

Az autoimmun gyulladás hátterében álló folyamatok megismerésének lehetőségei

Oláh Katalin dr.^{1, 2} ■ Németh Tamás dr.^{1, 2, 3, 4}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Élettani Intézet, Budapest

²„MTA-SE” Lendület Transzlációs Reumatológiai Kutatócsoport, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

Reumatológiai és Klinikai Immunológiai Tanszék, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

Az Orvosi Hetilap Szerkesztősége felkérésére készített tanulmány.

Az autoimmun betegségek az immuntolerancia károsodása következtében létrejövő kórállapotok, melyeknek szervspecifikus és szisztémás formáit különítjük el. Az autoimmun kórképek krónikus lefolyásuk, sokszor szervet vagy életet veszélyeztető megjelenésük, valamint növekvő incidenciájuk miatt komoly kihívást jelentenek mind a betegek, mind pedig az egészségügyi ellátórendszer számára. Mivel az alkalmazott terápiákra a betegek egy része nem vagy csak kevésbé reagál, az újabb potenciális gyógyszer-célpontok feltérképezése és hatóanyagok kifejlesztése elengedhetetlen. Ehhez ugyanakkor jobban meg kell ismerni a betegségek hátterében álló folyamatokat. Jelen közleményünkben néhány autoimmun betegség példáján keresztül szeretnénk a teljesség igénye nélkül betekintést nyújtani abba, hogy milyen lehetőségek állnak rendelkezésre a kórképek patomechanizmusának részletesebb megismerésére. A kutatásban gyakran alkalmazunk az autoimmun betegségek vizsgálatára állatmodelleket vagy páciensek vér- és szövetmintáit, amelyek segítségével a patogenezis jobban feltárható, illetve a klinikumban még nem törzskönyvezett, célzott inhibitorok preklinikai vizsgálatai is elvégezhetők. Célunk, hogy rövid betekintést adjunk az autoimmun betegségek transzlációs szemléletű, izgalmas kutatási lehetőségeibe.

Orv Hetil. 2024; 165(26): 983–996.

Kulcsszavak: kóros autoimmunitás, rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus, epidermolysis bullosa acquisita, állatmodell, kísérleti módszerek

Discovering the pathogenesis of autoimmune inflammation

Autoimmune diseases are caused by the failure of immune tolerance, resulting in organ-specific or systemic autoimmune inflammation. With their lifelong presence, their possible internal organ- or life-threatening nature and their increasing incidence, autoimmune diseases cause high burdens to patients and the medical system. In a significant proportion of patients, remission cannot be achieved, which means that novel therapies are needed, for which we need to better understand the pathomechanism. In this review, we describe some possible ways of discovering the pathogenesis of autoimmune disorders, through presenting some translational research methods. For the examination of the pathogenesis of autoimmune disorders, animal models and blood or tissue samples from patients are often used in order to discover novel signal transduction molecules or to investigate the effect of new potential drug candidates. Our aim is to give a short summary of the possible research methods used for deciphering the background of autoimmune inflammation.

Keywords: pathological autoimmunity, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, epidermolysis bullosa acquisita, animal model, experimental methods

Oláh K, Németh T. [Discovering the pathogenesis of autoimmune inflammation]. Orv Hetil. 2024; 165(26): 983–996.

(Beérkezett: 2024. március 30.; elfogadva: 2024. április 29.)

Rövidítések

ACPA = citrullinált protein elleni antitest; AIRE = autoimmun regulátor; anti-dsDNS = duplaszálú dezoxiribonukleinsav elleni antitest; anti-Sm = Smith-antigén-ellenes antitest; APS1 = autoimmun poliendokrin szindróma-1; BAFF/BLyS = B-sejt-aktiváló faktor/B-lymphocyt-stimulátor; CARD9 = (caspase recruitment domain-containing protein 9) kaszpáztoborzó domént tartalmazó fehérje-9; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; csDMARD = (conventional synthetic DMARD) hagyományos szintetikus DMARD; CXCL2 = kemokin (C-X-C motívum) ligand-2; DMARD = (disease-modifying antirheumatic drug) antireumatikus betegségmódosító szer; EBA = epidermolysis bullosa acquisita; EBV = Epstein-Barr-vírus; ELISA = (enzyme-linked immunosorbent assay) enzimhez kapcsolt immunsorbens-vizsgálat; FLS = (fibroblast-like synoviocyte) fibroblastszerű synoviocyt; HLA = humán leukocyt-antigén; ICAM1 = (intercellular adhesion molecule 1) intercelluláris adhéziós molekula-1; IFN = interferon; IgG = immunglobulinG; IL = interleukin; ITAM = immunreceptor tirozin alapú aktivációs motívum; MCP = metacarpophalangealis; MHC = (major histocompatibility complex) fő hisztokompatibilitási komplex; MMP = mátrix-metalloproteináz; MTP = metatarsophalangealis; NET = (neutrophil extracellular trap) neutrophil eredetű extracelluláris csapda; NFκB = nukleárisfaktor-kappa-B; NOD = nem obes diabeteses; PDPN = podoplanin; PIP = proximalis interphalangealis; PRIME = preinflammatorikus mesenchymalis (sejtek); PTPN22 = (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22) protein tirozin-foszfátáz nem receptor-22; RA = reumatoid arthritis; RF = reumatoid faktor; RNS = ribonukleinsav; SLE = szisztémás lupus erythematosus; TCR = (T cell receptor) T-sejt-receptor; T_H = (helper) segítő T-sejt; TLR = (Toll-like receptor) Toll-szerű receptor; TNFα = tumor nekrozisfaktor-alfa; VCAM1 = (vascular cell adhesion molecule-1) vascularis sejtadhéziós molekula-1

Az immunrendszer egészséges működése nélkülözhetetlen a fertőző kórokozók elleni védekezésben, valamint az elhalt saját, illetve a daganatosan transzformált sejtek eltakarításában. Alaptétel, hogy a szervezet saját molekulái nem váltanak ki érdemi immunválaszt, ezt biztosítják az *immuntolerancia* mechanizmusai. Egészséges esetben a T- és B-sejtek érése során a saját molekulákat nagy affinitással felismerni képes autoreaktív sejtek a centrális és a perifériás immuntolerancia folyamatai révén elpusztulnak [1]. A *centrális immuntolerancia* egyik fontos lépése a T-sejtek érésekor az a thymusban végbemenő folyamat, amelynek során a thymus medullaris epithelsejtjei az autoimmun regulátor (AIRE) transzkripció faktor segítségével számos saját antigént fejeznek ki [2]. Amennyiben az érés során a T-sejtek ezeket az antigéneket nagy affinitással megkötik, akkor a negatív szelekció révén elpusztulnak. A centrális immuntolerancia jelentőségét mutatja, hogy az *AIRE* gén funkcióvesztéses mutációi monogén autoimmun kórképhez, az autoimmun poliendokrin szindróma-1-hez (APS1) vezetnek [3]. A *perifériás T-sejtes immuntolerancia* több módon valósulhat meg: 1) az autoreaktív T-sejt ahelyett, hogy elpusztulna,

regulátoros T-sejtté differenciálódik és a periférián gátolja az egyes antigének elleni immunválaszt; 2) a saját antigéneket felismerő T-sejtek anergiássá (funkcióképtelenné) válnak a kötelező kostimuláció hiányában; 3) az autoreaktív sejtek ignorancia révén „nem veszik észre” a specifikus autoantigént, így annak jelenlétében sem hoznak létre immunválaszt [4]. Amennyiben a B-sejtek a csontvelői érésük során saját antigént felismerni képes antigénreceptort fejeznek ki, akkor a B-sejt elpusztul vagy pedig receptorszerkesztés során megváltoztatja az antigénspecifitását [5]. A B-sejtes perifériás immuntolerancia a T-sejteshez hasonlóan több mechanizmus révén alakulhat ki.

Annak ellenére, hogy az autoreaktív T- és B-sejtek eliminációja a fent említett többlépcsős ellenőrzéssel biztosított, bizonyos esetekben az immuntolerancia mechanizmusa sérülhet: ilyenkor autoreaktív T- és B-sejtek, illetve autoantitestek kerülnek a keringésbe/szövetekbe, ezáltal szöveti sérüléssel járó autoimmun betegség jöhet létre [1]. Bár az autoimmun betegségek patogenezisükben és klinikai képükben jelentősen eltérnek egymástól, a kialakulás szempontjából számos hasonlóságot lehet felfedezni bennük (*1. ábra*). Az autoimmun kórképek kialakulása során három fázist különíthetünk el [6]. Az első, immunizációs fázisban még nincsenek klinikai tünetek, ilyenkor a genetikai hajlamosító tényezők (például egyes HLA- és nem-HLA-allélek) és környezeti faktorok (például fertőző ágensek, dohányzás, ultraibolya sugárzás) következtében az immuntolerancia károsodik, ami autoreaktív T- és B-sejtek aktivációját és autoantitest-termelést idéz elő [1, 7, 8]. A második, bizonytalan klinikai tünetekkel járó tranzíciós fázisban az immunsejtek aktivációja szintet lép: az immunkomplex-mediált betegségek során ekkor történik az immunkomplex-lerakódás és a következményes immunsejt- és komplementaktiváció [1]. A harmadik, már kifejezett klinikai tünetekkel jellemezhető effektor (végrehajtó) fázisban az aktiválódott immunsejtek krónikus gyulladást és szövetkárosodást hoznak létre [1]. Ez érthető egy szervet, ilyenkor szervspecifikus autoimmun betegségről van szó, illetve jelentkezhet diffúzan, több szervrendszert érintve, ekkor szisztémás autoimmun kórkép alakul ki (*1. táblázat*) [7–15].

Az autoimmun kórképek prevalenciája egy friss tanulmány szerint a 10%-ot is megközelítheti [16]. Az autoimmun betegségek sokszor jelentős életminőség-romlást okoznak, bizonyos esetekben pedig mozgáskorlátozottságot, munkaképesség-csökkenést, illetve korai halált idéznek elő [17]. Mivel a jelenleg elérhető terápiákkal sok esetben nem lehet megfelelő mértékű javulást elérni, az autoimmun kórképek hátterében álló folyamatok részletesebb megismerése és újabb terápiák kifejlesztése elengedhetetlen.

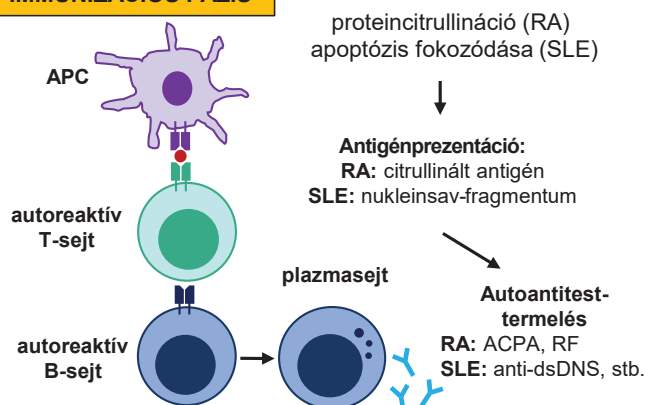
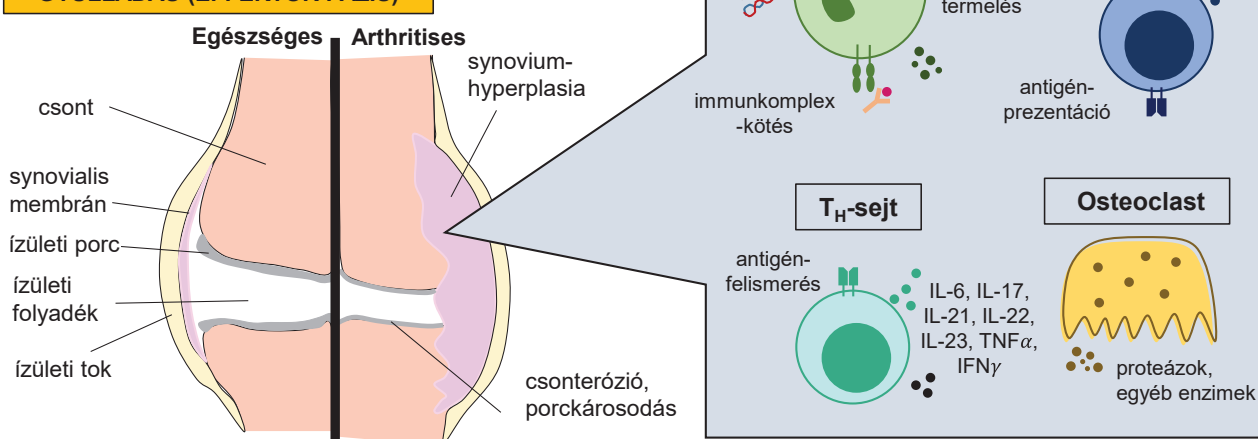
Jelen közleményünkben három autoimmun betegséggel foglalkozunk részletesebben. Választásunk azért esett ezekre a kórképekre, mert munkacsoportunkban ezek-

Genetikai tényezők

- RA: HLA-DRB1, PTPN22
- SLE: HLA-B8, HLA-DR3, IRF5, IRF7, C2, C4

Környezeti faktorkok

- RA: dohányzás, infekciók, női nem
- SLE: UV-sugárzás, dohányzás, infekciók, női nem, gyógyszerek

IMMUNIZÁCIÓS FÁZIS**GYULLADÁS (EFFEKTOR FÁZIS)**

1. ábra

A szisztémás autoimmun betegségek patogenezise a rheumatoid arthritis és a szisztémás lupus erythematosus példáján. Az autoimmun betegségek patogenezisében számos hasonló mozzanat van. A genetikai és a környezeti hajlamosító faktorkok együttese az immuntolerancia károsodásához vezet. Az antigénprezentáló sejtek az autoantigént autoreaktív T-sejteknek mutatják be, melyek B-sejteket aktiválnak, a B-sejtekből pedig autoantitestet termelő plazmasejtek differenciálódnak. Az autoantitestek az autoantigénhez kötődve immunkomplexekeket képeznek, melyek végül számos effektor immunsejtet aktiválnak. Az aktiválódott immunsejtek gyulladásos citokinek, proteázok, növekedési faktorkok és reaktívoxigén-gyökök termelésén keresztül krónikus gyulladást és szövetskárosodást idéznek elő

ACPA = citrullinált protein elleni antitest; APC = antigénprezentáló sejt; FGF = fibroblast-növekedési faktor; GM-CSF = granulocita-macrophage kolónia stimuláló faktor; HLA = humán leukocitaantigén; IFN γ = interferon-gamma; IL = interleukin; IRF = interferonregulációs faktor; MMP = mátrix-metalloproteináz; NETosis = neutrophil granulocita eredetű extracelluláris csapda képzése; PDGF = vérlemezke-eredetű növekedési faktor; PTPN22 = protein tirozin-foszfátáz nem receptor-22; RA = rheumatoid arthritis; RF = rheumatoid faktor; SLE = szisztémás lupus erythematosus; TGF = transzformáló növekedési faktor; TNF α = tumornekrózisfaktor-alfa; UV-sugárzás = ultraibolya sugárzás; VEGF = éreredetű endothelialis növekedési faktor

nek a betegségeknek a patomechanizmusát vizsgáljuk, illetve tervezzük vizsgálni a jövőben, így ezek által tudunk hitelesen betekintést adni a kísérletes reumatológia és immunológia varázslatos világába. (A cikk második felében ismertetett kísérletes módszerekken kívül természetesen számos további technika [például 'single-cell RNA sequencing' – egysejtes RNS-szekvenálás stb.] is használatos az experimentális kutatásban, melyek ismeretése azonban meghaladná a rendelkezésre álló terjedelmet.)

Néhány autoimmun betegségről részletesebben

Rheumatoid arthritis

Epidemiológia, patogenezis

A rheumatoid arthritis (RA) az egyik leggyakrabban előforduló szisztémás autoimmun betegség, melynek prevalenciája 0,5–1% [7]. A kórkép kialakulásában genetikai és környezeti tényezők (például dohányzás, szájüregi vagy

1. táblázat | Néhány szervspecifikus és szisztémás autoimmun betegségben kimutatható jellegzetes autoantitest (a teljesség igénye nélkül) [7–15]

Az autoimmun betegség típusa	Példa	Autoantitest
Szervspecifikus	Autoimmun hepatitis	SMA, anti-LKM1, anti-LC1, anti-SLA, pANNA [9]
	Hashimoto-thyreoiditis	Anti-TPO, anti-TG [10]
	Sclerosis multiplex	Anti-MBP [11], anti-MOG [12]
	Bullosus pemphigoid	Anti-BP180, anti-BP230 [13]
Szisztémás	Rheumatoid arthritis	ACPA, RF [7]
	Szisztémás lupus erythematosus	Anti-dsDNS, anti-Sm, anti-Ro/SSA, anti-C1q, anti-RibP, anti-hisztón [8]
	Autoimmun myositis	Anti-Jo-1, anti-NXP-2, anti-MDA-5, anti-TIF-1 γ , anti-SAE [14]
	Kisérvasculitis	ANCA, anti-GBM, anti-C1q [15]

ACPA = citrullinált protein elleni antitest; ANCA = antineutrophil citoplazmatikus antitest; anti-BP180 = bullosus pemphigoid-180 antigén (kollagén-XVII) elleni antitest; anti-BP230 = bullosus pemphigoid-230 antigén elleni antitest; anti-C1q = komplement-1q elleni antitest; anti-dsDNS = duplaszálú dezoxiribonukleinsav elleni antitest; anti-GBM = glomerularis bazálmembrán elleni antitest; anti-Jo-1 = hisztidil-transzfer-ribonukleinsav-szintetáz elleni antitest; anti-La/SSB = Sjögren-szindrómához társult antigén-B elleni antitest; anti-LC1 = májcitoszol-ellenes antitest, 1-es típus; anti-LKM1 = máj-vese microsomalis antitest, 1-es típus; anti-MBP = myelin bázikus protein elleni antitest; anti-MDA-5 = melanomadifferenciáció-asszociált protein-5; anti-MOG = myelin oligodendrocyta glikoprotein elleni antitest; anti-NXP-2 = nukleáris mátrixprotein-2 elleni antitest; anti-RibP = ribosomális P-protein elleni antitest; anti-Ro/SSA = Sjögren-szindrómához társult antigén-A elleni antitest; anti-SLA = szolubilis májantigén elleni antitest; anti-SAE = kis ubikvitinszerű módosítót aktiváló enzim-1 elleni antitest; anti-Sm = Smith-antigén-ellenes antitest; anti-TG = tireoglobulin-ellenes antitest; anti-TIF-1 γ = transzkripció intermedier faktor-1 γ elleni antitest; anti-TPO = thyreoidea-peroxidáz-ellenes antitest; pANNA = perinukleáris antineutrophil nukleáris antitest; RF = rheumatoid faktor; SMA = simaizom-ellenes antitest

egyéb infekciók, női nemi hormonok) egyaránt szerepet játszanak [7]. Az RA-val összefüggésbe hozható génmutációk közül kiemelendők az antigénprezentálásban fontos, egyes MHCII-molekulákat kódoló HLA-DRB1*01 és *04 allélvariánsok, illetve a protein tirozin-foszfátáz nem receptor-22 (*PTPN22*) gén mutációi [7]. Egyes környezeti tényezők, elsősorban fertőzések (például a *Porphyromonas gingivalis* révén) poszttranszlációs mó-

dosítással az arginin citrullinációját idézik elő, a citrullinált proteinek ellen pedig autoantitestek termelődhetnek, melyeket citrullinált protein elleni antitesteknek (ACPA) nevezzük [7]. A másik, RA-ban gyakran megjelenő autoantitest a rheumatoid faktor (RF), mely különböző immunglobulinok Fc-része ellen termelődik [7]. Az RA-ban megjelenő autoantitestek, az ACPA és az RF évekkel a klinikai tünetek megjelenése előtt kimutatható a beteg szérumból [7].

Az RA patomechanizmusában a veleszületett és az adaptív immunválasz számos sejtje részt vesz [7]. A citrullinált peptideket bemutató antigénprezentáló sejtek révén CD4-pozitív T-sejtek aktiválódnak, melyek autoreaktív B-sejtek működését serkentik; ezek egy része autoantitestet termelő plazmasejtté alakul [7]. A macrophagok és a neutrophil granulocyták szerepe is sok szempontból fontos a betegség kialakulásában: fokozzák a reaktívoxigén-gyökök, a mátrix-metalloproteinázok (MMP-k) és számos proinflammatorikus citokin (például a TNF α vagy az IL6) termelését, ezáltal is súlyosbítva az ízületi gyulladást [18].

Az immunsejtek mellett fontos szereplők a patogenezisben a mesenchymalis eredetű synovialis fibroblastok (fibroblast-like synoviocyte, FLS) [7, 19]. Az egészséges ízületben a synovialis fibroblastok lényeges szerepet töltenek be az ízületi homeosztázisban. Gyulladásos környezetben azonban proinflammatorikus citokin- (például IL6- vagy IL8-) és MMP-termelésbe kezdenek, miközben kifejezett proliferációt mutatnak [7, 19]. A mesenchymalis eredetű sejtek patogenezisben betöltött fontos szerepét támasztja alá az a felismerés is, hogy az RA-s relapsusok előtt megemelkedik a vérben egy CD31- és CD45-negatív, PDPN- (podoplanin-) pozitív sejtcsoportnak (a PRIME-sejteknek) az aránya, melyek valószínűleg B-sejteken keresztül aktiválódnak, és a véráramból a synoviumba áramlanak, s feltehetően a gyulladás kialakulását segítik elő [20]. Ez összhangban állhat azzal a korábbi megfigyeléssel, hogy a synovialis fibroblastok a véráram útján képesek a gyulladást az érintett ízületből egy másik, addig nem gyulladt ízületbe eljuttatni [21]. Az RA-ra jellemző csonteroszió és -károsodás az osteoclastok fokozott aktivitásának következménye, melynek hátterében többek között a RANKL immunsejtek általi megnövekedett expressziója áll [22].

Klinikai kép

A betegség klinikai képét jellemzően a szimmetrikus polyarthritis uralja, mely általában a metacarpophalangealis (MCP-), metatarsophalangealis (MTP-) és proximalis interphalangealis (PIP-) ízületeket érinti [7]. Sok esetben azonban nagyízületekben (például csípő-, térd-, váll-, könyök- és csuklóízületben) is arthritis jelentkezik. (Fontos kiemelni a perifériás ízületi érintettségén kívül az atlantoaxialis régió érintettségét. Az itt kialakuló gyulladásos pannus a gerincvelő vagy az arteria vertebralisok közvetlen kompressziójával akár életveszélyes neurológiai szövödményeket okozhat [23].) Az ízületi gyulladás

típusos megjelenése a fájdalom, a duzzanat, a reggeli ízületi merevség és az ízületi mozgástartomány csökkenése. A kisízületi arthritis szövődményeként hatyúnyak- és gomblyukdeformitás, valamint Z-jel jelenhet meg, de jellemző a kezek ulnaris deviációja is [7]. Az RA számos extraarticularis manifesztációja közül kiemelendő az interstitialis tüdőbetegség, a vasculitis és a szekunder Sjögren-szindróma [7]. Emellett az RA-s páciensek körében körülbelül 1,5-szeres a cardiovascularis rizikó fokozódása a nem RA-s populációhoz képest [24]. Ennek a fokozott rizikónak a magyarázata részben az, hogy a folyamatosan jelen lévő krónikus gyulladás következtében gyorsabb az atherosclerosis kialakulása, amelyhez még hozzájárulnak az egyéni metabolikus hajlamosító tényezők (például dyslipidaemia, hypertonia) is [25].

Terápia

A kezelés alapját a konvencionális szintetikus betegségmódosító szerek (csDMARD-ok) adják [26]. Mivel a hatás kialakulásáig 6–8 hét is eltelhet, ezen időtartam alatt a tünetek csökkentésére átmenetileg kis dózisban kortikoszteroidokat alkalmazhatunk. A csDMARD-ok közül kiemelendő a metotrexát, a leflunomid és a szulfasalazin, melyek kifejezett betegségaktivitás esetén célzott terápiákkal kombinálhatók [26]. A célzott terápiák közé tartozó biológiai terápiákkal és Janus-kináz-gátlókkal a patomechanizmusban szerepet játszó fontosabb citokinek, receptorok, jelátviteli folyamatok és sejtek gátlhatók. A TNF α -gátló biológiai szerek (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab) megjelenése forradalmasította a betegség kezelését [27]. A gyulladásos folyamat kialakításában fontos másik citokin, az IL-6 receptorát gátló tocilizumab szintén jó hatékonysággal alkalmazható RA-ban [28]. Az RA patogenezisében szerepet játszó számos citokin receptorának jelátvitelében fontos szereplők a Janus-kinázok; az ezeket gátló inhibitorok (így a tofacitinib, a baricitinib, az upadacitinib) is hatékonynak bizonyultak a kezelésben [29]. Az anti-CD20-antitest rituximab a B-sejtek deplécióján keresztül fejti ki hatását. Az antigénprezentáló sejtek és a T-sejtek közötti interakciót gátló fúziós fehérje, az abatacept is hatékony biológiai DMARD a terápiában [26]. A magyar finanszírozási rend sok tekintetben a nemzetközi ajánlást követi (www.neak.gov.hu).

Annak ellenére, hogy az RA kezelésére alkalmazható hatóanyagok száma az elmúlt időben számos célzott terápiával nőtt, sok nehezen kezelhető (difficult-to-treat) eset fordul elő a reumatológiai gyakorlatban, ami szükségessé teszi újabb hatóanyagok kifejlesztését [30].

Szisztémás lupus erythematosus

Epidemiológia, patogenezis

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) heterogén, sokszervi manifesztációval jellemezhető autoimmun betegség, mely autoantitest-képződéssel, immunkomplexlerakódással, valamint következményes szövet- és szerv-

károsodással jár. Gyakran fiatal, fertilis korú nőknél jelentkezik, prevalenciája 0,03–0,1% [8]. Az SLE multifaktoriális etiológiájú betegség, a genetikai hajlamosító tényezők mellett különböző környezeti hatások együttese áll a kórkép kialakulásának hátterében [8]. A genetikai hajlamot fokozhatják többek között egyes HLA-allélok (például a HLA-DR2 és -DR3), a komplementrendszer (például a C1q, a C2 vagy a C4) génmutációi és az interferon-jelátvitel egyes molekuláinak (például IRAK, IRF5 vagy IRF7) génmutációi [8, 31]. A környezeti provokáló tényezők közé sorolható az ultraibolya sugárzás, a dohányzás, bizonyos fertőzések (például az EBV-infekció), illetve egyes gyógyszerek [8].

Az SLE patogenezisében a veleszületett és a szerzett immunrendszer sejtjei egyaránt részt vesznek. A kórkép egyik jellegzetessége az apoptotikus sejtek eltakarításának defektusa [8]. A nukleinsav-tartalmú immunkomplexek a plasmacytoid dendritikus sejtekbe Fc-receptorok segítségével kerülnek, majd endosomalisan Toll-szerű receptorokhoz, elsősorban TLR7-hez és TLR9-hez kötődnek, és interferon-alfa (IFN α)-termelést okoznak [32]. Az IFN α hatására aktiválódnak az antigénprezentáló dendritikus sejtek, melyek az autoreaktív T-sejtek működését fokozzák, azok pedig (elsősorban a CD40–CD40-ligand kapcsolaton keresztül) a B-sejtek proliferációját és aktivációját idézik elő [8]. Az autoreaktív B-sejtek fennmaradását segítik különböző differenciációs és proliferációs faktorok (például a BAFF/BLyS) [8]. Egyes autoreaktív B-sejtek plazmasejteké differenciálódnak, melyek ezt követően autoantitest-termelésbe kezdenek [8]. Ezek a plazmasejtek által termelt, SLE-re jellegzetes autoantitestek, többek között az anti-dsDNA-, az anti-Sm-, antihisztin- vagy az anti-C1q-antitestek [8, 33].

Az elmúlt években a neutrophil granulocyták is az SLE-kutatás fókuszába kerültek: kimutatták ugyanis, hogy egyes páciensekben fokozott a neutrophil eredetű extracelluláris csapda (neutrophil extracellular trap – NET) neutrophil granulocyták általi képzése, aminek fontos szerepe lehet a gyulladásos folyamatokban [34]. Az SLE fokozott mértékű NET-képződéssel és lassú NET-eltávolítással jár, a perzisztáló NET-ek pedig az I-es típusú interferon plasmacytoid dendritikus sejtek általi termelését képesek fokozni, ami további NET-képzést okoz [6, 8]. A veleszületett immunvédekezés egy másik sejtípusának, a monocytának a működése is zavart szenvedhet SLE-ben: a megemelkedett adhézísmolekula-expresszió befolyásolhatja a sejt vándorlást, míg a károsodott phagocytotikus kapacitás növelheti az autoantigén-expozíciót [35].

Klinikai kép

Az SLE változatos tüneteket mutató szisztémás autoimmun betegség, mely szinte bármely szervet érinthet. A bőrtünetek megjelenése jellegzetes, így például a bőr fokozott fényérzékenysége, a pillangóerythema vagy a diszoid bőrlaesiók [8]. A mozgásszervrendszer érintett-

sége ízületi fájdalom és duzzanat formájában gyakori tünet, ám az RA-val szemben az SLE-ben megjelenő arthritis rendszerint nem erózív jellegű [8]. Az SLE egyik legfőbb, életminőséget rontó és esetenként transzplantációt igénylő manifesztációja a lupus nephritis, melynek tüneteként többek között proteinuria, haematuria és hypertonia léphet fel. A cardiopulmonalis érintettség egyik formája a serositis, mely pleuritis és pericarditis képében is jelentkezhet, de emellett előfordulhat nem infektív endocarditis is [8]. Az SLE társulhat interstitialis tüdőbetegséggel és pulmonalis artériás hypertoniával is [8]. Az SLE neuropszichiátriai manifesztációja igen sokféle lehet: kialakulhat asepticus meningitis, központi idegrendszeri demyelinisatio, epilepsziás roham, illetve depressziós vagy pszichotikus epizód [8]. Az SLE-s páciensek vérében gyakran megtalálhatók az antifoszfolipidszindrómában is megjelenő autoantitestek, így az anti-kardiolipin- és/vagy az anti- β_2 -glikoprotein-antitest, melyek jelenléte fokozott trombóziskockázatot hordoz [8].

Terápia

Az SLE kezelésének egyik lényeges eleme a bőr fényvédelme, de emellett kiemelkedően fontos a megfelelő D-vitamin-pótlás [36]. Az SLE bázisterápiájának tekinthető a hidroxiklorokin, melyet kontraindikáció hiányában minden betegnek szükséges adni [37]. Kiegészítő glükokortikoid-kezelést csak a szükséges legrövidebb ideig és legalacsonyabb dózisban célszerű alkalmazni. A szervi manifesztációk jellegétől és súlyosságától függően használhatók további immunmoduláló szerek, így azatioprin, metotrexát, mikofenolát-mofetil, egyes kalcineurininhibitorok (például ciklosporin vagy voklosporin), illetve az alkiláló ágens ciklofoszfamid [37]. Mint említettük, SLE-ben nagy jelentősége van az autoreaktív B-sejteknek és a belőlük differenciálódó, autoantitesteket termelő plazmasejteknek; feltehetően ezért használhatók a B-sejt-gátló terápiák jó hatékonysággal bizonyos pácienseknél [37]. Ilyen B-sejt-gátló biológiai terápia a BAFF/BLyS ellenes monoklonális antitest belimumab és a CD20-ellenes rituximab, bár az utóbbit SLE-ben nem törzskönyvezték, így csak 'off-label' (indikáción túli) terápiaként érhető el [38, 39]. A betegség patomechanizmusában jelentős szerepe van a plasmacytoid dendritikus sejtek által termelt IFN α -nak is, ennek ismeretében nem meglepő, hogy az IFN α receptorát gátló anifrolumab jó hatékonysággal alkalmazható SLE-s pácienseknél [32, 40]. Bár az anifrolumabot egyelőre még csak nem renalis SLE-manifesztációkra törzskönyvezték, a futó klinikai vizsgálatok eredményei lupus nephritisben is biztatóak [41]. A magyar finanszírozási rend sok tekintetben a nemzetközi ajánlást követi (www.neak.gov.hu). Kiemelendő ugyanakkor, hogy a jelenlegi terápiák mellett az RA-hoz hasonlóan SLE-ben is szükség van újabb gyógyszerekre.

Epidermolysis bullosa acquisita

Klasszifikáció, patogenezis

Az autoimmun hólyagos bőrgyulladások a bőrben található kapcsolóstruktúrák, a desmosomák és a hemidesmosomák fehérjéi ellen létrejövő, IgG-típusú autoantitestek jelenlétével jellemezhető szervspecifikus autoimmun kórképek [42]. Klinikailag testszerte és/vagy a nyálkahártyákon hólyagok és eróziók jelentkeznek [42]. A kórképek két nagyobb csoportra oszthatók: a pemphiguscsoport esetében a sejt-sejt kapcsolatban jelentős desmosomalis proteinek, a dezmoглеin-1 és -3 ellen mutathatók ki autoantitestek, melyek intraepidermalis hólyagképződést okoznak, a pemphigoidcsoportban pedig a dermoepidermalis junkció fehérjéi ellen termelődnek autoantitestek, így a hólyagképződés subepidermalisan jelentkezik [42]. A pemphigoidcsoport több kisebb alcsoportra osztható, melyek közül kiemelendő a bullosus pemphigoid és az epidermolysis bullosa acquisita (EBA) [42].

Az EBA az autoimmun eredetű dermatológiai kórképek egyik ritka képviselője, melynek prevalenciája egy németországi vizsgálat alapján 2,8/1 000 000 [43]. Bár a betegség hátteréről keveset tudunk, azonban az ismert, hogy egyes afrikai származású egyéneknél a HLA-DRB1*15:03 allélvariáns EBA-hoz társul [44]. A hajlamosító környezeti tényezők közül több infektív kórképet (például candidiasist vagy dermatophytosist), illetve társuló autoimmun és bőrbetegséget azonosítottak [45].

Klinikai kép

A betegségnek gyulladásos és mechanobullosus altípusai különíthetők el. A gyulladásos forma során a VII-es típusú kollagén ellen termelődnek autoantitestek, melyek lokális gyulladást és a dermoepidermalis junkció károsodását okozzák [43]. Az EBA klinikai képét a bőrön megjelenő hólyagok, eróziók és fekélyek uralják, melyek fokozottan jelentkeznek a sérülésnek jobban kitett területeken és a végtagok extensor oldalán [43]. A tünetekhez társulhatnak körömváltozások, kopaszság, valamint a nyálkahártyák eróziói [43]. A nyálkahártyákat érintő EBA szövődménye lehet a fibrosis következtében kialakuló nyelőcsőszűkület vagy a fekélyek esetén jelentkező vérzés és a következményes vérszegénység, de akár nasalis septum perforáció is megjelenhet [43].

Terápia

Az EBA kezelésében a betegségre törzskönyvezett célzott terápiák még nem érhetőek el, így a kórkép elsősorban általános immunszuppresszív hatóanyagokkal kezelhető. Elsődlegesen szisztémás glükokortikoidokat és különféle bázisterápiás készítményeket, mint például metotrexátot, mikofenolát-mofetilt vagy azatioprint használnak [43]. Súlyos, terápiaerezisztens esetekben ciklofoszfamid, intravénás immunglobulin, rituximab,

plazmaferézis és extracorporalis fotokemoterápia is szóba jön [43, 46]. Újabb terápiák kifejlesztéséhez és bevezetéséhez a patogenezis jobb megismerése szükséges.

Állatmodellek alkalmazása az autoimmun betegségek vizsgálatában

Az alap- és transzlációs kutatások során használt állatmodellek fő célja a releváns humán betegségek patomechanizmusának megismerése, valamint egyes hatóanyagok preklinikai vizsgálata. Az alábbiakban részletezünk néhány jól működő és gyakrabban használt, a korábban bemutatott autoimmun betegségekhez kapcsolódó állatmodellt, valamint ismertetjük az azokkal kapcsolatos egyes eredményeket/eredményeinket (2. táblázat) [47–50].

Kísérletes autoimmun arthritis modellek

K/BxN szérumsztransfer arthritis

A 'K/BxN arthritis' modellt *Benoist* és *Mathis* munkacsoportja írta le: egy, a glükóz-6-foszfátot felismerő transzgenikus T-sejt-receptor (TCR) transzgent hordozó (KRN) egértörzset kereszteztek egy autoimmunitásra hajlamosító, nem obes diabeteses (NOD) egértörzsszel, és azt tapasztalták, hogy az utódokban az RA-hoz hasonló krónikus polyarthritis alakult ki [51]. Ezen egyedek szérumával a betegség egészséges egerekben is kiváltható volt [47]. Ez az immunglobulin-mediált K/BxN szérumsztransfer ezt követően az egyik leggyakrabban használt kísérletes ízületi gyulladásmodellé vált.

Ennek háttérében többek között a transzgenikus kísérletek során sok esetben alkalmazott C57BL/6 egértörzsben való könnyű kiválthatósága és a relatíve gyors mérést lehetővé tevő tranziens jellege áll. A K/BxN egerek szérumának intraperitonealis injekcióját követően az ízületi gyulladás a vad típusú egyedekben már néhány nap elteltével makroszkóposan láthatóvá válik és általában a 8. és a 12. nap között éri el a maximumát, majd elkezd lecsengeni (2. ábra) [52]. Az arthritis kialakulása során egy 0-tól 10-ig terjedő skálán klinikai pontszám adható, melyet az ízület duzzadtsága, pirossága és a lábháti duzzanat jelenléte alapján lehet megítélni. Az egerek arthritisének súlyossága a kaliperrel történő bokavastagság-mérés révén is jól nyomon követhető. Ezek mellett funkcionális vizsgálat végzésére is van lehetőség: az állatok rácson való kapaszkodási idejének mérésével és ennek az időnek a rövidülésével következtetni lehet az ízületi gyulladás súlyosságára [52].

A K/BxN szérumsztransfer arthritis kialakulásában fontos szerepet játszanak a veleszületett immunvédekezés sejtjei, az Fc-receptorok, valamint a többek között a sejt-vándorlásban is fontos β_2 -integrinek [53, 54]. A macrophagok klodronát-liposzómával történő depléciója védtettséget eredményezett a K/BxN szérumsztransfer arthritisz szemben [55]. Ehhez hasonlóan a neutrophil granulocyták antitesttel történő depléciója vagy genetikai eredetű hiánya is protektívnek bizonyult az ízületi gyulladás kialakulásával szemben [56–58]. A macrophagokon és a neutrophileken túlmenően egyéb sejtek, így a hízósejtek, a synovialis fibroblastok és a vérlemezkék szerepe is fontosnak tűnik a modellben [59–61].

2. táblázat | Néhány jól működő arthritis- és lupusmodell jellemzése (a teljesség igénye nélkül) [47–50]

Arthritismodellek			Lupusmodellek		
Jellemzők	Aktív immunizáció	Passzív immunizáció	Jellemzők	Spontán modell	Indukált modell
Állatmodell	Ovalbuminindukált polyarthritis	KBxN szérumsztransfer arthritis	Állatmodell	NZB/NZW	Prisztánindukált lupus
Modell létrehozása	Ovalbumint felismerő T-sejt-receptorral rendelkező T _H -sejtek és ovalbumin injektálása	KBxN egér szérumának intraperitonealis injekciója	Modell létrehozása	New Zealand Black (NZB) és New Zealand White (NZW) egerek keresztezése (F1-nemzedék nőstényeiben alakul ki)	Prisztán intraperitonealis injekciója
A gyulladás jellege	Krónikus	Akut	Autoantitest	ANA és anti-dsDNS	Anti-dsDNS, anti-Sm, anti-hisztón
Mi mediálja?	T-sejt és autoantitest	autoantitest	Klinikai kép	Glomerulonephritis, vasculitis, splenomegalia, hypergamma-globulinaemia	Glomerulonephritis, arthritis, splenomegalia, neuropszichiátriai tünetek
Mely fázis vizsgálható?	Immunizációs, tranzíciós és effektor	Effektor			
Referencia	[48]	[47]	Referencia	[49]	[49, 50]

ANA = antinukleáris antitest; anti-dsDNS = duplaszálú dezoxiribonukleinsav elleni antitest; anti-Sm = Smith-antigén-ellenes antitest; T_H = segítő T-sejt

Kontrollszérum



K/BxN szérum



2. ábra

A K/BxN szérum transzfer arthritis makroszkópos képe. A kísérlet során C57BL/6 háttérű egerek intraperitonealisán kontroll vagy K/BxN szérumot kapnak. A beadástól számított 7. napon a K/BxN szérumot kapott egér bokaízületében kifejezett gyulladás alakult ki a bokaízület és a lábát duzzanatával

Korábban kimutatták, hogy a neutrophilek immunkomplex-, illetve integrinmediált *in vitro* folyamataiban lényeges szereplők az Fc-receptorok és az egyes integrinek (általában adapter transzmembrán láncban található) immunreceptor tirozin alapú aktivációs motívumát (ITAM-doménjét) foszforiláló Src-típusú tirozin-kinázok, valamint a foszforilált tirozinokhoz kihorgonyozódó Syk tirozin-kináz [62–65]. Ezzel összhangban a neutrophilekben kifejeződő három Src-típusú tirozin-kináz (a Hck, az Fgr és a Lyn) hiányában az egerek a vad típusú társaikkal összevetve teljesen védettek voltak a K/BxN szérum transzfer arthritisszel szemben [66]. Mivel a Syk tirozin-kináz hiánya perinatalis letalitást okoz, a molekula *in vivo* körülmények közötti szerepének vizsgálatához a jellegzetes „bevérzésszerű fenotípus” alapján azonosított, Syk-hiányos egérembriók haemopoieticus sejtjeinek felhasználásával csontvelői kimérák előállítására volt szükség [64, 67]. A Syk-hiányos haemopoieticus készlettel rendelkező Syk-hiányos csontvelői kimérák teljes védekezést mutattak a K/BxN szérum transzfer arthritis kialakulásával szemben [67]. További vizsgálataink során azt tapasztaltuk, hogy amennyiben a Syk specifikusan csak a neutrophil granulocytaiból hiányzott, akkor gyakorlatilag a Syk-hiányos csontvelői kimérákban megfigyelhető fenotípus alakult ki [68]. Ezekkel összhangban a szájon át adagolható, szelektív Syk tirozin-kináz gátló entospletinib dózisfüggő módon képes volt csökkenteni az ízületi gyulladás mértékét, miközben az inhibitor jelenléte nem befolyásolta az autoantitest szérumszintjét [69].

A CARD9 egy (az Fc-receptor-jelátvitelben a Syk tirozin-kináztól distalisán elhelyezkedő) myeloidspecifikus intracelluláris adapter fehérje, mely a Bcl10 és a Malt1 fehérjékkel trimerikus komplexet képezve képes a transzkripció faktor NF κ B aktivációját kiváltani [70, 71]. Kísérleteinkben azt találtuk, hogy a CARD9-nek a haemopoieticus rendszerből, illetve specifikusan csak a neutrophilekből való hiánya részleges védekezést eredményezett az experimentális autoimmun arthritisszel szemben, melynek hátterében a következő mechanizmust sejtjük [71]. Mivel a gyulladt ízületek területén a

vad típusú egyedekkel szemben a CARD9 hiányában jelentős mértékű neutrophilakkumulációs defektust észleltünk, felmerült, hogy a CARD9 a neutrophilek sejtváándorlását szabályozza [71]. Ennek vizsgálatára olyan kevert csontvelői kimérákat hoztunk létre, amelyek különböző arányban tartalmaztak vad típusú és CARD9-hiányos csontvelői sejteket (az elkülönítést egy speciális sejtfelszíni molekula áramlási citométerrel történő detektálása révén perifériás vérből végeztük). Amennyiben ezekben a kevert csontvelői kimérákban ízületi gyulladást váltottunk ki, azt tapasztaltuk, hogy a vérben és a gyulladt ízületekben nem különbözött érdemben a CARD9-hiányos neutrophilek száma, ami megtartott migrációs képességre utalt [71]. A mechanizmust tovább vizsgálva azt láttuk, hogy az érintett ízületekben CARD9 hiányában jelentősen csökkent bizonyos citokinek és a sejtváándorlást befolyásoló kemokinek (például a humán IL-8 egyik egérmegfelelőjének tekinthető CXCL2) szintje [71]. Az *in vivo* megfigyelések *in vitro* modellezéséhez immunkomplexfelszínt hoztunk létre, melyre csontvelőből izolált neutrophileket helyeztünk. Bár a CARD9-hiányos neutrophilek korai sejtváándorlása nem különbözött a vad típusú sejtektől, a citokin- és kemokin (például a CXCL2) produkció drámai csökkenést mutatott stimuláció esetén a CARD9-hiányos neutrophilekben [71]. Ennek hátterében az aktivált neutrophilek CARD9-függő NF κ B-aktivációját találtuk [71]. Mindezek alapján feltehető, hogy a K/BxN szérum transzfer arthritis során a CARD9 nem szükséges a neutrophileknek az immunkomplex-lerakódás helyszínére (az ízületekbe) való vándorlásához, ugyanakkor lényeges szereplő a sejtgyulladt környezetben történő citokin- és kemokintermelésében [71]. Mivel a neutrophilek maguk is expresszálják a CXCL2 kemokin receptorát, feltehető, hogy a CARD9 szükséges az ízületekbe érkezett neutrophilek további neutrophileknek a gyulladás helyszínére való toborzásában, ezáltal a CARD9 egy pozitív visszacsatolási körben vesz részt [71, 72]. Kiemelendő, hogy ezek az adatok arra utalnak, hogy a neutrophilek képesek *in vivo* körülmények között is aktív génexpresszióra [71]. Továbbá felmerül, hogy a CARD9 a Syk-hez hasonlóan jó

terápiás célpont lehet a gyulladás kontrolljában a jövőben.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy az RA-hoz sok tekintetben hasonló K/BxN szérumsztransfer arthritis modell segítségével jól vizsgálható egy-egy sejt vagy géntermék patomechanizmusban betöltött szerepe (sőt a fentiek értelmében jelpályák, például az Src-típusú tirozin-kináz–Syk–CARD9 jelátviteli útvonal szerepe is körvonalazható), ezáltal új terápiás célpontok azonosíthatók. A modell alkalmas továbbá újabb, a humán autoimmun arthritisekben még nem törzskönyvezett hatóanyagok preklinikai vizsgálatára is.

Ovalbuminindukált polyarthritis modell

A széles körben alkalmazott K/BxN szérumsztransfer arthritis modell egyik korlátja, hogy kizárólag az autoimmun folyamat végrehajtó (effektor) fázisát modellezi. Amennyiben a teljes spektrumot (valamennyi fázist) vizsgálni szeretnénk, akkor aktív immunizáció alapuló modellre van szükség, ilyen az ovalbuminindukált polyarthritis modell [48]. Ennek lényege, hogy az ovalbumin mint felismerő TCR-rel rendelkező transzgenikus egerekből a nyirokcsomók kipreparálásával T-sejteket lehet nyerni, melyeket T_H irányú polarizáció után recipiens C57BL/6 egerekbe lehet injektálni. Az ezt követő immunizáció és ismételt antigénexpozíció idővel ízületi gyulladást hoz létre, melynek során a kezdeti ovalbuminspecifikus immunválasz az immuntolerancia károsodása révén ízületi struktúrákra jellemző molekulák (így például a II-es típusú kollagén) elleni autoantitestek megjelenését eredményezi, ami szépen utánozza a szeropozitív (ACPA- vagy RF-pozitív) RA-s betegekben végbemenő folyamatokat [48]. A modell ezen tulajdonságával kapcsolatos kísérletek a tüneti kezelésen alapuló jelenlegi terápia helyett a toleranciaindukció révén történő gyógyítás lehetőségét vethetik fel.

Az SLE egyik modellje, a prisztánindukált lupus modell

Az SLE patogenezisének jobb megértése és új potenciális hatóanyagok tesztelése céljából számos egérmódellet hoztak létre, melyek közül viszonylag gyakran alkalmazták a prisztánindukált lupus modellt [73]. A prisztán egy izoprenoid alkán, mely a fitol metabolizmusából származik, és számos növényfajban megtalálható. Segítségével lehetőség nyílik a humán SLE patogeneziséhez hasonló módon, környezeti tényező által lupust indukálni BALB/c háttérű egerekben [49]. A prisztán által kiváltott lupus azért is jó modellje a humán betegségnek, mert kialakulása az SLE-hez hasonlóan $IFN\alpha$ -dependens módon történik fokozott TLR7-aktivitás következtében. Az egérlupusmodell indukációjához prisztán egy alkalommal történő intraperitoneális injektálására van szükség. Hetekkel a beoltás után kezd kialakulni az állatokban az SLE-szerű fenotípus, először a jellegzetes (például anti-dsDNS- vagy anti-Sm-) autoantitestek megjelenésével és

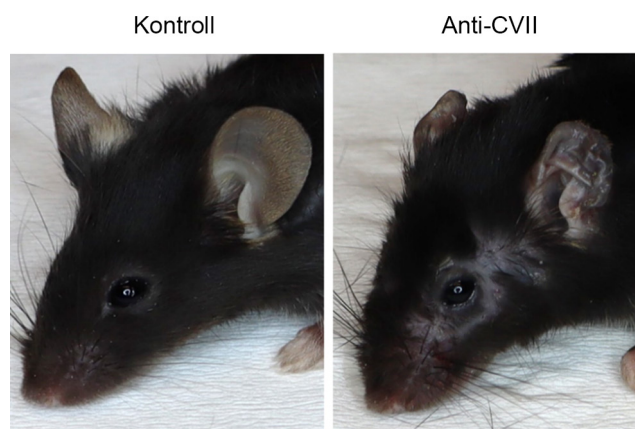
3. táblázat | A prisztánindukált lupusmodell során tapasztalható labor- és szervi elváltozások megjelenésének várható időpontjai [50, 74]

	Idő (hónap)							
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Autoantitestek								
Citokinek								
Arthritis								
Glomerulonephritis, proteinuria								
Neuropszichiátriai tünetek								
Splenomegalia								

egyes proinflammatorikus citokinek (például $IFN\alpha$, $IFN\beta$, $IL1\beta$ vagy $IL6$) szintjének emelkedésével. A beoltástól számított 4. hónapban további SLE-szerű tünetek jelentkeznek, így például immunkomplex-mediált glomerulonephritis, csont- és porckárosító arthritis, splenomegalia és neuropszichiátriai eltérések (3. táblázat) [50, 74]. A prisztánindukált lupusmodell segítségével az SLE patomechanizmusának jobb megértése érhető el génhiányos állatok kísérletbe vonásával vagy gátlószerek alkalmazásával.

Az epidermolysis bullosa acquisita (EBA) modellezése

Az EBA passzív immunizáció alapuló modellezésére nyúlban termeltetett anti-kollagén-VII-antitesttel történő repetitív injekció révén van lehetőség egerekben [75]. Az oltást követően az állatokban pár nap elteltével (a hólyagruptura következtében) erőző és bőrgyulladás jelenik meg, melyet neutrophil granulocyták és egyéb myeloid sejtek, a komplementrendszer alternatív útvonala és Fc-receptor-mediált jelátviteli utak irányítanak (3. ábra) [76, 77]. A bőrgyulladás mértékét és kiterjedését egy speciális klinikai pontszám, a testfelületi érintettség, valamint a fülvastagság alapján lehet értékelni, a kolla-



3. ábra | Az epidermolysis bullosa acquisita modellezése egérben. A betegség kiváltásához anti-kollagén-VII-antitesttel történő ismételt subcutan injekció szükséges. Jól látható a jobb oldali egér szeme körül és a fülén a gyulladás okozta vizenyő, valamint fekély

gén-VII-ellenes antitestek mennyisége a szérumban ELISA-módszerrel követhető nyomon [78]. Az első injekciótól számított 14. napon a kísérlet leállításra kerül, és a gyulladt fülek eltávolítása és kollagenázos/proteázos emésztése után lehetőség van az immunsejtek számának és összetételének áramlási citométerrel való meghatározására, valamint a lokális citokinszintek ELISA-módszerrel történő mérésére [78]. Az érintett szövetek fixálását, beágyazását és festését követően szövettani kiértékelésre is lehetőség van [78]. A VII-es típusú kollagén elleni antitesteknek a dermoepidermalis határon való lerakódása immunfluoreszcencia segítségével detektálható [79].

A kísérletes EBA kialakulásához fontosak a neutrophil granulocyták, az aktiváló Fc γ -receptorok, a β_2 -integrinek, a komplement-5 (C5) és a szuperoxid-termelés [58, 76, 80, 81]. A K/BxN szérumban transzfert arthritishez hasonlóan a kísérletes EBA modelljében is azonosítottuk az Src-típusú tirozin-kináz-Syk-CARD9 jelátviteli útvonal szerepét a gyulladás kialakulásában, melynek terápiás vonzatai lehetnek a jövőben [66, 71, 78].

Kísérletes Arthus-reakció

Az immunkomplex-mediált betegségek során az autoantitest a megfelelő antigénhez kapcsolódva immunkomplexet képez. Az immunkomplex immunsejteket (például neutrophil granulocytákat vagy macrophagokat) aktivál Fc-receptorokon keresztül. Az aktiváció hatására termelődő mediátorok az adott területen gyulladást idéznek elő, ami többek között az érpermeabilitás növekedéséhez vezet. Az akut immunkomplex-mediált gyulladás modellezésére használható a kísérletes reverz passzív Arthus-reakció [66]. A kísérlet során az egér egyik fülébe antiovalbumin-antitestet tartalmazó szérumban, míg a másikba kontrollszérumban injektálnak intradermálisan. Ezt követően az állatnak intravénásan ovalbumint adnak be [66]. Az immunkomplexek kialakulásának és a kezdődő gyulladás következtében létrejövő érpermeabilitás-növekedésnek a kimutatására jó módszer a szérumban

jékhez kötődő Evans-kék festék intravénás beadása: a fehérje-extravasatio eredményeképpen az Evans-kék megfesti a szöveteket (4. ábra). Egy másik módszer a radioaktív izotóppal jelölt albumin beadása utáni változások lokális detektálása [66]. (Megemlítendő azonban, hogy a kísérletes Arthus-reakció akut immunkomplex-mediált gyulladást idéz elő, míg az autoimmun betegségek során a gyulladás krónikus jellegű.) Transzgenikus megközelítéssel, azaz génhiányos egerek kísérletbe vonásával jól vizsgálható, hogy egy adott gén hiányában az immunkomplex-mediált gyulladás kialakulása változik-e, de ebben a modellben is végezhető farmakológiai vizsgálatok.

Humán szövetek és perifériás vér felhasználása a kutatásban

A rheumatoid arthritis patomechanizmusának vizsgálata humán synovialis és vérminták segítségével

Az RA kísérletes vizsgálatához (a beteg tájékozott beleegyezésével) felhasználható a műtét (például nagyízületi protézis beültetése vagy artroszkópia) során nyert synovium. Ennek a szövettani feldolgozása lehetőséget nyújt többek között különböző sejtpopulációk azonosítására, génexpressziós analízisre és fehérjék jelenlétének kimutatására [82–84]. Ezek mellett az ízületi belhártya kollagenázos/proteázos emésztését követően áramlási citometria segítségével részletesen vizsgálható a fibroblastok és egyéb sejtek sejtfelszíni *molekula*- (például cadherin-11, MHCII, CD90, VCAM1 vagy ICAM1) *expressziója*. Az integrinligand-felszínen stimulált synovialis fibroblastok által termelt, a gyulladás kialakításában fontos szerepet játszó citokinek (például IL6 vagy IL8) és egyes MMP-k szintje ELISA-módszerrel mérhető. A sebgyógyulási 'assay' során a konfluens sejtenyészetet (például pipetta-heggyel) megsértik, majd nyomon követik a „seb” záró-

Kontroll

Antiovalbumin



4. ábra

Reverz passzív Arthus-reakció egérben. A kísérletes Arthus-reakció során az állat a jobb fülébe intradermálisan antiovalbumin-antitestet tartalmazó szérumban, míg bal fülébe kontrollnyúlászérumban kapott. Ezután az egér intravénásan ovalbumint, majd két órával később intravénásan Evans-kékfesték-injekcióban részesült. Az antiovalbumin-antitestekkel kezelt fülben immunkomplexek jönnek létre, és ennek hatására lokálisan akut gyulladás és érpermeabilitás-növekedés alakult ki. Ennek következtében a szérumban Evans-kék a szövetközi térbe lépve a fültövet és a fület kékre festette

dásának dinamikáját (az egér synovialis fibroblastokhoz hasonlóan) [84]. A synovialis fibroblastok migrációja jól vizsgálható 'transwell assay' során, amelyenél a sejteket az átmérőjükkel kisebb pórusméretű inzerbe helyezik, majd az inzeret kemoattraktánsot tartalmazó oldatba teszik. A synovialis fibroblastok a stimulus hatására aktívan átvándorolnak az inzer membránján keresztül az alsó térbe, ahol a mennyiségük az inkubációs idő letelte után meghatározható [85]. A fenti kísérletek különböző inhibitorok jelenlétében is elvégezhetők, s ezáltal információ nyerhető arról, hogy hogyan befolyásolja az adott gátlószer a sejtek működését. Természetesen a synoviumból immunsejtek (például neutrophil granulocyták vagy macrophagok) is kinyerhetők, melyeknek többek között a sejtfelszíni markereik, aktiváció utáni sejtválaszaik, illetve génexpressziójuk vizsgálható.

Az RA-s páciensek perifériás vérmintáiból nyert immunsejtek vizsgálatai szintén hozzájárulhatnak a patogenezis részletesebb megismeréséhez. Ezeket a kísérleteket a következő fejezetben ismertetjük.

Az SLE patogenezisének feltérképezése humán perifériás vérminták segítségével

A többi immunsejt mellett SLE-ben a neutrophilek is fontos szereplők [8]. SLE-ben fokozott a neutrophilek NET-képzése, ugyanakkor lassabb a NET-ek eliminációja, ami az I-es típusú interferon plasmocytoid dentritikus sejtek általi termelését idézi elő: ez további NETosis-hoz vezet, és ezáltal öngerősítő gyulladásos folyamat indul be [34, 86]. A perifériás vérből gradiens centrifugálással izolált neutrophilek számos tulajdonsága és sejtfunciója vizsgálható [87]. Lehetőség van áramlási citometriával a „nyugalmi” sejtfelszíni expresszió analízisére, emellett a sejtek immunkomplex- vagy integrinligand-felületén is aktiválhatók, majd fotometriás módon követhető a sejtek szuperoxid-termelése, a degranuláció folyamata zselatínáz-zimográfia révén, a sejtszétterülés fáziskontraszt-mikroszkópiával, a jelátvitel Western-blottal, illetve a sejtváándorlás a korábban említett 'transwell assay' segítségével [87]. Ezekon túlmenően a sejtek génexpressziós változása, citokintermelése, illetve NET-képzése is mér-

hető [88]. Az említett vizsgálatok gátlószerek jelenlétében is elvégezhetők [88].

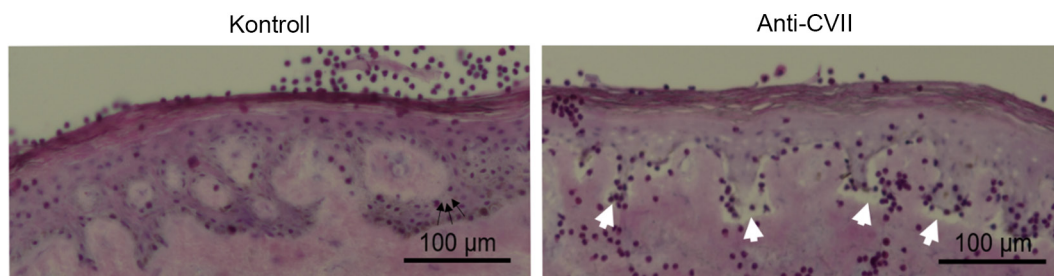
Természetesen a perifériás vérből egyéb sejtek, például monocyták vagy B-sejtek is nyerhetők [88]. Az SLE-s betegek perifériás véréből származó fehérvérsejtek funkcionális válaszait kontrollegyenekből származó leukocytákhoz viszonyíthatjuk. A betegek kezelése során használt gyógyszerek és a betegségaktivitás fehérvérsejtfunkciókra gyakorolt hatásai is elemezhetők.

Ex vivo bőrszeparáció: az autoimmun hólyagos bőrgyulladás kialakulásának egyik vizsgálati módszere

Az EBA modellezésére jó módszer az *ex vivo* bőrszeparációs kísérlet. Az ehhez szükséges bőrmintát sebészi beavatkozások során nyerik, majd a bőrmetszetet anti-kollagén-VII antitesttel vagy normál nyúl IgG-vel inkubálják. Ezt követően egészséges donorok perifériás véréből származó (humán plazma jelenlétében szuszpendált) neutrophil granulocyták kerülnek a metszetre [79, 89, 90]. Inkubációt követően a neutrophil granulocyták – a betegekben megfigyelhető folyamatnak megfelelően – a hám és az írha szétválását (a dermis és az epidermis szeparációját) eredményezik, mely festést követően mikroszkóp alatt jól láthatóvá válik (5. ábra) [79, 89, 90]. Inhibitorok segítségével tesztelhető, hogy miként változik a bőrszeparáció mértéke. Korábban kimutattuk, hogy a szelektív Syk-gátló entospletinib dózisfüggő módon gátolta a dermoepidermalis szeparációt [79]. Ezzel összhangban egy másik Syk-szelektív inhibitor, a lanraplenib jelenléte is gátló hatásának bizonyult ebben a kísérleti felállásban [79]. Ezek az adatok felvetik, hogy a Syk tirozin-kináz jó terápiás célpont, az entospletinib és a lanraplenib pedig potenciális gyógyszerjelölt lehet az epidermolysis bullosa acquisita kezelésében.

Következtetés

Az autoimmun betegségek az immuntolerancia károsodása következtében létrejövő kórképek, melyek krónikus gyulladással járó formái jelentős életminőség-romlást



5. ábra

Ex vivo bőrszeparáció, az epidermolysis bullosa acquisita modellezése humán szövetmintán. Az egészséges bőrmintákat normál nyúlserummal vagy nyúlban termeltetett anti-kollagén-VII antitesttel inkubáltuk, majd egészséges donorokból származó, perifériás vérből izolált, szérumban szuszpendált neutrophil granulocytákkal hoztuk össze. A metszeteket megfelelő inkubációt követően hematoxilin-eozinnal festettük. Az antitesttel kezelt metszeten a dermoepidermalis junction károsodása és a két réteg elválása látszik (fehér nyílak)

okoznak, és az utóbbi időben növekvő incidenciát mutatnak [16]. Az autoimmun betegek általában élethosszig tartó kezelésre szorulnak, mivel a kórképek gyógyítása jelenleg még nem lehetséges. Ezzel összhangban a kezelés a jelen közleményben bemutatott két szisztémás autoimmun betegségek és az autoimmun dermatológiai kórkép esetében kizárólag tüneti, mely immunszuppresszív szerekkel érhető el.

A szisztémás autoimmun kórképek kezelése azonban a jelenleg elérhető terápiák mellett is sok esetben nehézséget okoz, nemritkán fordulnak elő terápiára nem vagy csupán alig reagáló esetek, ezért fontos újabb hatóanyagok kifejlesztése, amihez a patogenezis részletesebb megismerésén keresztül vezet az út. A transzlációs kutatásban (többek között) az egyes betegségekhez hasonló állatmodelleket, illetve a páciensek vér- és szövetmintáit lehet felhasználni, ami lehetővé teszi a kórképek hátterében álló folyamatok *in vitro* és *in vivo* feltérképezését, illetve az állatmodellek alkalmazásával a preklinikai gyógyszervizsgálatokat. Az ezeknek a módszereknek és az általuk biztosított eredményeknek a segítségével azonosított/kifejlesztett újabb hatóanyagokkal remélhetőleg egyre több beteg számára lesz elérhető a tünetmentes állapot.

Anyagi támogatás: A közlemény megírását a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (projektazonosítók: FK 132251, ANN 139112, TKP2021-EGA-29), valamint a Magyar Tudományos Akadémia Lendület programja (projektazonosító: LP2022-14/2022) támogatta.

Szerzői munkamegosztás: N. T. A téma felvetése, kidolgozása, a kézirat elkészítése. O. K. Irodalomkutatás, a kézirat első változatának elkészítése. Az ábrák egyéb publikációban nem szerepelnek, mindegyiket a szerzők készítették, több esetben munkatársaik segítségével. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek anyagi érdekeltségei a jelen közleménnyel kapcsolatban.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton köszönjük Balogh Lilinek a közlemény 3. és 5. fotójának elkészítéséhez nyújtott segítségét, Mócsai Attila professzor úrnak és munkacsoportjának a bemutatott kísérletekben való közreműködést, valamint Sárdy Miklós professzor úrnak a humán bőrminták biztosítását.

Irodalom

- [1] Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015; 125: 2228–2233.
- [2] Derbinski J, Schulte A, Kyewski B, et al. Pillars article: promiscuous gene expression in medullary thymic epithelial cells mirrors the peripheral self. *Nat Immunol*. 2001; 2: 1032–1039. *J Immunol*. 2016; 196: 2915–2922.

- [3] Bruserud Ø, Oftedal BE, Wolff AB, et al. *AIRE*-mutations and autoimmune disease. *Curr Opin Immunol*. 2016; 43: 8–15.
- [4] Salaman MR, Gould KG. Breakdown of T-cell ignorance: the tolerance failure responsible for mainstream autoimmune diseases? *J Transl Autoimmun*. 2020; 3: 100070.
- [5] Nemazee D. Mechanisms of central tolerance for B cells. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17: 281–294.
- [6] Németh T, Mócsai A. The role of neutrophils in autoimmune diseases. *Immunol Lett*. 2012; 143: 9–19.
- [7] Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18001.
- [8] Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16039.
- [9] Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: serum autoantibodies in clinical practice. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022; 63: 124–137.
- [10] Ralli M, Angeletti D, Fiore M, et al. Hashimoto's thyroiditis: an update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev*. 2020; 19: 102649.
- [11] Belogurov AA Jr., Kurkova IN, Friboulet A, et al. Recognition and degradation of myelin basic protein peptides by serum autoantibodies: novel biomarker for multiple sclerosis. *J Immunol*. 2008; 180: 1258–1267.
- [12] Höftberger R, Lassmann H, Berger T, et al. Pathogenic autoantibodies in multiple sclerosis – from a simple idea to a complex concept. *Nat Rev Neurol*. 2022; 18: 681–688.
- [13] Genovese G, Di Zenzo G, Cozzani E, et al. New insights into the pathogenesis of bullous pemphigoid: 2019 update. *Front Immunol*. 2019; 10: 1506.
- [14] Hodgkinson LM, Wu TT, Fiorentino DF. Dermatomyositis autoantibodies: how can we maximize utility? *Ann Transl Med*. 2021; 9: 433.
- [15] Silva de Souza AW. Autoantibodies in systemic vasculitis. *Front Immunol*. 2015; 6: 184.
- [16] Conrad N, Misra S, Verbakel JY, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet* 2023; 401: 1878–1890.
- [17] Balogh L, Oláh K, Sánta S, et al. Novel and potential future therapeutic options in systemic autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2024; 15: 1249500.
- [18] Yap HY, Tee SZ, Wong MM, et al. Pathogenic role of immune cells in rheumatoid arthritis: implications in clinical treatment and biomarker development. *Cells* 2018; 7: 161.
- [19] Németh T, Nagy G, Pap T. Synovial fibroblasts as potential drug targets in rheumatoid arthritis, where do we stand and where shall we go? *Ann Rheum Dis*. 2022; 81: 1055–1064.
- [20] Orange DE, Yao V, Sawicka K, et al. RNA identification of PRIME cells predicting rheumatoid arthritis flares. *N Engl J Med*. 2020; 383: 218–228.
- [21] Lefèvre S, Knedla A, Tennie C, et al. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat Med*. 2009; 15: 1414–1420.
- [22] Thorarinsdottir K, Camponeschi A, Jonsson C, et al. CD21^{low} B cells associate with joint damage in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Immunol*. 2019; 90: e12792.
- [23] Di Muzio C, Conforti A, Bruno F, et al. The assessment of atlantoaxial joint involvement in patients with rheumatoid arthritis, results from an observational “real-life” study. *Sci Rep*. 2023; 13: 20146.
- [24] Dijkshoorn B, Raadsen R, Nurmohamed MT. Cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis anno 2022. *J Clin Med*. 2022; 11: 2704.
- [25] Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27: 165–197.

- [26] Smolen JS, Landewé RB, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82: 3–18. Erratum: *Ann Rheum Dis.* 2023; 82: e76.
- [27] Jang DI, Lee AH, Shin HY, et al. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current TNF- α inhibitors in therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 2719.
- [28] Yazici Y, Curtis JR, Ince A, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 198–205.
- [29] Szekanecz Z, Buch MH, Charles-Schoeman C, et al. Efficacy and safety of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: update for the practising clinician. *Nat Rev Rheumatol.* 2024; 20: 101–115. Erratum: *Nat Rev Rheumatol.* 2024; 20: 196.
- [30] Nagy G, Roodenrys NM, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80: 31–35.
- [31] Centola M, Szekanecz Z, Kiss E, et al. Gene expression profiles of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2007; 3: 797–806.
- [32] Lövgren T, Eloranta ML, Båve U, et al. Induction of interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 1861–1872.
- [33] T. Kovács K, Nagy G, Halda-Kiss B, et al. Significance of autoantibody assays in systemic lupus erythematosus. [Az autoantitest-vizsgálatok jelentősége szisztémás lupus erythematosusban.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 1695–1703. [Hungarian]
- [34] Kaplan MJ. Neutrophils in the pathogenesis and manifestations of SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7: 691–699.
- [35] Ma WT, Gao F, Gu K, et al. The role of monocytes and macrophages in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Front Immunol.* 2019; 10: 1140.
- [36] Takács I, Dank M, Majnik J, et al. Hungarian consensus recommendation on the role of vitamin D in disease prevention and treatment. [Magyarországi konszenzusajánlás a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 575–584. [Hungarian]
- [37] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024; 83: 15–29.
- [38] Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 721–731.
- [39] Parodis I, Gatto M, Sjöwall C. B cells in systemic lupus erythematosus: Targets of new therapies and surveillance tools. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 952304.
- [40] Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020; 382: 211–221.
- [41] Jayne D, Rovin B, Mysler E, et al. Anifrolumab in lupus nephritis: results from second-year extension of a randomised phase II trial. *Lupus Sci Med.* 2023; 10: e000910.
- [42] Egami S, Yamagami J, Amagai M. Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145: 1031–1047.
- [43] Koga H, Prost-Squarcioni C, Iwata H, et al. Epidermolysis bullosa acquisita: the 2019 update. *Front Med (Lausanne)* 2019; 5: 362.
- [44] Zumelzu C, Le Roux-Villet C, Loiseau P, et al. Black patients of African descent and HLA-DRB1*15:03 frequency overrepresented in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol.* 2011; 131: 2386–2393.
- [45] Kridin K, Vorobyev A, Papara C, et al. Risk factors and sequelae of epidermolysis bullosa acquisita: a propensity-matched global study in 1,344 patients. *Front Immunol.* 2022; 13: 1103533.
- [46] Witte M, Koga H, Hashimoto T, et al. Discovering potential drug-targets for personalized treatment of autoimmune disorders – what we learn from epidermolysis bullosa acquisita. *Expert Opin Ther Targets* 2016; 20: 985–998.
- [47] Korganow AS, Ji H, Mangialaio S, et al. From systemic T cell self-reactivity to organ-specific autoimmune disease via immunoglobulins. *Immunity* 1999; 10: 451–461.
- [48] Conigliaro P, Benson RA, Patakas A, et al. Characterization of the anticollagen antibody response in a new model of chronic polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 2299–2308.
- [49] Richard ML, Gilkeson G. Mouse models of lupus: what they tell us and what they don't. *Lupus Sci Med.* 2018; 5: e000199.
- [50] Satoh M, Kumar A, Kanwar YS, et al. Anti-nuclear antibody production and immune-complex glomerulonephritis in BALB/c mice treated with pristane. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 10934–10938.
- [51] Kouskoff V, Korganow AS, Duchatelle V, et al. Organ-specific disease provoked by systemic autoimmunity. *Cell* 1996; 87: 811–822.
- [52] Németh T, Futosi K, Hably C, et al. Neutrophil functions and autoimmune arthritis in the absence of p190RhoGAP: generation and analysis of a novel null mutation in mice. *J Immunol.* 2010; 185: 3064–3075.
- [53] Ji H, Ohmura K, Mahmood U, et al. Arthritis critically dependent on innate immune system players. *Immunity* 2002; 16: 157–168.
- [54] Watts GM, Beurskens FJ, Martin-Padura I, et al. Manifestations of inflammatory arthritis are critically dependent on LFA-1. *J Immunol.* 2005; 174: 3668–3675.
- [55] Solomon S, Rajasekaran N, Jeisy-Walder E, et al. A crucial role for macrophages in the pathology of K/BxN serum-induced arthritis. *Eur J Immunol.* 2005; 35: 3064–3073.
- [56] Wipke BT, Allen PM. Essential role of neutrophils in the initiation and progression of a murine model of rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 2001; 167: 1601–1608.
- [57] Monach PA, Nigrovic PA, Chen M, et al. Neutrophils in a mouse model of autoantibody-mediated arthritis: critical producers of Fc receptor γ , the receptor for C5a, and lymphocyte function-associated antigen 1. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 753–764.
- [58] Csepregi JZ, Orosz A, Zajta E, et al. Myeloid-specific deletion of Mcl-1 yields severely neutropenic mice that survive and breed in homozygous form. *J Immunol.* 2018; 201: 3793–3803.
- [59] Lee DM, Friend DS, Gurish MF, et al. Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis. *Science* 2002; 297: 1689–1692.
- [60] Lee DM, Kiener HP, Agarwal SK, et al. Cadherin-11 in synovial lining formation and pathology in arthritis. *Science* 2007; 315: 1006–1010.
- [61] Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, et al. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science* 2010; 327: 580–583.
- [62] Mócsai A, Ligeti E, Lowell CA, et al. Adhesion-dependent degranulation of neutrophils requires the Src family kinases Fgr and Hck. *J Immunol.* 1999; 162: 1120–1126.
- [63] Kiefer F, Brumell J, Al-Alawi N, et al. The Syk protein tyrosine kinase is essential for Fc γ receptor signaling in macrophages and neutrophils. *Mol Cell Biol.* 1998; 18: 4209–4220.
- [64] Mócsai A, Zhou M, Meng F, et al. Syk is required for integrin signaling in neutrophils. *Immunity* 2002; 16: 547–558.
- [65] Mócsai A, Abram CL, Jakus Z, et al. Integrin signaling in neutrophils and macrophages uses adaptors containing immunoreceptor tyrosine-based activation motifs. *Nat Immunol.* 2006; 7: 1326–1333.
- [66] Kovács M, Németh T, Jakus Z, et al. The Src family kinases Hck, Fgr, and Lyn are critical for the generation of the in vivo inflam-

- matory environment without a direct role in leukocyte recruitment. *J Exp Med.* 2014; 211: 1993–2011.
- [67] Jakus Z, Simon E, Balázs B, et al. Genetic deficiency of Syk protects mice from autoantibody-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 1899–1910.
- [68] Németh T, Futosi K, Szilveszter K, et al. Lineage-specific analysis of Syk function in autoantibody-induced arthritis. *Front Immunol.* 2018; 9: 555.
- [69] Káposztás E, Balogh L, Mócsai A, et al. The selective inhibition of the Syk tyrosine kinase ameliorates experimental autoimmune arthritis. *Front Immunol.* 2023; 14: 1279155.
- [70] Gross O, Gewies A, Finger K, et al. Card9 controls a non-TLR signalling pathway for innate anti-fungal immunity. *Nature* 2006; 442: 651–656.
- [71] Németh T, Futosi K, Sitaru C, et al. Neutrophil-specific deletion of the CARD9 gene expression regulator suppresses autoantibody-induced inflammation in vivo. *Nat Commun.* 2016; 7: 11004.
- [72] Németh T, Mócsai A. Feedback amplification of neutrophil function. *Trends Immunol.* 2016; 37: 412–424.
- [73] Satoh M, Reeves WH. Induction of lupus-associated autoantibodies in BALB/c mice by intraperitoneal injection of pristane. *J Exp Med.* 1994; 180: 2341–2346.
- [74] Yun Y, Wang X, Xu J, et al. Pristane induced lupus mice as a model for neuropsychiatric lupus (NPSLE). *Behav Brain Funct.* 2023; 19: 3.
- [75] Ludwig RJ. Model systems duplicating epidermolysis bullosa acquisita: a methodological review. *Autoimmunity* 2012; 45: 102–110.
- [76] Sitaru C, Mihai S, Otto C, et al. Induction of dermal-epidermal separation in mice by passive transfer of antibodies specific to type VII collagen. *J Clin Invest.* 2005; 115: 870–878.
- [77] Németh T, Mócsai A, Lowell CA. Neutrophils in animal models of autoimmune disease. *Semin Immunol.* 2016; 28: 174–186.
- [78] Németh T, Virtic O, Sitaru C, et al. The Syk tyrosine kinase is required for skin inflammation in an in vivo mouse model of epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol.* 2017; 137: 2131–2139.
- [79] Németh T, Balogh L, Káposztás E, et al. Neutrophil-specific Syk expression is crucial for skin disease in experimental epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol.* 2023; 143: 1147–1156.
- [80] Chiriac MT, Roesler J, Sindrilariu A, et al. NADPH oxidase is required for neutrophil-dependent autoantibody-induced tissue damage. *J Pathol.* 2007; 212: 56–65.
- [81] Kasperkiewicz M, Nimmerjahn F, Wende S, et al. Genetic identification and functional validation of FcγRIV as key molecule in autoantibody-induced tissue injury. *J Pathol.* 2012; 228: 8–19.
- [82] Croft AP, Campos J, Jansen K, et al. Distinct fibroblast subsets drive inflammation and damage in arthritis. *Nature* 2019; 570: 246–251.
- [83] Wei K, Korsunsky I, Marshall JL, et al. Notch signalling drives synovial fibroblast identity and arthritis pathology. *Nature* 2020; 582: 259–264.
- [84] Beckmann D, Römer-Hillmann A, Krause A, et al. Lasp1 regulates adherens junction dynamics and fibroblast transformation in destructive arthritis. *Nat Commun.* 2021; 12: 3624.
- [85] Ji M, Ryu HJ, Baek HM, et al. Dynamic synovial fibroblasts are modulated by NBCn1 as a potential target in rheumatoid arthritis. *Exp Mol Med.* 2022; 54: 503–517.
- [86] Lee KH, Kronbichler A, Park DD, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2017; 16: 1160–1173.
- [87] Futosi K, Németh T, Pick R, et al. Dasatinib inhibits proinflammatory functions of mature human neutrophils. *Blood* 2012; 119: 4981–4991.
- [88] Winkler A, Sun W, De S, et al. The interleukin-1 receptor-associated kinase 4 inhibitor PF-06650833 blocks inflammation in preclinical models of rheumatic disease and in humans enrolled in a randomized clinical trial. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73: 2206–2218.
- [89] Sitaru C, Kromminga A, Hashimoto T, et al. Autoantibodies to type VII collagen mediate Fcγ-dependent neutrophil activation and induce dermal-epidermal separation in cryosections of human skin. *Am J Pathol.* 2002; 161: 301–311.
- [90] Szilveszter KP, Vikár S, Horváth ÁI, et al. Phospholipase Cγ2 is essential for experimental models of epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol.* 2022; 142: 1114–1125.

(Németh Tamás dr.,
Budapest, Üllői út 26., 1085
e-mail: nemeth.tamas@semmelweis.hu)

Eladó praxis

Házi Gyermekorvosi Praxis felújítás előtt álló rendelőben eladó

Budapesten

a XI. kerület, Menyecske utca 16. szám alatt.

Érdeklődni lehet: 06 20 364-4585

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)