

# Immunpatológia 1: Inflammaszóma, az autoinflammatorikus szindrómák immunológiai alapjai



---

***Prof. Dr. Poór Gyula***

Semmelweis Egyetem Reumatológiai és Immunológiai Klinika  
Magyar Tudományos Akadémia, Orvosi Tudományok Osztálya

*Klinikai immunológia és allergológia I. (elmélet)*  
*Budapest, 2025. 03. 14.*

## ❖ Elméleti alapok

- ❖ Gyermek- és felnőttkori autoinflammatorikus szindrómák
- ❖ Köszvényes gyulladás patomechanizmusa, netosis
- ❖ Terápiás lehetőségek

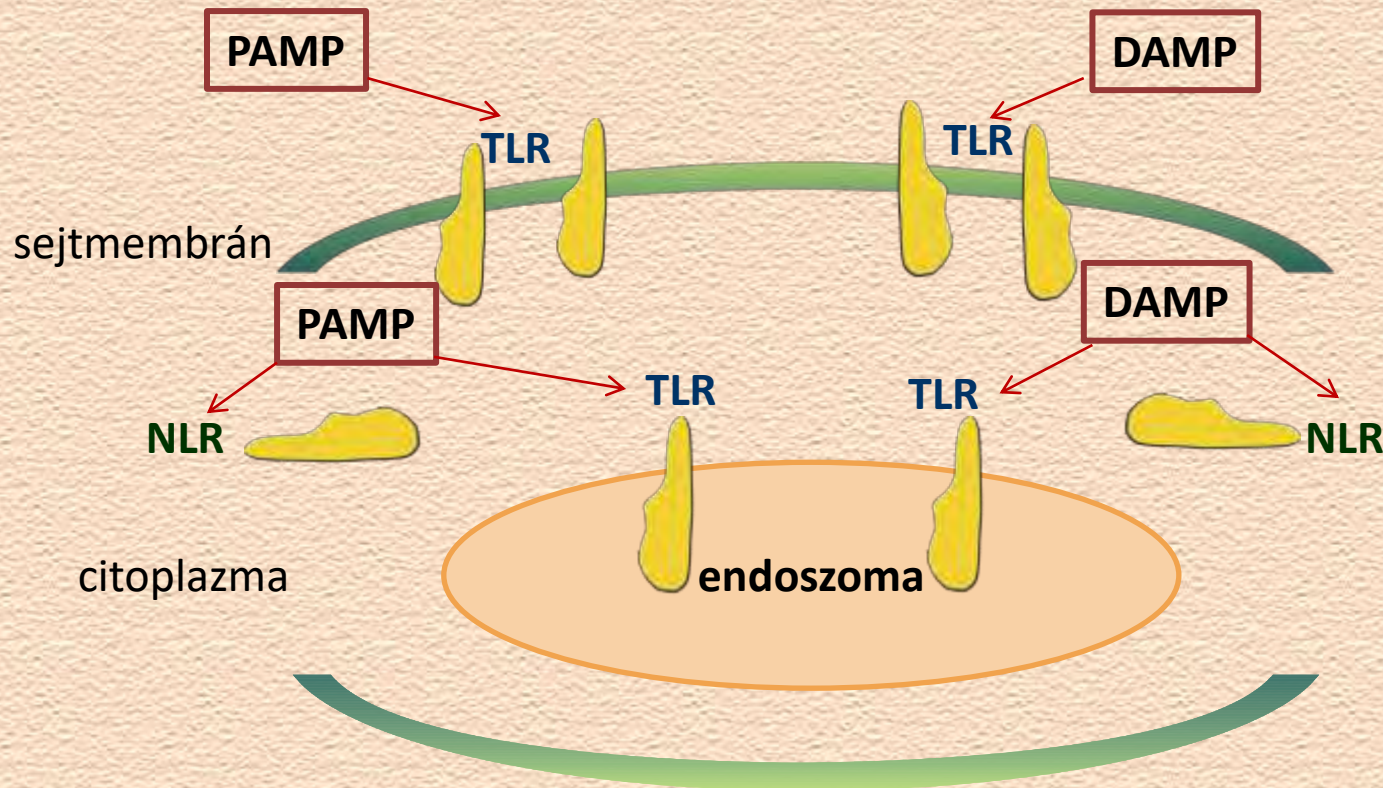
# Veleszületett és adaptív immunvédekezés

- **Veleszületett:** Ósi, azonnali reakció, nem antigén specifikus, nincs memória  
Celluláris elemei: Makrofágok, neutrofil granulocita, dendritikus sejt, NK-sejt  
Humorális elemei: Citokinek, komplement rendszer, antibakteriális peptidek
- **Adaptív:** Több nap alatt alakul ki, antigén specifikus, van memória  
Celluláris elemei: T-limfociták (Th és T-reg)  
B- limfociták/plazmasejtek  
Humorális elemei: Citokinek, ellenanyagok

# Fiziológiás és patológiás immunfolyamatok

- **Normális immunválasz:** A szervezet a külső/belső élősködőt célzottan, kellő arányú válasszal próbálja eliminálni
- **Allergia:** A betolakodó ellen túlzó mértékű válasz alakul ki
- **Autoimmunitás:** Az adaptív immunitás kóros válasza a szervezet saját sejtjei, mint autoantigének ellen (T- és B-limfociták, autoantitestek)
- **Autoinflammáció:** A veleszületett immunitás kóros válasza által létrehozott gyulladáisos reakció, autoantitestek nincsenek (fagociták)

# Az idegen felismerésének kulcselemei a fagocitákban



PAMP=Pathogen-Associated-Molecular Pattern

DAMP=Danger/Damage-Associated-Molecular Pattern

TLR=Toll-Like Receptor

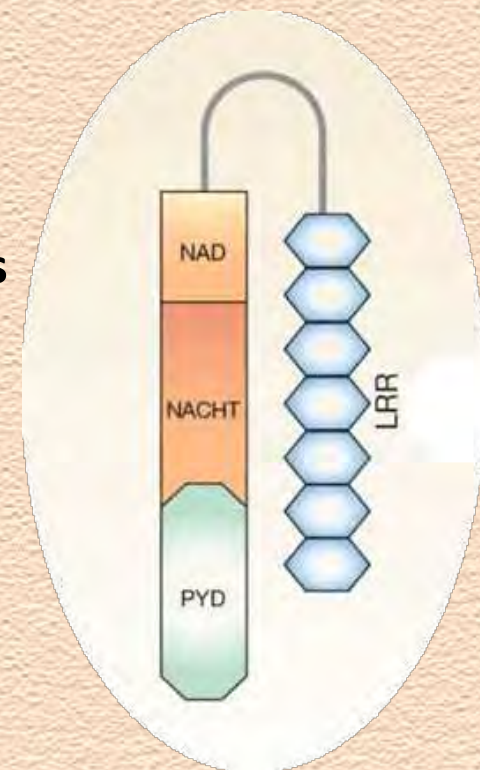
NLR=NOD-Like Receptor

} PRR=Pattern Recognition Receptor, mintázat felismerő receptor

NOD=Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor

# A fagociták legfontosabb NOD-like receptora a NALP3

- **NALP3= NLRP3 = cryopyrin**
- **Baktériumok és kristályok felismerése**  
Urátkristály – köszvény, koleszterinkristály – atherosclerosis  
szigetsejt polipeptid – diabetes mellitus 2
- **Alkotóelemei: LRR, NACHT, PYD**



NALP3= NACHT, LRR és pyrin domain containing 3 multiprotein

NAD = NACHT asszociált domain

NACHT= NAIP, CIITA, HET-E szerkezetekben meglévő domain és telomeráz asszociált protein

LRR = leucin gazdag régió (leucin rich repeat)

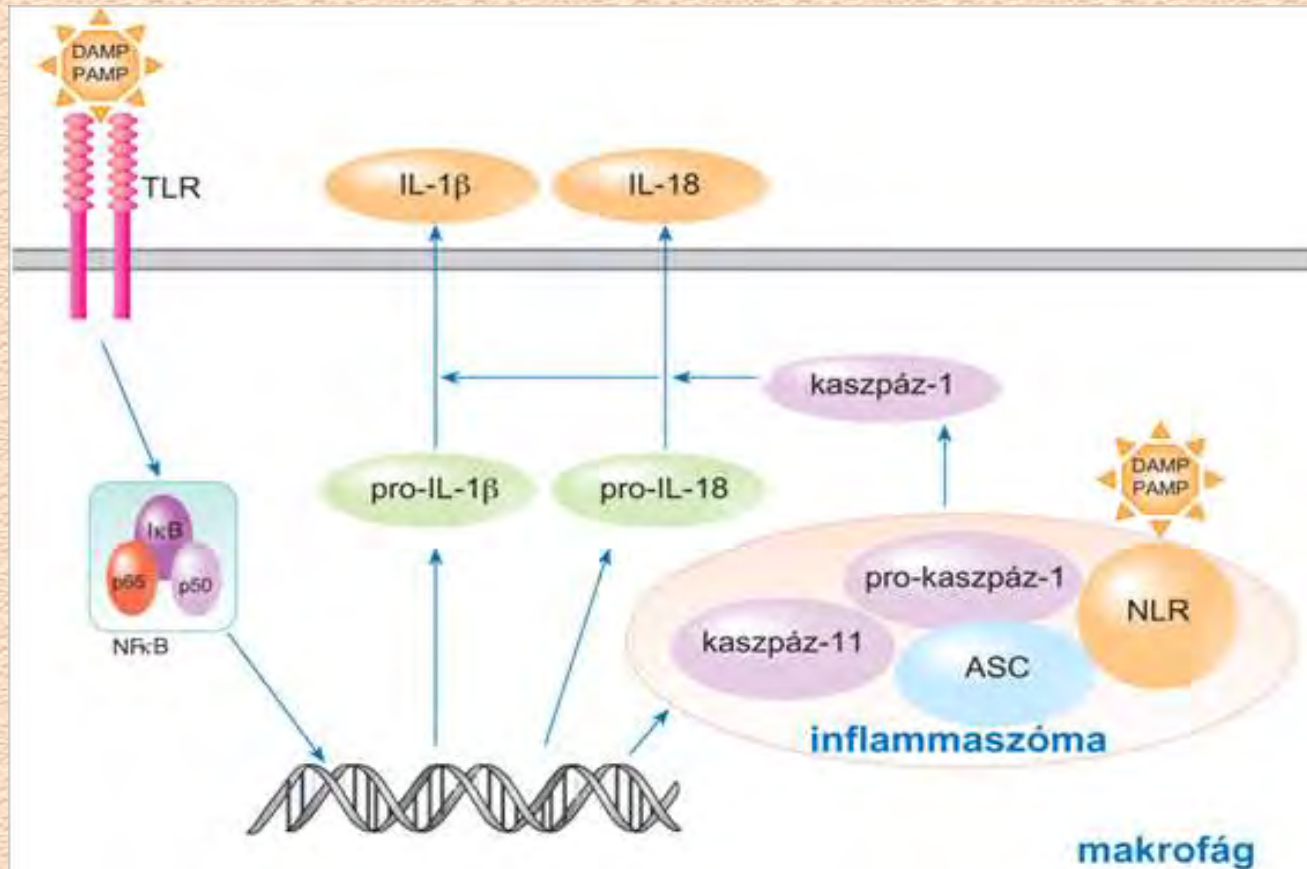
PYD = pyrin domain

# Inflammaszóma - gyulladástest

---

**A fagocitákban jelen levő olyan multiprotein komplex, mely a NOD-like receptorán aktiválódva molekuláris állványzatként a kaspáz-1-et aktiválja, ami az autoinflammáció két legfontosabb gyulladáshoz vezető citokinje, az IL-1 $\beta$  és az IL-18 képződéséért felel.**

# A fagociták autoinflammációs aktiválódásához szükséges két (TLR és NLR) szignál



TLR = Toll -Like Receptor

NLR = Nod- Like Receptor

DAMP = Danger- Associated Molecular Pattern

PAMP = Pathogen- Associated Molecular Pattern

ASC adapter = Apoptosis-associated Spect like protein Containing a CARD

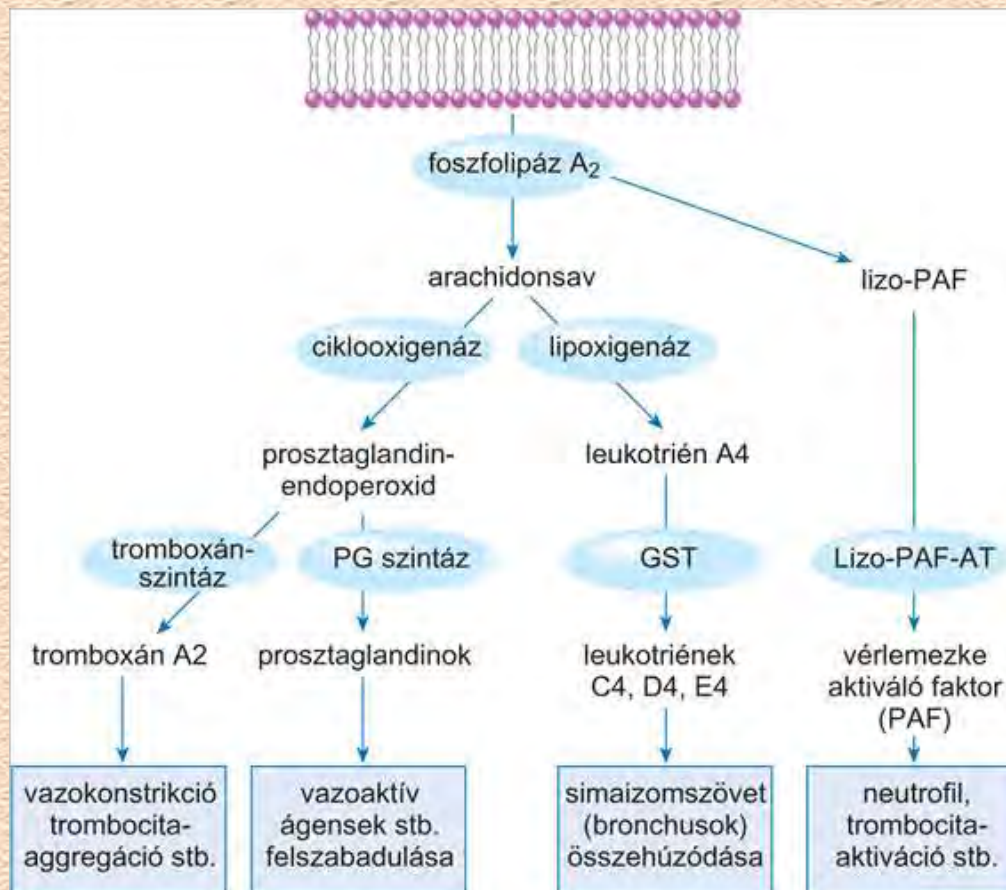


# **Az autoinflamációs aktiválódás további következményei**

---

- **Citokin kaskád (TNF, interleukinok, stb.) és kemokinek aktiválása**
- **Makrofágok és neutrofil granulociták vonzása és aktiválása (respiratory burst)**
- **Hízósejtek aktiválása (degranuláció)**
- **Lipid mediátorok keletkezése**

# Lipid mediátorok felszabadulása autoinflammáció hatására



PAF= vérlemezke-aktiváló faktor  
Lizo-PAF-AT=Lizo-PAF Acil Transzferáz  
GST = Glutation S Transzferáz

- ❖ Elméleti alapok
- ❖ Gyermek- és felnőttkori autoinflammatorikus szindrómák
- ❖ Köszvényes gyulladás patomechanizmusa, netosis
- ❖ Terápiás lehetőségek

# Autoinflammatorikus szindrómák

---

- Többnyire a veleszületett immunitás kóros válasza által okozott, IL-1 $\beta$  és IL-18 indukálta szisztémás gyulladáshoz vezető reakció, gyermekkorban (ritka betegségek) vagy felnőttkorban
- Az inflammaszóma és a fagocita rendszer aktivációját veleszületett, vagy de novo mutációk okozta fehérje elváltozások, illetve egyéb tényezők (pl. urátkristályok) váltják ki, autoantitestek nincsenek
- Jellemző tünetek: periodikusan jelentkező láz, rash, synovitis, nyálkahártya/savós/kötőhártya gyulladások, esetenként látási, hallási és fogzási rendellenességek, magas PMN sejtszám, süllyedés, CRP, szérumban amyloid A

# Fontosabb gyermek- és fiatalkori monogénes autoinflammatorikus szindrómák<sub>1</sub>

Klasszifikáció	Rövidítés, teljes elnevezés	Háttér
Inflammaszomopathiák	<b>CAPS, Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome</b>	<b>NLRP 3 génmutációk okozta kóros cryopyrin képződés, AD öröklődéssel</b>
	FCAS/FCU, Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold-induced Urticaria	
	MWS, Muckle-Wells Syndrome	
	NOMID/CINCA, Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease/ Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome	
	<b>FMF, Familiáris mediterrán láz</b>	<b>MEFV génmutáció miatt kóros pyrin (marenostrin) fehérje, AR</b>
	<b>MKD/HIDS, Mevalonate kinase Deficiency/Hyper IgD Syndrome</b>	<b>MVK gén mutáció miatt pyrin gátlása elmarad, AR</b>
<b>Aktinopathiák</b>	<b>PAPA, Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangraenosum, cystic Acne</b>	<b>PSTPIP1 gén mutáció miatt aktin citoskeleton-pyrim kapcsolat zavart, AD</b>
<b>Protein misfolding, ER stressz</b>	<b>TRAPS, TNF-Receptor-Associated Periodic Syndrome</b>	<b>TNFRSF1A génmutáció, TNF/IL-1, AD</b>

# Fontosabb gyermek- és fiatalkori monogénes autoinflammatorikus szindrómák<sub>2</sub>

Klasszifikáció	Rövidítés, teljes elnevezés	Háttér
Relopathiák (NFKB aktiváció)	ORAS, Otulin-Related Autoinflammatory Syndrome	Otulin mutáció, a gátló deubikvitináció kiesése, NFKB↑ TNF↑
	PGADU, Pediatric Granulomatous Arthritis, Dermatitis, Uveitis (Blau syndrome) EOS, Early Onset Sarcoidosis	NOD2/CARD15 gén mutáció, AD
Interferonopathiák	SAVI, Sting Associated Vasculopathy with onset in Infancy	Fokozott INF-I. expresszió a stimulátor INF-I. gén (STING) miatt
Endogén antagonisták zavarai	DIRA, Deficiency of IL-1 Receptor Antagonist (IL-1RA)	IL-1RN gén mutáció, AR
Nem igazoltan monogénes egyéb kórképek	SJIA, Szisztémás Juvenilis Idiopathiás Arthritis (Still betegség)	Polygén mutációk (NLRP3, CARD8, etc.)
	MAS, Macrophag Activation Syndrome Extrém citokin termelés, hemofagocitózissal	Autoinflammatorikus?
	PFAPA, Periodic Fever, Aphthous stomatitits, Pharyngitis, cervical Adenitis (Marshall syndrome)	?



**Familiáris hideg-indukálta urticaria (FCAS)**



**CINCA/NOMID bőr és szemtünetek**



**Muckle-Wells szindróma**

# ORFI-ban kezelt Muckle-Wells szindrómás beteg

---







**Aphthous  
stomatitis PFAPA  
szindrómában**



**Granulomatous dermatitis Blau  
szindrómában**



**Jellemző rash és törpe növés a JIA szisztémás formájában**



## Szisztémás JIA ízületi tünetei

---



# Fontosabb felnőttkori autoinflammatorikus kórképek

Elnevezés	Háttér
Köszvényes arthritis	Urátkristály indukció
Kalcium pyrofoszfát dihidrát arthropathia	CPPD kristály indukció
Behcet-kór	Autoimmun vasculitis? Autoinflammatorikus? Polygén (MEFV, NLRP3, TNFRSF1A)
Felnőttkori Still betegség (AOSD)	Polygén
Crohn-betegség	NOD2/CARD15
Psoriasis pustulosa	CARD14
SAPHO, Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis	Polygén (PSTPIP2 inflammaszoma)
Sweet szindróma	MEFV gén
Familiáris mediterrán láz (FMF)	MEFV génmutáció miatt kóros pyrin (marenostrin) fehérje, AR

# **Autoinflammációval is járó fontosabb heterogén kórképek**

- **Rheumatoid arthritis (szeronegatív formák+flare)**
- **Spondyloarthritisek**
- **Polymyalgia rheumatica**
- **Osteoarthritis (inflammáció)**
- **Atherosclerosis**



**Szájnyálkahártya fekély Behcet-kórban**



**Rash és bokaízületi arthritis  
familiáris mediterrán lázban**



**Felkari rash felnőttkori Still-betegségben**

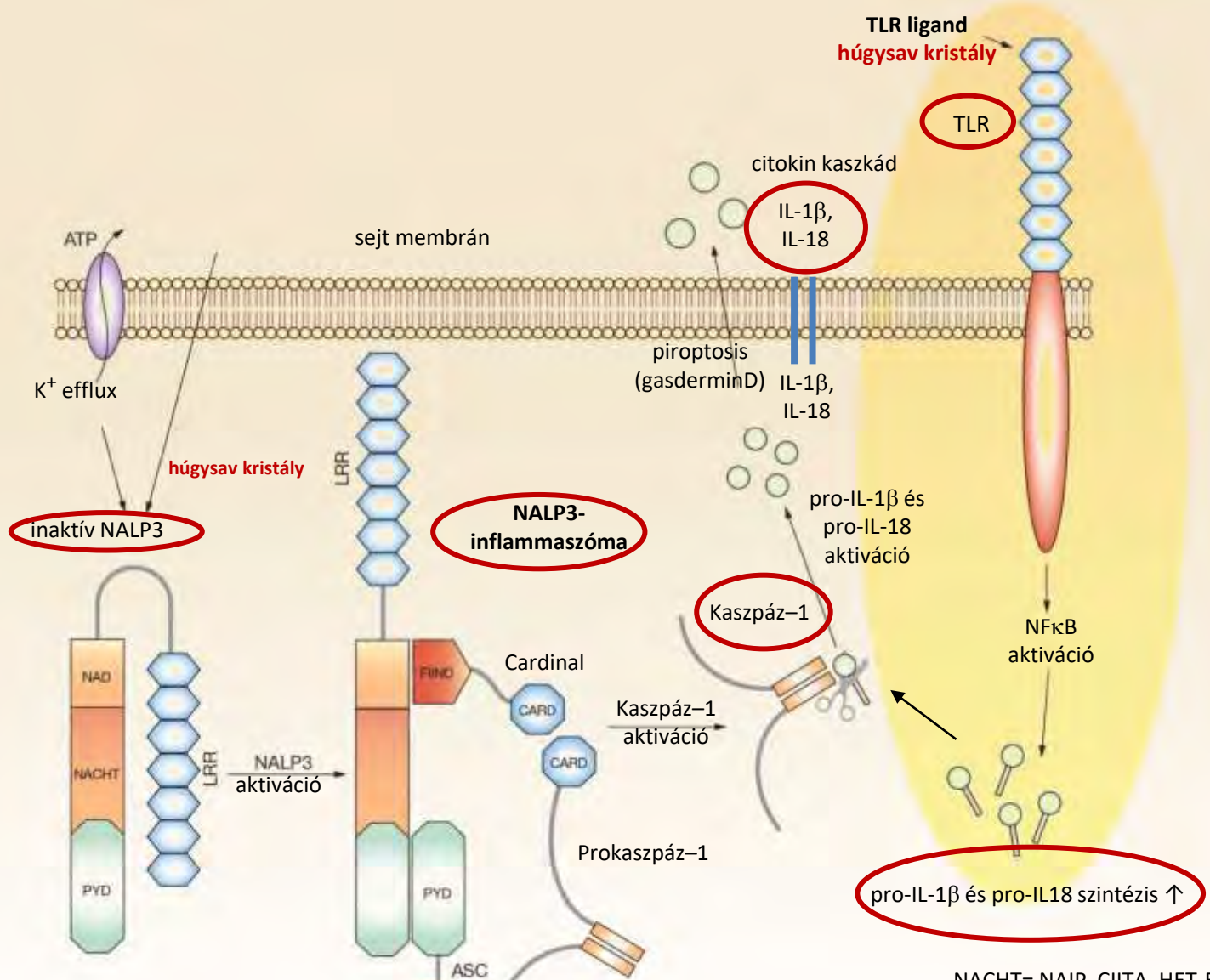
- ❖ Elméleti alapok
- ❖ Gyermek- és felnőttkori autoinflammatorikus szindrómák
- ❖ Köszvényes gyulladás patomechanizmusa, netosis
- ❖ Terápiás lehetőségek





**Köszvényes roham a bal lábon**

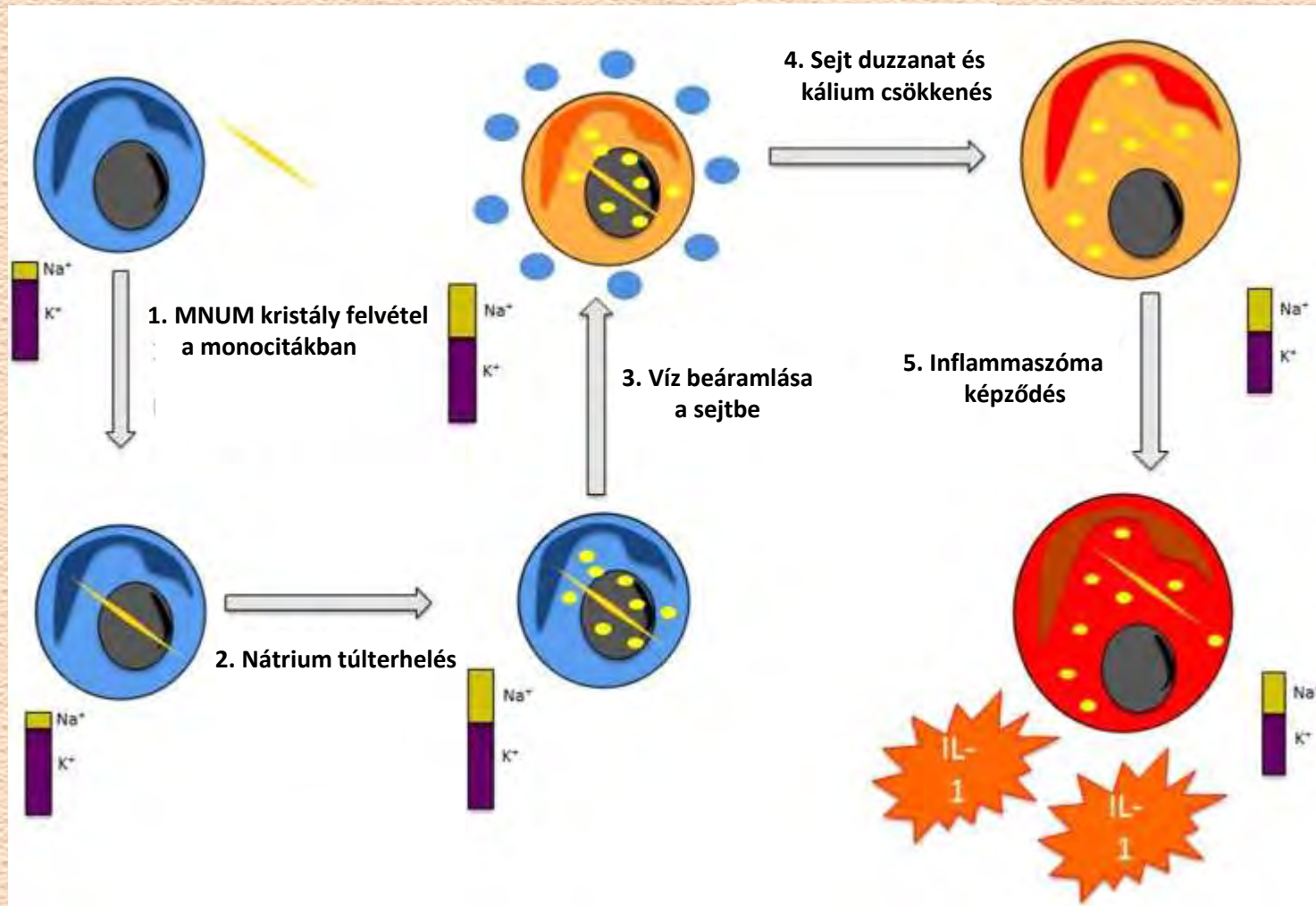
# A köszvényes gyulladás autoinflammatorikus folyamata a fagociták toll-like és a NOD-like (NALP3) receptorain



TLR=toll-like receptor  
 NALP3-inflammaszóma= NACHT, LRR és  
 pyrin domain containing 3 multiprotein  
 NAD = NACHT asszociált domain

NACHT= NAIP, CIITA, HET-E szerkezetekben  
 meglévő domain és telomeráz asszociált protein  
 LRR = leucin gazdag régió (leucin rich repeat)  
 PYD = pyrin domain  
 CARD = kaspáz aktivációs domain

# Az autoinflammáció indukciója köszvényes gyulladásban



# Urátkristályok kimutatása kézcsontokban DECT-tel

---



roham esetén

rohammentes állapotban/  
roham után

kontroll

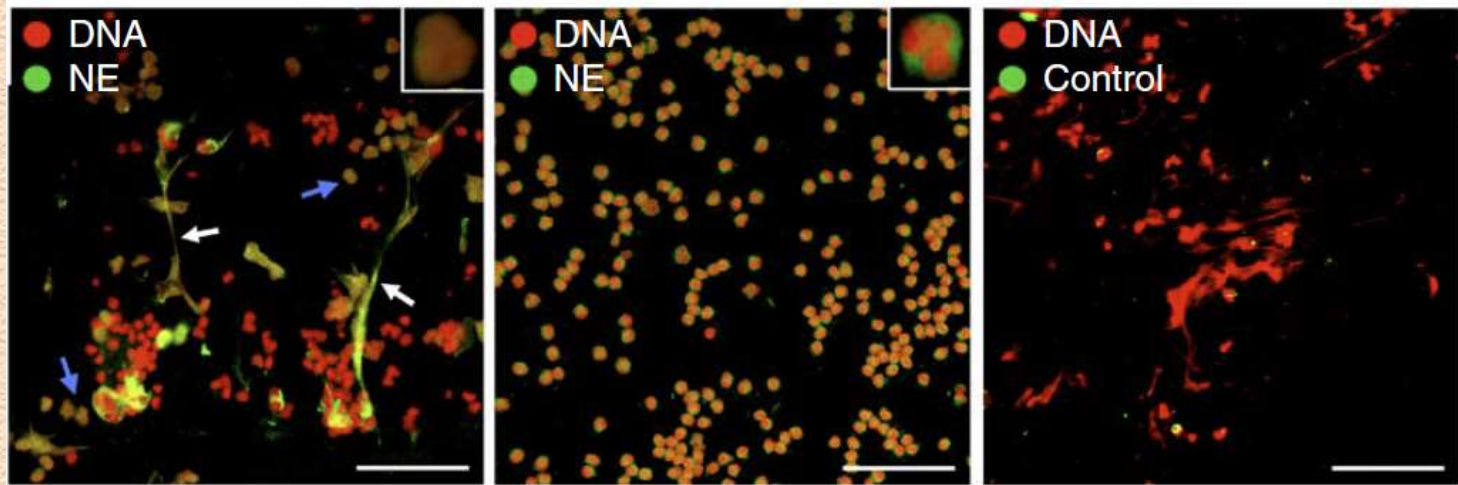
# NETosis

---

- NET=Neutrophil Extracellular Trap
- A neutrofilek urát kristályok és más noxák által kiváltott speciális sejthalála oxidatív szétrobbanást követően
- Az extracellulárisrá váló kromatin (DNS+hiszton) aggregált hálót hoz létre
- A háló megköti a baktériumokat/urát kristályokat, a kapcsolt enzimek révén semlegesíti a kemokineket, citokineket, immunkomplexeket és ezáltal limitálja a gyulladást
- A NETosis autoimmun folyamatokat indukálhat (kromatin és SLE, PAD, antiCCP és RA)

# A NETosis kimutatása immunofluoreszcens festéssel köszvényben, nem köszvényes arthritissel és kontrollal szemben

---

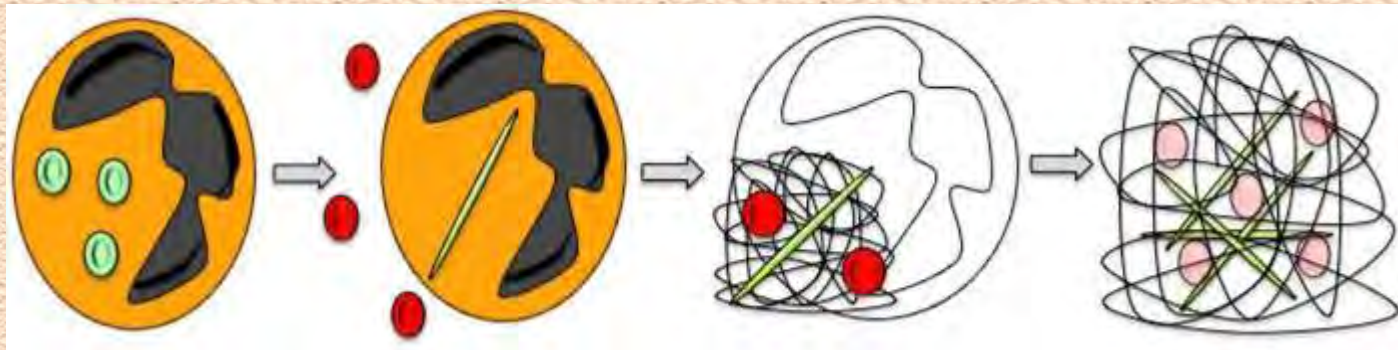


köszvény

nem köszvényes  
arthritis

kontroll

# A NETosis folyamata krónikus tophusos köszvényben



1. neutrofil  
urát kristály  
fagocitózis előtt

2. urát kristály  
fagocitózis után

3. Kiklökődött  
kromatin körüli NET

4. Aggregált NET-ek

# Lágyrésztophusok a fülkagylón és a kézen

---





# Kalcifikált tophus eltávolítása

---



- ❖ Elméleti alapok
- ❖ Gyermek- és felnőttkori autoinflammatorikus szindrómák
- ❖ Köszvényes gyulladás patomechanizmusa, netosis
- ❖ Terápiás lehetőségek

# Autoinflammatorikus kórképek terápiája

---

- **Biológiai terápia**

- **IL-1 és IL-18 -gátlás**

- IL-1 $\beta$  antagonistá – canakinumab (Mo reg.: CAPS, sJIA+AOSD, köszvényes arthritis)

- IL-1R antagonistá – anakinra (egyedi méltányosság sJIA, MAS)

- IL-1- $\alpha$  és  $\beta$  antagonistá fúziós protein – riloncept (nem reg.)

- IL-18 BP-tadekinig- $\alpha$

- **Más citokin gátlók**

- IL-6R antagonistá – tocilizumab (sJIA-ra reg.)

- TNF- $\alpha$ -gátlók (ezek off label)

- **JAK-inhibitorok**

- **Egyéb gyógyszerek**

- Colchicin (köszvény, familiáris mediterrán láz)

- Nem szteroid és szteroid gyulladásgátlók

- Korábban immunszuppresszív szerek

- **Plazmaferézis, autolog hemopoetikus őssejt transzplantáció**



*William Hogarth: Marriage à-la-mode : The Marriage Contract*