

Immunpatológia 1: Inflammaszóma, az autoinflammatorikus szindrómák immunológiai alapjai



Prof. Dr. Poór Gyula
az MTA rendes tagja



Klinikai immunológia és allergológia I. (elmélet)
2026.03.13.



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

❖ Elméleti alapok

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

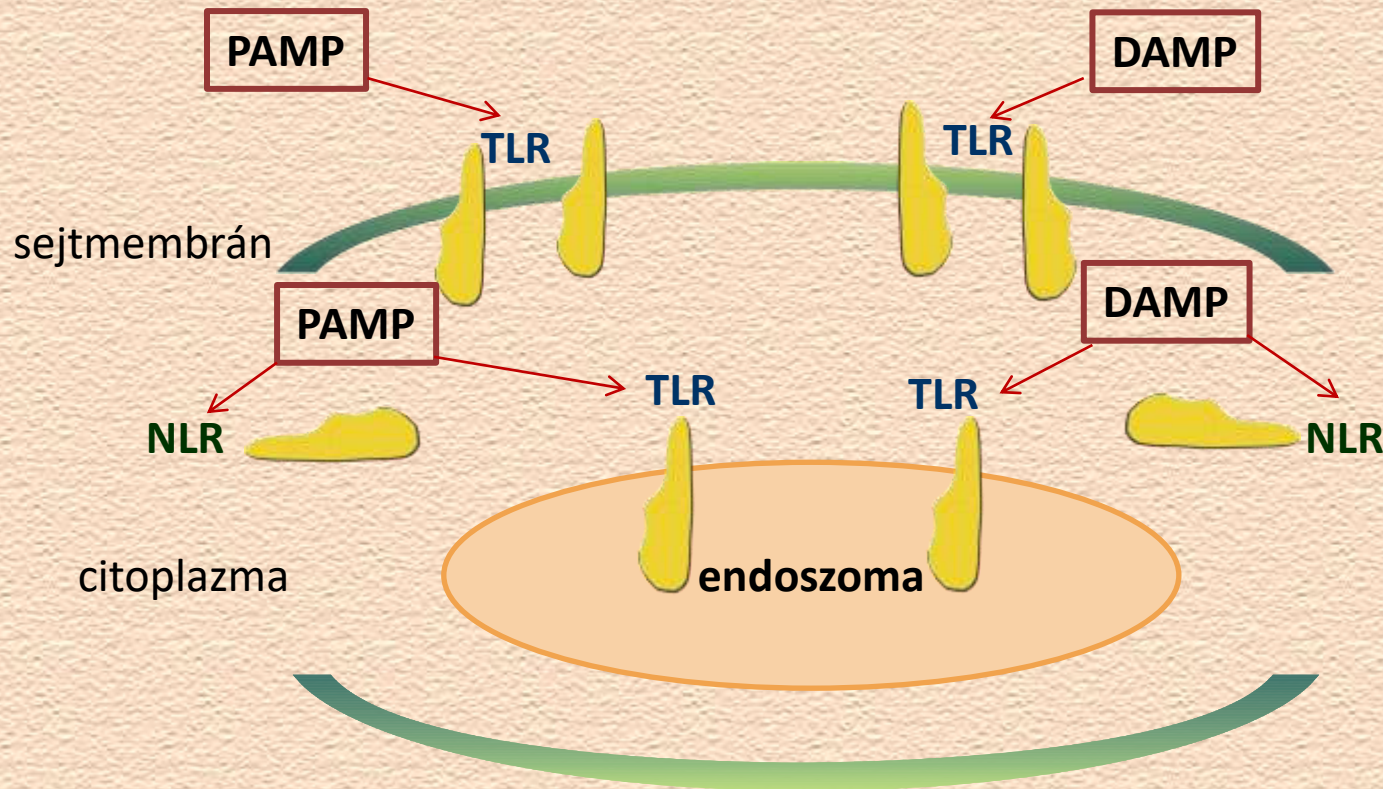
Veleszületett és adaptív immunvédekezés

- **Veleszületett:** Ősi, 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 gyulladásos reakció, autoantitestek nincsenek (fagociták szerepe)

Az idegen felismerésének kulcselemei a fagocitákban



PAMP=Pathogen-Associated-Molecular Pattern

DAMP=Danger/Damage-Associated-Molecular Pattern

TLR=Toll-Like Receptor

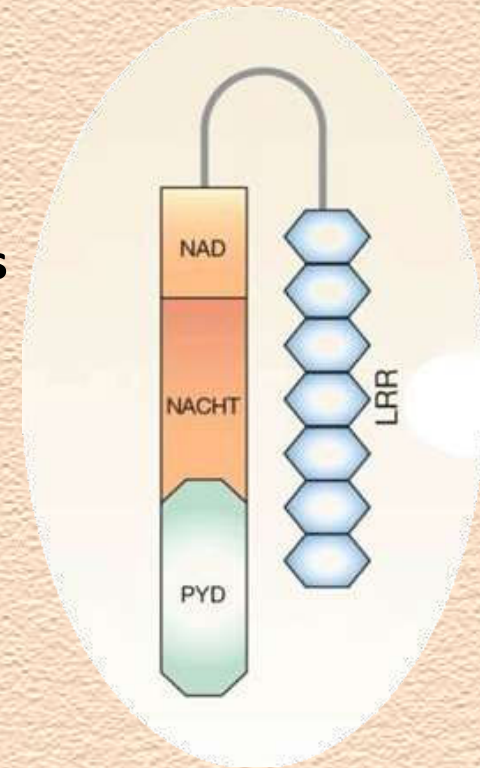
NLR=NOD-Like Receptor

} 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
Urát-kristály – köszvény, koleszterinkristály – atherosclerosis
szigetsejt polipeptid – diabetes mellitus 2
- Alkotóelemei: NACHT, LRR, 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

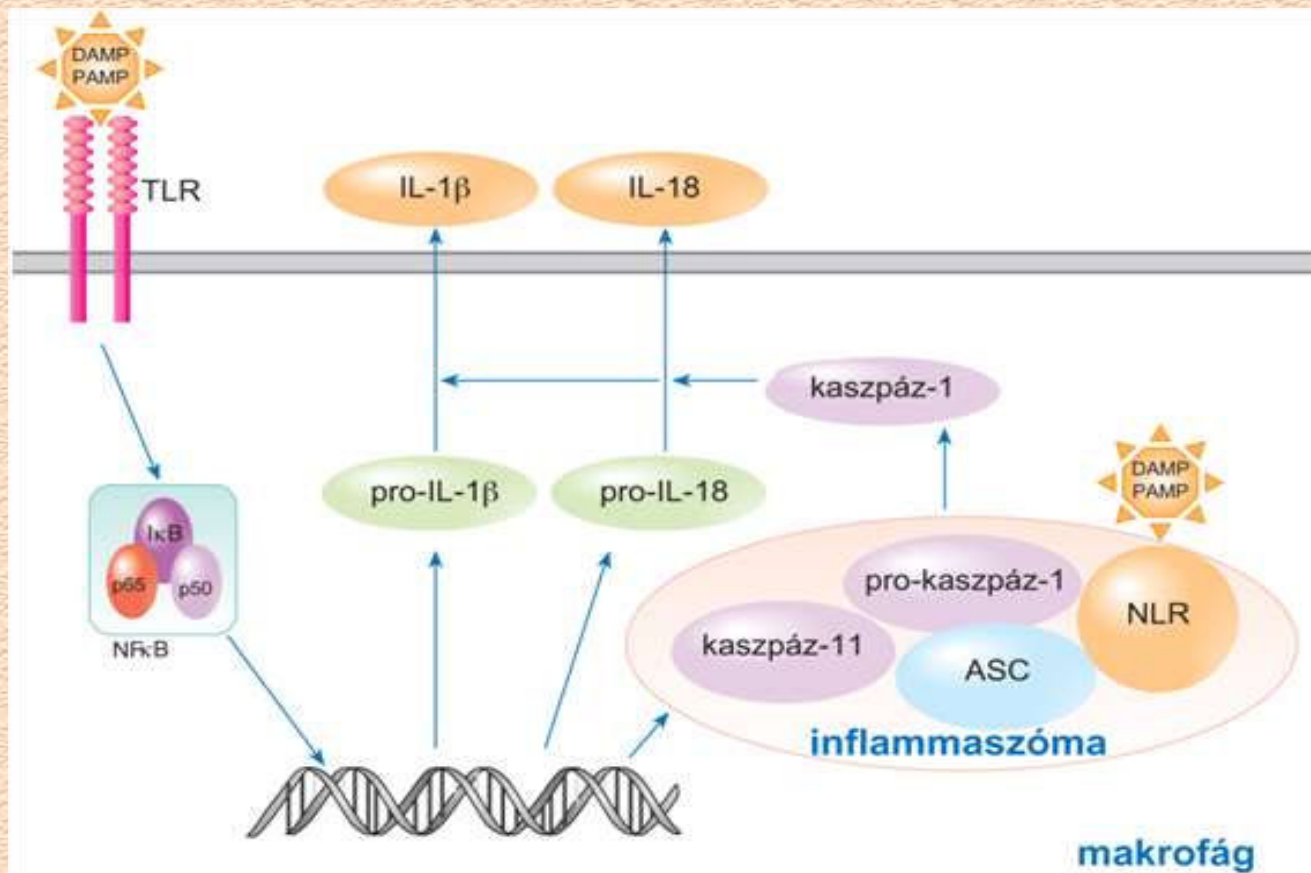
LRR = leucin gazdag régió (leucin rich repeat)

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 autoinflamáció két legfontosabb gyulladáshoz kapcsolódó citokinje, az IL-1 β 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

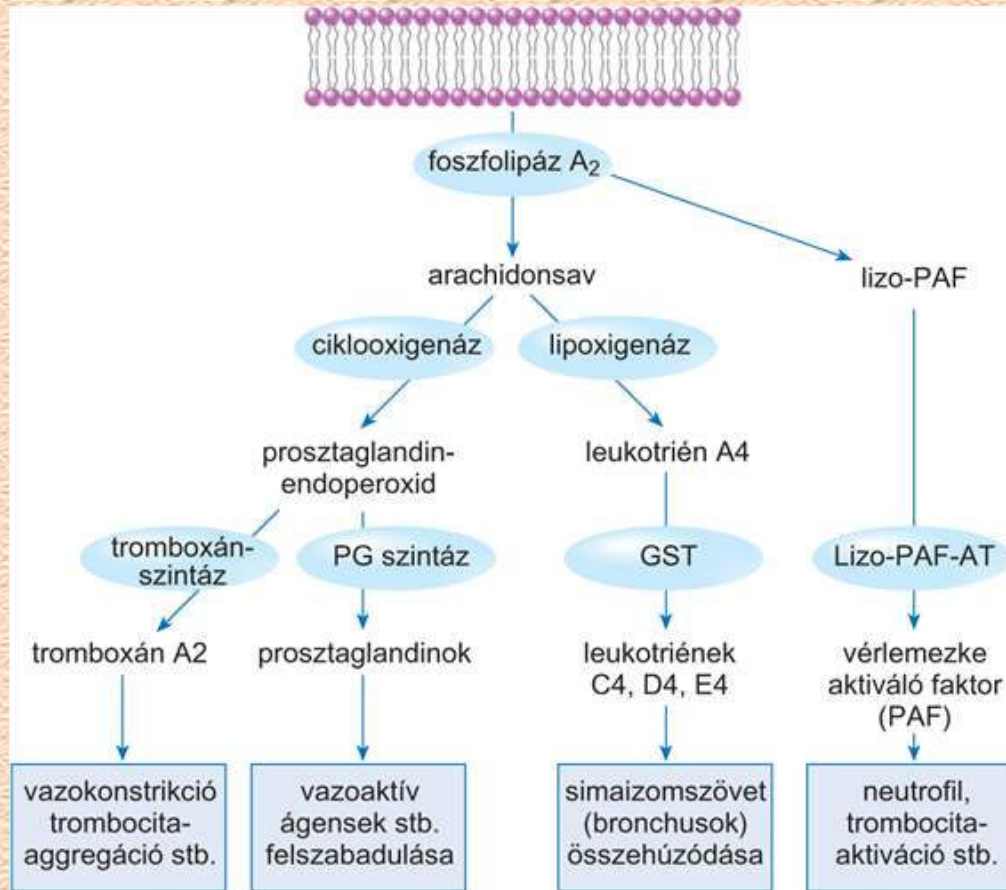
PAMP = Pathogen-Associated Molecular Pattern

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

Az autoinflammációs aktiválódás további következményei

- **Citokin kaszkád (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 β és IL-18 indukálta szisztémás gyulladásos 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, szérum amyloid A

Fontosabb gyermek- és fiatalkori monogénes autoinflammatorikus szindrómák₁

Klasszifikáció	Rövidítés, teljes elnevezés	Háttér
Inflammaszomopathiák	CAPS, Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome	NLRP 3 génmutációk okozta kóros cryopyrin képződés, AD öröklődéssel
	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	
	FMF, Familiáris mediterrán láz	MEFV génmutáció miatt kóros pyrin (marenostrin) fehérje, AR
	MKD/HIDS, Mevalonate kinase Deficiency/Hyper IgD Syndrome	MVK gén mutáció miatt pyrin gátlása elmarad, AR
Aktinopathiák	PAPA, Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangraenosum, cystic Acne	PSTPIP1 gén mutáció miatt aktin citoszkeleton-pyrin kapcsolat zavart, AD
Protein misfolding, ER stressz	TRAPS, TNF-Receptor-Associated Periodic Syndrome	TNFRSF1A génmutáció, TNF/IL-1, AD

Fontosabb gyermek- és fiatalkori monogénes autoinflammatorikus szindrómák₂

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
<i>Nem igazoltan monogénes egyéb kórképek</i>	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)	?



Familiális hideg-indukálta urticaria (FCAS)



Muckle-Wells szindróma



CINCA/NOMID bőr és szemtünetek

ORFI-ban kezelt Muckle-Wells szindrómás beteg





**Aphthosus
stomatitis PFAPA
szindrómában**



**Granulomatosis dermatitis Blau
szindrómában**



Jellemző rash és törpe növény 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	Polygén (PTPN6, HLAB54, MEFV gén)
Familiáris mediterrán láz (FMF)	MEFV génmutáció miatt kóros pyrin (marenostrin) fehérje, AR

Autoinflammációval is járó fontosabb felnőttkori heterogén kórképek

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



Szájnyálkahártya fekély Behcet-kórban



**Rash és bokaízületi arthritis
familiáris mediterrán lázban**



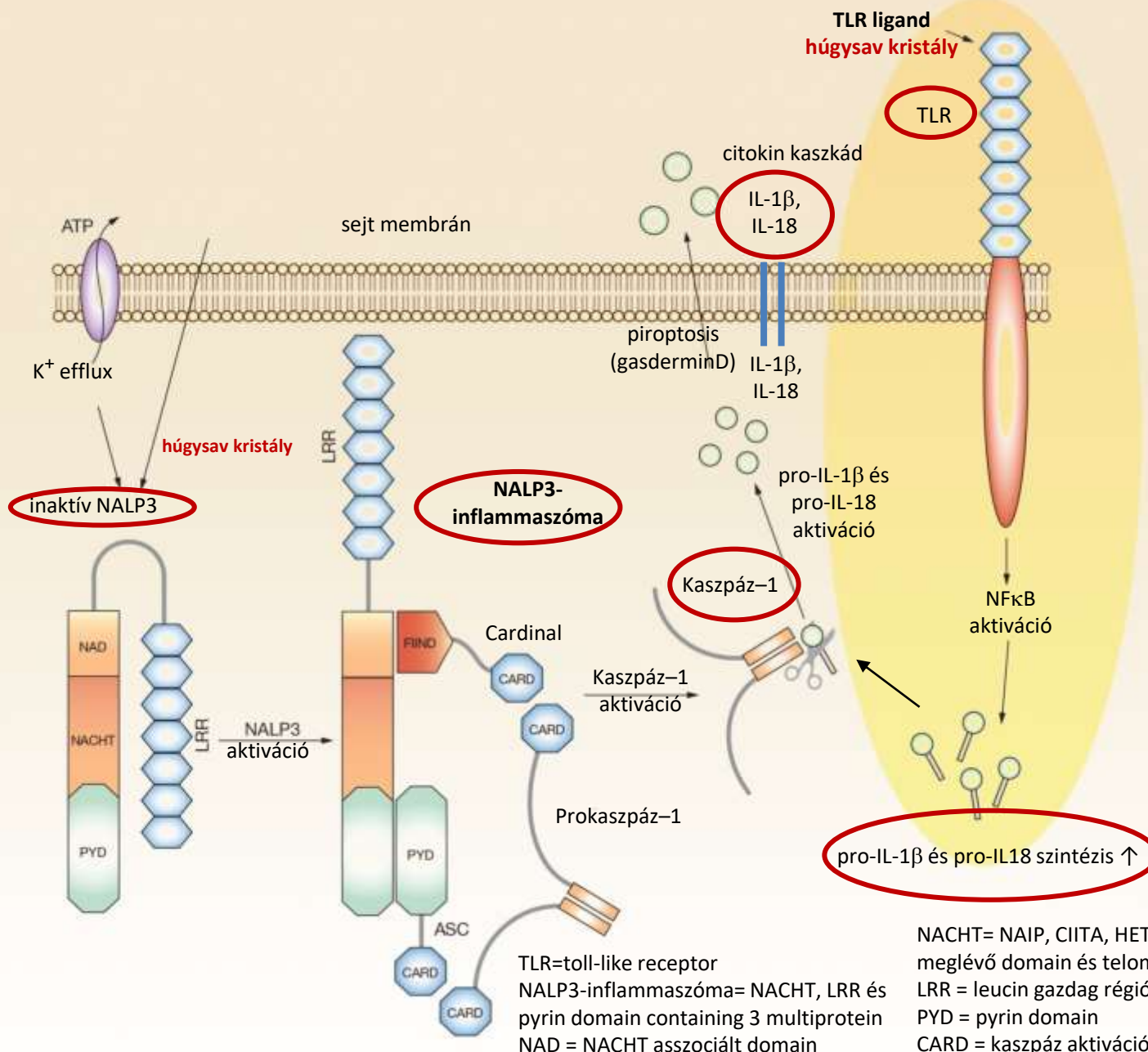
Felkari rash felnőttkori Still-betegségben

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

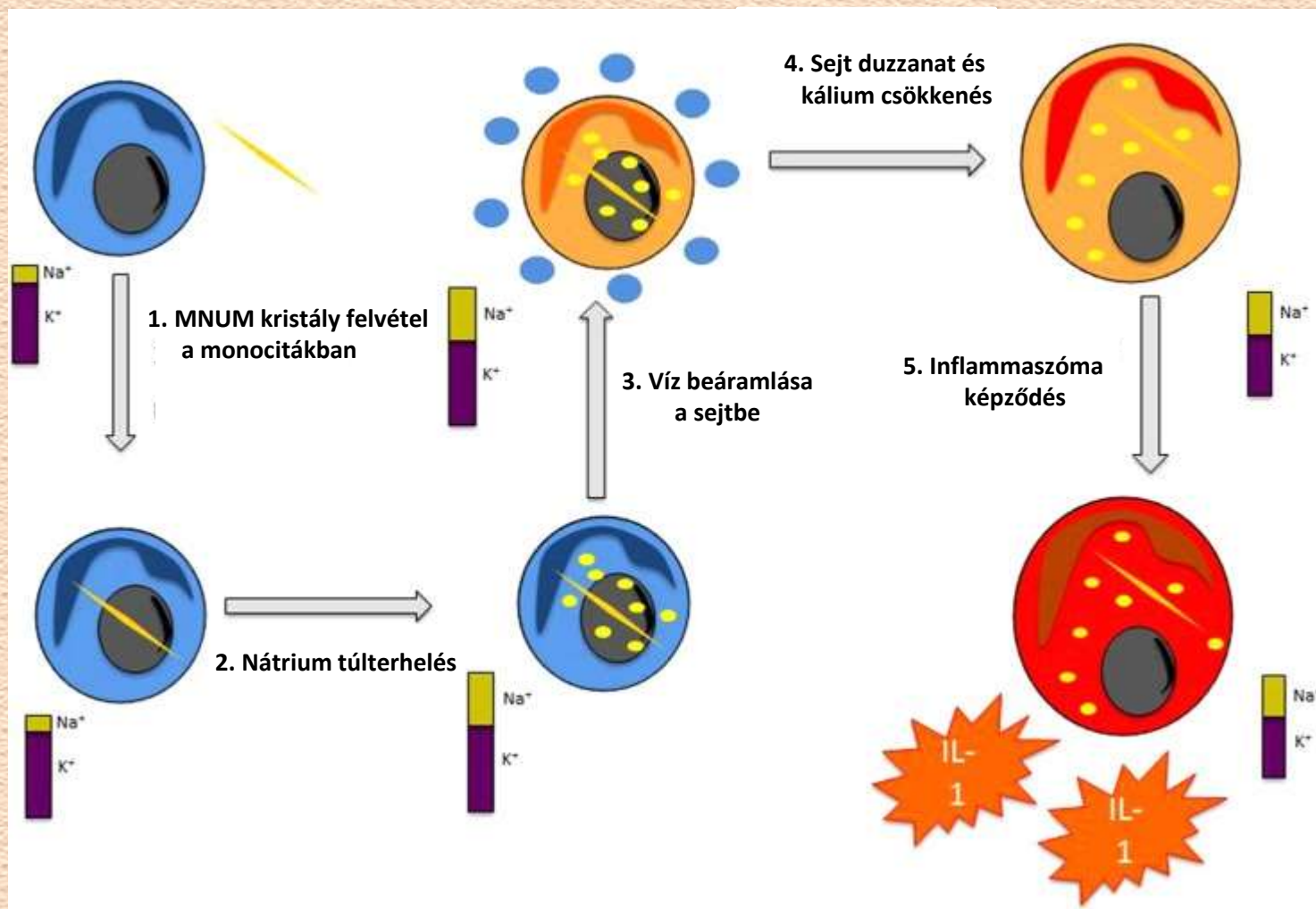


Köszvényes roham a bal lábon

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



Az autoinflammáció indukciója köszvényes gyulladásban



Urátkristályok kimutatása köszvényben DECT-tel



roham esetén

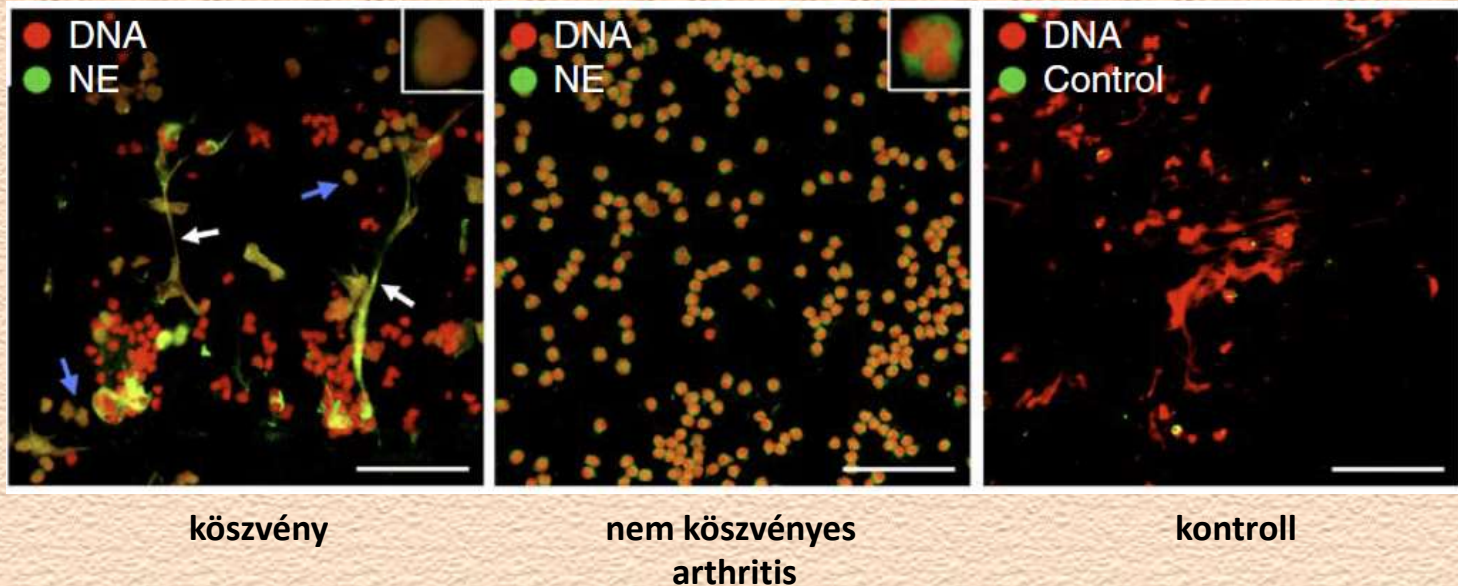
rohammentes állapotban/
roham után

kontroll

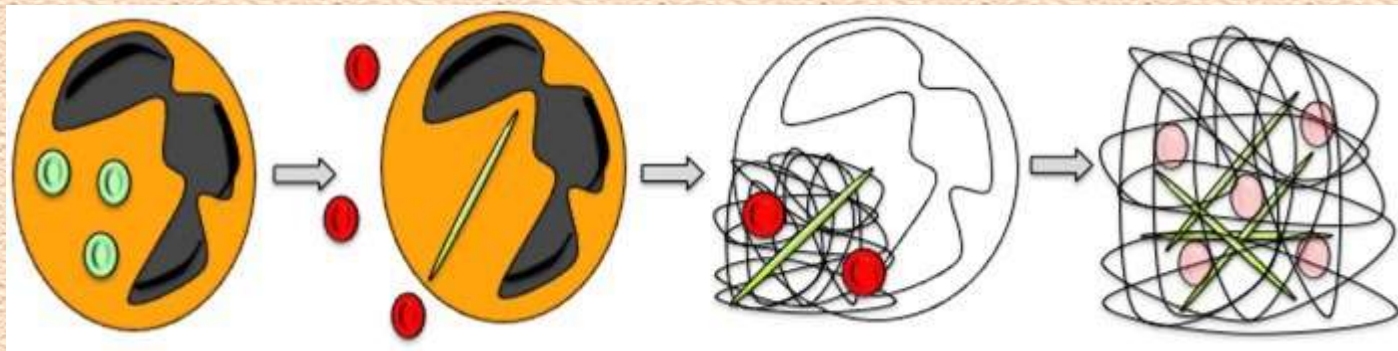
NETosis

- 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 megkötí 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



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 β antagonista – canakinumab (Mo reg.: CAPS, sJIA+AOOSD, köszvényes arthritis)
 - IL-1R antagonista – anakinra (egyesi méltányosság sJIA, MAS)
 - IL-1- α és β antagonista fúziós protein – rilonacept (nem reg.)
 - IL-18 BP-tadekinig- α
 - Más citokin gátlók
 - IL-6R antagonista – tocilizumab (sJIA-ra reg.)
 - TNF- α -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