

A PATOLÓGIÁS AUTOIMMUNITÁSRÓL MINT AZ IMMUNOLÓGIA IGAZI KIHÍVÓJÁRÓL

Szegedi Gyula

Klinikai Immunológiai és Allergológiai Koordinációs Intézet
DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinika – szegedi@iibel.dote.hu

Az immunrendszer működésének kutatása szükségszerűen a figyelem fókuszában volt az elmúlt fél évszázadban. Érthető ez, hiszen az immunrendszer védelmet nyújt a kórokozók szemben, biztosítja a gazdaszervezet antigenitását az idegen (nem saját) antigének beépülésének megakadályozásával. Az immunrendszer tehát védi az egyént a fertőző ágensekkel szemben, és nagyban hozzájárul a környezethez történő alkalmazkodáshoz. Hogyan oldja meg az immunrendszer ezt a feladatát, hogyan különbözteti meg a saját és a nem saját antigénkészletet úgy, hogy a külső (idegen és veszélyes) antigénstruktúrát dezintegrálja, miközben a gazdaszervezetet nem károsítja?

Az alapp probléma tehát a saját antigénstruktúrájával szembeni toleráns immunrendszer működésének megfejtése, illetve az, hogy miért szűnik meg bizonyos százaléknál ez a tolerancia a saját antigénekkal szemben, és miért alakulnak ki az autoimmun betegségek?

Az immunrendszer feladata a szervezet védelme az idegen antigénstruktúrákkal szemben, és a saját antigénkészlet megőrzése. Vagyis a saját és a nem saját antigénstruktúra közötti diszkrimináció. A sajáttal szembeni tolerancia kialakulásának kérdése mindenkor a kutatások középpontjában állott. Az immunrendszer felépítéséről, bonyolult, összehangolt működéséről az alapisme-

retek exponenciálisan szaporodtak, és ez az ismeret felhalmozódás különösen felgyorsult az elmúlt tíz-tizenöt évben.

E közleménynek az a célja, hogy áttekintést nyújtson arról, hogy az autoimmun betegségek hazai klinikai eredményei elmaradnak-e a nemzetközi adatoktól. Másrészt annak taglalása, hogy az immunológiai alap kutatások számos új eredménye miként tükröződik a klinikai immunológián belül az autoimmun betegségek vonatkozásában.

Autoimmun betegségekről akkor beszélünk, amikor az immunrendszer a saját szervezet valamely autoantigénstruktúrájával szemben olyan immunológiai reakciót indít el, amelynek a hatására betegség lép fel rá jellemző funkcionális rendellenességgel, sajátságos hisztopatológiai, morfológiai elváltozások képében.

Az autoimmun betegségek definíciójához tehát szorosan hozzátartozik a kóros állapot, a betegség jelenléte. Nagyon fontos hangsúlyozni, hogy a kóros klinikai következmények, funkcionális és morfológiai eltérések nélkül – „csak” az immunológiai abnormalitások jelenlétében – nem mondjuk ki a „betegséget” még akkor sem, ha ez nagy valószínűséggel be fog következni.

Az autoimmun betegség fogalmkörébe tartozó kórképek esetében tudjuk (még ha pontosan nem is ismerjük mindig a mechanizmust), hogy a kóros immunológiai szabá-

lyozás játszik közre kialakulásukban. Ezért mondhatjuk azt, hogy az autoimmun betegségek az immunpatológiai kórképek csoportjába tartozó entitások.

Az autoimmun betegségeket nagyobb csoportokba szokás sorolni; így poliszisztémás, szervspecifikus és sejtspecifikus kórképekre bonthatók aszerint, hogy az autoimmun támadás milyen autoantigén struktúrát vesz célba. Így a szervi gyulladások, destruktív elváltozások sok szervet, máskor egy-egy szervet, szövetet vagy egy-egy sejttípust érintenek. Az autoimmun betegségek döntően idült lefolyásúak, az érintett szervek, sejtek pusztulásával járnak. A felnőtt lakosság kb. 6-7 %-át érinti ez a betegségcsoport, ami tehát azt jelenti, hogy Magyarországon megközelítően mintegy 400–500 ezer autoimmun betegségben szenvedő beteg él. Az autoimmun betegségek száma eléri a nyolcvan entitást. Számuk bővülése nem szűnt meg, de lelassult. Jó részében már korábban ismertekké váltak az önálló autoimmun entitások, ritkán azonban még most is sor kerül arra, hogy egy-egy ismeretlen immunológiai patomechanizmusú kórképről bebizonyosodik, hogy autoimmun eredetű.

Ugyanakkor az autoimmun kórképekben megbetegedettek száma összességében növekszik, aminek több oka van. Például javul a diagnosztika, és így az enyhébb esetek

is felismerésre kerülnek, a betegek túlélési ideje ugyancsak kedvezőbben alakul. Emellett további okok következtében is emelkedik az egyes autoimmun betegségek incidenciája és a prevalenciája.

Az autoimmun betegségben szenvedők száma összességében tehát emelkedik. A betegek között női dominancia van. A saját szervezet valamilyen antigénstruktúrája ellen megnyilvánuló támadás célpontjai sokirányúak lehetnek. Gyakorlatilag minden szerv, szövet, sejt az autoimmun reakció áldozatává válhat. A közel nyolcvan konkrét betegség közül a hat leggyakoribb kórkép az *1. táblázatban* látható.

Az autoimmun betegségek, mivel gyakoriak, idült lefolyásúak és véglegesen nem gyógyíthatók, óriási gondot jelentenek az egészségügyi ellátásnak. Nehezen elviselhető teherként jelentkeznek a betegek, a család, a munkahely és végső soron az egész társadalom számára. Ez a problémakör igen nagy súllyal nehezedik a betegellátás egészére, és igen nagy kihívást jelent mind a klinikai immunológia, mind az elméleti immunológusok számára, mivel az immunszisztéma fiziológiás működésének ismerete nélkül nem lehet a patológiás történéseket sem megfelelően értelmezni. Természetes és törvényszerű így, hogy az autoimmun betegségekkel kapcsolatos

Rheumatoid arthritis	RA	Progredáló sokizületi gyulladás
Sjögren betegség	SS	Nyál- és könnymirigypusztulás
Inzulin dependens diabetes mellitus	IDDM	Inzulin dependens cukorbetegség
Basedow-Graves kór – Hashimoto's thyroiditis	B-G – HT	A pajzsmirigy túl- és alulműködését előidéző kórállapotok
Sclerosis multiplex	SM	Az idegrendszer demyelinizációs betegsége
Szisztémás Lupus Erythematosus	SLE	Klasszikus poliszisztémás autoimmun betegség

1. táblázat • A leggyakrabban előforduló autoimmun betegségek

klinikai immunológiai kutatásokban az alap-kutatások eredményei igen hamar realizálódtak. Az alkalmazott klinikai és elméleti, valamint az alap-kutatások igen szoros kapcsolata az immunológia területén egyértelmű, és ennek a kölcsönös haszna nyomom követhető a gyakorlati betegellátás területén is.

Az autoimmun betegségben szenvedő betegek életkilátásai sokat javultak, és ez elmondható általánosságban valamennyi betegségformára. Mire vezethető ez vissza? (2. táblázat)

A 2. táblázatban feltüntetett okok valamennyien együttesen hozzájárulnak a kedvező változásokhoz. Kiemelném azt, hogy miután a klinikusok mind jobban megismerték az autoimmun betegségek természetrajzát, annak klinikai fenotípusait, nemcsak a betegek túlélése, de életminősége is látványosan javult. Ritkábban fordul elő például az ízületi mozgásszervi betegségben szenvedők elnyomorodása, rokkanttá válása, és ritkábban alakulnak ki a végstádiumú szervi elégtelenségek.

Javultak az autoimmun betegségben szenvedő betegek életkilátásai, lényegesen megnőtt a túlélési idő még a legsúlyosabb betegségeket magába foglaló szisztémás autoimmun csoporton belül is, és ez megmutatkozik a saját statisztikai adatainkban is. Ezt mutatjuk

1. Jobbak a diagnosztikai lehetőségek (korai felismerés)
2. A betegségek természetrajza, fenotípusa ismeretebbé vált
3. Hatékonyabb, célzottabb gyulladáscsökkentő immunosuppresszív kezelés
4. Egyéb szupportív kezelések bevezetése (antibiotikumok, anti-hypertoniás szerek, szervátültetések, protézisek stb.)
5. A gondozási-ellátási rendszer jobb működése

2. táblázat • Az autoimmun betegek javuló életkilátásainak okai

be az SLE-s és az MCTD-s (kevert kötőszöveti betegség) betegeink túlélési adataival, a nemzetközi statisztikák összevetésével (3. és 4. táblázat).

	Publikálás éve	10 éves túlélés
Hochberg	1991	90 %
Ward	1995	71 %
Saját adat	1998	89 %

3. táblázat • SLE-s betegek 10 éves túlélési adatai

	Publikálás éve	10 éves túlélés
Miyavachi	1997	82 %
Burdtt	1999	77 %
Saját adat	2002	92,9 %

4. táblázat • MCTD (kevert kötőszöveti betegség) 10 éves túlélési adatai

Elégedettek lehetünk-e, megnyugtathat-e bennünket az, hogy közel hasonló eredményeket érünk el, mint a nagy, nyugati munkacsoportok? Amennyiben a végeredményt nézzük, akkor azt is mondhatjuk, hogy igen, elégedettek lehetünk ezzel. De ha részletesebben taglalnánk a kérdéskört, kiderülne, hogy az adott területen a gyógyítás hatékonyságát az egyes ellátási tényezők (gondozási szisztéma, gyógyszeres kezelés hozzáférhetősége, egyéb terápiás lehetőségek: művese, transzplantáció stb., a betegségfelismerés gyakorisága, a betegek együttműködési készsége, a betegek felvilágosítása stb.) eltérő módon befolyásolják, és ezek változó mértékben járulnak hozzá a kezelés hatékonyságához.

Ismerve az egészségügyi ellátásunkat, a hátrányok sok vonatkozásban egyértelműek. Akkor hát mi vagy mik azok a tényezők, amelyek kiegyenlítő szerepét figyelembe lehet venni?

Véleményünk szerint a hazai ellátás eredményességéhez nagymértékben hozzájárul

a szisztémás autoimmun betegek számára is biztosított speciális gondozási szisztéma. Ezt a gondozási tevékenységet bölcs előrelátással volt tanítómesterünk, Petrányi Gyula akadémikus (a hazai klinikai immunológia megteremtője) mintegy negyven évvel ez előtt, az 1960-as évek elején szervezte meg ún. „Collagen”, majd „Autoimmun” szakrendelés címen.

A speciális szakrendelés, szakambulancia biztosította és jelenleg is biztosítja a szisztémás autoimmun betegek szinte folyamatos állapotellenőrzését, így az aktuális állapotnak megfelelő, igen gyors terápiás reagálást is. Ez a szakgondozási szisztéma egyben regionálisan, sőt országos vonatkozásban is igénybe vehető a konzíliumkérések számára is. Ez a szakambulanciai ellátás, mint modell, országosan is elfogadottá vált, és ma Magyarországon már tizennyolc szakambulancia látja el ezt a feladatkört (zömmel a Klinikai Immunológiai Centrumok: Budapest, Debrecen, Pécs, Szeged). E centrumok a meglévő személyi és műszeres feltételek birtokában össze tudták gyűjteni az adott betegségben (SLE, PSS, SS, PM/DM, MCTD, RA, NDC) szenvedőket, s olyan tapasztalatra tehettek így szert a nemzetközileg is figyelemreméltó számú beteg szakmai követésével, ami a tudományos életbe való bekapcsolódást és az aktív szereplést is biztosította.

A kedvező prognosztikai változás ellenére nem mondható, hogy az autoimmun betegségek által fennálló szakmai kihívás mérséklődött volna! Jobban ismerjük a betegség fenotípusát, a zajló betegség patomechanizmusát, az immunológiai patomechanizmust képesek vagyunk bizonyos korlátok között tartani, a betegségek akut megnyilvánulásait megszüntetni, az akut fellángolásokat letompítani, eliminálni; és ezzel a folyamat krónikussá válását elősegíteni. A jelenlegi terápiás lehetőségek mellett, csak a nagyon súlyos progresszív eseteket nem tudjuk megfelelően uralni; másrészt a szervi elváltozások

fokozatosan dominálóvá válása jellemző. A betegek hosszabb távú életkilátásait erősen megszbáják az immunregulációs zavarok, az idült gyulladás és a terápiás immunszuppresszió által külön-külön és együttesen is előidézett rizikók, amelyek nemritkán infekciók, daganatok és kardiovaszkuláris kórképek formájában öltenek testet.

Nem véletlenek azok a törekvések a klinikai immunológusok részéről, hogy specifikusabb, szelektivebb, a kóros következményeket előidéző autoimmun folyamatot próbálják úgy gátolni, hogy közben ne, vagy csak minimálisan sérüljön a fiziológiás immunológiai működés.

A klinikai immunológusok nagy figyelemmel fordultak az autoimmunitással kapcsolatos alap kutatások újabb és újabb eredményei felé, és a klinikum a lehető legrövidebb időn belül igyekezett is beépíteni a diagnosztikai és terápiás arsenáljába a felhasználható eredményeket. Néhány példával szeretném ezt bemutatni, és egyben érzékeltetni azt is, hogy mennyire bonyolult, komplex kérdéskört jelentenek az autoimmun betegségek klinikai vonatkozásai, és ezt még eredményesebben csak akkor lehet befolyásolni, ha az alap immunológiai kutatások részleteiben feltárják az immunszisztéma fiziológiás és patológiás működését.

A klinikai immunológusok – ezen belül is az autoimmun betegségekkel foglalkozók – igen nagy érdeklődéssel fogadták és kísérték figyelemmel a *Jerne-féle hálózat elmélet* sorsának alakulását, így a centrális és perifériás immunrendszer fogalmát, a hálózathoz tartozás (centrális) és a perifériás (klónszelektív) működés elkülönítését (Couthino, 1989), illetve az immunológiai homunculus fogalomkör definiálását (Cohen, 1991).

A fiziológiás és patológiás autoimmunitás létének hangsúlyosabb tétele, valamint az idiotípus – anti-idiotípus – antitest hálózat az immunrendszer bonyolult belső szabályozottságára irányította a figyelmet. Megpró-

bálta a saját és a nem saját antigén struktúra diszkriminációját értelmezni, és a fiziológiás és patológiás autoimmunitás fogalomkört hangsúlyozottan szerepeltetni. A hálózat-elmélet klinikai vonatkozású hasznosulása sajnos nem túl sok konkrét gyakorlati eredményt hozott. Bár a természetes autoantitestek jelenlétének és szerepének jobb megismerése, valamint a nagy dózísú gamma-globulin-terápia figyelemreméltó, de az immun-tolerancia helyreállítását ezektől még nem lehet várni.

Javultak az autoimmun, így a szisztémás betegségben szenvedők túlélési esélyei többek között azért is, mert hamarabb felismerésre kerül a betegség, és így a kezelés korábbi stádiumban tud elkezdődni.

A hagyományos kémiai-gyógyszeres kezelés stratégiájában is bekövetkezett, illetve végbemehetett egy olyan változás, ami tekintettel tudott lenni a nagyobb terápiás hatékonyságra, és bizonyos határokon belül figyelembe tudta venni az immunológiai célpontokat, így a terápia szelektivitása javult (a támadó autoreaktív sejtek működésének felfüggesztése volt a cél). A korai, szelektívebb és agresszívebb kezelés fokozta a terápia hatékonyságát, és egyúttal nem mélyítette a nem specifikus immunuszuppressziót, így az infektív és a daganatos betegségek társulása sem növekedett. Ugyanakkor a hagyományos, gyógyszeres beavatkozások továbbra is meglehetősen szélesan módosítják, bénítják az immunszisztéma működését, ami számos, nemkívánatos mellékhatással jár együtt.

Az elmúlt tíz-tizenöt évben robbanásszerűen feltárult a sok sejtféleségből álló, igen bonyolult immunszisztéma egyes sejtalkotóinak molekuláris szintű működése, sejt felszíni receptorok, adhezív fehérjék, kemoattraktív mediátorok, citokinek, szignálmolekulák stb. váltak ismertté. Ezek új terápiás célpontokat is jelentenek. Hiszen a cél nem az általános immunablátív hatás intenzivitásának fokozá-

sa, hanem a patológiás autoreaktív sejtek működésének felfüggesztése, illetve az általuk kiváltott gyulladásos reakció és destruktív szervi (szövetsejt) károsodás megelőzése, illetve megszüntetése lenne.

A megfelelő *target*célpontok működésének terápiás befolyásolása, a szelektív irányultság a nemkívánatos mellékhatások csökkenésével párhuzamosan fokozhatja a hatékonyságot. A biológiai terápia leginkább megcélzott *targetjei*, lehetőségei vannak felsorolva (5. táblázat). Az irányított „lövedékek” legtöbbször a különböző monoklonális antitestek, önmagukban vagy egyéb fehérjékkel alkotott fúziós készítményi formában.

A terápiánk bázisát a sajátot megtámadó, a támadást különböző effektor mediátorokkal, humorális és sejtreakciókkal végrehajtó gyulladás megszüntetése és megelőzése képezi.

Az immunrendszer effektor-antigént elpusztító működése is igen bonyolult. Számos sejt vesz részt ebben. E sejtek a megfelelő helyen kivándorolnak az érpályából, és sejtölő mediátorokat, citokinek sokféleségét termelik, ezek receptorokhoz kötődnek, a komplementrendszer aktiválódik, enzimek szaporodnak fel lokálisan stb. A gyulladás féken tartásának, az effektor autoimmun folyamatok gyors, hatékony megszüntetésének igénye – úgy, hogy más vonatkozásban ne idézzünk elő káros mellékhatásokat – hozta a felszínre a biológiai terápiát.

A biológiai terápia keretén belül célzottan olyan ellenanyagokat, fúziós fehérjéket, szolubilis receptorokat regulatív citokinekkel állítanak elő, amelyek pontosan meghatározott *target*en fejtik ki hatásukat. A biológiai terápia célpontjait úgy választják meg, hogy az egyes konkrét betegségeket előidéző, effektor immunológiai folyamatok hatékonyan gátolhatók legyenek (5. táblázat).

A hatás szelektívebb a nem specifikus immunuszuppresszióhoz képest, így a biológiai terápia iránti igény érthető módon igen

Citokinek és receptorok

Anti-citokin antitestek
 Szolubilis citokin receptor fúziós fehérje
 PEGilált fúziós fehérjék
 Természetes citokin receptor antagonisták
 Anti-inflammatorikus citokinek
 Citokin-szignál és citokin felszabadulás gátlás

Kemokinek mint célmolekulák
 Sejtadhéziók és a matrix mint *targetek*
 Sejtfelszíni antigének és limfocita szubpopulációk
 Antigénfelismerés, kostimuláció-gátlás
 Komplement komponensek és receptoraik
 Nem specifikus szignálok

5. táblázat • A biológiai terápia célpontjai

nagy, és ennek megfelelően a nemzetközi gyógyszeripar vezető nagyjai minden energiájukat mozgósítva ezt igyekeznek kielégíteni. Az elmúlt néhány évben tudásunk szerint mintegy ötven készítmény humán kipróbálását indították el, közülük többet mellékhatások vagy hatástalanság miatt le kellett állítani ugyan, de néhány készítmény már széles körben beépült az autoimmun betegkezelésébe.

Tudnunk kell, hogy az autoimmun gyulladásokat kiváltott és felerősített effektor immunológiai reakciók lényegében nem különböznek a protektivitást biztosító effektor immunológiai mechanizmusoktól. A citotoxikus T-sejtek a sejtölő tulajdonságukat ugyanazon folyamatok és mediátor révén gyakorolják, legyen az saját antigéntként szereplő sejt vagy idegen, veszélyforrást képező vírus. Az autoimmun betegségek specifikitását és így a szelektivitást közvetlenül az antigén-specifikus T- és B-sejtek szintjén kell keresni, és nem elsősorban a számos nem specifikus tényező által kiváltott effektor immunológiai gyulladás csataterén. Ez nem jelenti azt, hogy a biológiai készítmények, így például az anticitokin kezelések nem jelentenek terápiás előrelépést megfelelő körülmények között és megfelelő kombinációkban alkalmazva, de számolni kell azzal, hogy a hatás többnyire átmeneti lesz, és a protektív védekezést is csökkentheti.

Mi várható tehát az új készítményektől? A patológiás, a saját antigén struktúrára támadó autoreaktív sejtek támadásának hatékonyabb és célzottabb felfüggesztése és külö-

nösen a korai stádiumban lévő progresszívebb lefolyású betegek körlefolysának javítása. Ez valóban nagyon örvendetes, és eddigi lehetőségeinkhez képest fog előrelépést jelenteni, de sajnos nem oldja meg az autoimmun betegségben szenvedők végső problémáját. Nem szűnik meg az autoimmun betegség. Az igaz, hogy mind többet tudunk az egyes autoimmun betegségben szenvedő betegek konkrét betegségének lefolyásáról, és az akut történések kedvező befolyásolásával fokozódik a túlélés; ugyanakkor a betegségszoport lényegét jelentő immuntolerancia megszűnését nem tudjuk megváltoztatni addig, amíg nem tisztázódik pontosan, hogy milyen immunregulációs zavar idézi elő a saját antigén struktúrával szembeni tolerancia elvesztését.

Az ún. „tolerogén terápia”

Az immuntolerancia fogalomkör mélyen gyökerezik az immunológia tárgykörén belül, hiszen a saját és az idegen antigén megkülönböztetését az idegennel való reaktivitást, ugyanakkor a saját antigénkészlet eltérését az immuntoleranciával próbálják magyarázni. Az ember szempontjából jó, ha a saját szembeni fiziológiás tolerancia effektíven működik – szerencsés, ha a beültetett szervekkel szemben is immuntolerancia alakul ki –, és nem löki ki az immunrendszer az ideget (noha ez lenne a feladata), és ugyanakkor kívánatos lenne, hogy a daganatokat ne tolerálja az immunrendszer.

Az immuntolerancia – a fentiekre való tekintettel is – mindenkor az immunológiai

alapkutatások fókuszában volt, és van most is. A klinikai immunológia pedig megpróbálja a gyakorlatba átültetni, alkalmazni az ún. „tolerancia-helyreállító” terápiát, vagy az adott esetben (daganatok kezelése során) gátló módon befolyásolni, megszüntetni a toleráns állapotot. Maradva az autoimmun betegségeknél – az autoimmun toleranciát vissza kellene állítani, hogy a megtámadott saját antigének ne legyenek immunogén célpontok, hanem tolerogén antigénekként élhessenek úgy, mint az egészséges szervezetben, ahol a fiziológiás az, hogy az immunszisztéma nem idéz elő patológiás, tartós autoimmun támadást.

Azt, hogy gazdaszervezetben belül a saját antigénkészlet miért válik tolerogénné, teljes pontossággal ma sem tudjuk, de azt igen, hogy tolerogénné válás összetett, (sok vonatkozásban valóban ismert) aktív immunológiai sejtkölcsönhatások következménye. A kutatások számos, igen fontos részletet feltártak (a tolerogénné vagy az immunogénné válásban meghatározó sejtfelszíni tolerogén és immunogén receptorokat, kostimulátorokat, szignálokat, transzkripciósfaktorokat, a regulatív sejteket stb. írtak le), ami már olyan reményeket villantott fel, hogy ezek alapján realitása lehet az autoimmun betegségek gyógykezelésére szolgáló tolerogén terápia hatékony kidolgozásának.

1999-ben az NIH-ben összegyűlt immuntolerancia-szakértők elérkezettnek látták az időt, hogy gyakorlati vonatkozású tolerogénkezelések megalkotására ösztökéljék a témakörben érintetteket. Néhány betegségben (például autoimmun diabetes mellitus, demyelinizációs kórképek – mint pl. a sclerosis multiplex, vagy a progrediáló sokizületi gyulladás, a rheumatoid arthritis) igen sokan próbálták meg, hogy a vélt, illetve valós autoantigénekként ún. „szájon át történő” (orális) vakcinációt alkalmazzanak, tudva azt, hogy az orális antigénbevitel toleranciát képes kiváltani. Sajnos az esetek többségében meg-

gyöző, előnyös hatást nem sikerült elérni. Nyilvánvalóvá vált, hogy az immuntoleranciát orális antigénbevitellel helyreállítani a betegség fázisában már nem lehet olyan megközelítéssel, mint ami a normál körülmények között a fiziológiásan létrejövő tolerancia kiváltásában hatásos. Vagyis ha a támadó autoreaktív limfociták a memóriájukba elraktározták az autoantigént mint immunogént, akkor arra szokatlanul gyorsan, és különösebb segítség (kostimulátorok) nélkül is tudnak reagálni (patogén autoimmunitás).

Világossá vált, hogy a tolerancia-visszaállítás egyéb útjait szükséges keresni, és közben meg kellene találni annak lehetőségét is, hogy az autoreaktív memóriasejtek visszanyerjék érzékenységüket a megfelelő körülmények között tolerogén formában alkalmazott szolubilis antigének és kostimulátorok iránt is.

Korai volt még 1999-ben meghirdetni a „tolerogén terápiát”? Az eltelt három év azt a jórészt ismert tényt erősítette meg, hogy az immunszisztéma regulatív szerepköre nagyon is bonyolult, és sok vonatkozásban annak elméleti tisztázottsága is hiányzik még. Így többet kell tudni az immuntolerancia fiziológiás kialakulásáról és annak patológiájáról annak érdekében, hogy a gyakorlatban és hasznosan lehessen beavatkozni. Az eddigi tolerogén terápiás próbálkozások sikertelenségei arra ösztökélték a kutatókat, hogy más, új utakon próbálkozzanak. Experimentális állatkísérletes adatok bizonyították, hogy a csontvelői és a perifériás vérből származó őssejtekkel a tolerancia átvihető. A humán allogén-csontvelő átültetések arra utaltak, hogy a beavatkozások kedvezően befolyásolták az autoimmun betegség kórlefolását. Ahhoz viszont, hogy az allogén-csontvelő ne lökődjön ki, a saját immunszisztéma pedig elpusztuljon (a kóros autoreaktív T-B limfocitákkal együtt), olyan mértékű myeloablatív beavatkozásra van szükség, ami viszonylag nagyarányú mortalitással járó rizikót jelent, amit az autoimmun betegség-

gekben nem lehet felvállalni. Érthető ezek után, hogy próbálkozások történnek az autológ, tehát a saját őssejtek bevitelével. Annak ellenére, hogy kedvező terápiás eredményeket írnak le a saját őssejt visszaadását illetően, széles körben nem terjedt el e beavatkozás azért, mert az ún. „kondicionáló kemoterápia” még itt is komoly mortalitási rizikót jelent. Továbbá azért sem, mert az autoimmunitást jórészt genetikai tényezők idézik elő, az autológ saját őssejtek visszaadása pedig a genetikai háttérrel nem változtat.

A tolerancia-kialakulás és fennmaradás alaposabb megismerése újabb és újabb szereplők jelentőségét hozza előtérbe. A részletek elhagyásával említeném azt, hogy a legtöbb autoimmun betegségben pillanatnyilag nem ismert, hogy a betegség kialakulása során (annak korai fázisában) milyen autoantigének indítják el a folyamatot; és miért azok az antigének válnak autoimmunogénné? Nem ismert, hogy az immuntolerancia-mechanizmus egyes szereplői, így például az ún. „regulátorikus T-limfociták” (CD_4^+ , CD_{25}^+ T-sejtek, T-helper 3, Tr_1 -sejtek, NK-T sejtek) és az antigéneket prezentáló ún. „dendritikus sejtek” (DC-sejtek) mennyiben járulnak hozzá a kóros szabályzáshoz.

A funkcionális genomika korszaka, a sejtek génállományának és működésének fokozatos feltárulkozása, a DNS-, RNS-fehérje *chip*-technikák hozzásegítenek ahhoz, hogy a betegségek korai fázisában, esetleg már előfázisában sor kerülhessen az immuntolerancia-zavarok valódi természetének felfedezésére, és az autoantigénné vált struktúrák kimutatására. Ez viszont lehetővé tenné az ún. negatív (tolerogén) vakcinációt, amit az éretlen DC-sejtek és az autoantigén epitópok megfelelő alkalmazása biztosíthat annak érdekében, hogy adott antigén struktúrákkal szemben autoimmun reakció ne jöjjön létre.

Az eddigiekből is kiderül, hogy az autoimmun betegségek gyógykezelésében nem csekély előrehaladás következett be, ugyan-

akkor nyilvánvalóvá vált, hogy a valóban gyökeres és sikeres beavatkozások a betegség igen korai stádiumában várhatók. Talán nem túlzás, ha annak adok hangot, hogy az autoimmun betegségeknek a végső gyógyítása akkor lesz elérhető, ha a tolerogén terápiával még a betegséget megelőző, a toleranciazavart kiváltó kóros immunreguláció válik korrigálhatóvá.

A molekuláris medicina ismeretanyaga és módszertani repertoárja biztosítani fogja, hogy valóban egy hatékony prediktív medicina alakuljon ki, ami lehetővé teszi majd (a nem távoli jövőben), hogy a poligénes multifaktoriális eredetű betegségek, így az autoimmun betegségek majdani kialakulásának reális rizikóját meg lehessen mondani. Remélhetően tisztázódní fog, hogy az immuntolerancia-zavarok konkrétan milyen betegségérzékeny allélok által kódoltak, s netán azokat génterápiával vagy egy korán alkalmazott tolerogén terápiával lehet-e korrigálni.

Végezetül úgy gondolom, hogy a dolgozat címében szereplő felvetett probléma: az autoimmun betegségek problémakörének megoldása, annak tisztázása, valóban megfelelő súlyú kihívást jelent az immunológiai alapú kutatások számára. A molekuláris sejtbiológia, a molekuláris medicina korszakában a megfelelő válaszra minden remény adott.

A magyarországi klinikai immunológusok (mint eddig is) a meglévő lehetőségek keretein belül végezni fogják munkájukat; gyógyítjuk a betegeket, szerencsére nem eredménytelenül, (amihhez a hazai szakambulancia-rendszer gondozási tevékenysége is sokban hozzájárul), és figyelemmel kísérjük a hazai és nemzetközi immunológiai kutatások eredményeit, hogy azokat a lehető legkisebb idővesztéssel felhasználhassuk.

Kulcsszavak: *immuntolerancia, poliszisztémás autoimmun betegségek, gondozási szisztéma, biológiai terápia, tolerogén kezelés, funkcionális genomika*

IRODALOM

- Bretscher, Peter (1992) The Two-Signal Model of Lymphocyte Activation Twenty-One Years Later. *Immunology Today*. 13, 74-76.
- Bodolay Edit – Gaál J. – Végh J. – Soltész P. – Szodoray P. – Lakos G. – Nemes Z. – Dezső B. – Szegedi G. (2002) Túlélés kevert kötőszöveti betegségben. *Orvosi Hetilap*; 45, 2543-2548.
- Burnet, Frank M. (1959) *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*. Cambridge University Press, Cambridge
- Cohen, Irun R. – Young, D. B. (1991) Autoimmunity, Microbial Immunity and the Immuno Logical Homonculus. *Immunology Today*. 12, 105-110.
- Coutinho, Antonio (1989) Beyond Clonal Selection and Network. *Immunological Reviews*. 110, 63-87.
- Diamond, Betty – Bluestone, Jeffrey – Wofsy, David (2001) The Immune Tolerance Network and Rheumatic Disease. *Immune Tolerance Comes to the Clinic. Arthritis & Rheumatism*. 44, 1730-1735.
- Goodnow, Christopher C. (2001) Pathways for Self-tolerance and the Treatment of Autoimmune Diseases. *The Lancet*. 357, 2115-2121.
- Jerne, Niels Kai (1974) Towards a Network Theory of the Immune System. *Annales d'immunologie (Ann Immunol) (Inst. Pasteur)*. 125C, 373-389.
- Kiss Emese – Sonkoly Ildikó – Szegedi Gyula (2002) A szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek követésével szerzett tapasztalataink. *Magyar Immunol.* 1, 28-35.
- Kiss Emese – Regéczy N. – Sonkoly I. – Karányi Z. – Szegedi Gy. (1998) Túlélési adatok systemás lupus erythematosusban. *Magyar Belorvosi Archivum*. 51, 237-242.

