

AZ AUTOIMMUN BETEGSÉGEK KUTATÁSÁNAK ELMÉLETI ÉS KLINIKAI EREDMÉNYEI*

PETRÁNYI GYULA az MTA levelező tagja

Közlésre érkezett: 1974. VI. 15.

Előadásomban az autoimmun betegségek elméleti és orvosi (diagnosztikai és therápiás) kutatásainak kölcsönhatását szeretném összefoglalni a saját tapasztalataim, eredményeim és csalódásaim során.

Kutatói pályám kezdetén (a bp.-i orvostudományi Intézetben, majd az I. Belklinika) a szív működés és véráramlás összefüggéseivel és a szívbillentyűhibákkal foglalkoztam. Hamar világossá vált azonban előttem, hogy a haemodynamika csak egy pillanatnyi helyzetet tükröz, és bármennyire is jelentős legyen az egyén további sorsa szempontjából, a betegség lényegéhez kizárólag az aetiopathogenesisen át vezet az út.

Századunk közepéig a rheuma rendkívül homályos fogalom volt. Annyira szeszélyes és szétfolyó betegségnek látszott, hogy a klinikai képét szinte nem lehetett fölvezetni. Zavaró volt a rheuma fogalom kettőssége is. Népszerű értelemben minden mozgásszervi fájdalom jelzője volt. Ezzel szemben a tudományos meghatározás inkább egy különleges pathogenezisiként fogalmazta meg. A „rheuma” osztályozása századunk közepéig alig jutott tovább az ősi megfigyelésnél, mely heveny és idült betegségeket különböztetett meg, és a krónikus megint kétféle volt, primér- vagy secundér-krónikus, aszerint, hogy milyenek voltak a kezdeti tünetek.

A haladáshoz sok hiedelemmel, dogmatikus tanítással is meg kellett birkózni. A látogatottságokba vetett hit gátolja a haladást. Nálunk ebben része volt a régebbi egyetemi oktatásunknak és társadalmi rendünknek is, mely a kialakult tanok és tekintélyek tiszteletét tanította a kritikus gondolkodás és az örök kételkedés helyett. Először is ezen kellett túljutni az egyre több irányból egyre gyorsabban feltörő kutatási eredmények alapján. Amikor 1947/48-ban a „Belgyógyászat Alapvonalai” tankönyv első kiadásának a rheuma fejezetét írtam, többször szembekerültem magammal, mert a klinikai tapasztalataimat nem tudtam összeegyeztetni az akkoriban tanított általános tételekkel. A közzefogástól egy tankönyv nem rugaszkodhat el teljesen, ezért kénytelen voltam a kompromisszumot választani. Úgy gondolom azonban azóta is, hogy célszerűbb már az egyetemen is megtanítani a kérdőjeleket, mint olyan magyarázatokkal tölni a fejeket, melyek nem mutatnak további keresési irányokat.

A klinikai diagnosztika alapja az, hogy egy panasz- és tünetcsoportot azonosítani próbálunk ismertnek vélt betegséggel. A nehézség akkor kezdődik, amikor ez nem sikerül teljesen és ennek ellenére, mégis erőszakoljuk a kategori-

* Székfoglaló előadás. Elhangzott 1974. április 12-én.

zálást az ismert sablonokba ahelyett, hogy elismernénk a tudatlanságunkat és keresnénk az irodalomban az esetleg már jobban megközelített megoldást, és ha ezzel sem vagyunk megelégedve, magunk is próbálnánk a rejtélyt megoldani.

Ilyen rejtély volt a Kaposi által (1878 körül) leírt LED (lupus erythematosus disseminatus), ill. mai valamivel logikusabb nevén — miután tudjuk, hogy a legártatlanabb benne a bőrelenség — a SLE (Systemás LE). Magam a vitumokkal, a rheumás carditissel és rheumás lázzal foglalkozva, a 40-es években több olyan beteget figyeltem meg, sorsukat követve a halálukig, — akiket akkor a klinikákon mindenütt rheumás lázként salicyllal kezeltek, a mérgezés határáig, eredménytelenül, amíg egyszer az egyik beteg gyógyszerkiütése kapcsán a bőrgyógyász consiliárius az SLE lehetőségét is felvetette. E betegnek a múltó kiütése nem volt jellegzetes, viszont jelentős belső elváltozásai voltak (pancarditis, pleuritis, pneumonia, iridocyclitis), amit akkoriban pusztán azért, mert a betegnek az ízületei is fájtak, rheumásnak, sőt antibacteriális kezelésre se reagáló nagy lázuk miatt rheumasepsisnek minősítettek, minden klasszikus septikus jel hiányában. Szerencsére ebben az időben közölte Hargraves az LE sejtjelenséget és Klemperer a collagen betegség conceptiót. Rövidesen ezután jött a máig is csodagyógyszer corticosteroid, amit azonban még az ötvenes évek elején nálunk nagyon nehezen és kis dózisban lehetett csak beszerezni. Bőrgyógyászati megfigyelésekből kiindulva, hogy a bőr-betegség discoïd erythematodest az antimalariás Atebrin jól befolyásolja, az elégtelen corticosteroid mellett reménytelenül progressiv súlyos SLE-s betegeknek Atebrinnel sikerült az életét megmentenem. Ez a siker azután föllelkésített és megpróbáltam a hatásmechanizmusra fényt deríteni, sajnos sikertelenül, bár — még 20 év távlatában is — úgy gondolom, hogy ez a kutatási irány a mai módszerekkel érdekes eredményeket hozhatna.

Azt azonban határozottan állíthattam, hogy az SLE kórképe nálunk sem olyan ritkaság, mint azt mindenki — dermatologusokat is beleértve — gondolta, ha megfelelő belgyógyászati és laboratóriumi módszerekkel keressük. Az SLE kórképének rendkívül szabálytalan volta derült ki a betegek hosszas követésével, gondozásával, és ezzel mód nyílt az elkülönítésére a rheumás láztól, ill. általában a rheumás betegségek egy csoportjától. A betegek nagy számában határozott diagnosztikai kritériumokkal tudtam bizonyítani, hogy az SLE-vel való összetévesztésből származott a rheumás lázat követő „secundaer chronicus” polyarthrititis nosologiai diagnosisa, és hogy ez a régen tanított kórkép tehát nem létezik. Az SLE-t tehát egy ismeretlen eredetű kórcsoport olyan sarkának tekintettem, ahol a tagadás a lábát megvetheti és a régebbi téves elképzeléseket megdöntheti.

Az SLE-s betegek egyre nagyobb számának a gondos követésével vettem észre — még az immunitás clon-elmélete előtt —, hogy az SLE-ben előforduló és eltérő lefolyású részletbetegségeknek, számos addig ismeretlen okú (krypto-

geneticus, idiopathicus) szervtönkremenésnek, ugyanolyan pathogenesisűnek kell lennie, mint az SLE-nek, akár vele, akár önállóan fordulnak elő. Úgy fogalmaztam ezt meg, hogy az SLE olyan mozaik, melynek példátlanul „polysystemás” változatosságát a laza összefüggésű részbetegségek, „monosystemás” kórfolyamatok, pusztító steril gyulladások időben is szeszélyes társulásai adják. Így tehát az SLE syndromával (ill. pathogenesisével) kapcsolatban különböző egyedi monosystemás, és ezekből különböző összetételben jelentkező polysystemás kórképeknek egy összefüggő közös családja alakítható ki, amelynek lényege — az időközben sokak által fölfedezett és változatosan kimutatható antitestekből következtethetőleg — az immun systema különböző módon kisiklott működésével magyarázható. Ebben a megbokrosodott syndromakörben ezáltal maga az SLE egy olyan speciális kórkép, amelyben a Kaposi névadó bőrjelensége, vagy a Hargraves által észrevett LE-sejtjelenség, ill. az emögött álló nagy titerű antinucleáris antitest csoport, vagy mindkettő, diagnosztikus kritériumként megtalálható.

Érdekes máig is, hogy a klinikusok többsége az SLE-t és a Klemperer-féle collagenosis csoportnak egyes betegségeit, valamint az SLE-vel különböző gyakorisággal és lefolyással társuló monosystemás kórképeket, minél élesebben el szeretné egymástól választani. Igyekeznek specifikus kritériumokkal körülhatárolni a diagnózisokat, az átfedések miatt. Magam éppen ellenkező irányt követtem és követek ma is, azt tartván helyesnek, hogy éppen az összefüggéseket kell keresnünk pathogenetikailag, és nosologiailag egyaránt, hiszen éppen ez a jellemző. Ha egy autoimmun pathogenesisűnek valószínűsíthető jelenséget tapasztalunk egy betegben, akkor bár törekednünk kell a minél pontosabb jellemzésére, mégis éppen azzal támasztjuk ezt alá legjobban, hogy ugyanakkor a beteget egészében, az összes egyéb immun pathogenesisű (esetleg panaszt nem is okozó) kórjelenségre megvizsgálva, gyakran találunk társulást pl. LE-sejtjelenséget különböző — collagen — autoimmun betegségben stb., ami a specificitást kereső klinikusoknak nagy gondot okozott. Számomra és tanítványaim részére azonban világos volt ennek a klinikai diagnosztikai jelentősége és az, hogy éppen ez a pathogenetikai összefüggések és a kórcsoporti egység bizonyítéka! Véleményem az volt, hogy tünetileg kaleidoszkópszerű a kórcsoport. Vannak gyakori, ritkább és ritka kifutási formái. Ebből a gondolatmenetből kiindulva és ezt bizonyító számos esetet megfigyelve, írtam le a „nem differenciált collagenosis” (NDC) kórképét, melyre ma már, ahogyan utóbb javasoltam, talán helyesebb lenne a „nem differenciált autoimmun syndroma” (NAS) elnevezést használni. Ez általában csak ideiglenes átmeneti diagnosis, mert gondos követéssel előbb-utóbb a kórcsoport valamely ismert, jobban definiálható kórképévé alakul át (pl. SLE-vé, ha megjelenik a serumban az LE factor stb.). Az irodalom gyakran használja az autoimmun kórképek felosztását organ-specificusra és nem-organ-specificusra (utóbbiba sorolva az SLE-t és RA-t) a kimutatható antitestek szerint. Experimentalis vonatkozásban ez

helyeselhető, de a klinikumban nehézségeket okoz, mert egyrészt az SLE-vel kapcsolatban sokszor tudunk szerv-specificus antitesteket kimutatni és fordítva, szerv-specificusnak induló eset SLE-be mehet át, továbbá azért, hogy főleg kisebb titerben nemcsak a megbetegedett szerv-antigenek ellen találhatók autoantitestek. Ezért a klinikai gyakorlat, diagnosztikai szemlélet számára ma is gyümölcsözőbbnek tartom a régi *monosystemás-oligosystemás-polysystemás* felosztásomat, mely jól megfelel a későbbi immunológiai monoclonalis-polyclo-nalis elképzelésnek. Ezzel az se okoz gondot, hogy a vese specificus immun-complex depositiók betegsége immunológiailag nem szerv-specificus.

Amíg az immunitást közvetlen célszerűségként csak az infekciók elleni védelemnek tekintette az orvostudomány, nehéz volt elképzelni, hogy bajt is okozhat azonkívül, hogy gyakran nem eléggé sikeres a védelem és inkább erősítésre szorulna. A protektív immunitás és a pathogen hypersensitivitás közt a határt *Pirquet* törte át és *Ehrlich* egy máig is helyes elmélet-csírát közölt arra, hogy az immunreactio miért nem fordul az egyén ellen. Csak éppen annak a fölismerésére nem volt még érett az idő, hogy a „horror autotoxicus”-ba hiba csúszhat és kisiklások lehetségesek.

Az „*autoimmun*” fogalom elfogadása sokáig nehézségekbe ütközött, az immunológiai alapfogalmak tisztázatlansága, főleg az immunis, immunitas (mentes, mentesség, védettség) egyén-centrikus, egoista fölfogása miatt. Az autoallergiát ajánlották nálunk az allergológusok, mások meg a franciák autoaggressióját. Ezt azonban nem tudtam helyeselni, hiszen az autoaggressio tágabb fogalom (végül is minden anyagcsere-kisiklás autoaggressiók következményű), az allergia pedig már le volt foglalva elsősorban az asthma bronchiale, szénanátha, urticaria csoportra és ezekre éppen az a jellegzetes, hogy hetero-antigen váltja ki. A mai fogalmaink szerint az immunreactio célja nem az egyén megvédése a fertőző betegségek ismétlődése ellen, hanem olyan általánosságban pusztító reactio, mely minden anyag ellen actióba lép, amelynek antigenitása (immunogenitása) van, de struktúrájában az egyén genetikusan determinált egyedi saját antigenkomplexitásától eltérő.

A *fiziológiás immunválasz* mindig hetero-immun. Autoimmun tehát az olyan immunreactio, mely a saját, változatlan antigenek ellen irányul, olyan antigenek ellen, amelyeket (a régi horror autotoxicus tapasztalata értelmében) tolerálnia kellene, de ezeket a szervezet immunsystemája (ISy) mégis nem-saját-ként kezeli.

Érdekesnek tartottam azt a képességet, amellyel az autoimmun beteg ISy-ja a saját-nem-saját vonatkozásában különbséget tesz. Több vizsgálatot is kezdeményeztem munkatársaimmal ennek a megvizsgálására. Azt tudtuk, hogy vannak erős és gyenge immunogen anyagok, ami az immunologia absolute dialektikus tudományában nem annyira ezt az anyagot jellemzi, mint inkább azt az immunsystemát, amelyre ez így hat. Az autoimmun betegségekben található autoantitestek többségének a pathogenitása önmagában — (sok részlet megfigyelése alapján) valószínűtlen volt. Ezért már kb. 15 éve a cellularis immun-reactiók vizsgálatával szerettem volna az autoimmun mechanizmus

lényegét megközelíteni. Az autoantitesteket illetően — direkt pathogenitásuk bizonyítékai hiányában — egy ideig az volt a véleményem, hogy nem a tüzet mutatják a gyulladásnak, hanem csak a füstjét. Erre vonatkozólag még folyamatban levő két vizsgálati irányunktól várok továbbmutató következtetésekre is feljogosító eredményt. Az egyik az autoantitestek specificitásának elemzése, a másik a cellularis immunreactivitás antitest dependenciája.

Az autoantitestek definíciója a névből is következik: ép autolog antigenek ellen reagáló autolog antitestek. Mellőzve most azt a lényeges kérdést, hogy mi a provokáló antigen, ill. egyáltalán kell-e ilyet feltételezni az autoimmun betegségek alapos ismeretében és az antitest-termelés mai elméletei alapján, — azt kell tisztázni, hogy legtöbbször milyen autoantigenek ellen irányul az autoimmun reactio. A saját vizsgálataink és az irodalmi adatok egyaránt bizonyították, hogy ezek az autoantitestek többé-kevésbé szerv-, ill. helyesebben szerv-alkatrész-specificusak, de nem faj-specificusak. Többnyire jobban reagálnak xenogen szerv-antigenekkel, mint az allogenekkel és legkevésbé a saját autologokkal (syngenekkel).

Ez a szervspecificitás is elég különös, mert pl. az autoimmunnak vélt krónikus aktív, agresszív hepatitisben a legjellemzőbb a simaizom-ellenes antitest, az ugyancsak autoimmunnak vélt primér biliaris cirrhosisban pedig az antimitochondriális antitest, melyet (IF technikával vizsgálva) legjobban megint nem a saját, hanem xenogen májmitochondriumok kötnek meg és néha még szebbek a képek mitochondrium-dús más szerv alkalmazásával.

Először is azt kerestük, hogy az SLE-s betegeknek van-e jellegzetesen gyakori antigen specificitásuk, amire a legjellegzetesebbként a histocompatibilitási antigeneket vizsgáltuk a Debreceni Megyei Véradó Alközpontban, Stenszky Ernőnével kollaborációban, ahol Dr. Aszódi Lilly főorvos kezdeményezésére a HL-A tipizálás eredményesen folyik. Azt találtuk, hogy voltak egyes gyakoribb specificitások az anyagunkban, más vizsgálók viszont — bár kisebb anyagban — más specificitásokat találtak gyakoribbaknak, amiből máris világos, hogy valami szorosabb összefüggést az SLE és a HL-A közt a vizsgálati szám növelésétől sem várhatunk. Érdekesebb azonban most már a kiindulási kérdésünk szempontjából, hogy a leukopeniás SLE-s betegek esetleges leukocytotoxicus autoantigenjei milyen HL-A antigenek ellen irányulnak. Az eredmény az volt, hogy voltak anti HL-A specificitásúak, de szinte kivétel nélkül nem a saját jellegzetes egyediek ellen irányultak. Eléggé általánosítható tehát, hogy az autoantitestek szinte kivétel nélkül a betegnek nem az egyén-specificus egyedi autoantigenjei ellen irányulnak, mégcsak nem is fajspecificus antigenjei ellen, hanem olyan szervi-szöveti antigenek ellen, melyek nemhogy mégcsak nem is fajspecificusak, hanem esetleg még több szervben, szövetben is közősek. Ha mármost skálát szerkesztenénk az antigenek immunogenitásáról, erősségéről az emberi ISy relációjában, akkor kétségtelen, hogy heteroantigenek vezetik a sort és ha mégis megtörténik valami által az ISy-nak az a pathogen kisiklása, hogy autoimmun betegséget okoz,

akkor is az autoantitestek a phylogenetikailag legősibb közös autoantigenek ellen irányulnak és legkevésbé az egyénre jellemző unicum antigenek ellen.

A másik irányzata az autoantitest-kutatásnak, mely régóta foglalkoztatott, de klinikai célra csak nemrég találtunk rá metodikát, az: az autoantitestek és celluláris immunreaktivitás interakciója. Ezzel a most végzett munkával talán közelebb jutunk annak a nagy autoantitest zápornak az értelméhez, amely a klinikus számára eddig csak az autoimmun pathogenesis diagnosztikai nyomjelzőjeként szolgált.

Az immunopathologia megértését számomra sokáig zavarták az allergiás betegségek. Még ma sem értem egészen az atopiákat (mint pl. az asthma bronchiale). Sokáig tartott, amíg rájöttem, hogy az immunopathologia megértését a Janus-arculata zavarja. Egyik arca ugyanis fiziologo-pathológiás, a másik pathologo-pathológiás. Amíg minden szerv a bajt *megbetegedésével* okozza, az ISy az egyetlen kivétel ezalól: a heteroimmun kórképeket ugyanis a *fiziológias örökődésével* okozza és bármennyire pathológiás a halálos anaphylaxiás sokk, a sok kellemetlenséget okozó serum betegség, mégis fiziológias törvényszerűségként jelentkeznek éppen az egészséges ISy által, mondhatjuk, hogy reflexszerűen. Vannak tehát ártalmatlan anyagok, amelyek éppen a fiziológias törvényszerűség által válnak egyféléképpen halálos mérgekké.

A gyakran veszélytelen antigenekre nagyon is veszélyes állapotot eredményező fiziológias immunreactio paradoxonjának magyarázatára sok mindent fősorakoztattam. Mondhatjuk, hogy erre a phylogenesis az évmilliók során sem készülhetett fel, de ez nem teljesen igaz, mert a rovarcsípések, harapások a primitív életben gyakoriak voltak. Beszélhetnénk kényszerreactiókról, olyan tényről, mely mögött célszerűségi háttérrel nem kell keresni. Volt azonban egy elméletem erre, melyet érdemes volna kísérletesen cáfolni, vagy bizonyítani. Eszerint az anaphylaxia, serumbetegség az ISy részéről az egyén, az egyéni érdek fölött álló törvényszerűség, mely a fajfejlődést, a differenciálódást szolgálja és még az egyén halála árán sem hagyja érvényesülni azt az antigent, mely ebben zavarólag hathat. Tudom, hogy ennek az elképzelésnek még elméletileg is sok a nehézsége, és eddig nem is találtam olyan kísérleti elrendezést, amellyel csak megközelítően is bizonyítani tudnám, mi történne, ha a heteroantigenek tartósan érvényesülhetnének.

Az kétségtelen, hogy az immunreactio és a surveillance életfontos fiziológias funkció. Ezért már sokszor ajánlottam az *immunfiziológia* tanítását a fiziológiában preklinikai tárgyként — eddig sajnos eredménytelenül, — noha pedig az egyén antigen összetétele, immunreaktivitási képessége, autotoleranciája sokkal általánosabb, alapvetőbb biológiai jelentőségű, mint az élettan bőven tanított számos részlete.

Az autoimmun kórképcsoport a közös pathogenesis révén állt össze, de rejtély maradt a fő kérdés: mi indítja meg az autoimmun reactiót, mi billenti át az ISy-t, hogy a horror autotoxicus, az ön-tűrés, autotolerancia törvényt áthágva, önpusztításba kezdjen. Már az ötvenes évek legelején foglalkozni

kezdünk a genetikus kapcsolatokkal, familiaritással, megint a klinikumból kiindulva, mert az első sikerrel meggyógyított SLE-s betegünk édesanyjáról is kiderítettük, hogy anamnesisében voltak autoimmun jelenségei, majd később, az LE-sejttjelensége is pozitívvá vált. A megnőtt therapiás lehetőségekkel anya és lánya is remissióban volt tartható. Az anya sok év után coronaria sclerosis következtében halt meg. A lány kórlefolyásának érdekessége, hogy kb. 20 évvel az első SLE-s attackja után a szemében melanoma fejlődött, melyet — a tumor és autoimmunitas + immunosuppressio kapcsolataira figyelve annyira korán sikerült felismerni, hogy a látás megtartásával sikerült resecálni. A beteg később tumormentesen, cardialis elégtelenség következtében halt meg, amelyben kifejlődő coronaria sclerosisa mellett nagy szerepe lehetett a régebben lezajlott autoimmun carditisének is.

A tumor kapcsolatokat rendszeresen kutattuk. Adatait munkatársam, Szegedi Gyula dr. foglalta össze a szerkesztésében idén megjelent „Autoimmun betegségek” című monográfiában.

A genetikus kapcsolatokról nagy összegyűjtött beteganyagunk alapján az a véleményem, hogy keresése diagnosztikai célra is hasznos. A familiaritás hiánya éppen olyan érdekes aetiopathogenetikai szempontból, mint a kimutathatósága. Lényeges azonban, hogy ne csak a proband betegségét keressük, hanem általában az immun-functio, ill. ISy bármely rendellenességét; így a genetikai kapcsolatok sokkal gyakoribbak és ez így megint a már említett „specificus betegség” szemlélettel szemben az immunreaktivitás általánosabb vonalzavarára utal.

Az aetiologia ismeretlenségében régóta kísértének a vírusok. Ezzel nem volt módom foglalkozni elektronmikroszkóp hiányában. A beteg vérében kimutatott DNS és RNS antitestek azonban elképzelhetővé tették az elméleti irodalom azon föltevését, hogy ezek DNS, ill. RNS vírusok ellen termelődtek. A klinikum ismeretében azonban nem tudtam ezt egyelőre elfogadni, hiszen ha ez ilyen egyszerű, az ismert vírus-betegségekben is kellene ilyen antitesteket találni. Tudjuk, hogy sokan mutattak ki főleg veséből „virus-like” szemcséket. A saját klinikai ismereteimmel és elképzeléseimmel az lenne összeegyeztethető, ha magában az immunsystemában, a lymphoid sejtekben kimutatott vírusok, ill. lényegében vagabund gén-partikulák lennének a provokátorok azáltal, hogy az ISy-nak önfelismerő képességét zavarják meg jelenlétükkel. Egyelőre azonban a bizonyításra vagy cáfolatra további kutatás szükséges.

Az aetiologia keresésére a betegek anamnesiséből gyakran kideríthető, kiváltó és elősegítő tényezőkkel foglalkoztunk: főleg egyes gyógyszerek provokáló szerepével. Ezt a témakört megbízásomból az említett „Autoimmun betegségek” című monográfiában munkatársaim Dr. Leövey András és Dr. Szegedi Gyula foglalták össze. Különösen érdekes volt az epilepsia-kutatás, mert az epilepsia autoimmun pathogenesis alapján az SLE-s tünetcsoportban résztvehető kórkép, mely monosystemásan elég hosszú ideig az első is lehet.

Ugyanakkor a további érdekessége, hogy mások, majd magunk megfigyelése szerint is, az anticonvulsiv hydantoin-származékok sokféle gyógyszer-reactiót is okozhatnak. Az egyik az, hogy SLE-szerű, sőt valódi SLE-s megbetegedést, a másik az, hogy lymphomát, Hodgkin-sarcomát provokálhatnak, melyek a spontánnal még histológiailag is könnyen összetéveszthetők és mindkettő a beteg halálát okozhatja, a provokált viszont (többnyire egyszerűen a gyógyszer elhagyásával is) meggyógyítható. Ennek a gyakorlati kutatási vonalnak az eredményeit azért tartom elméleti vonatkozásban is jelentősnek, mert beleillik az alapelképzelésembe, abba, hogy a gyógyszer-allergia is, ha valódi SLE-szerű autoimmun syndromát provokál, akkor ez nem az ép ISy reactiója peripheriás haptén ellen, hanem magára az ISy-ra is gyakorolt ártalom következménye. A hydantoin-SLE és hydantoin-lymphoma ismételten a tumor és autoimmunitás kapcsolataira hívta fel a figyelmünket. Különösen érdekes kapcsolatokat találtunk a lymphogranulomatosis irányában és ilyen vonatkozású a Hodgkin-kórban észlelt immuncomplex-nephritis és ide sorolhatók azok a vizsgálataink is, melyek autoimmun jelenségek paraneoplasticus syndromakénti keresésére irányultak.

A therápiát hosszú ideig véletlen megfigyelések irányították. Sokféle folyó vizsgálatokból világossá vált az autoimmun conceptio és az is, hogy az immundefectusokban nemcsak az egyéni protektív immunitás hiányzik, de az allergia készség is, továbbá, hogy az immunreactiók hordozói a lymphoid sejtek, végül régebbi kísérletek is tudomásunkra jutottak, hogy N-mustárral experimentális immun-vesebajt gátolni lehet. Így egyre inkább rátértünk az immunosuppressio alkalmazására. Először is bizonyítottuk saját, nemzetközileg is nagy beteganyagunkon, hogy a nagy adagú, tartós immunosuppressiv steroid kezelés sokkal hatásosabb a kis dosisú alkalmi kezeléseknél nemcsak az autoimmun-gyulladás elnyomására, hanem az akut SLE-s halálozás visszaszorítása után fő halálokká előlépett autoimmun nephropathiák előfordulására is. Ritkábbak, és ha mégis jelentkeznek, lefolyásuk elhúzódóbb, viszont a kifejlett lupusnephritisre a corticosteroid már hatástalan, sőt vese-insufficienciás tünetek mellett inkább árt. Megkíséréltem tehát 1958-ban az SLE és SLE-s nephropathiák gyógyítására a lymphomákban, lymphogranulomatosisban bevált hazai cytostaticumot, a Degranolt. Az elméleti várakozást sajnos nagy gyakorlati csalódás követte. Az amúgy is leukopeniás SLE-s betegek az átlagos dozirozásra még leukopeniásabbak lettek, thrombocyta számuk is esett, de javulás nem mutatkozott. Ez visszavetette immunsuppressiv kezeléseinket a cytostaticumok vonalán, míg Schwartz közlésének hatására, — aki néhány thrombopeniás haemolyticus esetben ért el eredményt 6 MP-vel — a 6 MP-vel próbálkoztunk és 1963-ban 5 egymásutáni súlyos steroid-refractaer vese-insufficienciás nagy ödémás lupoid nephritises nephrosist sikerült néhány hét alatt teljes remissióba hozni. Ezek a betegek eddig egy-két hónap alatt meghaltak és gyors gyógyulásuk számomra és az észlelő orvosok számára egyaránt drámai

élmény volt. Ennek volt azután köszönhető, hogy nálunk és azt követően hazánkban a világon az elsők közt részesülhettek ennek a therapiának az előnyeiben és gyógyultak meg azok a vesebetegek, akik enélkül halálra voltak ítélve. Eleinte sokan, hazánkban és külföldön, kétségbevonták ezeket az eredményeket, de lassanként a kétségek eloszlottak és ma már a cytostaticus gyógyszerekkel elérhető immunsuppressio általánossá vált (sőt olyankor is alkalmazzák, amikor az indicatio — a potenciális veszélyek miatt — nincs megalapozva). Ma már tudom, hogy szerencsénk volt és akkor seriában olyan betegeink voltak, akik erre reagálni tudtak. Az autoimmun pathogenesis többféleképpen is okoz vesebajt és ma az a feladatunk, hogy megállapítsuk a diagnosztika összes módszerével, milyen típusú autoimmun gyulladás és destructio az a vesében, ill. másutt, mely a cytostaticus immunsuppressióval megállítható.

Visszatekintve az SLE és általában az autoimmun kórképek therapiájára saját munkásságunkban, a következő statisztikusan is értékelhető eredményű korszakokat lehet megkülönböztetni: *I.* 1950 előtt hatásos kezelése nem volt. *II.* Ezután a *Cortison* volt a hatásos gyógyszer, melyet — amíg a dosisok kényszerűen kicsik voltak és a kezelés csak a veszélyes jelek és állapot elnyomására korlátozódhatott — célszerű volt *antimaláriás* szerekkel kiegészíteni. *III.* 1956-tól egyöntetűen: tartós, intenzív, teljes tünet-suppressiót eredményező *Prednisolon* kezelést végeztünk; *IV.* 1963-tól minden steroid-refractaer (vagy contraindicatiós) esetben *cytostaticus immunsuppressív* kezelést is alkalmaztunk. Közben próbálkoztunk a penicillamin kezeléssel is, makroglobulin komplexek lebontására. Az eredmények nehezen voltak megítélhetők, átmeneti jó eredményt láttunk cryoprecipitációs hyperviscositások periferiás keringészavarokban, de az akkori készítményeket sok beteg gyomra nem tűrte és a Biogál Gyógyszergyár, mely akkoriban melléktermékként állította elő a penicillamint, máshonnan érdeklődést iránta nem látva, abbahagyta a kísérleti gyártást. Egyébként is a komplexek képződését kellene megakadályozni, az elérhető eredmények tehát átmenetileg is csak tünetiek. Eleinte évekig csak 1—1 cytostaticumot adtunk és a cytostaticumok autoimmun-spectrumát kerestük, azt, hogy a bővülő anti-tumor szerek közül melyik milyen típusú kórképben, ill. autoimmun mechanizmus ellen válik be a legjobban. *V.* A legújabb therapiás korszakban, kb. 1970-től, kombinációkban adjuk a cytostaticumokat és azt szeretnénk kideríteni, hogy milyen gyógyszer (cytostaticum) milyen szimultán, vagy consecutiv kombinációban adja a legjobb eredményt a legkisebb veszély mellett és ha kell, a minderre refractaer esetekben kiegészítőleg antilymphocyt serumot, ill. *antithymocyt globulint* is alkalmazunk, esetleg más gyógyszert is, mint pl. *asparaginaset*. Ennek a korszaknak a statisztikai kiértékelésére most kerülhet majd sor. Kétségtelen, hogy az eredmények tovább javultak és a súlyosabb állapotok kifejlődése nagyon sok autoimmun kórfolyamatban megelőzhető és a súlyos életveszélyes formák is egyre nagyobb

számban és egyre biztosabban állíthatók meg, hozhatók többé-kevésbé tartós és teljes remissióba.

Úgy gondoltam, hogy azt a sokoldalú elméleti fölkészültséget és hosszú klinikai tapasztalatot, melyet az immunopathológiai kórképek immunosuppressziós terapiájával szereztünk, hasznosítani lehetne az allograft rejectio kivédésére, vagyis a transplantatumok túlélésének a meghosszabbítására is. Erre vonatkozó vizsgálataink közül csak egyet említek meg. Abból a megfontolásból kiindulva, hogy a transplantált szerv mindig tartalmaz őrzáraton levő immunocyták, melyek ott helyben a kevert leukocyta cultura (MLC) és normál lymphocyta transfer (NLT) modellek mintájára, a recipiens keringésében aktíve reagálva, maguk körül azonnal gyulladást keltenek, másrészt a fajspecificus ALS, blokkírozó antitestekkel, az alloantigeneket maszkírozhatja, a donor (ill. donor szerv) immunológiai előkészítését is ajánlottuk. Valóban a leghosszabb túlélést egér-bőr allograft kísérletekben akkor kaptuk, ha a recipiens elő- és utókezelés mellett, a donort is előkezeltük. Később mások is hasonló eredményekről számoltak be, pl. kutyavese transplantációkban, úgy-hogy valószínűleg az emberi transplantációban is előnyös lenne a donorok, ill. a transplantálandó vese előkezelése, perfusiója cytostaticummal és ALG-al.

Az immunosuppressiv gyógymódnak természetesen sok veszélye is van. A betegek érdekében folyamatosan foglalkozni kellett ezzel is. A megoldás az immunfunctiónak folyamatos, in vivo mérése. Erre hosszú ideig egyedül a fehér vérsajt és ezen belül az abs. lymphocyta-szám, továbbá a különböző autoantitest titerek, Ig fractio-nagyságok és az in vivo bőrpróbák álltak rendelkezésünkre. Lassanként azonban az in vitro immunfunctiók próbáknak egész sokrát szedtük össze, külön a B és a T-sejt functiókra, stb. és alkalmaztuk a klinikai gyakorlatban. Erre tényleg nagy szükség is van. Már a 60-as években, a cytostaticus immunosuppressiv therapia bevezetése után, rövidesen közöltem: a lényeg, hogy a dosissal egy egyéni küszöbértéket kell meghaladnunk, különben csak a tartós gyógyszerhatás veszélyének tesszük ki a beteget, de eredmény nélkül. Azt, hogy mire törekszünk tulajdonképpen, röviden a következőkkel tudom megvilágítani. Ismert, hogy cellulárisan reagáló immuncompetens lymphocyta, azaz T sejt, az őt specifikusan stimulálni képes antigen hatására ott helyben „lymphokin” mediatorokat termel, melyek közé tartozik többek közt a MIF, a sejt-vándorlást befolyásoló factor. A MIF értelmét abban látjuk, hogy az antigen elpusztítani képes leukocyták, macrophagok antigen helyén lefékeződve, egyre nagyobb tömegben halmozódnak föl és okozzák bonyolult hatásokkal az antigen, autoimmun reactiókban az autoantigen pusztulását. Immunosuppressióval ezt a legalaposabban úgy gátoljuk, hogy a lymphoid sejteket nem-specifikusan elpusztítjuk. Ez azonban veszélyesen kétélű, mert egyrészt súlyos csontvelői ártalmat okozhat, másrészt, mert a heteroantigenek (bakteriumok, vírusok, gombák) halálos veszélyének, később pedig valószínűleg a fokozott tumorképződés veszélyének tesszük ki

a beteget. Autoimmun relációban a feladat sokkal finomabban oldandó és oldható meg. Említettem már, hogy az autoantitestek is legkevésbé az egyéni antigen specificitás ellen irányulnak. Föltételeztem, hogy a celluláris immunitás visszaszorítása is valószínűleg könnyebb kell hogy legyen, több okból is. Az autoimmun aktivitású lymphoid sejt jobban szaporodik és az S, G₂ és M generációs fázisban levő sejteket nagyobb számban tartalmazó autoimmun aktivitású clon könnyebben fékezhető cytostaticumokkal, mint az aktuálisan kevésbé szaporodó heteroantigen ellenesek. A celluláris autoimmun aktivitás az antitest-specificitásokhoz hasonlóan általában eleve kevésbé erős, mint a heteroimmun stb. Dr. Szabó Gáborral a lymphocita-migrációs teszt (LMT) alkalmazásával azt találtuk, hogy az autoantigenek által gátolt migráció könnyebben normalizálható cytostaticummal, mint a heteroantigenre, pl. tuberculinra érzékenyeké. In vitro a biológiai helyzet persze sematikus és nem biztos, hogy az LMT az in vivo valóságot minden vonatkozásban tükrözi-e, mégis ez az eredmény bizonyítja, hogy a célkitűzés, a differenciált immunosuppressio valóban elérhető a cytostaticum dosisának az ügyes megválasztásával.

Jobban megközelíti az in vivo valóságot, ha több jól választott immunfunctiók módszert szimultán alkalmazunk. Munkatársaimmal, az említetteken kívül Dr. Gergely Péterrel és Dr. Fekete Bélával most itt tartunk. A diagnosztikához és a therapia irányításához szükséges laboratóriumi munka egyre nő. E módszerek alkalmasak az egyes gyógyszerek hatásának a klinikai pharmacologiai és új gyógyszerek keresésének preklinikai screeningjére is, és elég nagy számban végeztünk is ilyen vizsgálatokat.

A specializálódás megköveteli, hogy a klinikusok egy szűkebb területre korlátozzák mélyreható érdeklődésüket: egy-egy anatómiai régióra, vagy szervre. Az immunológia elméleti, kísérleti és más klinikai kiindulópontjairól vezetett kutatások azonban végül is egy olyan új, óriási betegségcsoportba torkolltak, mely elvileg minden szervünket, szövetünket, sejtünket, macromolekulánkat, antigen-determinansunkat érintheti — (monosystemásan vagy polysystemásan) egyszerre vagy szabálytalan időkapcsolatban, egyénenként eltérően, többféleképpen is. Így azután a belgyógyász klinikus, akinek a feladatát a betegek szabják meg (egymás után vagy egyszerre sok helyen sokféleképpen jelentkező bajaikkal), kénytelen minden szerv, szövet, antigen determinans bajával foglalkozni, legyen az a belgyógyászat keretén belül, de legyen az idegen specialitás felségterületén, a bőrben, az idegrendszerben, a szemben, vagy a fertőző betegségekkel, daganatképződéssel, transplantációval, sőt a legfiziológiásabb életjelenséggel, a szaporodással, anya—magzat symbiosisával és a genetikával kapcsolatban.

Az immunológiánál elágazódóbb tudományág a medicinában ma aligha létezik. Bár leegyszerűsödik ez a közös diagnosztikai és therapiás alapokban, mégis világos, hogy kutatási területként egyre inkább meghaladja egy ember

képességét. A téma azonban vonzó volt már kutatásaim kezdetén, új nagy megismeréseket ígérő tág perspektívái miatt és a kutatás előrehaladásával, meglepő eredményeivel a vonzása egyre fokozódott. Ezért érthető, hogy fiatal munkatársaim közül egyre többnek ragadta meg az érdeklődését és egyre többen csatlakoztak a klinikai immunológiával foglalkozó kutatásaimhoz. Elsősorban feleségemnek, Dr. Bobory Júliának tartozom hálával és köszönettel a különböző fáradságos laboratóriumi autoantitest vizsgálatokért és a betegek rendszeres ambulans katamnesztikus vizsgálatában, ellenőrzésében nyújtott segítségéért. Úgy gondolom, hogy amikor köszönetet mondok munkatársaimnak a támogatásukért, ez a kutatási irányzat számukra is rendkívül hasznos volt, olyan alapokat kaptak, melyeken ma már önálló irányaikban haladhatnak tovább. A legtöbb hasznát azonban végül is a betegek kapták, akik sok szenvedéstől szabadultak meg és ma is élnek, akik közül sokan meghaltak volna, ha arra várunk, hogy a külföldi kutatások lassan ideszivárgó eredményeit kritikai alapok nélkül, jól-rosszul alkalmazzuk.