

Szegedi Gyula

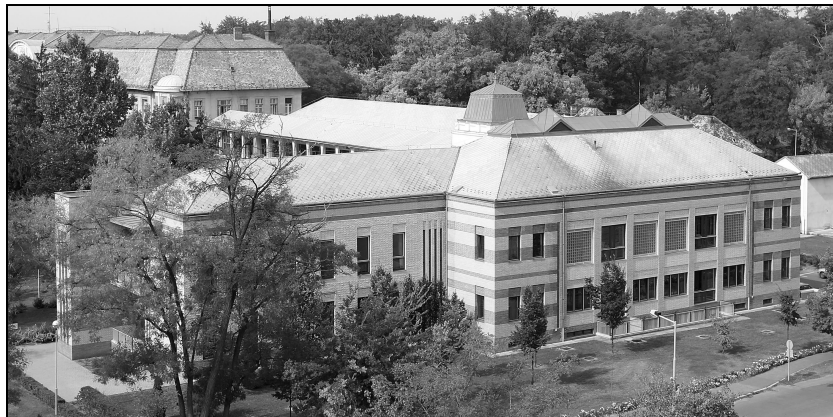
Klinikai immunológiai kutatások a DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinikáján

Felkérést kaptam arra, hogy röviden mondjam el azt, hogy munkatársaimmal együtt jelenleg milyen tudományos kérdésekkel foglalkozunk. A felkérés megtisztelő, de egyben kihívást is jelent. A kihívást nem pusztán szokásos udvariassági formulaként használom, mert – annak ellenére, hogy munkatársaimmal az elmúlt 35 évben több mint 600 tudományos közleményt jelentettünk meg nemzetközi és hazai szakmai folyóiratokban – a közölnivalót a szűk szakma számára nyújtottuk. Adósak vagyunk (és nem csak mi) abban az értelemben, hogy az általunk is kutatott betegellátási terület aktualitásairól, új eredményeiről egyéb érdeklődő, befogadó populáció számára is információkat adjunk.

Érdeklődési, kutatási területünk

A Petrányi Gyula akadémikus által vezetett II. sz. és az I. sz. Belgyógyászati Klinikán belül kialakult immunológiai iskola tagjai közül többen átkerültünk a külső klinikai telepre azzal a feladattal, hogy teremtsük meg egy új belgyógyászati klinika működésének feltételeit. A III. sz. Belgyógyászati Klinika 1975 óta végez önálló gyógyítási, oktatási és kutatási feladatokat ellátó tevékenységet. Miután munkatársaimmal együtt az érdeklődésünket elsősorban a klinikai immunológia kötötte le, folytattuk a Petrányi professzor által elkezdett diszciplína művelését, a megfelelő betegellátási és kutatási feltételek megteremtését.

A klinikai immunológia viszonylag fiatal diszciplína, tárgykörébe az immunszisztéma patológiás és fiziológiás működése következtében létrejövő kóros állapotok, betegségek tartoznak. Az immunrendszer védelme, felügyelete az egész szervezetre kiterjed, így hiányos, nem megfelelően szabályozott működése az egész szervezetre, máskor az egyes szervekre lokalizálódó betegségek formájában manifesztálódik. A klinikai orvostudomány valamennyi diszciplínája tartalmaz olyan patológiás kórállapotokat, amelyek háttérben az immunrendszer diszfunkciója áll. Ezekből az immunszabályozási rendellenességekből két területet említek meg: az autoimmun és az ún. allergiás betegségeket.



DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinika

Az allergiás kórképeket azért emelem ki, mert népbetegség, hiszen a lakosság kb. 20%-a szenved az allergia valamilyen formájában, így meglehetősen ismert problémakört képez.

Kevésbé ismert az autoimmun betegségek csoportja, amivel mi is foglalkozunk. A patológiás autoimmunitás lényegét az jelenti, hogy a szervezet védelmét alkotó rendfenttartó erőket megtestesítő immunrendszer „megzavarodik”, és „fegyvereit” nemcsak a külső veszélyek, fertőző ágensek, de a saját gazdaszervezet ellen is fordítja. Attól függően, hogy milyen belső célpontot támad a szabálytalanul működő immunrendszer, alakulnak ki a különböző autoimmun betegségek, amiknek a száma meghaladja a nyolcvanat. Az immunrendszer valamennyi szervünket, szövetségünket, sejtünket célpontként kezelve megtámadhatja, és azokat destruálhatja, tönkretelheti. A támadás céljai sokszor az ízületek, a bőr, a belek, a vese, a pajzsmirigy, az idegrendszer, az erek, az inzulint termelő szigetsejtek, a légzőszervünk stb. A betegség oka az immunrendszer diszfunkciójában rejtezik, de a megnyilvánulás formája (ízületi, vese, bőr, ér stb.) gyulladásokban, szervi elégtelenségben manifesztálódik. A beteg sem azt mondja, hogy autoimmun betegségem, hanem, hogy ízületi gyulladásom van, hogy vesekárosodás miatt kell művesekezésre járnom... legfeljebb, annyit tud, hogy valamilyen immunbetegsége van. Gondot jelent az, hogy a betegek nincsenek tisztában a betegségükkel kapcsolatos alapvető tényekkel, de még nagyobb gond, hogy sokszor a szakma ismeretei sincsenek olyan színvonalon, amilyen súlyú problémát ez a betegségcsoport hordoz.

Autoimmun betegségek

Az autoimmun betegségek az egyes diszciplínákon belül (belgyógyászat, gyermekgyógyászat, bőrgyógyászat stb.) az adott szakma kompetenciájának hatáskörébe tartozóan oszlanak szét. Érthető módon a belgyógyászat öleli fel a legtöbb

autoimmun betegséget, amelyek egy-egy szervet- vagy sejtféleséget, vagy szisztémás sokszervet érintő betegségeket foglalnak magukba.

Mi a munkatársaimmal az utóbbi csoportba tartozó ún. poliszisztémás autoimmun betegségekkkel foglalkozunk, e betegségek klinikai, immunológiai sajátosságait kutatjuk (1. táblázat). A sokszervi érintettség alapján ezeket a betegségeket egy csoportba szokás sorolni. Ezek a betegségek is, mint más autoimmun kórképek, multifaktoriális, poligénes és környezeti tényezők által előidézett immunpatológiai háttér miatt kiváltódó betegségek. A betegségre bizonyos mértékű genetikai „érzékenység” teremt hajlamot, amit egyéb epigenetikai belső és külső faktorok egészítenek ki. Az autoimmun betegségek nem tartoznak az úgynevezett öröklődő (monogénes) betegségek közé, de a betegségre hajlamosító háttér miatt az elsőfokú rokonok között nagyobb a rizikója annak, hogy autoimmun betegség jelentkezik a családban. Az egyes betegségek eltérő életkorban, általában felnőttkorban, sokszor a pubertást követően fiatal felnőttekben, ritkábban idős korban jelentkeznek. Ezek a betegségek dominánsan a női nemet érintik, sokszor kapcsolatba kerülnek a hormonális szabályozással, így a terhességgel is. A külső provokáló tényezők közül ki kell emelni az infektív mikrobiális faktorokat, gyógyszerket, fizikai és vegyi ágenset. A felsorolt betegségekre jellemző, hogy több szervet érintő és szisztémás tünetekkel járó kórképek. Ugyanakkor egy-egy betegség egymástól jól elkülöníthető formát ölt, hiszen az immunreakciók célpontjai eltérőek (bőr, izomzat, ízületek, keringési rendszer, vese stb.). A konkrét betegségekben az autoimmun támadás gyulladást előidézve destrukciót okoz, és szerv-, szövet-, sejtelégtelenséget eredményez. A patológiai folyamat hullámzó intenzitással zajlik, végkimenetelét illetően progresszív. A betegség lefolyása és súlyossága igen változó, nagyon ritkán lehet végső gyógyulásról beszélni.

Szisztémás lupus erythematosus (SLE)	
Primer Sjögren szindróma (pSs)	
Polymyositis/Dermatomyositis (PM/DM)	
Progresszív Szisztémás Sclerosis (PSS)	
Nem differenciált collagenosis (NDC)	
Kevert kötőszöveti betegség (MCTD)	
Rheumatoid arthritis (RA)	

1. sz. táblázat

Az autoimmun betegségekben szenvedők száma nem kevés, a lakosság mintegy 5%-át érinti. A gyakorlatilag szinte folyamatos szakmai gondozást igénylő betegek korszerű ellátása nagy kihívást jelent a szakma számára, de gazdasági, anyagi vonatkozású társadalmi, családi és egyéni problémák forrásait is képezik.

Körütekintő statisztikai adatok alapján az Egyesült Államokban az autoimmun betegségek ellátásával kapcsolatos terheket a daganatos és a szívbetegek ellátási szintjeire helyezik. Informatív és elgondolkodtató adat, hogy a 35

évnél fiatalabb nők halálozásában az egyik leggyakoribb okként az autoimmun betegség szerepel.

A poliszisztémás betegségek, illetve betegek korszerű színvonalon történő ellátása igazi szakmai kihívást jelent, és ennek a személyi és tárgyi feltételeit az újonnan szervezett III. sz. Belklinikán meg kellett teremteni. Olyan szakorvosokra, belgyógyászokra volt szükség, akik klinikai immunológiára specializálódtak, és a tudományos munkájuk is erre irányult. A betegségek diagnosztizálására a kezelések hatékonyságának mérését segítő Immunológiai Laboratóriumot kellett szervezni, amely laboratórium regionális feladatokat is vállal, és kutatási munkáinkban is aktívan részt vesz. Meg kellett teremteni a fekvő- és járóbeteg-ellátás kultúrált korszerű feltételeit: a klinika közvetlen diagnosztikai és egyéb műszerezettségét. Ezeknek a feltételeknek birtokában olyan szakmai együttműködést tudtunk a szakmán belül kialakítani, aminek eredményeként országosan is elfogadott központja lettünk a klinikai immunológiai betegellátásnak.

Tudományos munka

Munkatársaim többsége elfogadta azt, hogy az egyetemen elvárt színvonalas betegellátó és oktatómunkát csak akkor tud valaki végezni, ha a kutatásból is kivészi a részét. A klinikai kutatómunka az esetek döntő többségében szorosan kapcsolódik a betegellátáshoz. Az autoimmun betegek gyógyítását, gondozását olyan feltételek között tudtuk végezni, hogy az lehetővé tette a tudományos értékű tapasztalatok szerzését is. Az évek során a vonzáskörünk regionális, majd országos kiterjedése következtében az egyes betegségekből olyan méretű betegszámmal rendelkezünk, hogy nemzetközileg is figyelemreméltóvá váltunk. Ez azt eredményezte, hogy egy-egy betegségre specializálódott egy-egy munkacsoport, team. Így külön team alakult az 1. sz. táblázatban felsorolt SLE, pSs, PM/DM, PSS, NDC és MCTD betegségeken szenvedők ellátására, gondozására, és természetesen az adott betegségekkel kapcsolatban végzett kutatásokra. Mivel ezek a betegségek mind a poliszisztémás autoimmun betegségek csoportjába tartoznak, így az egyes teamek tudományos munkái között átfedések jöttek létre.

A jelen dolgozat célja csak az lehet, hogy egy-egy átfogóbb témakör felemlítésével érzékeltessem azt, hogy a klinikai kutatásokban a III. sz. Belklinika, konkrétan az immunológia milyen területeken, milyen elképzelésekkel vesz részt.

Az autoimmun betegségek kialakulásának és a betegség minél korábbi felismerésének kutatása

Az autoimmun betegségek hátterében olyan veleszületett hajlam áll, amelyet poligénes genetikai elváltozások idéznek elő. A veleszületett genetikai hajlam magyarázza a betegségek időnkénti családi (ami leginkább az egyetűjű ikrek-

ben figyelhető meg) halmozódását. Az egyetűjű ikrekben sem haladja meg az együttes betegség gyakoriság a 20–30%-ot akkor sem, ha hasonló környezeti-, életkörülmények között élnek. A külső provokáló tényezők teszik teljessé a patogenetikai hátteret, ezek társulása szükséges ahhoz, hogy a betegség manifesztálódjon.

Korábban intenzíven kutattuk a betegséget provokáló faktorokat, közülük is nagy figyelmet fordítottunk az egyes gyógyszerek autoimmunitást elősegítő, kiváltó hatásának tanulmányozására. Ezeket a vizsgálatokat leginkább Leövey András professzossal végeztük, és eredeti új megállapításokat írtunk le a vérnyomás csökkentő hidralazin, és az antiepileptikumként ismert hidantoinok SLE-t indukáló hatásainak mechanizmusáról. Ezen vizsgálatok értékét mutatja, hogy egyik, közel 30 évvel ezelőtt írott közleményünk eredményeit két évvel ezelőtt egy nemzetközi folyóiratban megjelent dolgozatban ismét hosszabban interpretálták.

Az autoimmun betegség kialakulásáig, tehát amíg a genetikai hajlamból betegség lesz, huzamosabb idő telik el. A kutatások kitüntetett célpontja a genetikai hajlam, az érzékeny kandidáns gének, allélek felderítése, illetve a minél korábbi diagnózis felállítása. Miután a poliszisztémás autoimmun betegségek fellépését megelőzően már 1-2 évvel bizonyos gyanút keltő immunológiai és klinikai jelek fellelhetők, ezért ennek a periódusnak a kutatását igen intenzíven végezzük. A betegségnek ezt az előfázisát Petrányi professzor nem-differenciált collagenosissnak (NDC) nevezte el. Munkatársammal, Bodolay Edit professzossal – évek óta – e témakör vizsgálata során sikerült olyan új eredményeket publikálnunk, amikre a nemzetközi irodalom rendszeresen hivatkozik.

Az autoimmun betegségek klinikai lefolyását befolyásoló kardiovaszkuláris eltérések kutatása

A poliszisztémás autoimmun betegségeket véglegesen meggyógyítani nem lehet, de a betegek életkilátásai igen sokat javultak, és sokszor nem is közvetlenül az alapbetegség, hanem egyéb ún. komorbiditások miatt veszítjük el a betegeket. A betegségek prognózisát erősen megszabó társuló kórképekből jelentőségével kiemelkednek a kardiovaszkuláris betegségek. A poliszisztémás betegekben gyakran észlelhető a magas vérnyomás, az érlelmeszesedés, és nem ritkán jelentkezik a szívinfarktus, vagy az agyi krízis. E kardiovaszkuláris betegségek jól ismert rizikófaktorain (kövérség, zsír-, cukor-, anyagcserezavar, magas vérnyomás stb.) kívül felmerült, hogy a korai érlelmeszesedés előidézéséhez maguk az autoimmun betegségek is hozzájárulnak! Egy munkacsoportunk Soltész Pál tanár vezetésével a speciális szakrendeléseinken gondozott autoimmun betegek (SLE, MCTD, NDC, RA, PSS, pSs, DM/PM) kardiovaszkuláris státuszát, az erek belsejét fedő endotél sejtek funkcionális állapotát komplex műszeres vizsgálatokkal rendszeresen ellenőrzik, és így a betegségek által előidézett morfológiai és funkcionális zavarokat, többek között a foszfolipid struktúrákat megtámadó auto-

antitestek szerepét illetően igen értékes, nemzetközi értelemben is figyelemreméltó eredményeket tudtunk elérni.

Itt jegyzem meg ismételten, hogy a klinikai jellegű tudományos munka tárgya az esetek többségében közvetlenül kapcsolódik a betegségekhez, és az eredmények gyakorlati hasznosulása így értelemszerűen gyorsan megtörténik.

Újabb terápiás eljárások

Poliszisztémás autoimmun betegségekben szenvedő betegek gyógykezelésében három alapelvnek próbáltunk megfelelni. 1. Biztosítottuk, hogy a nemzetközi trendeket alapulve immunmodulációs protokollokkal kezeljük betegeinket. 2. A betegek rendszeres ellenőrzésével, gondozásával a terápia klinikai és immunológiai vonatkozású monitorizálását oldottuk meg, ami nagyobb flexibilitást adott az individualizált, s így hatékonyabb kezelésekhez, másrészt így új tudományos megfigyelések rögzítésére is lehetőségünk nyílt. 3. Modern eszközökkel felszerelt intenzív osztályt szerveztünk meg, hogy a krízises, életet veszélyeztető állapotok kivédésére alkalmasak legyünk.

Az országban Budapesten két intézetben és a klinikánkon került sor ún. plazmaferézis ill. haemoferezis kezelésekre az autoimmun betegeknél. A több mint 20 éve végzett kezelésekkel a beteg plazmájából eltávolítjuk a támadó patogén autoantitesteket, és ez kedvezően befolyásolja a betegek állapotát. A plazmaferézissel elért jó hatás mechanizmusát kutatjuk, és munkatársaimmal (Sipka Sándor, Soltész Pál, Baráth Sándor) bizonyítottuk, hogy a rendellenes immunműködési szabályozást kedvezően befolyásolja a feretizálás. Az elmúlt 20 évben több mint 3000 esetben végeztünk plazmaferézist a poliszisztémás és az idegrendszeri érintettségű autoimmun betegeknél.

Az autológ őssejt terápia autoimmun betegeknél

Az utolsó 10 évben kezdetben szórványosan, majd egyre több helyen, főleg Európában és Észak-Amerikában, új terápiás eljárást vezettek be az egyéb, kezelésekre nem reagáló refrakter autoimmun betegségek gyógyítására. A kezelés alapelve, hogy a beteg csontveléből vagy perifériás véréből nyert, izolált őssejteket megfelelő körülmények között tároljuk. Az immunrendszer működését átmenetileg tönkretévő intenzív ún. limfoablatív kemoterápiát követően a betegek visszakapják a „saját” autológ őssejtjeiket. Az őssejtek hozzájárulnak ahhoz, hogy az immunszisztéma ismét felépüljön, regenerálódjon. A beavatkozás célja az, hogy a szabálytalanul működött immunapparátus helyett, legalább átmenetileg (de tartósan) egy megújult immunológiai reguláció jöjjön létre. Magyarországon ilyen kezeléseket eddig csak klinikánkon végeztek munkatársaim Zeher

Margit professzor irányítása mellett. Az összejt kezelést csak nagyon indokolt esetekben, meghatározott szakmai, személyi és tárgyi feltételek mellett lehet végezni. Az összejt kezelésben részesült betegek rendszeres klinikai és immunológiai ellenőrzése során nyert adatok tudományos feldolgozására is sor került.

Biológiai készítmények alkalmazása

Az összejt terápia mellett egyéb biológiai készítményekkel való gyógykezelések számára is bővülnek lehetőségeink. A különböző gyulladáshoz vezető mediátorok semlegesítése ún. különböző, monoklonális ellenanyagokkal igen hatékony terápiás eszköz a különböző főleg ízületeket érintő gyulladáshoz vezető autoimmun betegségek kezelésében. Munkatársaim a Reumatológiai Tanszéken Szekanecz Zoltán tanár úr vezetése mellett aktívan részt vesznek a legújabb készítmények tudományos értékű kipróbálásában, illetve alkalmazásában.

A klinikai kutatómunka és a betegellátó tevékenység kapcsolata

A dolgozat bevezetőjében említettem, hogy a progresszív betegellátás és az oktatás elvárásainak megfelelő egyetemi színvonalú betegellátást csak olyan oktatók tudnak szolgáltatni, akik számára a klinikai kutatómunka természetes és nem idegen. Ennek szellemében próbáltam dolgozni és irányítani munkatársaim munkáját, illetve segítem, hogy ez az elkötelezettség megmaradjon. Ez a mentalitás hozzájárult ahhoz, hogy nagyon sok munkatársam sikeres életpályáját futja döntően idehaza, és néhányan külföldön, amire büszke vagyok.

Nagyobb örömet jelent viszont az, hogy munkatársaimmal olyan feltételeket tudunk biztosítani az autoimmun betegek számára, aminek következtében betegeink túlélési adatai jobbak, mint a gazdagabb nyugati országokban.

Irodalom

- BARÁTH S, SOLTÉSZ P, KISS E, ALEKSZA M, ZEHER M, SZEGEDI G, SIPKA S.: The severity of systemic lupus erythematosus negatively correlates with the increasing number of CD4 + CD25(high)FoxP3+ regulatory T cells during repeated plasmapheresis treatments of patients. *Autoimmunity*, 40(7):521–8, 2007.
- BODOLAY E., SZEKANECZ Z., CSIKI Z., BEN T., KISS E., ZEHER M., SZÚCS G., DANKÓ K., SZEGEDI GY.: Five-year follow-up of 66 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD) *Clinical and Experimental Rheumatology*, 21, 313–320, 2003.
- SOLTÉSZ P, ALEKSZA M, ANTAL-SZALMÁS P, LAKOS G, SZEGEDI G, KISS E.: Plasmapheresis modulates Th1/Th2 imbalance in patients with systemic lupus erythematosus according to measurement of intracytoplasmic cytokines. *Autoimmunity*, 35(1):51–6, 2002.
- TAMÁSI L, SZEKANECZ Z: A biológiai terápia lehetőségei az arthritisek és a szisztémás autoimmun betegségek kezelésében. *Orvosi Hetilap*, Szupplementum 1, 63–71, 2007.
- ZEHER MARGIT, SZEGEDI GYULA: Autoimmun betegségek kezelése autológ haemopoetikus őssejtekkel. *LAM*, 17(12), 853–860, 2007.