); HIDS = hiper-IgD-szindróma; HOIL1 = (heme-oxidized iron-responsive element-binding protein 2 ubiquitin ligase 1); HOIP = HOIL1-interaktív protein; HSCT = (hematopoietic stem-cell transplantation) haemopoieticusősejt-transzplantáció; IEI = (inborn errors of immunity) az immunitás veleszületett hibái; IFN = interferon; Ig = immunglobulin; IgG4-RD = (IgG4-related disease) IgG4-gyel társult betegség; IKK = I-kappa-B-kináz; IL = interleukin; IL1Ra = IL1-receptor-antagonista; IL18bp = (IL18 binding protein) IL18-kötő fehérje; IRF = IFN-reguláló faktor; ISG = IFN-stimulált gén; JAK = Janus-kináz; JAKi = JAK-gátló; LoF = (loss-of-function) funkcióvesztés; LUBAC = (linear ubiquitin chain assembly complex) lineáris ubikvitinlánc-komplex; MAPK = (mitogen-activated protein kinase) mitogénaktivált fehérjekináz; MVK = mevalonát-kináz; NEMO = (NFκB essential modulator) NFκB esszenciális modulátor; NET = (neutrophil extracellular trap) neutrophil extracelluláris csapda; NFκB = nukleárisfaktor-kappa-B; NLR = (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor) nukleotidkötő oligomerizációs doménszerű receptor; NSAID = (non-steroid antiinflammatory drug) nemszteroid gyulladásgátló szer; ORAS = (OTULIN-related autoinflammatory syndrome) OTULIN-kapcsolt autoinflammatoricus szindróma; PAAND = (pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis) pyrinhez kapcsolt autoinflammatio neutrophil dermatosissal; PAMP = (pathogen-associated molecular pattern) patogénhez társuló molekuláris mintázat; PAPA = pyogen arthritis, pyoderma gangraenosum és acne; PASH = pyoderma gangraenosum, acne és hydradenitis suppurativa; PFAPA = (periodic fever, adenitis, pharyngitis and aphthosis stomatitis) periodikus láz aphthosis stomatitisszel, pharyngitisszel és adenitisszel; PFIT = (periodic fever, immunodeficiency, thrombocytopenia) periodikus láz, immundeficiencia és thrombocytopenia; POMP = (proteasome maturation protein) a proteasoma éréért felelős protein; PRAID = (POMP-related autoinflammation and immune dysregulation) POMP-hoz köthető autoinflammatoricus és immundiszregulációs betegség; PRR = (pattern recognition receptor) mintázatfelismerő receptor; PSTPIP = prolin szerin/treonin foszfatázzal kapcsolódó fehérje; RA = reumatoid arthritis; RANK = receptoraktivátor nukleáris faktor-κB; RANKL = RANK-ligand; RELA = (v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A); RF = reumatoid faktor; RhoA = (Ras homolog family member A) Ras-homológ család A tagja; RIPK1 = receptor interaktív protein-

kináz-1; RNS = ribonukleinsav; ROS = reaktívoxigén-speciesek; SAA = szérum-amyloid-A; SAPHO = synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légzőszervi tünetegyüttest okozó koronavírus-2; SAVI = (STING associated vasculopathy with onset in infancy) STING-hez társult csecsemőkori vasculopathia; SHARPIN = (SHANK-associated RH domain interactor) SHANK interaktív proteinszerű-1; SNP = (single-nucleotide polymorphism) egy nukleotidot érintő polimorfizmus; STIM1 = (stromal interaction molecule 1); STING = (stimulator of interferon genes) IFN-gén-stimulátor; TBK1 = (TANK-binding kinase 1) TANK-kötő kináz-1; T_H = (helper T) segítő T; TLR = (Toll-like receptor) Toll-szerű receptor; TNF = tumornekrózis-faktor; TNFAIP = TNFα-indukált protein; TRAPS = (TNF-receptor-associated periodic syndrome) TNF-receptorhoz társuló periodikus szindróma; tRNS = transzfer-RNS; UIP = (usual interstitial pneumonia) szokványos interstitialis pneumonia; UPR = (unfolded protein response) kibontott fehérjévalás; UV = ultrabolya; VEXAS = (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) vacuolák, E1 ubikvitinaktiváló enzim, X-hez kötött, autoinflammatoricus, szomatikus

Az immunrendszert/immunválaszt alapvetően két típusra szokás osztani: a fejlődéstani szempontból ősbib, természetes („innate”, veleszületett) és a fiatalabb, adaptív (szerzett) immunrendszerre [1–3]. A természetes immunrendszer, mely már ősbib 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 vírusokból származó patogénhez társuló molekuláris mintázatokat (PAMP), valamint az exogén környezeti tényezőkből (például szilika, azbeszt), illetve az endogén, celluláris stresszből vagy sejthalálból (például ATP, DNS, hűgysav, koleszterinkristály) származtatható károsodáshoz társuló molekuláris mintázatokat (DAMP) ismeri fel mintázatfelismerő receptorok (PRR) révén. Ezen receptorok/szenzorok közé tartoznak többek között a komplementrendszer fehérjéi, a membránban elhelyezkedő Toll-like receptorok (TLR) vagy az intracelluláris NOD (nukleotidkötő oligomerizációs domén)-szerű receptorok (NLR), melyek jelátviteli útvonalak szabályozásán keresztül vagy multiprotein-komplexek (például inflammasomák) formájában vesznek részt a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatok szabályozásában. A természetes immunitásra jellemző immunsejtek közül kiemelendők a makrofágok, a neutrophil granulocyták, a természetes ölüsejtek és a dendritikus sejtek. Ezek mellett az immunrendszer részét nem képező egyéb sejtek (például 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 autoinflammatoricus kórképek alakulnak ki [1, 2].

Az autoinflammatoricus kórképekben specifikus ágens azonosítása nélkül kialakuló szisztémás gyulladás jön létre, specifikus autoantitestek nélkül. Emellett külső (kör-

nyezeti) tényezők, fertőzések, hőmérséklet-változás is kiválthatják a gyulladás kialakulását, és fellángolást (flare) provokálhatnak. Ezáltal az autoinflammatio definíciója kibővült. Alapvetően veleszületett, monogén (germline), illetve szerzett, szomatikus mutáción alapuló autoinflammatoricus betegségeket különböztetnek meg [2, 4–9].

Ebben az összefoglalóban kimondottan a monogén és a szerzett autoinflammatoricus kórképekről lesz szó, és nem kívánunk foglalkozni a kifejezetten autoimmun betegségekkel (például szisztémás lupus erythematosus, myasthenia gravis stb.).

Az autoinflammatio definíciója és rövid története

Az autoinflammatoricus kórképek 2018. évi taxonómiai klasszifikációja során ezeket úgy definiálták, hogy „a veleszületett immunrendszer defektusa vagy kóros szabályozása által okozott betegségek, melyekre folyamatosan fennálló vagy visszatérő gyulladás (emelkedett akutfázis-reaktánsok) és az adaptív immunrendszer elsődleges kóros szerepének hiánya (autoreaktív T-sejtek vagy autoantitestek) jellemző” [10].

Először 1997-ben a familiáris mediterrán láz hátterében a *MEFV*, majd 1999-ben a tumornekrozisfaktor (TNF)-receptorhoz társuló periodikus szindróma (TRAPS) hátterében a *TNFRSF1A* génben és a hiper-IgD-szindróma (HIDS) hátterében az *MVK* génben kialakult mutációk felfedezése vezetett az autoinflammatio és az autoinflammatoricus betegségek koncepciójának létrejöttéhez (1. táblázat) [4, 5]. Ez rakta le a gyulladásos kórképek egy új csoportjának alapjait. Az idetartozó autoinflammatoricus betegségeket, 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 cryopyrinhez kapcsolódó 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. inflammasoma közvetíti az interleukin-1 (IL1) proinflammatoricus citokin aktivációját. Az *NLRP3* inflammasoma molekuláris kapcsolatot biztosít a veszély felismerése és az IL1 mint korai „alarmcitokin” aktiválása között. A humán genom-projekt előrehaladtával további intracelluláris szenzorokat azonosítottak, amelyeket veszélyszignálok aktiválnak. Az *NLRP3* inflammasomát messze a legszélesebb körben tanulmányozzák, és nem kívánt aktiválódása számos genetikailag komplex rendellenességhez vezet. Az IL1 reneszánszát is az autoinflammatio hozta, amikor kiderült, hogy ez a citokin központi szerepet játszik a folyamatban [2, 4, 11]. Az IL1 multipotens funkcióira és az IL1-gátlás hatásaira vonatkozóan *Dinarello és mtsai*

[12] végeztek kiemelkedő kutatásokat. Az IL1 vezető szerepe mellett áttörést jelentettek a monogén autoinflammatoricus betegségek vizsgálatában azok a felfedezések is, amelyek leírták, hogy az IL1-receptor-antagonista (IL1Ra) hiánya emberben súlyos újszülöttkori gyulladásos betegséghez vezet osteolyticus csontelváltozásokkal és pustulosus bőrelváltozásokkal, valamint hogy az IL10-receptor mutációi korai kezdetű enterocolitist eredményeznek. Ezek a felfedezések kiterjesztették az IL1-mediált kórképek klinikai spektrumát, valamint aláhúzták az IL10 kritikus szerepét a bélrendszeri autoinflammatio szabályozásában [4]. Az autoinflammatio molekuláris mechanizmusainak jobb megértéséhez vezettek azok az egérmodellek, amelyekben a TRAPS-t okozó mutált TNF-receptor-gén (*TNFRSF1A*), a CAPS-t kiváltó mutált cryopyringén (*NLRP3*), valamint a familiáris mediterrán lázat okozó mutált pyringén (*MEFV*) bevitelével (knockin) az autoinflammatióra jellemző szisztémás és szervspecifikus manifesztációkat sikerült kiváltani [4]. A molekuláris mechanizmusok, kiemelten az IL1 szerepének tisztázása racionális gyógyszertervezést tett lehetővé, és elsőként ismerték fel, hogy a CAPS-os betegek kitűnően reagálnak a rekombináns IL1Ra anakinrával történő kezelésre [4, 13]. Később más IL1-gátlók (kanakinumab, rilonacept), valamint egyéb molekuláris célpontok (például IL18, NLRP3) elleni terápiák fejlesztése is megtörtént vagy folyamatban van [11, 13, 14].

Veleszületett autoinflammatoricus kórképek

Klasszifikáció

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

- inflammasomopathiák (például familiáris mediterrán láz, CAPS, PAAND, HIDS, NLRP12-AD);
- actinopathiák (például CDC42-, WDR1-, ARPC1B-deficientia);
- endoplazmatikus reticulum stresszt (protein 'misfolding') kiváltó genetikai eltérések (például TRAPS);
- relopathiák vagy NF- κ B-hez társult betegségek (például HA20, ORAS, CRIA);
- I. típusú interferonopathiák (ezen belül oligonukleotidopathiák [például Aicardi-Goutières-szindróma], proteasomopathiák [például CANDLE], STINGopathiák [például SAVI]);
- az endogén antagonisták génjeinek mutációi (például DIRA, DITRA);
- adenzin-deamináz-2 (ADA2)-deficientia (DADA2).

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

1. táblázat | A veleszületett autoinflammatoricus betegségek főbb jellemzői

Kórkép	Gén	Fehérje	Öröklődés	Klinikai jellemzők	Terápia
<i>Inflammasomopathiák</i>					
Familiális mediterrán láz	<i>MEFV</i>	Pyrin	AR/AD	Peritonitis, ízületi fájdalom és gyulladás	Kolchicin, IL1i
PAAND	<i>MEFV</i>	Pyrin	AD	Neutrophil dermatosis (pyoderma gangraenosum), arthralgia, myalgia	IL1i, TNFi
Mevalonát-kináz-deficiencia	<i>MVK</i>	Mevalonát-kináz	AR	Lymphadenopathia, hasi fájdalom, arthralgia, bőrküütések, hasmenés, fejfájás	NSAID, KS, IL1i, TNFi
NLRP3-AID	<i>NLRP3</i>	NLRP3	AD	Conjunctivitis, rossz közérzet, fejfájás, bőrküütés, arthralgia	IL1i
NLRP12-AID	<i>NLRP12</i>	Monarch 1	AD	Bőrküütés, lymphadenopathia, aphthás fekélyek, hasi fájdalom	IL1i, KS
NLRC4-AID	<i>NLRC4</i>	NLRC4	AD	Gyermekkori enterocolitis, MAS	IL1i, IL18i
NLRP1-AID	<i>NLRP1</i>	NLRP1	AD	Arthritis, dyskeratosis	Acitretin, IL1i
<i>Actinopathiák</i>					
PAPA	<i>PSTPIP1</i>	CD2-kötő protein-1	AD	Juvenilis idiopathiás arthritis, fájdalmas fekélyek, acne	KS, IL1i, TNFi
PFIT	<i>WDR1</i>	WDR protein-1	AR	Periodikus láz, immundeficiencia, thrombocytopenia	N/A
ARPC1B-deficiencia	<i>ARPC1B</i>	Actinszerű protein 2/3 komplex	AR	CVID, vérzések, autoinflammatoricus és allergiás komplikációk	N/A
<i>ER stress és protein 'misfolding'</i>					
TRAPS	<i>TNFRSF1A</i>	TNF-receptor-1	AD	Bőrküütések, hasi fájdalom, myalgia	KS, IL1i, TNFi
CF	<i>CFTR</i>	CF transzmembrán konduktancia regulátor	AR	Visszatérő légúti fertőzések, növekedési retardáció, sós izzú bőr	Antibiotikumok, CFTR-chaperonok, CFTR-potenciátorok, mukolitikumok
CANDLE PRAID	<i>PSMB3, 4, 8, 9, POMP</i>	Proteasoma	AR	Bőrküütések, progresszív lipodystrophia, hepatosplenomegalia, myositis	KS, JAKi
Sideroblastos anaemia, B-sejtes immundeficiencia, periodikus láz és fejlődési retardáció	<i>TRNT1</i>	tRNS-nukleotidil-transzferáz-1	AR	Kóros pszichomotorikus fejlődés, neurodenegráció, recurrens láz	N/A
<i>Relopathiák (NF-κB-hoz társult állapotok)</i>					
HA20	<i>TNFAIP3</i>	A20	AD	Orális, gastrointestinalis és genitális fekélyek, arthralgia	Kolchicin, KS, IL1, IL6Ri, TNFi
Biallélikus <i>RIPK1</i> -mutációk	<i>RIPK1</i>	Receptor interaktív proteinkináz-1	N/A	Korai gyulladásos bélbetegség, progresszív polyarthritis	N/A (HSCT egy betegben)
HOIL1/HOIP deficiencia	<i>HOIL1, HOIP</i>	LUBAC-komponensek (HOIP, HOIL1, SHARPIN)	AR	Amylopectinosis, vírusos és bakteriális fertőzések	HSCT
ORAS	<i>OTULIN</i>	OTULIN (deubikvitináz)	AR	Panniculitis, hasmenés, arthritis	TNFi
RELA-haploinsufficiencia	<i>RELA</i>	REL-hez társult protein	AD	Hasi fájdalom, mucocutan fekélyek, hányás, leukocytosis	TNFi
<i>Interferonopathiák</i>					
Aicardi-Goutières-szindróma	<i>TREX1, RNASEH2A, 2B, 2C, SAMHD1</i>	Exonukleáz, Rnáz-H2-alegységek, SAM-domén, HD-domén-1	AD vagy AR	Encephalopathia, hepatosplenomegalia, bőrlaesiók	Tüneti kezelés, JAKi, reverztranszkriptáz-gátlók

1. táblázat folyt.

Kórkép	Gén	Fehérje	Öröklődés	Klinikai jellemzők	Terápia
DNáz2-deficientia	<i>DNASE2</i>	Dezoxiribonukleáz	AR	Újszülöttkori anaemia, deformáló arthropathia, glomerulonephritis, májfibrosis	N/A
PRAAS, CANDLE	<i>PSMB3, 4, 8, 9, POMP</i>	Proteasoma	AR	Bőrkiütések, progresszív lipodystrophia, hepatosplenomegalia, myositis	KS, JAKi, IFN-I-gátló
SAVI	<i>STING/TMEM173</i>	STING	AD	Vasculopathia, bőrfekélyek, bőrnekrózis, Raynaud-tünet	JAKi, IFN-I-gátló
Egyéb interferonopathiák	<i>POLAI, ADAR1, IFIH1, RIG1, SKIV2L, PNTPL, NGLY1, ATMLRE1C, ISG15, UPS18, ACP5, C1q</i>	RNS-szenzor, szerkesztő- és metabolizmusfehérjék, DNS-szintézis és 'repair' fehérjék, foszfatáz, C1q	XR, AR vagy AD	Változatos tünetek	JAKi (néhány betegben)
<i>Endogén antagonisták zavarai</i>					
DIRA	<i>IL1RN</i>	IL1Ra	AR	Fájdalmas ízületi duzzanat, pustulosus bőrkiütés, hepatosplenomegalia	IL1i
<i>IL1RN</i> variáció	<i>IL1RN</i>	IL1Ra	AR	Szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis variáció, nem reagál anakinra	IL6Ri, IL1i, KS
DITRA	<i>IL36RN</i>	IL36Ra	AR	Psoriasis pustulosa, asthenia	IL1i, TNFi
<i>Egyéb kórképek</i>					
DADA2	<i>ADA2/CECR1</i>	Adenozin-deamináz-2	AR	Livedo reticularis, anaemia, arthralgia, gyengeség	TNFi, HSCT
<i>LACCI</i> -mediált monogénis Still-kór	<i>LACCI</i>	LACCI	AR	Visszatérő láz, Still-kórra jellegzetes bőrkiütés	NSAID

AD = autoszomális domináns; AID = autoinflammatoricus betegség; AR = autoszomális recesszív; CANDLE = krónikus atípusos neutrophil dermatosis lipodystrophiával és emelkedett testhőmérséklettel; CF = cystás fibrosis; DADA2 = adenozin-deamináz-2-deficientia; DIRA = IL1Ra-deficientia; DITRA = IL36Ra-deficientia; ER = endoplazmatikus reticulum; HA20 = A20-haploinsufficiencia; HSCT = haematopoieticusőssejt-transzplantáció; IFN = interferon; IL = interleukin; IL1i = IL1-gátló; IL1Ra = IL1-receptor-antagonista; IL6Ri = IL6-receptor-gátló; IL18i = IL18-gátló; IL36Ra = IL36-receptor-antagonista; ISG = IFN-stimulált gén; JAK = Janus-kináz; JAKi = JAK-gátló; KS = kortikoszteroid; LUBAC = lineáris ubikvitinlánc-komplex; N/A = nem ismert; NSAID = nemszteroid gyulladásgátló; ORAS = OTULIN-kapcsolt autoinflammatoricus szindróma; PAAND = pyrinhez kapcsolt autoinflammatio neutrophil dermatosisal; PAPA = pyogen arthritis, pyoderma gangraenosum és acne; PFIT = periodikus láz, immundeficientia és thrombocytopenia; PRAAS = proteasomához társult autoinflammatoricus szindróma; Rnáz = ribonukleáz; SAVI = STING-hez társult vasculopathia csecsemőkori kezdettel; TNF = tumornekrózis-faktor; TNFi = TNF-gátló; TRAPS = TNF-receptorhoz társult periodikus láz szindróma; XR = X-hez kötött recesszív

A többi rövidítés magyarázatát lásd a szövegben

Inflammasomopathiák

Az inflammasomák központi szerepet játszanak az autoinflammatoricus fenotípus kialakításában. Az inflammasomák 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 az NLR-ek. A szenzori funkciót betöltő NLR-ek és PRR-ok más strukturális adaptor és enzimfehérjékkel kapcsolódva alkotják az inflammasomát. Az utóbbi elemek közé elsősorban a kaspázaktiváló CARD domént is tartalmazó, apoptosissal társuló fehérje (ASC), valamint a prokaspáz-1 cisztin-proteáz tartozik. Az inflammasomaaktiváció következtében az ASC nagy fehérjekomplexeket alkotva oligomerizálódik. Ezek a komplexek az inaktív prokaspáz-1-et autokatalitikus hasítás révén aktív kaspáz-1 enzimé alakítják. Az aktív kaspáz-1 p10 és p20 al-egységei ezután az inaktív pro-IL1 és pro-IL18 citokinprekursorokat érett IL1, illetve IL18 proinflammatoricus citokinekké hasítják. Az aktív inflammasoma egy speciális, az apoptosistól eltérő sejthalál, a pyroptosis folyamatában is részt vesz, amely jellemzően gyulladással jár együtt. A pyroptosis mechanizmusában fontos szerepet játszik a gaszdermin D kaspáz-1 általi hasítása. A gaszdermin D lehasított N-terminális-végei a plazmamembránban polimerizálódva membránpórusokat alakítanak ki, amelyek megváltoztatják a sejtmembrán integritását, így a sejtartalom kiürülését és végső soron pyroptosis idéznek elő. Az így létrejövő pórusokon keresztül exkretálódik az IL1 citokin is. Az NLR inflammasomák prototípusa az NLRP3. Az *NLRP3* génben bekövetkezett funkciónyerő (gain-of-function; GoF) mutáció

páz-1-et autokatalitikus hasítás révén aktív kaspáz-1 enzimé alakítják. Az aktív kaspáz-1 p10 és p20 al-egységei ezután az inaktív pro-IL1 és pro-IL18 citokinprekursorokat érett IL1, illetve IL18 proinflammatoricus citokinekké hasítják. Az aktív inflammasoma egy speciális, az apoptosistól eltérő sejthalál, a pyroptosis folyamatában is részt vesz, amely jellemzően gyulladással jár együtt. A pyroptosis mechanizmusában fontos szerepet játszik a gaszdermin D kaspáz-1 általi hasítása. A gaszdermin D lehasított N-terminális-végei a plazmamembránban polimerizálódva membránpórusokat alakítanak ki, amelyek megváltoztatják a sejtmembrán integritását, így a sejtartalom kiürülését és végső soron pyroptosis idéznek elő. Az így létrejövő pórusokon keresztül exkretálódik az IL1 citokin is. Az NLR inflammasomák prototípusa az NLRP3. Az *NLRP3* génben bekövetkezett funkciónyerő (gain-of-function; GoF) mutáció

miatt az NLRP3 autoinhibitorikus képessége zavart szenved, ami miatt NLRP3-mal társult autoinflammatio (CAPS) alakul ki. Az NLRP3 mellett más inflammasomagénekben (például *NLRC4*, pyrin [*MEFV*], *AIM2*, *NLRP6*) is bekövetkezhetnek mutációk, amelyek további autoinflammatorikus kórképekhez vezetnek (1. táblázat) [6, 9, 10, 15].

A krónikus infantilis neurológiai cutan és articularis, vagy más néven neonatalis kezdetű multisztémás inflammasomabetegséget lényegében a CAPS legsúlyosabb variánsának tartják. A betegségre klasszikusan a bőrkütiés, arthropathia és központi idegrendszeri manifesztációk triásha jellemző. Alapját a betegek 50–60%-ában kimutatható *NLRP3* gén domináns GoF-mutációi képezik. Az élet legelső napjaitól kezdve a betegekben urticariform kütiés jelentkezik, melyhez típusos arckarakter társul (frontalis protrusio és nyeregorr). Az idegrendszeri tünetek közé a krónikus asepticus meningitis tartozik, mely agyi atrophiahoz, mentális visszamaradottsághoz és sensorineuralis halláscsökkenéshez vezet. Polyarthrit is része lehet a klinikai képnek [6, 8, 15].

A pyrinopathiák prototípusa a már említett *familiáris mediterrán láz*, melynek hátterében a pyrin (*MEFV*) intracelluláris PRR génjében kialakuló GoF-mutáció áll. A pyrin inflammasomakomplex a patogén fertőzések elleni immunválaszban vesz részt. A familiáris mediterrán láz a leggyakoribb monogén autoinflammatorikus betegség. Egy másik kórkép, a PAAND (pyrinhez kapcsolt autoinflammatio neutrophil dermatosissal) a *MEFV* génben kialakuló p.S242R, p.S208T, p.S208C és E244K szubsztitúciók révén jön létre. Ezek a mutációk megakadályozzák a pyrin foszforilációját. PAAND-ban a pyrin-inflammasoma konstitutív aktivációja figyelhető meg, mely IL1 β - és IL18-termelésben és kaszpáz-1-függő pyroptosisban nyilvánul meg. Ezzel szemben a familiáris mediterrán lázra nem a konstitutív pyrininflammasoma-aktiváció jellemző, hanem az aktivációs küszöb szintjének csökkenése. Familiáris mediterrán lázban már kis dózisú *Clostridioides difficile* toxinra is jelentős inflammasomaaktiváció és nagyfokú gyulladásos reakció alakul ki [6, 10, 15].

Bár a familiáris mediterrán láz és a PAAND esetében ugyanannak a génnek a hibájáról van szó, a két betegség jelentősen különbözik a klinikai kép és a terápiás válasz vonatkozásában (1. táblázat). Míg a familiáris mediterrán lázban szenvedő betegek igen jól reagálnak kolchicinre és IL1-gátlókra, addig a PAAND jóval súlyosabb, ezekre a szerekre kevésbé reagál. Viszont a PAAND patogenezisében a fentiek mellett a TNF α is fontos szerepet játszik, és siker inkább TNF α -gátlóval érhető el (1. táblázat) [6, 10, 15, 16].

A mevalonát-kináz-deficientia oka az *MVK* génben bekövetkező funkcióvesztő (loss-of-function; LoF) mutáció. A mevalonát-kináz-deficientia patogenezisére is, többek között, a pyrin gátlásának elmaradása jellemző. Az *MVK* enzim fontos élettani funkciója, hogy részt vesz a kismolekulájú GTPázok prenilációjában, aminek révén

a RhoA GTPáz megfelelően lokalizálódik a sejtmembránban. A RhoA, több lépésen keresztül, részt vesz a pyrinfunkció gátlásában. A mevalonát-kináz-deficientiában a preniláció hibája következtében a RhoA inaktív lesz, és a pyrinaktiváció gátlása elmarad. A mevalonát-kináz-deficientiában szenvedő betegek IL1-gátlóra kevésbé reagálnak a familiáris mediterrán lázhoz képest, és néhány beteg jobb választ ad TNF α - vagy IL6-receptor-gátlókra (1. táblázat) [6, 10, 16].

Actinopathiák

Az actinopathiák összefüggenek a már tárgyalt inflammasomopathiákkal, mivel az inflammasomaaktiváció nagyban függ az actin-cytoskeletontól és a microtubularis hálózattól. Ennek révén kapcsolódik a pyrin az actinhoz és az ASC adapter fehérjéhez is. Ennek a pyrin-actin kapcsolatnak a zavara autoinflammatiohoz vezethet. Az is fontos, hogy például familiáris mediterrán lázban masszív neutrophil migrációt figyeltek meg, márpedig a sejtek adhéziójához és migrációjához is a cytoskeleton reorganizációja szükséges. Mindez magyarázza a kolchicin terápiás hatásait is familiáris mediterrán lázban és más autoinflammatorikus kórképekben is, ugyanis a kolchicin microtubulus-depolimerizációt okoz, valamint gátolja az inflammasoma összeszerelődését (1. táblázat) [6, 7, 10, 15].

A PAPA (pyogen arthritis, pyoderma gangraenosum és acne) szindrómát a *PSTPIP1* (prolin szerin/treonin foszfatázzal kapcsolódó fehérje-1) gén mutációja okozza. A PAPA volt az első kórkép, amelyben a pyrin-ASC kapcsolatot leírták. A *PSTPIP1* fehérje makrofágokban a cytoskeleton szerveződését és ezáltal a podosomák és filopodiumok arányát szabályozza. A gén mutációja több lépcsőn keresztül a pyrin inflammasoma konstitutív aktivációját és az IL1 β fokozott termelését idézi elő (1. táblázat) [6, 7, 10, 15].

Az actin-cytoskeleton diszregulációját más autoinflammatorikus betegségekben is leírták. Ilyen a PFIT (periodikus láz, immundeficientia és thrombocytopenia), amely a *WDR1* génben kialakuló mutációk következménye. A *WDR1* fehérje az F-actin negatív szabályozója, és a protein mutált formája az actinfilamentumok széteséséhez vezetnek. A PFIT állatmodelljében pyrindependens IL18-termelés indul be (1. táblázat) [6, 7, 10].

Néhány éve az *ARPC1B* biallélikus mutációját írták le, mely szintén az actinpolimerizáció defektusát okozza. Az így létrejövő kórképben vérzeshajlam, kombinált immundeficientia, valamint az autoinflammatorikus, autoimmun és allergiás komplikációk vegyes tárháza jelentkezik. Az *ARPC1B* protein az actinszerű protein-2 (ARP2)-ARP3 komplex részeleme. Ez a komplex elengedhetetlen az F-actin elágazódása szempontjából. Az *ARPC1B*-mutációk okozta kóros actinpolimerizáció gátolja a thrombocyták szétterjedését, valamint számos T-sejt-funkciót (immunszinapszis-képzés, T_{REG}-sejt-működés, kemotaxis). Emiatt alakulnak ki vérzések és színes

immunpatológiai jelenségek. Klinikailag, többek között, makrofág-aktivációs szindróma, gyulladásos bélbetegség, arthritis, leukocytoclastic vasculitis jelentkezik (1. táblázat) [6, 7, 10].

Endoplazmatikus reticulum stressz és protein 'misfolding'

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

A proteasomális zavarok közé tartozik a CANDLE (krónikus atípusos neutrophil dermatosis lipodystrophiával és emelkedett testhőmérséklettel), melyet a leginkább a *PSMB8* gén mutációi okoznak (1. táblázat) [6, 7, 10]. Hasonló proteasomopathia a PRAID (POMP-hoz köthető autoinflammatoricus és immundiszregulációs betegség). A *POMP* gén által kódolt proteasomaezési fehérje alapvető fontosságú a különböző proteasoma-algységek összeállása és összehajtogatása szempontjából. A PRAID fenotípusosan hasonlít a CANDLE-hez, de vannak olyan autoimmun és immundeficiens jelenségei is, amelyek CANDLE-ben nem figyelhetők meg [6, 7, 10, 15].

A proteinhomeosztázis fenntartásához szigorúan szabályozott fehérjetranszláció és autofágia szükséges. A *TRNT1* mitokondriális tRNS-nukleotidil-transzferázt kódoló gén hibája kóros tRNS-szintézisben nyilvánul meg. Ez klinikailag a sideroblastos anaemia, B-sejtes immundeficientia, periodikus láz és fejlődési retardáció kórképet okozza. A betegség molekuláris hátterében az áll, hogy a *TRNT1* gén mutációi egyes sejtekben kóros autofágiát, következményesen pedig a kóros szerkezetű fehérjék felhalmozódását okozzák az endoplazmatikus reticulumban. Mindez aktiválja az UPR-t, és ez elsősorban TNF α -termeléssel jár. Emiatt a betegség kezelésében elsősorban a TNF α -gátlók lehetnek hatékonyak (1. táblázat) [6, 7, 10].

Ez a mechanizmus a cystás fibrosis patogenezisében is szerepet játszhat. Cystás fibrosisban, csakúgy, mint TRAPS-ban, az UPR együtt jár TLR-szignalizációval és fokozott oxidatív stresszel, azaz mitokondriális reaktív-oxigén-speciesek (ROS) termelődésével. Cystás fibrosisban a *CFTR* (cystás fibrosis transzmembrán konduktancia regulátor) génben alakulnak ki mutációk (1. táblázat) [6].

Relopathiák: az NF κ B-aktiváció zavarai

Az NF κ B transzkripció faktort 1986-ban írták le mint B-sejtekben a κ -lánc fő szabályozóját. Később kiderült, hogy az NF κ B számos sejtípus különböző funkcióit és több százezer gén expresszióját szabályozza. Az egyik legfontosabb szerepe a gyulladásban van, melynek során számos proinflammatoricus citokin, patogének (PRP-ken keresztül), sejtízistermékek (például DAMP), oxidatív stressz és egyéb kiváltó tényezők (például UV fény, hideghatás) aktiválhatják. Az NF κ B aktivációja kanonikus (például TNFR, IL1R), nonkanonikus (például CD40) és atípusos mechanizmusok (például 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 immundeficientia, autoinflammatoricus jelenségekkel;
- elsődleges autoinflammatio; és
- kevert immundeficientia és autoinflammatio.

Az *elsődlegesen immundeficiens* állapotok kapcsán megemlítendő, hogy az egyik elsőként felfedezett ilyen kórkép a NEMO- (NF κ B esszenciális modulátor) deficientia volt. A NEMO, más néven 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 autofoszforilálódnak, 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 anhydroticus ectodermális dysplasia és a változó mértékű immundeficientia. Az eddigi legnagyobb kohorsz szerint az érintettek 23%-ában alakul ki valamilyen autoinflammatoricus komplikáció, a leggyakrabban nem infekciózus colitis. Hasonló képet ad az NF κ B-családba tartozó RelA és a c-Rel protoonkogén kombinált deficientiája, mely fokozott bélepitelsejtpusztulást idéz elő. A colon károsodását meg lehet előzni RIPK1- (receptor interaktív proteinkináz-1) gátlóval. Mindez arra utal, hogy a NEMO-nak az NF κ B-től független bélprotektív funkciója van, és a RIPK1 jó célpont lehet a gyulladásos bélbetegség kezelése során (1. táblázat) [6, 10, 18]. Újabban leírták a *RIPK1* gén önálló heterozigóta mutációit is, melyek lényegében immundeficienciára jellemző klinikum nélküli autoinflammatoricus betegséget okoznak. A gyerekkorban manifesztálódó betegség epizodikus magas lázzal, lymphadenopathiával, splenomegaliával, orális fekélyekkel jár, és a betegség jól reagál IL6R-gátlóra (1. táblázat) [6, 10, 18]. Autoinflammatio észlelhető a LUBAC- (lineáris ubikvitinlánc-komplex) deficientiákban is. A LUBAC a HOIP (HOIL1-interaktív) proteinből és két járulékos fehérjé-

ből, a HOIL1-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 célfehérjéhez kapcsolja. Az érintett célfehérjék a NEMO, RIPK1, IL1R-hez társult kinázok és a MyD88. Ezáltal a TNFR1-, TLR-, IL1R- és CD40-szignalizáció rendben működik. LUBAC-deficiencia esetén szabálytalan immunreguláció történik. A stimulált fibroblastok és B-sejtek az ilyen betegekben képtelenek aktiválni az NFκB-t. Ez fokozott IL1-stimulációval szembeni érzékenységet, valamint excesszív IL6- és chemokintermelést okoz (1. táblázat) [6, 10].

Az elsődlegesen *autoinflammatoricus* állapotokat illetően ki kell emelnünk az ORAS-t (OTULIN-kapcsolt *autoinflammatoricus* 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, multisztémás gyulladásos szindróma 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 IκBα-t, és foszforilálják az IKKα-t és az IKKβ-t. Ezzel tartós NFκB-aktivációt okoznak, amely tartós proinflammatoricus állapotot okoz. Ebben a kórképben mind az IL1-, mind a TNFα-gátlás eredményes lehet, míg súlyos esetekben haematopoieticus őssejt-transzplantáció (HSCT) végzendő. A heterozigóta *OTULIN*-mutációk tünetmentesek, ami arra utal, hogy az OTULIN fehérje kis mennyisége is elegendő a homeosztatikus funkció ellátásához (1. táblázat) [6, 10, 15].

Az A20, más néven TNFAIP3 (TNFα-indukált proteín-3) szintén deubikvitináló funkcióval rendelkező fehérje. Az A20 génje a *TNFAIP3*, amely jelentősen konzerált, és alacsony toleranciát mutat a LoF-mutációkkal szemben. Az A20 az NFκB 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 *autoinflammatio* létrejöttéhez. Kezdetben Behçet-kórhoz hasonló fenotípust írtak le, de a különböző kórformák *autoimmun lymphoproliferatív szindrómára*, *szisztémás lupus erythematosusra*, *rheumatoid arthritisre*, *juvenilis idiopathiás arthritisre*, felnőttkori Still-betegségre is emlékeztethetnek. A HA20 betegek vérsejtjeinek stimulációja nagy mennyiségű citokinfelszabadulást eredményez. A heterogén patológia és klinikum miatt nincs egységes terápiás lehetőség. A HA20 heterogenitása arra utal, hogy a monogén NFκB-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 *autoinflammatoricus* állapothoz vezetnek, mely sok tekintetben hasonlít a HA20-hoz. A kórkép klinikai fenotípusát *recurrens oralis fekélyek*, *láz*, *hányás*, *akut ileitis* jellemzi. A háttérben a TNFα-val szembeni kóros válasz állhat. A multisztémás *inflammatoricus szindróma* hátterében a helyi bélmikrobiom megváltozása áll, és a fekélyes nyálkahártya további TNFα-termelést generál. A HA20-hoz hasonlóan ALS jellegű klinikai kép is lehetséges (1. táblázat) [6, 15].

Ami a *kevert immundeficiens és autoinflammatoricus* kórképeket illeti, az *NFKB1* gén heterozigóta mutációi a mutációkra jellemző változatos klinikai fenotípusokban nyilvánulnak meg. Az *NFKB1* génről két NFκB-fehérjerész: a p50 és a p65 íródik át. A teljes hosszúságú p105 protein gátolja az NFκB-szignalizációt, miután megakadályozza a p65, a p50 és a c-Rel sejtmagba jutását. A rövid p50 protein a p105 proteasomális degradációja révén keletkezik, heterodimert tud képezni a c-Rel vagy RelA proteinnel, és ezáltal aktiválja a kanonikus NFκB-jelátvitelt. Néhány betegben, akikben heterozigóta *NFKB1* p.I553M variánst mutattak ki, Behçet-kórra hasonló 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 NFκB-től proximalisan (upstream) jelentkező defektusok. A RIPK1-deficienciában például sokkal súlyosabb és heterogénebb betegségecsoport lép fel, mint a distalisan (downstream) jelentkező szignálátviteli 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 okoznak, mint ugyanezen molekulák részleges hiánya (1. táblázat) [6, 15].

Interferonopathiák

Amikor az őssejtek plazmájában saját vagy idegen DNS jelenik meg, ez veszélyszignált (DAMP) közvetít az immunrendszer felé. Ennek következményeként erőteljes természetes (innate) immunválasz indul be, melynek egyik fontos eleme az I. típusú interferonok (IFN-I; IFNα/β) termelődése. Ennek a védekezőmechanizmusnak az elemeit a ritka interferonopathiák felfedezése és megismerése révén tárták fel. Ma mintegy 26 monogén 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 e kórképek patogenezise közti direkt összefüggés [6, 15, 19]. Ebben a közleményben nem tudjuk áttekinteni mind a 26 kórképet, csupán a fontosabokról lesz szó (1. táblázat).

Az említett betegségekből az IFN-I-termeléssel való összefüggés abban mutatkozik meg, hogy e kórképekben monogén defektusokat azonosítottak, melyek

megváltozott nukleinsav-felismeréshez és -metaboliz-mushoz, illetve az IFN-stimulált gének (ISG) expresszi-ójának elégtelen kontrolljához vezetnek. Az interferono-pathiákra sok tekintetben átfedő klinikai fenotípusok jellemzők. Közös bennük az is, hogy egyre több bizonyíték van arra, hogy az IFN-jelátvitelt befolyásoló gyógy-szerek, így a Janus-kináz-gátlók (JAKi) több betegben hatékonyak [6, 15, 19].

Fontos kiemelni, hogy az autoinflammatoricus fenotí-pusok mellett az IFN-I-szignatúra számos autoimmun kórképben, elsősorban szisztémás lupus erythematosus-ban, de rheumatoid arthritisben, szisztémás sclerosisban, idiopathiás inflammatoricus myopathiákban és Sjögren-szindrómában is fontos szerepet játszik. Az IFN-I-gátlók (például anifrolumab) hatékonyak a szisztémás lupus erythematosus kezelésében. Az autoimmun kórképek-ben az IFN-szignatúra szerepe kisebb az interferonopa-thiákhoz képest [3, 6, 15, 19].

Az IFN-I-szignalizáció zavara klasszikusan a SAVI-(STING-hez társult csecsemőkori vasculopathia) beteg-ségben demonstrálható. Ez az autoinflammatoricus kór-kép 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 endoplazmatikus reticulum membránjából a Golgi-testbe vándorol, ahol 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 *interstitialis tüdőbetegség*, perifériás vasculitis és súlyos bőrfekély és -nekrózis jellemző. Az *interstitialis tüdő-bebetegség* az IFN-I hatása mellett attól független, T-sejt-dependens útvonalon is kialakulhat, ami 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 feno-típust okozhat, immundeficiencia mellett (1. táblázat) [6, 15, 19].

Az Aicardi–Goutières-szindróma, korábbi nevén pseu-dotoxoplasmosis-szindróma, döntően a központi ideg-rendszert és a bőrt érintő interferonopathia. Az Aicardi–Goutières-szindrómát az 1980-as években írták le mint a központi idegrendszer betegségét, mely a liquorban lymphocytosis és bilaterális basalis ganglion kalcifikációt okoz. Számos genetikai eltéréssel jár, mindegyik a saját vagy idegen nukleinsav metabolizmusát érinti. LoF-mutációkat találtak a *TREX1*, *SAMHD1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C* és *ADAR1* génekben. Az Aicardi–Goutières-szindróma autoimmun jelenségeket is mutat, és több betegben jelentős átfedést tapasztaltak a szisztémás lupus erythematosussal (bőr, idegrendszeri érintettség, anti-dsDNS, antinukleáris antitest, antikardio-lipin-pozitivitás). Összességében azonban az Aicardi–Goutières-szindróma társulása klinikai szisztémás lupus erythematosussal nagyon ritka (1. táblázat) [5, 6].

A DNáz2-deficienciában a *DNASE2* génben írtak le mutációkat. A kórképre újszülöttkori anaemia, deformáló arthropathia, membranoproliferatív glomerulonephritis, májfibrosis és anti-DNS-pozitivitás jellemző. A betegekben elvész a DNase2 endonukleáz aktivitás. Ez a kórkép is hasonlít a szisztémás lupus erythematosusra (glomerulonephritis, arthropathia, anti-DNS), és az IFN-I-szint jelentősen emelkedett (1. táblázat) [6].

Adenozin-deamináz-2-deficientia (DADA2)

A DADA2 a klinikai manifesztációk széles skáláját mu-tatja, beleértve az immundeficienciát, a vasculopathiát (livedo reticularis), az anaemiát és az arthralgiát. A be-tegség alapja az *ADA2* (korábban *CECRI*) gén bialléli-kus mutációja. Emiatt csökken az ADA2-aktivitás, mely az adenozin csökkent deaminációját és az extracelluláris adenozin felszaporodását okozza. A citokinek közül el-sősorban a TNF α fokozott termelése jellemző, mely a terápiát is meghatározza. Emellett M2→M1 makrofág-tranzíció és neutrophil extracelluláris csapdák képződése (NETosis) kíséri a betegséget. Kimutatták mind az IFN-I (IFN α / β), mind az IFN-II (IFN γ) fokozott termelődé-sét. A kórképben tehát a természetes és az adaptív immu-nitás egyaránt szerepet játszik [5, 6].

Szerzett autoinflammatoricus kórképek

Bár a köztudatban az autoinflammatio említésekor a leg-többben a fent részletezett monogén kórképekre gon-dolnak, egyre több a bizonyíték, hogy számos krónikus gyulladáso-s kórképben, legalábbis részben, autoinflam-matio áll a háttérben (2. táblázat) [2, 3]. Az autoinflam-matióval való összefüggés a leginkább a genomszintű társulási (GWAS) és transzkriptomikai tanulmányokból származik [2, 3, 20]. Ezeket a kórképeket jól ismerjük, így az alapvető klinikai jellemzőket nem tárgyaljuk. Röviden az egyes kórképekben megfigyelhető autoinf-lammatoricus jellegzetességeket említjük (2. táblázat) [2, 8].

Reumatológiai kórképek

A mononátrium-urát kristályok által kiváltott *köszvény* egyértelműen a szerzett autoinflammatoricus kórképek prototípusa [8, 9, 11]. A húgysav a nukleotid-anyagcsere terméke, és a mononátrium-urát akkor keletkezik, ami-kor bármely eredetű (például DNS, RNS, ATP) purin-bázist a legtöbb sejtben megtalálható xantin-oxidáz oxidálja. Mint láttuk, a nukleinsavak a természetes im-munrendszer aktiválói. Köszvényben is alapvető az inf-lammasoma aktiválódása. A mononátrium-urát kristá-lyok is DAMP-szignált közvetítenek a TLR-ek (TLR2 és TLR4) számára, és aktiválják az antigénprezentáló sejteket. Végeredményben ez a folyamat vezet az NLRP3 inf-lammasoma fent már részletesen leírt aktiválódásához.

Ez két lépésben történik: először TLR-szignalizáció és NF κ B-n keresztül fokozódik az inflammasomakomponensek szintézise, majd a második lépésben a mononátrium-urát kristályok aktiválják az inflammasomát és a gyulladásos kaszkádot, s ennek része az IL1 β , IL18 és más proinflammatoricus citokinek termelődése is [9, 11]. A mononátrium-urát kristályok mellett a *kalcium-pirofoszfát-dihidrát* kristályok hasonlóképpen aktiválják az NLRP3 inflammasomát és az IL1 β -termelést. Ezért az állkősvény is szerzett autoinflammatoricus 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-sokkféherjék mellett az IL1-rendszernek is jelentősége van. Genetikailag kimutatták a *MEFV*, *NLRP3* és *TNFRSF1A* autoinflammatoricus gének mutációit. Az IL1-gátlók különösen a Behçet-kórhoz társuló uveitis kezelése során hatékonyak (2. táblázat) [2, 8, 20, 21].

A *rheumatoid arthritis (RA)* a közhiedelemmel ellentétben nem homogén betegség, hanem kevert patogenezisű immunmediált inflammatoricus betegség. Az is-

mert, citrullinált fehérje elleni antitest (ACPA) és a rheumatoidfaktor (RF)-pozitív autoimmun RA mellett számos fenotípust írtak le, melyek közül néhány, például az ún. myeloid típus autoinflammatoricus jellemzőket hordoz. Ennek alapján *McGonagle és mtsai* [22] egy rheumatoid arthritis kontinuumot is meghatároztak. Egyes szeronegatív rheumatoid arthritis fenotípusokban a *MEFV* és *NOD2* autoinflammatoricus gének mutációit vagy SNP-it írták le. Ez a csoport tartalmaz ún. „palindrom rheumatoid arthritis” eseteket is, de idesorolják a polymyalgia rheumaticaszerű rheumatoid arthritist és az RS3PE kórképet is. De az autoimmun szeropozitív rheumatoid arthritis egyes esetei is keverednek autoinflammatoricus jellegzetességekkel, mint az akut kezdet, a súlyos 'flare'-ek vagy éppen a spontán megszűnő 'flare'-ek. Ezek a betegek inkább kolchicinnre és IL1-gátlókra reagálnak. Ez a kevert innate és adaptív immunpatogenezis kulcsfontosságú lehet a váratlan, súlyos fel-lángolások vagy a nehezen kezelhető, rezisztens esetek megértése szempontjából (2. táblázat) [8, 22, 23].

A *spondylarthritis*-csoport heterogén betegségekből áll. Idetartozik az axialis spondylarthritis/spondylitis ankylopoetica, az arthritis psoriatica, a gyulladásos bélbetegséghez társuló (enteropathiás) arthritisek, a reaktív arthritis és a nem differenciált spondylarthritis [2, 21]. A genetika önmagában nem utal a spondylarthritis autoinflammatoricus jellegére, mert az IL1-géncsalád szerepe nem bizonyított. Ezzel szemben spondylitis ankylopoeticában leírták az endoplazmatikus reticulum funkciót meghatározó *ERAPI* gén szerepét, és a korábban tárgyalt protein 'misfolding' kiemelt szerepet játszik az axialis spondylarthritis/spondylitis ankylopoetica patogenezisében. Emellett fokozott NLRP3-aktivációt észleltek spondylarthritisben, amely a bélmikrobiom dysbiosiséval, az ASDAS-értékkel és az IL23-termeléssel is korrelációt mutatott [2, 8, 21, 24]. Összességében, ebben a heterogén betegségcsoportban is keverednek az autoimmun és az autoinflammatoricus jellegek (2. táblázat) [2, 21].

A *szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis (Still-kór)* a juvenilis idiopathiás arthritis csoport egyik tagja, mely lázzal, jellegzetes kiütésekkel jár. Számos adat utal az inflammasoma szerepére szisztémás juvenilis idiopathiás arthritisben. Az *NLRP3* és *CARD8* génpolimorfizmusokat összefüggésbe hozták a kórképpel. A már említett makrofág-aktivációs szindróma gyakran lép fel a szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis súlyos komplikációjaként. Az inflammasomaaktiváció és az IL1 szerepét az is alátámasztja, hogy az IL1-et célzó terápiák szisztémás juvenilis idiopathiás arthritisben és makrofág-aktivációs szindrómában is többnyire hatékonyak (2. táblázat) [2, 8, 13, 21]. A *felőttkori Still-kór* lényegében a szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis felőttkori formája, mely jól meghatározott klinikai (intermittáló láz, típusos bőrkiütések, arthritis) és laboratóriumi (hyperferritinaemia, leukocytosis neutrophiliával, kóros transzaminázszintek) triásszal jellemezhető. Tekintve, hogy a betegség tünetei

2. táblázat | Néhány, szerzett autoinflammatóiál járó kórkép

Gyulladásos reumatológiai kórképek
• Kősvény
• Kalcium-pirofoszfát-dihidrát-arthritis
• Behçet-kór
• Rheumatoid arthritis (egyes formái)
• Spondylarthritis
• Szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis (Still-kór)
• Felőttkori Still-betegség
• Osteoarthritis
Gyulladásos bélbetegség
• Crohn-betegség
Gyulladásos bőrbetegségek
• Psoriasis pustulosa
• Pyoderma gangraenosum és szindrómái (PASH, PAPA, SAPHO)
• Sweet-szindróma
• Schnitzler-szindróma
Szerzett autoinflammatoricus csontbetegségek
• Krónikus visszatérő multifokális osteomyelitis
• SAPHO
• Gyulladásos osteoporosis
Egyéb kórképek
• VEXAS-szindróma
• IgG4-gyel társult betegség
• PFAPA
• Idiopathiás recurrens pericarditis
• 2-es típusú diabetes mellitus
• Interstitialis tüdőbetegség
• Atherosclerosis
• COVID-19

COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; IgG4 = immunglobulin-G4; PAPA = pyogen arthritis, pyoderma gangraenosum és acné; PASH = pyoderma gangraenosum, acné és hydradenitis suppurativa; PFAPA = periodikus láz aphthosus stomatitisszel, pharyngitisszel és adenitisszel; SAPHO = synovitis, acné, pustulosis, hyperostosis, osteitis; VEXAS = vacuolák, E1 ubikvitinaktiváló enzim, X-hez kötött, autoinflammatoricus, szomatikus

nagyon hasonlóak az egyéb gyulladásos reumatológiai és szisztémás autoimmun kórképekhez, a diagnózis elsősorban azok kizárásán alapszik. A felnőttkori Still-betegség patogenezisében szerepe van a fokozott citokintermelésnek: elsősorban az IL1 és IL6, de az IL18, TNF α és IFN γ termelődése is fokozott. Genetikailag a *MEFV*, *TNFRSF1A* és *NLRP3* génekben írtak le mutációkat. Az *NLRP3* inflammasoma szerepét és kóros IL1-szignalizációt is leírtak ebben a kórképben. A kórokozók közül a parvovírus B19 aktiválja az inflammasomát felnőttkori Still-betegségben (2. táblázat) [2, 8]. Mint az 1. táblázatban látható, a Still-kórnak leírták ritka, monogénis formáját is. Ebben a *LACC1* génben jelentkeznek mutációk. A betegség fenotípusa, azaz a láz, a kiütések, az arthritis hasonlít a Still-kórra [6].

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

Gyulladásos bélbetegségek

Crohn-betegségben ismeretes az inflammasomák és a *NOD2*-mutáció szerepe. Számos adat van az *NLRP3*, *NLRC4* és *NLRP6*, valamint a bélgyulladás kapcsolatára. Ezek az inflammasomák fontos szerepet játszanak a bél bakteriális fertőzések elleni védelmében. Emellett a *NOD2* és *ATG16L* gének mutációinak szerepét is igazolták gyulladásos bélbetegségben. Ugyancsak több adat utal a *CARD8*, valamint a *NALP3* inflammasomagénekben kialakuló SNP-k kölcsönhatásaira. A *CARD8* a gyulladásos bélbetegség lokuszon belül helyezkedik el, és egyrészt a *NALP3* inflammasomagénnel áll kapcsolatban, és ezáltal az NF κ B gátlója. A *CARD8* génben leírt több SNP megakadályozza a *NALP3* inflammasoma excesszív IL1-termelődését és így a bélgyulladást is [6, 8].

A bőr legfontosabb autoinflammatoricus kórképei

A *psoriasis pustulosus* formája, ellentétben a plakkos pikkelysömörrel, a természetes (innate) immunsejtek (neutrophilek, makrofágok, hízósejtek) infiltrációjával jár együtt. Ekkor még kevés a T-sejt az infiltrátumban. A sejtek által termelt citokinekre az IL1, IL36 dominanciája jellemző, és csak emellett termelődik TNF α és

IFN-I. Ugyancsak a korai autoinflammatio szerepét támasztja alá a *CARD14* központi szerepe. A *CARD14* gén GoF-mutációja ritka familiáris psoriasisozhoz vezet. A *CARD14* fehérjét keratinocytyák is expresszálnak, és distalis az NF κ B aktivációjához vezet. Később az autoinflammatio átfordul az adaptív gyulladásos folyamattá ('helper' T-sejtek: T_H1 és T_H17), miközben az IFN α lecsengeti az IL1-választ [6, 8].

A *pyoderma gangraenosum* a neutrophil dermatosisok klasszikus példája. Jellemző rá az aszeptikus neutrophil infiltrátum az epidermisben és/vagy dermisben és/vagy subcutisban. Multiszisztémás, más szerveket is érintő formái is vannak. A *pyoderma gangraenosum* lehet önálló, más betegségekkel szindrómát képező (például acne, hydradenitis suppurativa, SAPHO-szindróma, PAPA) vagy más szisztémás betegségekhez társuló (például gyulladásos bélbetegség, hematológiai, reumatológiai kórképek). A *pyoderma gangraenosum*, acne és hydradenitis suppurativa együttesét PASH-nak hívják. *Pyoderma gangraenosum*ban az IL1, IL17, TNF α és számos chemokin fokozott termelődését találták. Mind *pyoderma gangraenosum*ban, mind PASH-ban mutációkat találtak az autoinflammatoricus *MEFV*, *NLRP3*, *NLRP12*, *NOD2*, *LPIN2* és *PSTPIP1* génekben. A monogénis PAPA és a *PSTPIP1*-mutáció összefüggését korábban már tárgyaltuk. A PASH mellett egy másik, *pyoderma gangraenosum*mal járó szindróma a SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis), melyet később, a csontbetegségek kapcsán tárgyalunk. Mindenestre genetikai és fenotípusos kutatások alapján a *pyoderma gangraenosum* és szindrómaképző formái (PASH, SAPHO, PAPA) valószínűleg az autoinflammatio közös klinikopatológiai spektrumát képezik [8, 25].

A *Sweet-szindróma* szintén a neutrophil dermatosisok közé tartozik, mely önállóan vagy más kórképekkel (gyulladásos bélbetegség, hematológiai és szolid daganatok, gyulladásos betegségek) társulva jelentkezhet. Láz, neutrophilia, érzékeny vörös bőrkiütések és diffúz dermalis neutrophil infiltrátumok kialakulása jellemzi. Számos molekuláris hasonlóságot írtak le a *Sweet-szindróma* és a familiáris mediterrán láz között. Így például az előbbi kórképben is kimutatták a *MEFV* gén mutációját, és olyan betegekről is beszámoltak, akikben mindkét kórkép egyszerre jelentkezett. Emellett a neutrophil dermatosisokra jellemző *PTPN6* génben is leírtak patogén mutációkat. Összességében a *Sweet-szindróma* poligénis betegség, melynek fontos eleme az inflammasomaaktiváció és az IL1 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 monogénis, rekuráló lázzal járó betegségekre hasonlító szerzett autoinflammatoricus kórkép. A tünetek középkorúakban kezdődnek, és periodikus láz, krónikus urticaria, csont- és ízületi fájdalom, esetleg arthritis, valamint fogyás, gyengeség, lymphadenopathia és hepatosplenomegalia jellemzi. Fontos a monoklonális gammopathia megléte.

Patogenezisében az örökletes tényezőknek kevésbé lehet szerepük a kórkép késői megjelenése miatt, de az *NLRP3* gén szerzett mutációját több esetben kimutatták. Ez kontrollálatlan IL1-termelést, B-sejt-proliferációt okoz [8, 15].

Az említett, neutrophil túlsúlyú bőrbetegségek kialakulásában kiemelt szerepet játszik a *NETosis*. A NET-ek hálózatos struktúrák, melyek dekondenzált kromatinból, hisztonfehérjékből és antimikrobiális peptidekből állnak. Elsődleges szerepük a patogének elleni védekezés, de miután a neutrophileket egy helyre vonzzák és ott tartják, kiemelt szerepük van a neutrophilekkel kapcsolatos gyulladásos kórképekben is. Kiemelt szerepet játszanak neutrophil dermatosisokban és Schnitzler-szindrómában. Proinflammatoricus hatásai mellett antiinflammatoricus hatásukat is kimutatták, ugyanis a neutrophilek lokalizálása és a citokinek inaktiválása révén részt vesznek a gyulladás lecsengetésében [15, 25].

Autoinflammatoricus csontbetegségek

Az autoinflammatoricus csontbetegségek monogénis formáiról (PAPA, DIRA) már szoltunk. Itt a szerzett kórképeket ismertetjük röviden.

A *sporadikus krónikus recurrens multifokális osteomyelitis (CRMO)* kapcsán felmerült a rokonság a SAPHO-val (lásd később). Széles klinikai spektrumot reprezentál, melyben mono- vagy oligofokális gyulladásos laesiók alakulnak ki szinte bármelyik csontban, kivéve a koponyát. Következmenyesen vertebalis törések, gibbus alakulhat ki. Emellett más szervek, így a bőr (palmoplantaris pustulosis, psoriasis, pyoderma gangraenosum), a szemek, a gyomor-bél rendszer és a tüdők is érintettek lehetnek. Serdülőkben és felnőttekben mintegy 60%-ban spondylarthritishoz hasonló kórkép vagy valódi spondylarthritis alakulhat ki. A citokinek közül a TNF α és az IL6 áll előtérben, miközben az IL10-termelés defektív. Ismeretes, hogy a TNF α és az IL6 részt vesz a RANK (receptoraktivátor nukleáris faktor- κ B)-RANK-ligand (RANKL) mediálta gyulladásos csontátépülésben. A családi halmozódás és a más kórképekkel való társulás nem ritka. A CRMO más gyulladásos kórképekkel, így gyulladásos bélbetegséggel is társulhat. Az elsőfokú rokonokban való halmozódás megerősíti a genetikai hátteret, bár mindedig nem sikerült egyetlen gént sem azonosítani a fogékonyság kapcsán, mint ahogy az a krónikus visszatérő multifokális osteomyelitis monogénis formájában, a Majeed-szindrómában megfigyelhető (*LPIN2*-mutáció) [5, 8, 15].

A SAPHO-szindróma a csontok, a bőr és az ízületek autoinflammatoricusnak tartott betegsége. Az utóbbit húzza alá, hogy családvizsgálatokban mutációkat írtak le a *PSTPIP1*, *PSTPIP2*, *LPIN2* és *NCF4* génekben. SAPHO-szindrómában a *PSTPIP2* inflammasomának tulajdonítanak kiemelt szerepet a természetes immunrendszer kóros funkciójában [8, 15, 25].

Gyulladásos kórképekben felfokozott csontvesztés és *osteoporosis* alakul ki, mely emelkedett törési rizikóban nyilvánul meg. Többek között DAMP-ok és az IL1 β szerepére is rámutattak a gyulladásos csontvesztésben, ezek stimulálják az *NLRP3* és *NLR4* inflammasomákat. *NLRP3*-deficiens egerekben mérsékelt csontvesztés figyelhető meg [2, 3].

Egyéb szerzett autoinflammatoricus kórképek

Ebben a fejezetben még néhány példát mutatunk be az autoinflammatio sokszerűségére. Rendszerezés nélkül ismertetünk néhány további kórképet, melyekben a szerzett autoinflammatio szerepet játszik.

A PFAPA (periodikus láz aphthosus stomatitisszel, pharyngitisszel és adenitisszel) 4–6 hetente jelentkező lázzsindrómaként került leírásra. A gyermekkori kórkép általában 5 éves kor előtt jelentkezik, de vannak felnőttkori esetek is. Évente átlagosan 11–12 'flare' jelentkezik, amelyek átlagosan 6–7 napig tartanak. Az exsudatív pharyngitis és a nyaki lymphadenopathia a betegek háromnegyedében, az aphthás stomatitis azok felében észlelhető. Felnőttekben arthralgia, myalgia, fáradtság, fejfájás, szemészeti és bőrtünetek is jelentkezhetnek. Monogénis háttér nem igazolható, de az autoinflammatoricus jelleg egyértelmű, és a betegek kolchicinre és – gyakori fellángolások esetén – IL1-gátlóra is reagálnak [8, 15].

Külön kell szólnunk az *UBA1* ubikvitint kódoló gén zavarain alapuló ubiquitinopathiákról, melyek legismertebb képviselője a VEXAS- (vacuolák, E1 ubikvitinaktiváló enzim, X-hez kötött, autoinflammatoricus, szomatikus) szindróma. A leggyakoribb mutáció az *UBA1* p.Met41Thr. A betegség a leggyakrabban 65–70 éves korban lép fel. A VEXAS-betegekben a csontvelő promyelocytaiban, myelocytaiban és erythroid prekurzorokban citoplazmatikus vacuolák alakulnak ki. Klinikailag macrocytaer anaemia, thrombocytopenia és autoinflammatoricus manifesztációk jellemzik. Az utóbbiak között a láz, a gyengeség, a fogyás, a fülkagyló és az orrporc chondritise, arthritis, vasculitis jellemző [26]. Fontos még, hogy az *UBA1*-mutációkat nemcsak VEXAS-ban írták le, hanem polychondritisben, polymyalgia rheumaticában, óriássejtes arteritisben és Sweet-szindrómában is [6].

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

Az *idiopathiás recurrens akut pericarditis* ismeretlen eredetű betegség, általában enyhe, de gyakran rekurál. Autoinflammatoricus jellegére utal, hogy fokozott IL1-

termeléssel jár, és hátterében valamilyen cardiotrop vírus vagy más, nem specifikus ágens áll, amely aktiválja a természetes immunrendszert. Az idiopathiás visszatérő akut pericarditis a familiáris mediterrán láz vagy a TRAPS részjelensége is lehet. A betegek jól reagálnak kolchicinnre vagy IL1-gátlásra. Egy 15, idiopathiás visszatérő akut pericarditis betegen végzett vizsgálatban az anakinra 95%-kal csökkentette a relapsusok számát [2, 3, 27].

Számos adat utal arra, hogy az inflammasomaaktiváció és az IL1-termelés szerepet játszik a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásában. A magas vércukorszint emberi β -sejtekben IL1-termelést indukált. A pancreas- β -sejtek amyloid oligomerjei szintén stimulálhatják az NLRP3 inflammasomát. Ezen alapulva megpróbálták az IL1-gátlást ebben a kórképben is, és ezzel a terápiával sikerült csökkenteni a HbA_{1c}-szintet és az inzulinigényt [2, 3].

Az *interstitialis tüdőbetegség* a leggyakrabban autoimmun-reumatológiai kórképekhez (például szisztémás sclerosis, rheumatoid arthritis, idiopathiás inflammatoricus myopathiák) társul. Emellett azonban vannak adatok az autoinflammatio szerepére is *interstitialis tüdőbetegségben*. Rheumatoid arthritis – 'usual' interstitialis pneumoniában (RA-UIP) NLRP3-aktivációt mutattak ki. Emellett a bronchoalveolaris lavage folyadékában emelkedett volt az IL1 β és az IL18 szintje. A mosófolyadékból izolált makrofágok is fokozott mértékben termelték ezeket a citokineket [2, 3].

A gyulladásos kórképekhez társuló másodlagos, akcelerált *atherosclerosis* is hordoz autoinflammatoricus jegeket. Az NLRP3 gén Q705K minor allélja rheumatoid arthritisben a stroke kétszeres rizikóját idézte elő. Nem reumatológiai betegekben az NLRP3, a kaszpáz-1, az IL1 β és az IL18 fokozott mennyiségét mutatták ki az atheroscleroticus plakkokban. Az IL18 szívbetegben a mortalitás előrejelzőjének bizonyult [2, 3].

Végül, napjaink betegségében, a COVID-19-ben is fontos szerepet játszik az autoinflammatio. A fertőzést követően a SARS-CoV-2 a PAMP és a DAMP mintázatai révén a PRR-okhoz kötődve aktiválja a természetes immunrendszert. A vírus a különböző epithelsejteket (például légúti, bélhali) megfertőzve részben ROS-okon keresztül aktiválja az NLRP3 inflammasomát. Az NLRP3 aktivációja az IL1 β - és IL18-termelés fokozódása révén lázhoz és egyéb autoinflammatoricus jelenségekhez vezet. Kimutatták, hogy az intenzív ellátást igénylő esetekben az IL1 β és az IL18 szintje magasabb az enyhébb esetekhez képest. Sikeres próbálkozások történtek a COVID-19-hez társuló citokinvihar esetében IL1-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, autoinflammatio, lymphoproliferatio, malignus és atopiás be-

tegségek. IEI-ben az immunrendszer számos zavara (például csökkent immunvédekezés, károsodott immunsurveillance, kóros DNS 'repair', a leukocyták érési és funkcionális zavarai, az immuntolerancia sérülése, a citokinhálózat zavarai, granulomaképződés) alakul ki, ami kedvez az autoinflammatio (és autoimmunitás) kialakulásának [5, 29, 30]. Lényegében a fenti csoportosítás szerinti monogén autoinflammatoricus betegségek mindegyik kategóriájában kimutatható a háttérben valamilyen IEI [30]. A szerzett autoinflammatoricus kórképek közül pedig utalunk az UBA1 gén mutációival összefüggő ubiquitinopathiákra, melyek közül a legismertebb a VEXAS-szindróma [5, 29].

Az autoinflammatoricus kórképek komplex kontinuum: gyakorlati vonatkozások

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

A közlemény elején bemutattuk az autoinflammatoricus betegségek 2018. évi definícióját [10]. Ha azonban figyelembe vesszük, hogy még a leginkább klasszikus monogén kórképeknél is megfigyelhető a veleszületett és adaptív immunrendszer komplex együttműködése, számos, egyébként autoinflammatoricusnak tartott állapot nehezen illeszthető bele ebbe a merev struktúrába [2, 3, 6, 20]. Számos interferonopathiának van, mint láttuk, autoimmun aspektusa is. Az autoimmun-autoinflammatoricus spektrum „közepén” pedig olyan, kevert patogenezisű („mixed pattern”), immunmediált inflammatoricus kórképek vannak, amelyekben mind autoinflammatoricus, mind autoimmun mintázatok előfordulnak (lásd előbb) [2, 3, 6, 20].

A klinikai gyakorlatban a diagnosztika és a követés során olyan, egyszerű és mérhető markerekkel kell dolgozunk, amelyek azonnal felvetik a természetes (innate) immunrendszer szerepét. Ezek közül az első helyen az akutfázis-reaktánsok (C-reaktív protein [CRP], szérum-amyloid-A [SAA], Westergren, ferritin) szerepelnek, míg az adaptív immunitás jelenlétét egyszerűen például a szérum β 2-mikroglobulin-szintjével vagy az összlymphocytaszámmal jellemezhetjük. Kiegészítésként vasanyagcsere, fehérje-elektroforézis, antinukleáris antitest, RF, tuberculosistesztje és hasi ultrahang szükséges és elégséges lehet. Bizonytalan esetekben ezt esetleg procalcitonin-,

ACE- (angiotenzinkonvertáló enzim), krioglobulin- és komplement- (C3, C4) meghatározással lehet kiegészíteni. A vizsgálatokhoz a lázat csökkentő szereket (NSAID [nemszteroid gyulladásgátlók], kortikoszteroid, DMARD [betegséglefolyást módosító reumaellenes 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 autoinflammatio, mint láttuk, döntően az IL1-citokinsaládához (IL1, IL18, IL36) köthető, míg egyes kórkepek IL6R- vagy TNF α -gátlóra reagálnak a leginkább (1. táblázat). E citokintaxonómia alapján tehát megjósolható, hogy az autoinflammatoricus kórkepek jelentős részében döntően az e citokinek ellen irányuló terápia lehet eredményes. Elsősorban az IL1 β -gátlókra vonatkozóan van a legtöbb tapasztalatunk. Az IL1-gátlók közé tartozik az anakinra mellett az anti-IL1 β monoklonális antitest (kanakinumab) és a rekombináns IL1R fúziós protein (rilonacept). A veleszületett autoinflammatoricus betegségek esetében a kanakinumabot törzskönyvezték a CAPS kezelésére. Emellett az anakinra és a rilonacept is hatékony monogén szindrómákban. A ritkább monogén kórformák közül az NLRC4 inflammasomához kapcsolódó betegségek esetén, melyek oka az IL18-túltermelés, a rekombináns IL18-kötő fehérje (IL18bp, tadekinig-alfa) alkalmazása hozhat megoldást. Az NF κ B-aktivációval járó betegségek többsége jól reagál a TNF α -gátló kezelésre. A szerzett kórkepek közül a más terápiákra refrakter köszvény kezelésében az IL1-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 azon esetekben, amikor a hagyományos gyógyszerek nem adhatók vagy nem eléggé hatékonyak. Szisztémás juvenilis arthritiszben az IL6R-gátló tocilizumabot és az IL1-gátló kanakinumabot törzskönyvezték. Felnőttkori Still-betegségben is jó hatékonyságot mutat a törzskönyveztett kanakinumab, valamint 'off-label' (indikáción túl) alkalmazva az anakinra és a rilonacept. Ebben a kórképben a TNF α - és az IL6R-gátlók is hatékonyak lehetnek. Az IL1-gátlók, mint láttuk, a további szerzett autoinflammatoricus kórkepekben is hatékonyak (1. táblázat) [2, 3, 6, 13, 14, 28].

Ami a (közel)jövő lehetőségeit illeti, számos molekulát fejlesztenek még az autoinflammatoricus kórkepek kezelésére [6, 11, 14]. Az IL18-gátlás a fentiek alapján logikus. Előrehaladottabb az IL18bp (tadekinig-alfa) fejlesztése. Az IL18bp-t az autoinflammatio biomarkereként azonosították szisztémás juvenilis idiopathiás arthritiszben és felnőttkori Still-betegségben. Ennek alapján az adott kórkepekben, továbbá a súlyos NLRC4 makrofág-aktivációs szindrómában a szer fázis II–III. vizsgálatban van. Ugyancsak fejlesztik a GSK1070806

molekulát, amely anti-IL18-antitest. Ezt a szert Crohn-betegekben vizsgálják [14]. A szintén az IL1-csoportba tartozó IL36 receptorának gátlására is lehetőség nyílik, elsősorban pustulosus psoriasisban (spesolimab, imsidolimab) [2, 14].

Ami az NLRP3 inflammasoma potenciális modulátorait illeti, a sok próbálkozás ellenére még a mai napig sem érhető el törzskönyveztett inflammasomagátló. Próbálkozások történnek a kaspáz-1 (például VX-765, pralnascan, rebamipid), a ROS (például rebamipid), az ioncsatornák (például BAPTA-AM, BHB), a STING (C-176/178/170, BPK-21/25, palbociklib), a Src-kináz- (Lyn, HCK) aktiváció (luxetipinib, DZD8586) vagy az NLRP3-összeszerelődés (például BHB, CP-456,773/MCC950, tranilaszt, gliburid, OLT1177, IZD334, inzomelid, CY-09, MNS, Bay 11-7082, partenolid) potenciális gátlására [6, 11, 14].

Természetesen a fentiekben bemutatott molekuláris mechanizmusok mindegyike lehet elvi terápiás lehetőség. Valószínűleg kismolekulájú gyógyszerek kifejlesztése várható, ami az egyes molekuláris mechanizmusokat befolyásolja. Láttuk, hogy több kórképben, a leginkább interferonopathiákban (például 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 például Parkinson-kórban, ami példa lehet az ilyen szerek alkalmazására autoinflammatio esetében is. Vizsgálatok folynak itakonáttal is, amely egy antiinflammatoricus metabolit, és az immunmetabolizmus kisiklásának helyreállítására alkalmas az immunsejtek szintjén. Végül, ígéretes lehetőség a bélmikrobiom regenerálása is [6, 14].

Következtetés

Összességében ebben a tanulmányban a veleszületett és a szerzett autoinflammatoricus betegségekre vonatkozó legfontosabb eredményeket kívántuk összefoglalni. Nem tértünk ki az adaptív immunválasz kisiklásán alapuló klasszikus autoimmun kórkepekre.

Anyagi támogatás: 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. sz. projektjeinek támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: Sz. Z.: Koncepció, anyaggyűjtés, kéziratvázlat, végleges kézirat, benyújtás, a támogatás szervezése. Sz. G., Sz. Sz., B. Sz.: Anyaggyűjtés, kéziratvázlat, végleges kézirat. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A kézirathoz kapcsolódó érdekeltsége egyik szerzőnek sincs.

Irodalom

- [1] Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 9th ed. Elsevier, Amsterdam, 2018.
- [2] Szekanecz Z, Szamosi Sz, Szűcs G. Autoimmune, autoinflammatory and immune-mediated diseases: overlaps and differences. [Autoimmun, autoinflammatorikus és immunmediált inflammatorikus betegségek: átfedések és különbségek. Immunol Szle. 2019; 11: 4–14. [Hungarian]]
- [3] Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, et al. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. Nat Rev Rheumatol. 2021; 17: 585–595.
- [4] Henderson C, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: new insights into clinical aspects and pathogenesis. Curr Opin Rheumatol. 2010; 22: 567–578.
- [5] Moghaddas F, Masters SL. The classification, genetic diagnosis and modelling of monogenic autoinflammatory disorders. Clin Sci (Lond) 2018; 132: 1901–1924.
- [6] Savic S, Caseley EA, McDermott MF. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. Nat Rev Rheumatol. 2020; 16: 222–237.
- [7] Georgin-Lavialle S, Ducharme-Benard S, Sarabay G, et al. Systemic autoinflammatory diseases: clinical state of the art. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2020; 34: 101529.
- [8] Borges T, Barbosa A, Silva S. Adult-onset systemic autoinflammatory disorders: a clinical approach. Reumatismo 2020; 71: 177–188.
- [9] Benkő S, Szamosi Sz, Szekanecz Z. A journey around interleukin 1, the inflammasome and autoinflammatory diseases. [Kalandozás az interleukin 1, inflammaszóma és az autoinflammatorikus betegségek körül.] Immunol Szle. 2018; 10: 20–37. [Hungarian]]
- [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: 1558–1565.
- [11] Szekanecz Z, Szamosi S, Kovács GE, et al. The NLRP3 inflammasome – interleukin 1 pathway as a therapeutic target in gout. Arch Biochem Biophys. 2019; 670: 82–93.
- [12] Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. Annu Rev Immunol. 2009; 27: 519–550.
- [13] Dinarello CA, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. Semin Immunol. 2013; 25: 469–484.
- [14] Chauhan D, Vande Walle L, Lamkanfi M. Therapeutic modulation of inflammasome pathways. Immunol Rev. 2020; 297: 123–138.
- [15] Betrains A, Stals F, Schrijvers R, et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. Autoimmun Rev. 2021; 20: 102774.
- [16] Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017; 31: 596–609.
- [17] Hayden MS, Ghosh S. Regulation of NF-kappaB by TNF family cytokines. Semin Immunol. 2014; 26: 253–266.
- [18] Tao P, Sun J, Wu Z, et al. A dominant autoinflammatory disease caused by non-cleavable variants of RIPK1. Nature 2020; 577: 109–114.
- [19] Uggenti C, Lepelley A, Crow YJ. Self-awareness: nucleic acid-driven inflammation and the type I interferonopathies. Annu Rev Immunol. 2019; 37: 247–267.
- [20] McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. PLOS Med. 2006; 3: e297.
- [21] Szekanecz Z, Kerekes G, Végh E, et al. Autoimmune atherosclerosis in 3D. How it develops, how to diagnose and what to do. Autoimmun Rev. 2016; 15: 756–769.
- [22] McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2018; 17: 1115–1123.
- [23] Roodenrys NM, de Hair MJ, van der Goes MC, et al. Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: results of an international survey. Ann Rheum Dis. 2018; 77: 1705–1709.
- [24] Guggino G, Mauro D, Rizzo A, et al. Inflammasome activation in ankylosing spondylitis is associated with gut dysbiosis. Arthritis Rheumatol. 2021; 73: 1189–1199.
- [25] Marzano AV, Ishak RS, Saibeni S, et al. Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome: a comprehensive review and disease classification criteria. Clin Rev Allergy Immunol. 2013; 45: 202–210.
- [26] Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. Blood 2021; 137: 3591–3594.
- [27] Cacoub P, Marques C. Acute recurrent pericarditis: from pathophysiology towards new treatment strategy. Heart 2020; 106: 1046–1051.
- [28] Szekanecz Z, Bálint P, Balog A, et al. COVID-19: beyond the cytokine storm... [COVID-19: a citokinviharon innen és túl...] Immunol Szle. 2020; 12: 5–17. [Hungarian]]
- [29] Sogkas G, Witte T. The link between rheumatic disorders and inborn errors of immunity. EBioMedicine 2023; 90: 104501.
- [30] Delafontaine S, Meyts I. Infection and autoinflammation in inborn errors of immunity: brothers in arms. Curr Opin Immunol. 2021; 72: 331–339.

(Szekanecz Zoltán dr.,
 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4012
 e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu)