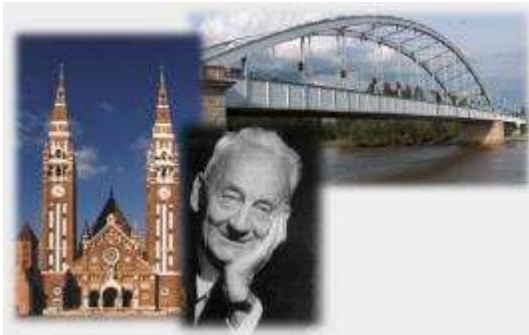


Immunmediált inflammatorikus betegségek

Immunológiai alapfolyamatok molekuláris mechanizmusai és egyéb érdekességek az immunológia területén



Balog Attila
Reumatológiai és Immunológiai Klinika
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ

Budapest 2025. november 14.

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)

Szisztémás vagy szervspecifikus gyulladás

Krónikus

Pro-inflammatórikus citokin dominancia

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)

Ízület: rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis

Bőr: psoriasis, atópiás dermatitis

Tápcsatorna: (IBD), Crohn's betegség, ulcerative colitis (UC), cöliákia

KIR: sclerosis multiplex (MS)

További: 1-DM, asthma, lupus

Hasonlóságok, különbségek

Több szervi érintettség, kettős/több? terápiás támadáspont lehetősége

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)

Genetikai háttér

Családi előfordulás 5-20%

Testvérek >10x

Egypetérjű ikrek konkordancia 30-70% (non-coding)

SNPs (külön-külön csekély hatás, összességében) 20-40% (-TNF308, Hsp70)

AS HLA-B*27, PsA HLA-C*06:02, RA HLA-DRB1*01,04

Crohn betegség krsz. 16 IBD1 (NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing 2))

NOD2 SNPs (intracellularis receptora a bakteriumok peptidoglykánoknak és az 1 szálú RNS vírusoknak)

RA TNFAIP3 (szabályozó funkció Nfk3 útvonal gátló), CD28 (T-sejt aktiváció) és AFF3 gének

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)

Környezeti tényezők

Nyugati, fejlett országokban gyakoribb

Bőr- vagy nyálkahártya-barrier diszfunkció

IMIDs és a mikroorganizmusok

RA fogágy betegségek *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

RA, IBD mikrobiom (Actinobacteria, invazív *E. coli*) emelkedett
Anti-inflammatorikus hatású Faecalibacterium prausnitzii csökkent

RA (50%) HLA-DR-N-acetylglucosamine-6-sulfatase és filamin A, autoantigének, melyek homológiát mutatnak *Prevotella species* fehérje epitópjaival (mikrobiom-autoimmunitás)

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)

Környezeti tényezők

Pikkelysömör: β -haemolizáló *Streptococcus tonsillitis* trigger T cell aktivációs trigger, mely a bőr-pikkelysömör patológiában szerepet játszik (tonsillectomia kedvező szerepe pikkelysömörben)

Pikkelysömör: perianális streptococcus fertőzés (*Helicobacter pylori*, *Staphylococcus aureus*, *Porphyromonas gingivalis*)

axiális spondyloarthritis: UTI, GI fertőzések

Szeronegatív rheumatoid arthritis: Chikungunya alphavirus

RA: EBV indukált Abs termelés, immunkomplex képződés és aktiváció

Σ fertőzések trigger szerepe, az arra érzékeny egyedben, bár nem kizárólagos, szerepe feltételezhető

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)

Környezeti tényezők

Dohányzás

RA: anti-citrullinált protein ellenes antitestek (ACPA)+ kialakulásában, epigenetikai módosításában (pl. hypomethylation a DNS-ben)

CD: ileitis gyakoribb, mint a colitis (nikotin direkt hatása?)

Étel-adalékanyagok, tartósítószeres bél nyálkahártya károsító hatása IMIDs

Alkohol szerepe RA, pikkelysömör

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)

Kórlefolyás

Krónikus

Remisszió, relapszus

1/pár/sokszervi érintettség

Gyakori komplikációk

Bőr (pyoderma, erythema nodosum)

Szem (uveitis, episcleritis)

Zsírmáj, veseelégtelenség, metabolikus szindróma, 2-es típusú cukorbetegség,

CV rizikó

CNS, PNS

Krónikus fáradtság, fájdalom, alvási zavar

Pszichiátriai kórképek (hangulat-, pszichotikus)

Akut pszichológiai stresszben fokozott pro-inflammatórikus citokin szintek, IMIDs előfordulási gyakoriság nő

Skizofréniában 45%-kal nő az IMIDs

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)

Hematológiai és szolid tumorok kockázata.

Kiterjedt, aktív IBD colorectális tumor

RA hematológiai, tüdő, emlő, ovárium

Pikkelysömör tu. rizikó

IMIDs tumor rizikó kapcsolata nem tisztázott

Nem az immunszuppresszió, nem a bDMARDs

Inkább metabolikus szindróma, dohányzás, alkohol betegség gyakoribb IMIDs-ben

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)

Az immunrendszer károsodása, terápiás lehetőségek

Korai IBD-ben interleukin IL-10, IL-10r, TGF- β 1 mutációk, csökkent működés (anti-inflammatorikus citokinek)

IMIDs kórképek eltérő citokin profil, eltérő terápiák és terápiás válasz

NSAID hatékonyság AS, PsA > RA; IBD-ben kifejezetten káros

Methotrexat RA, PsA

Sulfasalazine RA, PsA, IBD, Perifériás AS

azathioprin IBD

cyclosporine UC

Kortikoszteroidok

hatékonyak RA, pikkelysömör, IBD-ben jelentős aktivitás esetén

Kevésbé hatékonyak PsA-ban

Hatástalanok Axiális AS-ben

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)

Az immunrendszer károsodása terápiás lehetőségek (bDMARDs)

Tumor necrosis factor- α

pleiotróp citokin (további citokinek, kemokinek stimulusa), osteoclastok, kötőszöveti sejtek működését jelentősen befolyásolja

TNFi (transzmembrán TNFi (pl. infliximab, adalimumab) minden IMIDs

Szolubilis TNF neutralizáló (Etanercept) IBD nem működik

IL-1 gátlás (RA), IMIDs nem működik (autoinflammáció)

IL-6RA (tocilizumab, sarilumab) RA

Nem hatékony: PsA, axiális AS,

Pikkelysömörben és IBD-ben a gyógyszer mellékhatások még az alapbetegséget is súlyosbíthatják

IL-23 gátlás (risankizumab, mirikizumab, guselkumab) hatékony TNF non-responder PsA-ban

Nem hatékony axiális AS-ben, RA-ban

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)

Az immunrendszer károsodása (terápiás lehetőségek bDMARDs)

IL-23 gátlás a Th17 cell differenciálódás gátlásában fontos

Bélben az IL-17A inkább protektív, a intestinális barrier integritásában és a bélnyálkahártya antimikrobiális védekezésében

IL-17 gátló IBD megjelenéséhez, fellángolásához vezethet

IL-17i hatékony: pikkelysömör, PsA, axiális AS-ben

Nem hatékony: RA-ban

integrinek (pl. $\alpha 4\beta 7$) és az adhéziós molekulák (pl. MAdCAM) gátlásán alapul (pl. vedolizumab) , IBD-ben hatékony

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)

További terápiás lehetőségek, kombinációk

IL-23i vagy IL17Ai >90% hatékony pikkelysömörben

Többi IMIDs 30%-ban csak részleges válasz

Ennek 20%-a pedig non-responder

Multiplex citokin mintázat

pan-Jak inhibitorok (tofacitinib)

szelektív Jak inhibitorok (filgotinib, updatacitinib) is hatékonyak: RA, axiális AS, PsA, IBD, (leginkább UC)

JAKi axiális AS-ben: hatékony Th17 gátlás, hatékony IL-22 gátlás (újcsontképződés)

bDMARD + cDMARD (mtx, azathioprin) > bDMARD (RA, IBD)

cDMARD csökkenti a bDMARD-k elleni immunogenitás kialakulását

bDMARD + Mtx vs bDMARD PsA-ban nincs további előnye a kombinációknak

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)

További terápiás lehetőségek, kombinációk

RA TNFi and IL-1ra

axAS és nrAS bimekizumab, kettős IL-17A és IL-17Fi

ABT-122: IgG1 dual-variable domain immunoglobulin TNF- α és IL-17A kettős gátló vs adalimumab (RA, PsA) ugyanaz a hatékonyság

Közepes-súlyos UC: guselkumab + golimumab vs bármelyik monoth. (kombináció hatékonyabb)

A citokinmintázat: betegség, egyéni, aktivitási, szerv-specifikus mintázatot mutathat

Pl. egy beteg a betegség bizonyos szakaszában más bDMARD-ra reagál jobban

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)

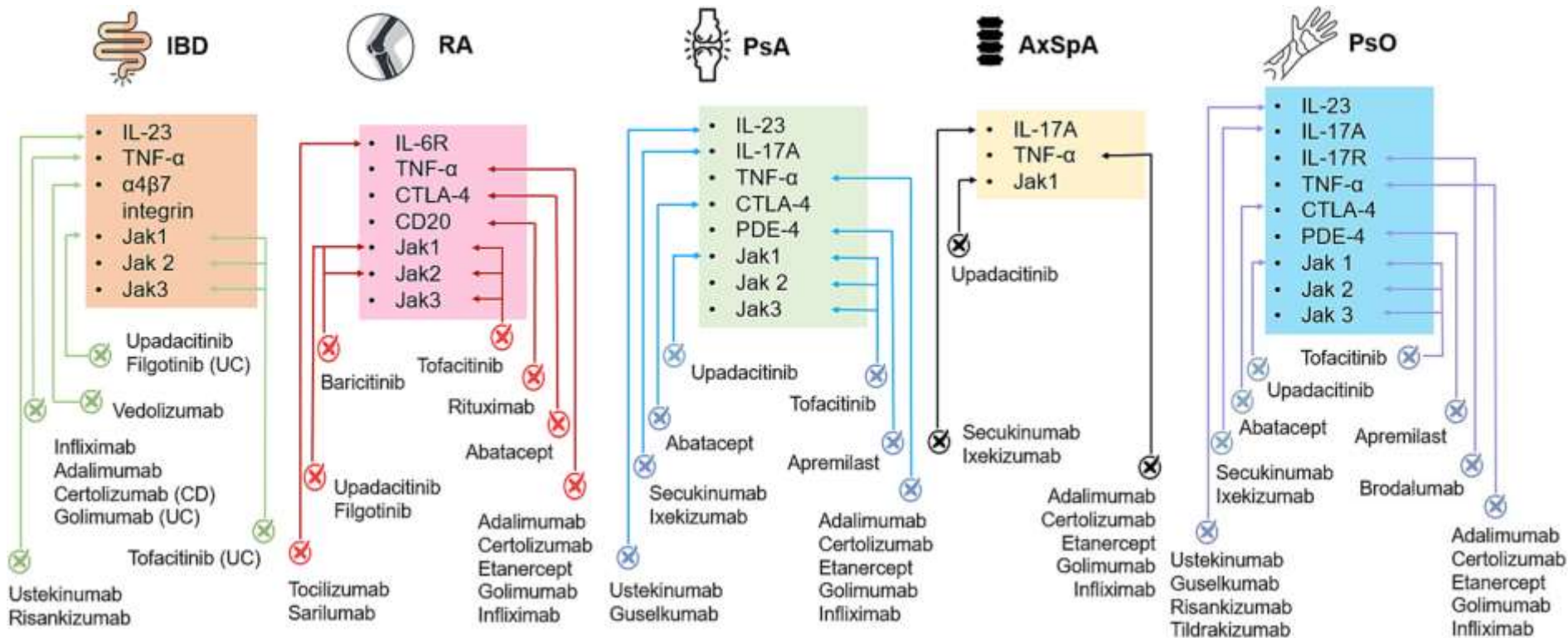
További terápiás lehetőségek, kombinációk

Terápia naív RA: legalább 3 specifikus sejtes/molekuláris synoviális mintázat (lympho-myeloid, diffúz-myeloid, pauci-immune-fibroid)

Colon biopszia UC: legalább 2 féle neutrophilekhez kapcsolódó génaktivációs mintázat: az egyiknél TNFi és a vedolizumab sem hat

??Treg serkentés és IL-2 gátlás (szöveti gyulladás)??

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)



Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)

Table 1
Clinical Studies on Dual Biologic Therapy indicated for treatment of IMIDs.

IMID	Design of the Study	therapy (n of patients)	Control Group (when applicable)	Duration of the Study (months)	Primary outcome	Efficacy (yes/no)	Safety outcomes	Author (year), ref.
UC	RCT	Guselkumab + Golimumab (n = 71)	Guselkumab (n = 71) Golimumab (n = 72)	12 months	Efficacy: clinical response at week 12	Yes (only for combo vs golimumab)	Similar safety	Feagan et al. [124]
	RCT	Half dosage ETN + ANA (n = 81) Full dosage ETN + ANA (n = 81)	ETN (n = 80)	6 months	Efficacy: ACR50 at 6 months	No	Increased rate of SAEs	Genovese et al. [116]
	RCT	ABA+TNFi or ABA+ANA (n = 103)	TNFi or ANA (n = 64)	12 months	Safety	Post hoc analysis: no	Increased rate of SAEs	Weinblatt et al. [132]
RA	RCT	ABA+ETN (n = 85)	ETN (n = 36)	12 months	Efficacy: ACR20 at 6 months	No	Increased rate of SAEs	Weinblatt et al. [133]
	RCT	RTX + TNFi+MTX (n = 33)	TNFi+MTX (n = 18)	6 months	Safety	No	Similar safety	Greenwald et al. [134]
	RCT	ABT-122 (n = 166)	ADA (n = 55)	3 months	Safety and efficacy: ACR20 at week 12	Similar efficacy	Similar safety	Genovese et al. [135]

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)

Psoriasis	RCT	CTZ + BKZ (n = 52)	CTZ (n = 27)	5 months	Efficacy: DAS28 at week 20 and safety	Yes	Increased rate of adverse events	Glatt et al. [136]
	RCT	BKZ 320 mg (n = 349)	Placebo (86)	14 months	Efficacy: PASI score and IGA at week 16	Yes	Well tolerated	Gordon et al. [137]
	RCT	BKZ 64, 160, 320, and 480 mg (n = 208)	Placebo (n = 42)	5 months	Efficacy: PASI90 at week 12	Yes	Well tolerated	Papp et al. [138]
	RCT	BKZ (n = 321)	UST (n = 163) or Placebo (n = 83)	13 months	Efficacy: PASI score and IGA at week 16	Yes	Well tolerated	Reich et al. [139]
	RCT	BKZ (n = 373)	Secukinumab (n = 370)	12 months	Efficacy: PASI score at week 16	Yes	Increased risk of oral candidiasis	Reich et al. [140]
	RCT	BKZ (n = 319)	ADA	14 months	Efficacy: PASI score and IGA at week 16	Yes	Similar rate of adverse events (BKZ group > rate of oral candidiasis and diarrhea)	Warren et al. [141]
PA	RCT	ABT-122 (n = 144)	ADA (n = 72) or Placebo (n = 24)	3 months	Efficacy: ACR20 compared to placebo at week 12	Yes (comparable vs ADA)	Similar safety	Mease et al. [123]
	RCT	BKZ (n = 267)	Placebo (n = 133)	4 months	Efficacy: ACR50 at week 16	Yes	Similar rate of AEs (nasopharyngitis, oral candidiasis, and upper respiratory tract infection more frequently in BKZ group)	Merola et al. [121]
	RCT	BKZ (n = 431)	Placebo (n = 281) or ADA (n = 140)	13 months	Efficacy: ACR50 at week 16	Yes (comparable vs ADA)	Similar rate of AEs (Candida infections more frequently in BKZ group)	McInnes et al. [122]
AxSpA	RCT	BKZ (n = 349)	Placebo (n = 237)	13 months	Efficacy: ASAS40 response at week 16	Yes	Similar rate of AEs (Candida infections more frequently in BKZ group)	van der Heijde et al. [118]

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)

Oki terápia? (Th17, Treg)

Tartós remisszió? (RA>AS>PsA)

Korai terápia, pre-RA?PsA? nrAS?

A gyulladás, aktivitás követése?

Citokin mintázat? Multiplex immunfenotípus?

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)

Oki terápia? (Th17, Treg)

Tartós remisszió? (RA>AS>PsA)

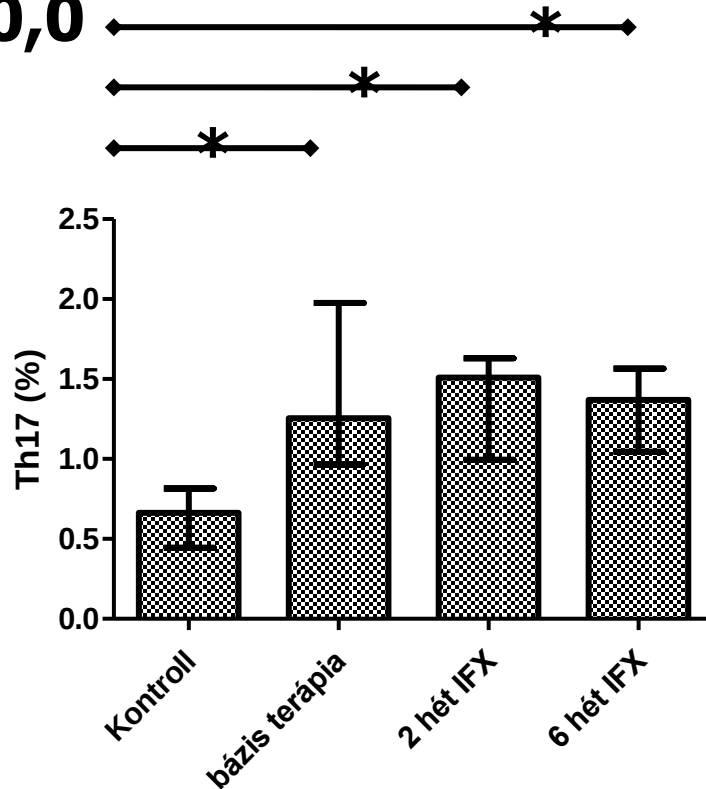
Korai terápia, pre-RA?PsA? nrAS?

Th17 és regulátoros T-sejtek prevalenciája (AS)

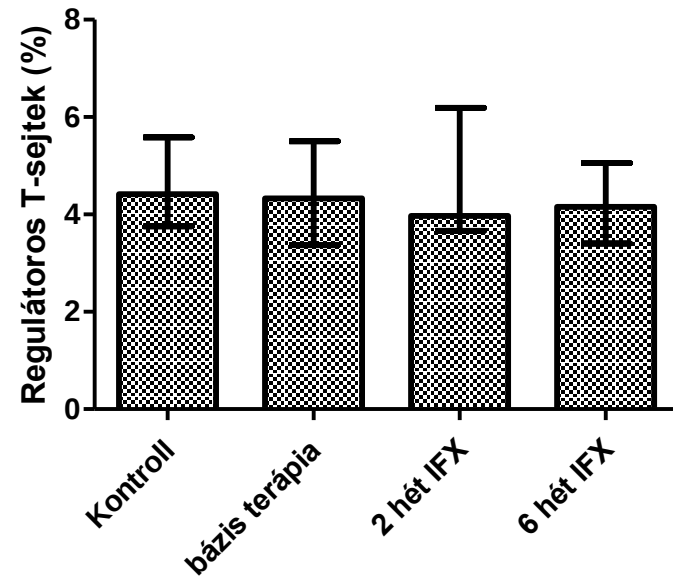
Szalay B et al. [Adaptive immunity in ankylosing spondylitis: phenotype and functional alterations of T-cells before and during infliximab therapy](#). Clin Dev Immunol. 2012;2012:808724. doi: 10.1155/2012/808724

*

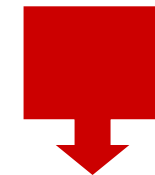
p<0,05



**Th17 sejtek
prevalenciája
(70%↑)**



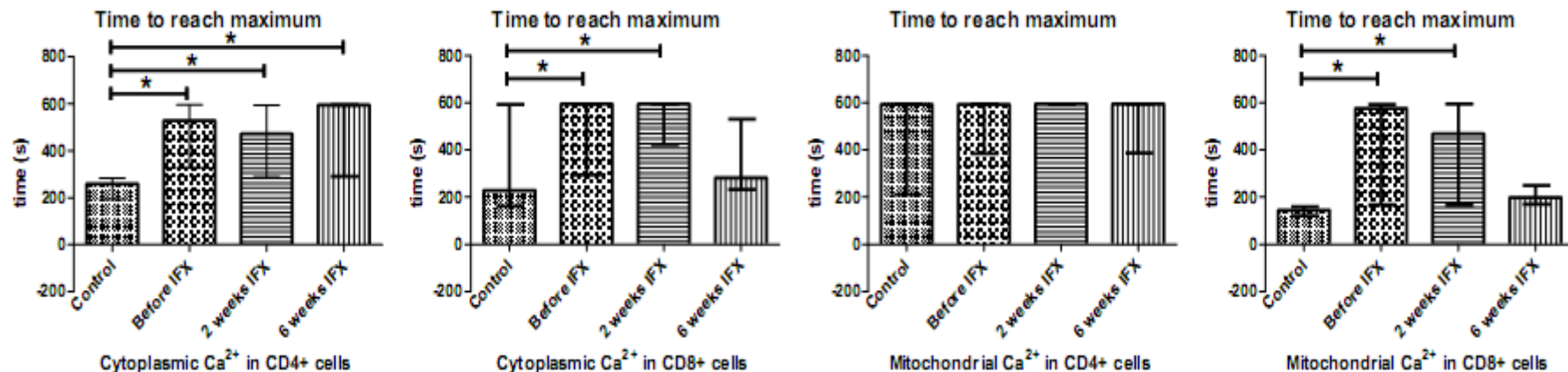
**regulátoros T-
sejtek
prevalenciája**



Th17↑

T –sejt aktivációs jellemzők, eredmények

Szalay B et al. [Adaptive immunity in ankylosing spondylitis: phenotype and functional alterations of T-cells before and during infliximab therapy](#). Clin Dev Immunol. 2012;2012:808724. doi: 10.1155/2012/808724



CD4+ és CD8+ T sejtek cytoplasmaticus Ca^{2+} szintje szignifikánsan késett AS – ben

IFX a CD4+ sejteken nem normalizálta a cyt Ca^{2+}

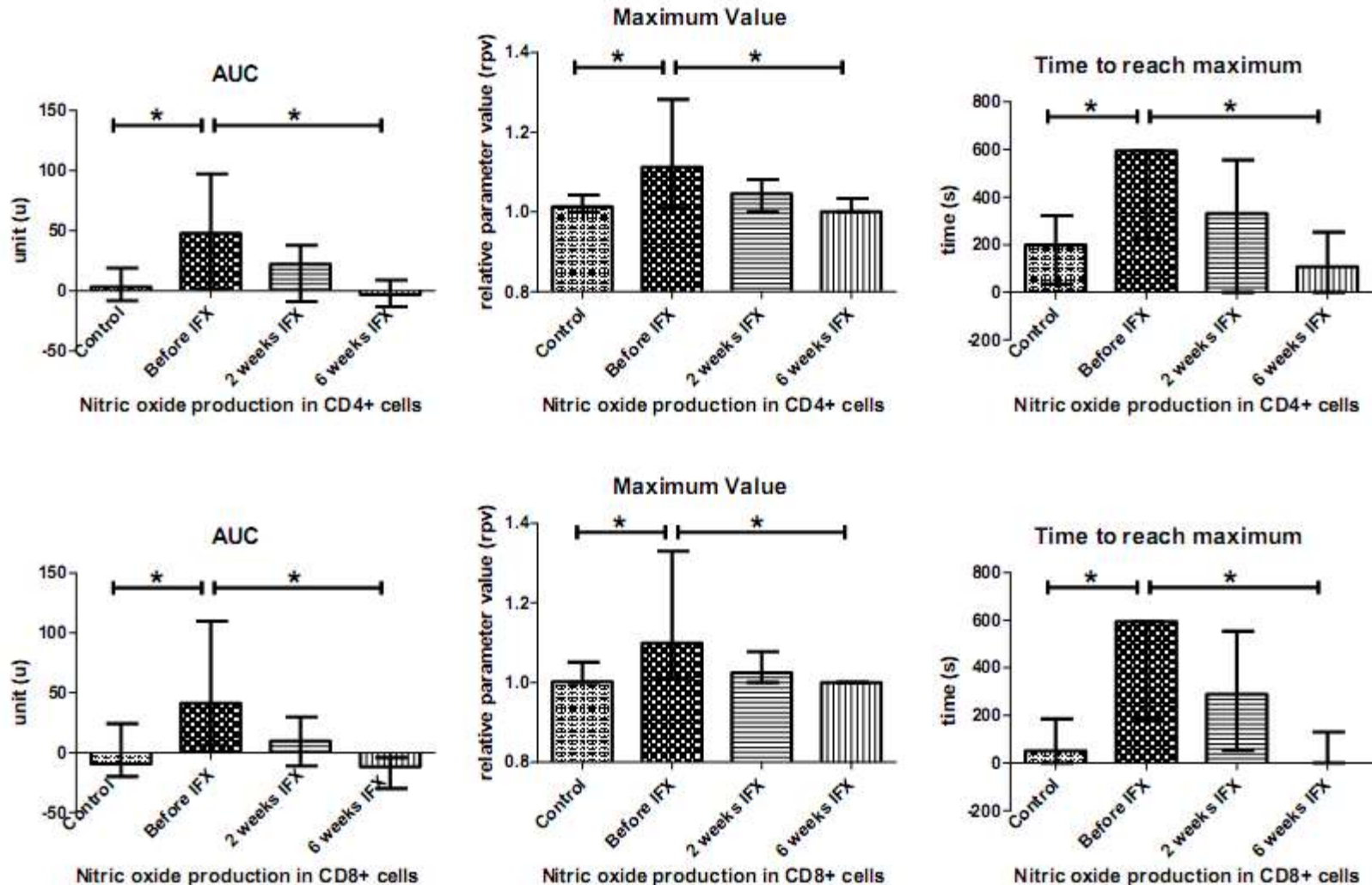
CD8+ sejtek mitokondriális Ca^{2+} kinetikája szintén szignifikánsan késett AS – ben

IFX a CD8+ sejteken normalizálta mitokondriális Ca^{2+} kinetikát (6.hét)

CD8+ sejteken igen (6.hét)

T –sejt aktivációs jellemzők, eredmények

Szalay B et al. [Adaptive immunity in ankylosing spondylitis: phenotype and functional alterations of T-cells before and during infliximab therapy.](#) Clin Dev Immunol. 2012;2012:808724. doi: 10.1155/2012/808724



CD4+ és CD8+ T sejtek NO kinetikáját és mennyiségét jellemző paraméterek AS –ben szignifikánsan magasabbak voltak

IFX már a 2.hétre normalizálta a NO kinetikát

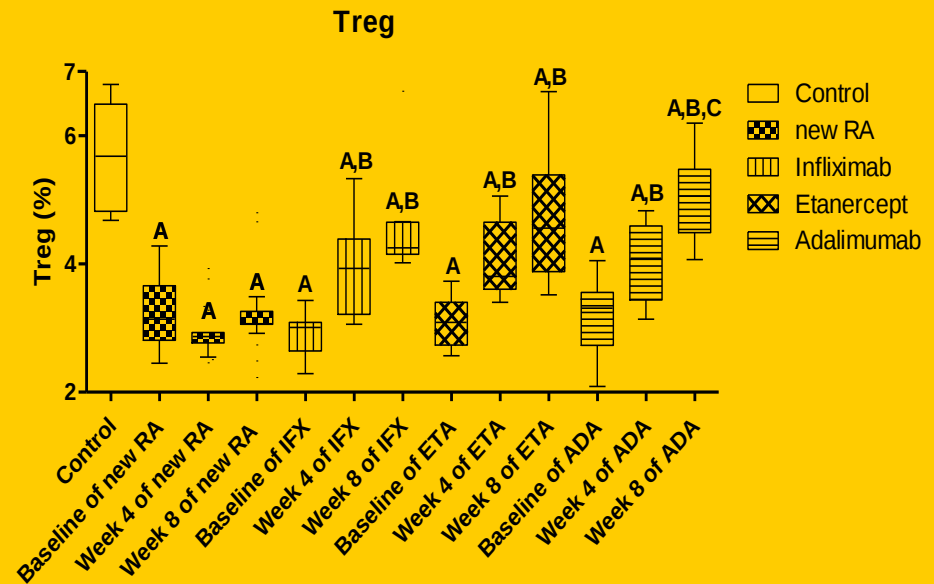
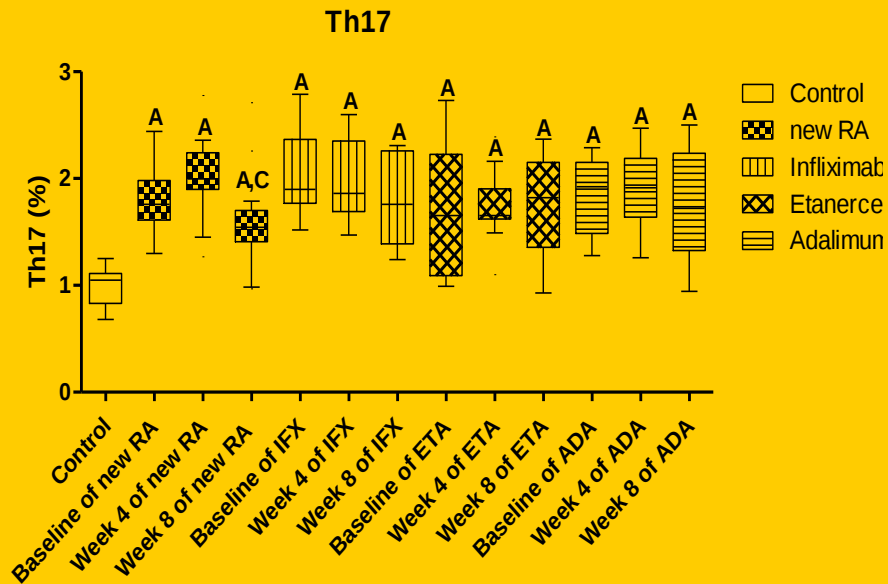
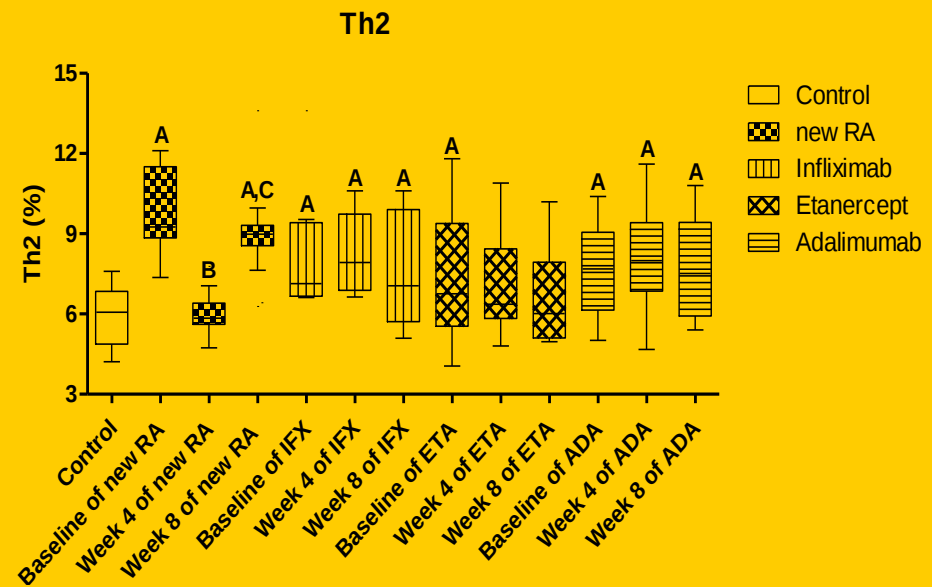
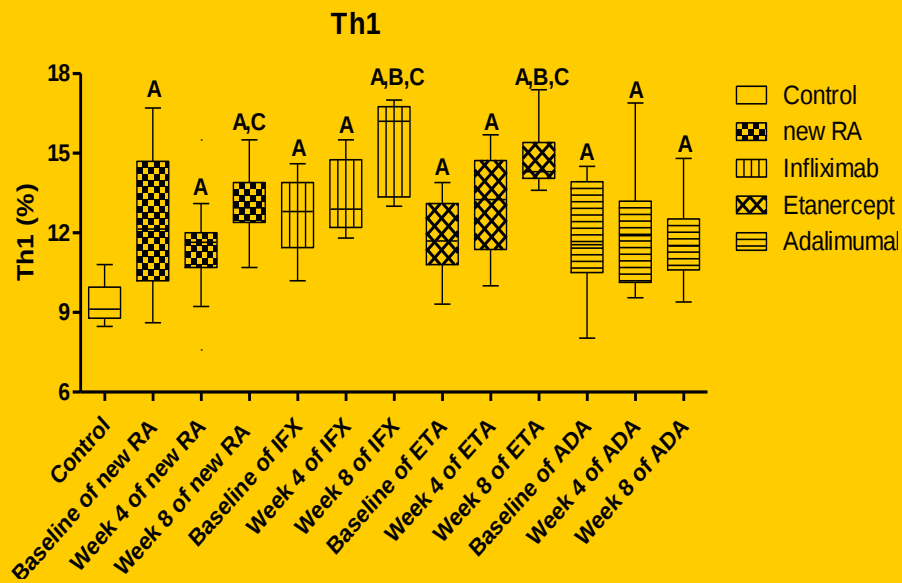


Figure 2. Prevalence of Th1, Th2, Th17 and Treg cells in RA patients before and during therapy. ^Aversus controls $P < 0.05$; ^Bversus baseline $P < 0.05$. ^Cversus week 4 $P < 0.05$
RA = rheumatoid arthritis; IFX = infliximab; ETA = etanercept; ADA = adalimumab

DMARD mellett aktív RA

kiindulás: Th1, Th2 és Th17

Treg



Th1: folyamatos (4. és 8. hét) **ETA és IFX**

ADA mellett Th1 nem változott



Th2: (4. és 8. hét) **ETA** normalizálta

ADA, IFX nem befolyásolta

Th17 számot továbbra sem befolyásolta egyik TNF-gátló sem

Treg emelkedés: csak **ADA**

Autoimmun betegségek



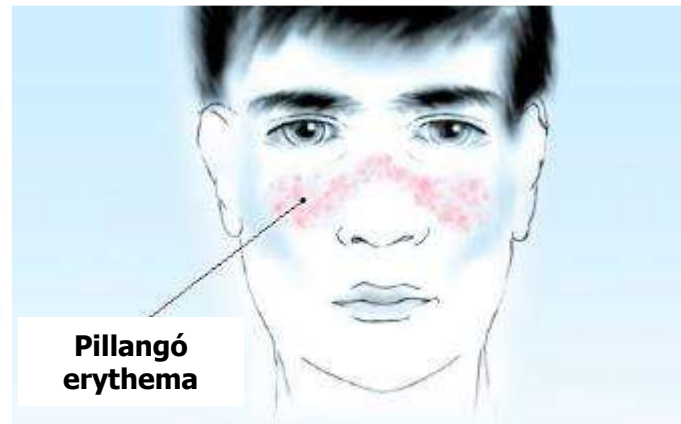
Normál

RA

Raynaud jelenség



SSc



**Pillangó
erythema**

SLE

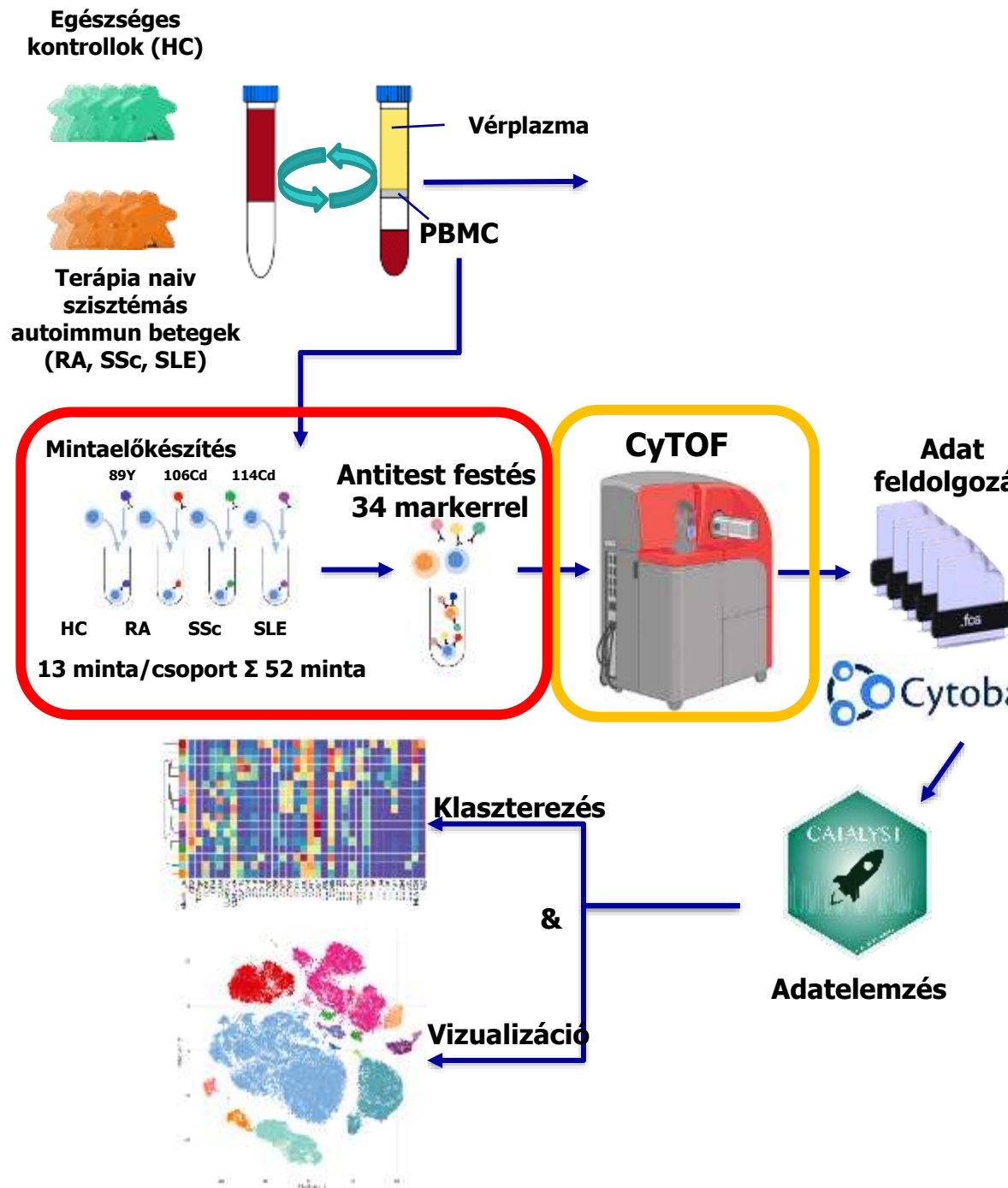
**Homogén betegcsoportok
(nagyon) Sokféleséget csak azonosságok, hasonlóságok között érdemes
keresni**

Kórkép, betegségaktivitás, terápiás válasz/-,

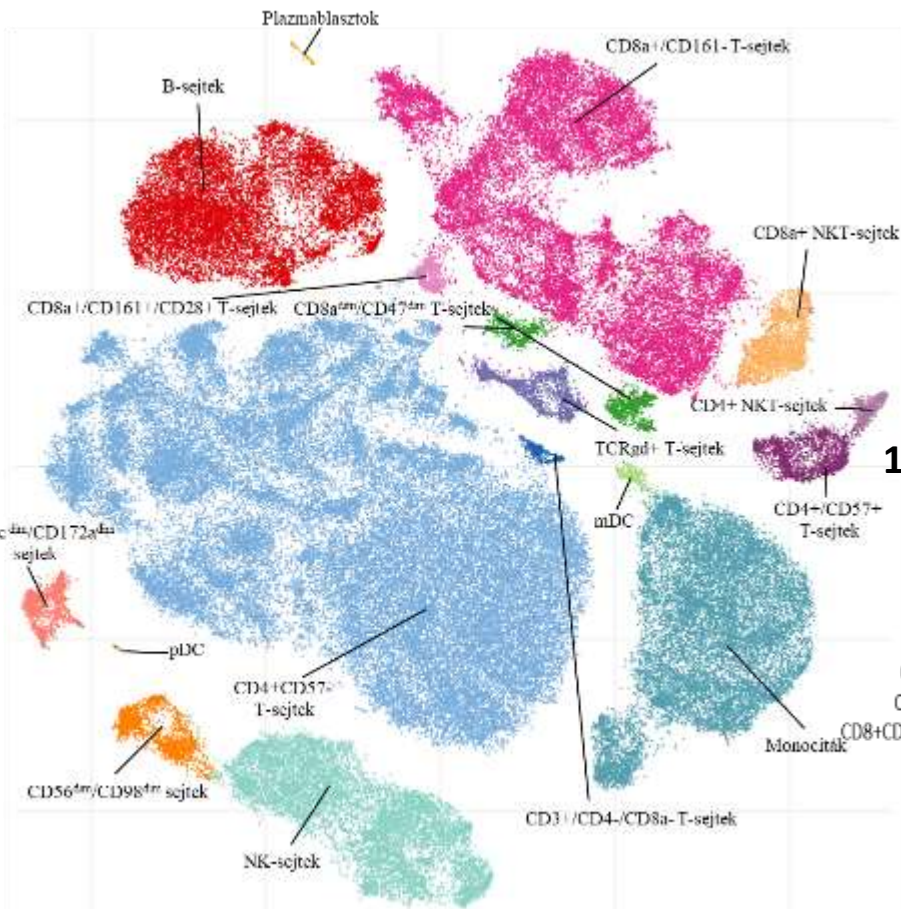
Kivitelezés

Terápia naiv RA-s, SSc-s és SLE-s betegek perifériás immunrendszer fenotipizálása egysejt tömeg-citometriával (CyTOF).

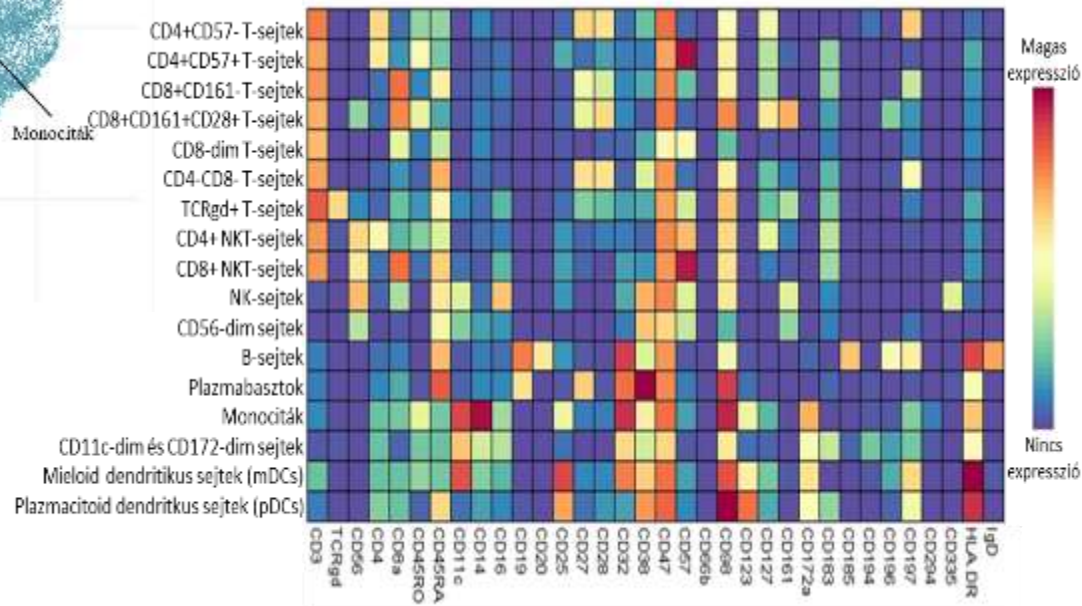
- Fő immunsejt-populációk definiálása klaszterező algoritmussal
- A definiált populációkon marker expresszió kvantifikálása
- A fő populációk alpopulációkra bontása

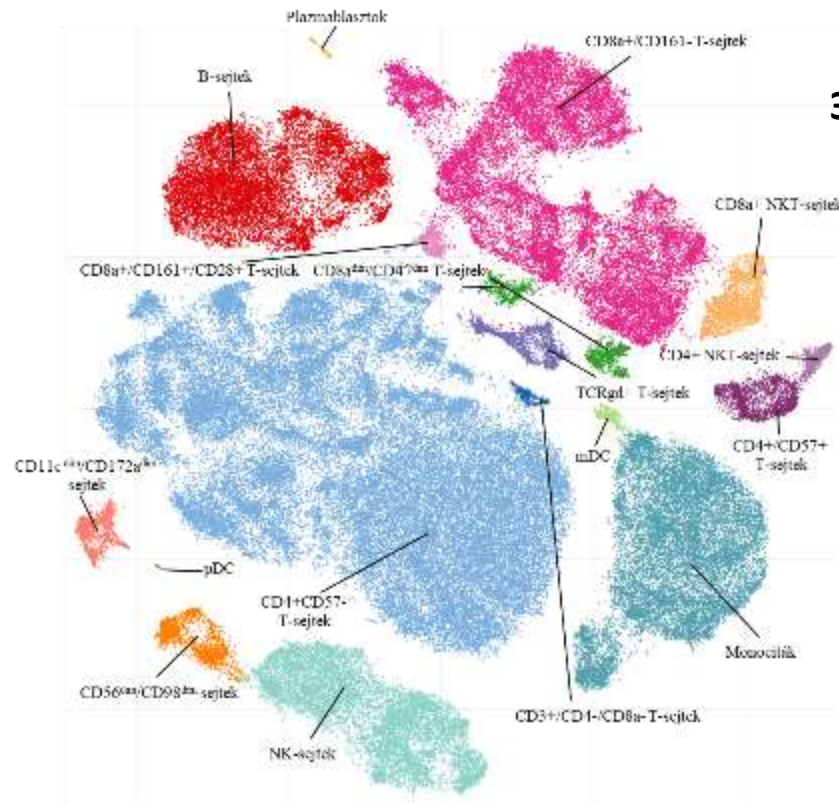


Tömeg-citometria – Eredmények



17 különböző immunsejt-populációt azonosítottunk
Ezeket osztottunk további alpopulációkra





17 főpopuláció
+
34 marker expresszió
=
162 alpopuláció

17 főpopuláció
+
34 marker expresszió
=
162 alpopuláció

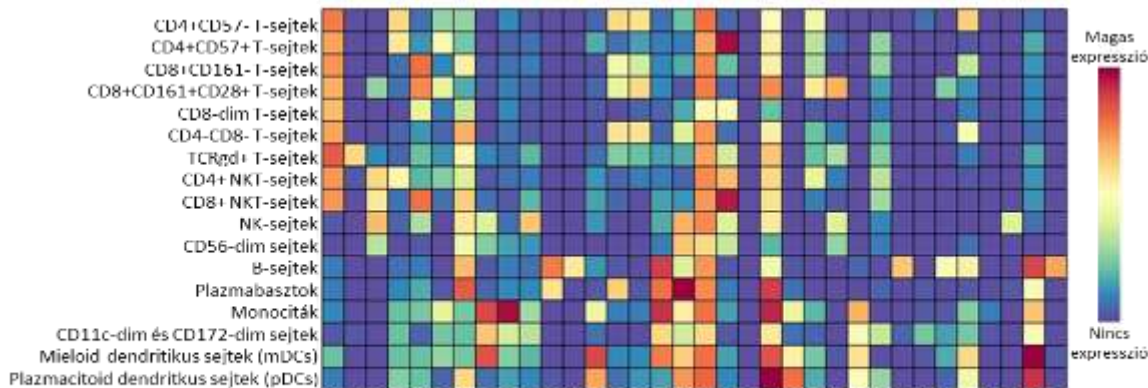
Differenciáló különbségek:

Főpopuláció: HC: 1, SLE: 3

Marker Expresszió: HC: 13, RA: 6, SSc: 2,
SLE: 11

CD38 a leginkább autoimmun asszociált

Alpopuláció: HC: 15, RA: 2, SSc: 3, SLE: 19



Köszönöm a figyelmet!