

MAKIT 50 - AUTOIMMUN SZEKCIÓ I. Absztraktok

MikroRNS-ek expressziós profiljának és patogenetikai szerepének bioinformatikai analízise primer Sjögren-szindrómában

Szabó Krisztina¹, Gyetvai Ágnes¹, Póliska Szilárd², Jámbor Ilona¹, Horváth Ildikó-Fanny¹, Szántó Antónia¹, Tarr Tünde¹, Papp Gábor¹

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Immunológiai Tanszék; ²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, Debrecen

Célkitűzés: A B-sejt hiperaktivitás és az emelkedett autoantitest termelés kulcsszerepet játszik a primer Sjögren-szindróma (pSS) patogenezisében. A B sejtek szelekciója és a memória B sejtek, illetve a hosszú-életű, magas-affinitású ellenanyagot termelő plazmasejtek kialakulása egy szigorúan szabályozott folyamat a germinális centrumban, amelynek irányításában a folliculáris T helper (Tfh) sejtek kiemelt szerepet játszanak. A B sejteket és Tfh sejteket érintő patológiás elváltozások hátterében álló molekuláris mechanizmusok megértése szintén szükséges a pSS diagnosztizálása és kezelése szempontjából. A mikroRNS-ek (miRNS) 18–25 nukleotid hosszúságú, egyszálú, endogén, nem kódoló kis RNS-ek, melyek fontos szerepet játszanak a génexpresszió poszttranszkripció szinten történő szabályozásában. Kutatásunkban célul tűztük ki a legfontosabb miRNS-ek detektálását, illetve bioinformatikai módszerek alkalmazásával célgének és biológiailag releváns molekuláris útvonalak azonosítását.

Anyagok és módszerek: Vizsgálatunkba 9 pSS beteget és 11 egészséges kontroll személyt vontunk be. Perifériás vérből PBMC-t szeparáltunk és áramlási citométerrel meghatároztuk a cirkuláló (c) Tfh-sejt alcsoportok (aktivált cTfh, cTfh1/cTfh2/cTfh17), folliculáris regulatív T (Tfr) sejtek és B-sejt alpopulációk megoszlását. Mágneses gyöngyök segítségével izolált CD4⁺CXCR5⁺ cTfh és CD19⁺ B sejtekből nyert teljes RNS mintákban, Illumina újgenerációs szekvenálással meghatároztuk a miRNS-ek expressziós mintázatát. A bioinformatikai elemzéseket R statisztikai program, Cytoscape szoftver és internetes adatbázisok (mirDIP, miRDB, GEO) segítségével végeztük.

Eredmények: Az aktivált cTfh alcsoportok és Tfr sejtek százalékos aránya nem mutatott szignifikáns változást a pSS betegcsoportban, míg a naív/érett-naív, tranzicionális B sejtek százalékos aránya szignifikánsan emelkedett és a memória B sejtek százalékos aránya szignifikánsan csökkent pSS-ben a kontroll értékekhez viszonyítva. Az izolált CD4⁺CXCR5⁺ cTfh sejtpopulációban 17 miRNS fokozott és 28 miRNS csökkent, míg a CD19⁺ B sejtcsoportban 50 miRNS fokozott és 59 miRNS csökkent expressziót mutatott a kontroll mintákhoz képest. A Tfh sejtműködés szabályozásában szerepet játszó miR-17~92 család tagjainak expressziója szignifikáns változást mutatott izolált cTfh sejtekben, melyek az anti-apoptotikus BCL2 gént és B-sejt differenciálódással kölcsönhatásban lévő géneket (ATM, EPHB2) regulálnak. Az izolált CD19⁺ B sejtpopulációban csökkent a miR-21-5p expressziója, amely alapvetően a germinális centrum reakcióban kiemelt szerepet játszó BCL6 gén represszora. Számos, a B-sejt lymphomák kialakulásában résztvevő oncomiR, mint a miR-92a, miR-27b expressziójának változása szerepet játszhat a defektív B-sejt tolerancia kialakulásában.

Összefoglalás: A pSS-ben leírt eltérések hozzájárulhatnak fontos molekuláris útvonalak azonosításához és a betegség patogenezisének jobb megértéséhez, továbbá az egyes miRNS-ek a jövőben potenciális biomarkerként a modern gyógyszeres kezelések célpontjaiként szolgálhatnak.

A vizsgálataink az OTKA-PD121327 és OTKA-K124177 pályázat támogatásával valósultak meg.

Autoimmun kórképekhez társuló ILD kezelése – saját tapasztalatok

Majai Gyöngyike Emese¹

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen

Az autoimmun betegségek egyik leggyakoribb szövődménye az interszticiális tüdőbetegségek (ILD), melyek a progresszív fibrotizáló jellegüknel fogva jelentősen befolyásolják ezen betegek morbiditását és mortalitását. Az autoimmun betegségek asszociált ILD korai felismerése és megfelelő kezelése rendkívül fontos megakadályozva a tüdőszövet átépülését, következményes légzésfunkció károsodását és légzési elégtelenség kialakulását. Az utóbbi időben a hagyományos immunszuppresszáns szerek mellett több új támadáspontú és célzott terápia vált elérhetővé, mely a progresszió lassítása, remisszió elérése mellett kétségtelenül új, bővülő mellékhatás palettát is magával hozott.

A betegségcsoporton belül ILD leggyakrabban szisztémás sclerosiban (SSc), az idiopátiás gyulladós myopathiák (IIM) csoportjában, rheumatoid arthritisben (RA), kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) alakul ki. Előadásunkban a jelenlegi nemzetközi irányelveknek megfelelő terápiák bemutatása mellett a saját adataink egy részének a bemutatására is sor kerül. A DE Klinikai Immunológiai Tanszék scleroderma és új beteg szakrendelésén 66 beteget tekintettünk át. A 66 betegből 15 beteget kezeltünk az elmúlt 2 évben autoimmun betegséghez társuló ILD miatt (8 SSc, 1 scleroderma/myositis overlap, 1 antiszintetáz szindróma, 1 antiszintetáz/ NMO, 1 RA, 2 MCTD, 1 IPAF beteg volt)

A hagyományos kezelésekből, mint a cyclophosphamid 6 beteg, azathioprin terápiában 1 beteg részesült. A korszerűbb terápiák közül legnagyobb arányban immunszuppresszáns/immunmoduláns kezelésként mycophenolat mofetil (MMF) kaptak a betegek (5 beteg), fibrózisgátló nintedanib kezelésben 6 beteg részesült, 2 beteg kapott rituximabot (RTX), 1 beteg tocilizumabot (TCZ). A betegek egy része az említett gyógyszereket kombinációban kapta: 2 beteg MMF+nintedanib kezelésben, 1 beteg TCZ+nintedanib kezelésben részesült.

Mellékhatásokat illetően azathioprin esetében 1 betegnél észleltünk jelentős csontvelő szuppressziót, mely miatt a terápiát felfüggesztettük. Cyclophosphamid esetében 1 esetben észleltünk enyhe leukopeniát, mely miatt dóziscsökkentésre kényszerültünk. Az új támadáspontú terápiák közül az MMF és nintedanib esetében leggyakoribb mellékhatás a gasztrointesztinális rendszer részéről volt. A kezelés során a mellékhatások miatt a nintedanibot 1 esetben kellett leállítani, míg MMF esetében csak dóziscsökkentésre volt szükség 3 esetben.

Összességében elmondható, hogy a hagyományos terápiák mellett az új támadáspontú terápiák egyre nagyobb teret hódítanak a mindennapi klinikai gyakorlatban. Jól megválasztott beteganyagban, megfelelő beteg felvilágosítás mellett ezen terápiák mellékhatásai minimalizálhatók hozzájárulva egy jobb beteg compliancehoz és ezáltal az ILD progresszió lassításához és remisszió eléréséhez.

Progresszív fibrotizáló interstitialis tüdőbetegségek pulmonológia aspektusai

Bohács Anikó¹, Eszes Noémi¹, Vincze Krisztina¹, Tóth Nóra¹, Nagy Alexandra¹, Müller Veronika¹

¹Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika, Budapest

Az interstitialis tüdőbetegségek (ILD-k) 20-30%-a progresszív, fibrotizáló. A progresszív fibrotizáló interstitialis tüdőbetegségek (PF-ILD-k) heterogén kórképeit a tüdő interstitiumának nem infektív gyulladása mellett a döntően fibrotikus folyamatok jellemzik, melyek kifejezett súlyosbodást mutatnak. Ezek közé a kórképek közé sorolhatóak bizonyos autoimmun betegségekhez társuló ILD-k, az idiopátiás tüdőfibrosis, fibrotizáló krónikus hiperszenzitív pneumonitisek, fibrotizáló sarcoidosis, pleuropulmonalis fibroelastosis.

A PF-ILD-t fokozódó nehézlégzés, csökkenő terhelési kapacitás, romló légzésfunkciós paraméterek, csökkenő diffúziós kapacitás és a radiológiai kép progressziója jellemzi. A diagnózisban a multidiszciplinárisILD teameknek kiemelkedő és a rendszeres funkcionális nyomkövetésnek kiemelkedő szerepe van. Jelenleg a klinikai vizsgálatok kritérium rendszere alapján történik a fibrotizáló ILD-k progressziójának meghatározása: a forszírozott vital kapacitás (FVC) 10%-os romlása, a diffúziós kapacitás (DLCO) $\geq 5-10\%$ vagy $\geq 10-15\%$ -os csökkenése, 6 perces járás során 50 méteres járástávolság csökkenés és vagy a nehézlégzés, életminőség romlása továbbá a radiológiai progresszió. A mellkas HRCT mintázatok közül a usual interstitialis pneumonia (UIP) jelenléte és a 20%-nál nagyobb tüdőérintettség vagy ennek fokozódása a PF-ILD tekintetében releváns.

Bizonyos klinikai jellemzők (demográfiai adatok, autoimmun antitestek jelenléte, HRCT mintázat) alapján következtethetünk olyan fibrotizáló ILD-s betegcsoportokra, akiknél progresszív állapotromlás várható, azonban jelenleg nem rendelkezünk olyan biomarkerekkel, melyek a PF-ILD kialakulását előre jelezhetik. Vannak olyan fehérje mintázati clusterek, melyek az irodalmi adatok alapján a PF-ILD betegeket és a progressziót előrejelezheti, azonban ezek még nem kerültek be a mindennapi klinikai gyakorlatba.

A fibrotizáló ILD-s betegek időszakos funkcionális, pulmonológiai nyomkövetése mindenképpen indokolt a szelektált PF-ILD-re magas rizikójú betegek körében.

Veseérintettség szisztémás autoimmun betegségekben

Czirok Szabina¹, Dolgos Szilveszter¹

¹Szent Margit Kórház, Budapest

Egyes szisztémás autoimmun betegségnek jól ismert a direkt veseérintettsége (pl: lupus nefritis, ANCA vasculitis), azonban szinte valamennyi autoimmun megbetegedés vagy annak kezelése okozhat közvetlenül vagy közvetetten vesefunkció károsodást. Az autoimmun kórképek patogenezisének jobb megismerésével és a terápiás lehetőségeink fejlődésével eredményesebben változtathatjuk meg ezen betegségek lefolyását és ezáltal javíthatjuk a betegek életminőségét és élettartamát. A betegek életminősége szempontjából nagyon fontos az esetleges vese manifesztáció időben történő felismerése és megfelelő kezelése.

Az SLE-s és az ANCA vasculitises esetekben a vese érintettségének protokoll szerinti szűrésére és gondozására egyértelmű irányelvek érhetőek el. Jelen előadásunkban a vesét kevésbé gyakran érintő autoimmun betegségek lehetséges vese manifesztációit és a veseműködést nem immunológiai vonalon befolyásoló szövődményeit szeretnénk bemutatni, pácienseink esetei (Sjögren sy., rheumatoid arthritis, szisztémás sclerosis, cryoglobulinémia, IgG4 asszociált betegség) kapcsán és az irodalmi adatok áttekintésével.

Az interdiszciplinális megközelítés, a nefrológiai szakellátás időben történő bevonása és szükség esetén a terápia nefroprotektív irányú módosítása vagy intenzifikálása lehetőséget adhat a szisztémás immunológiai betegek veseműködésének hatékonyabb és hosszabbtávú megőrzésére.