

Extraintesztinális manifesztációk – a kezelés közös metszéspontjai, reumatológia

Nagy György

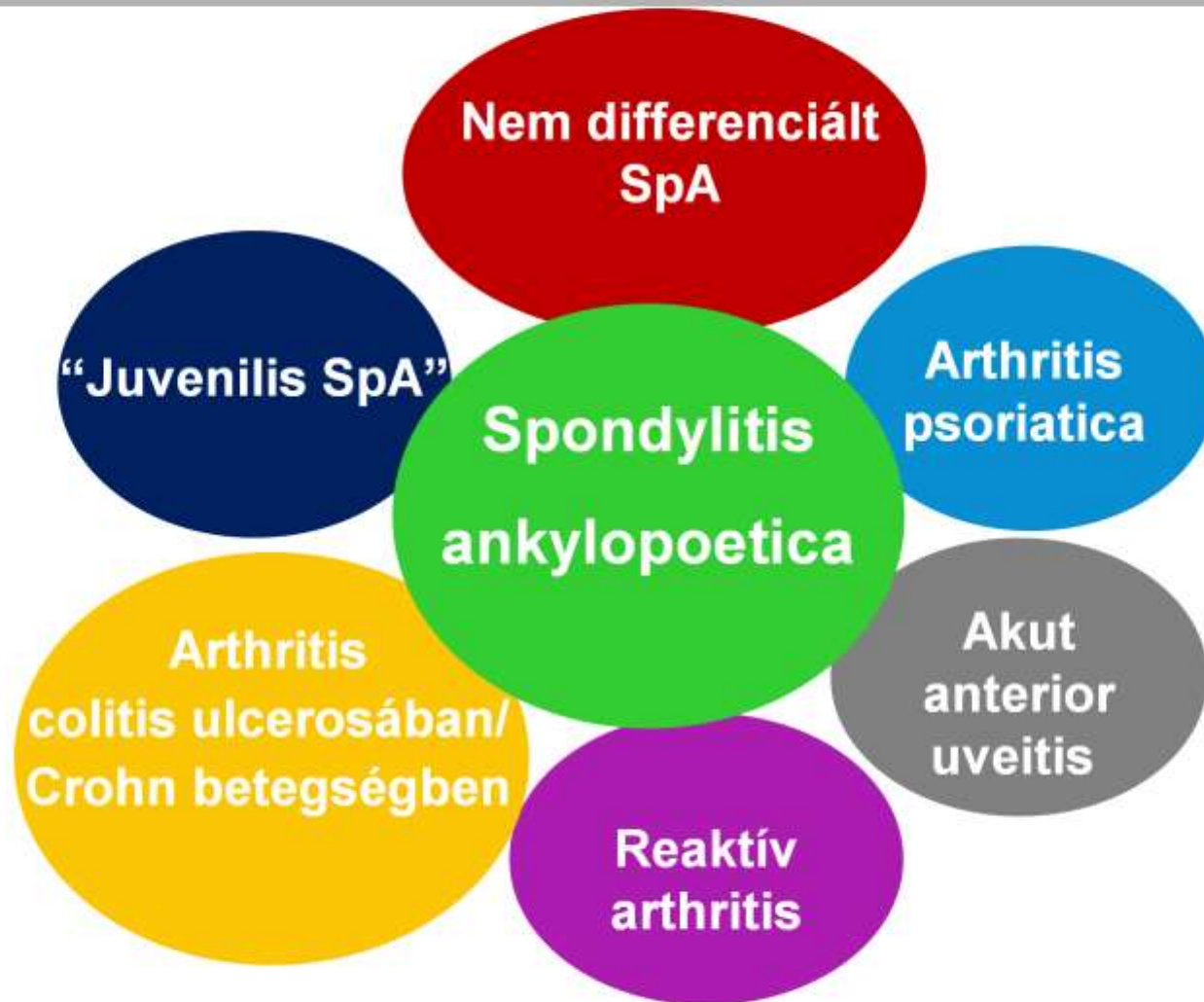
Semmelweis Egyetem, Reumatológiai és Klinikai Immunológiai Tanszék



MST - MGT - IBD nap
a Magyar Gasztroenterológiai Társaság,
a Magyar Orvostársaságok és Egyesületek
Szövetsége és
a Magyar Sebész Társaság közös
szervezésében
2021. október 14.



A spondyloarthritisek (SpA)



Patogenezis

Klinikai kép

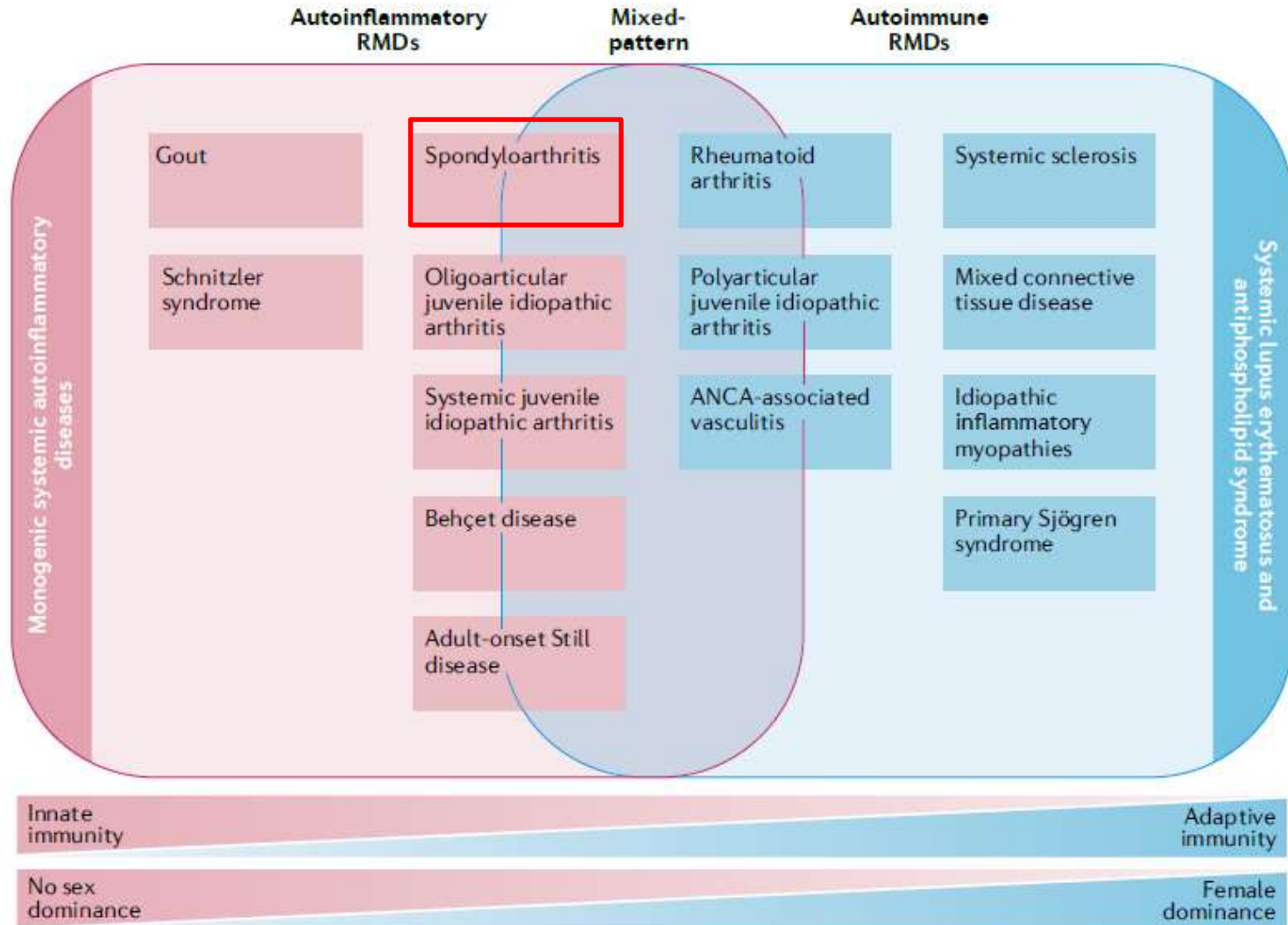
Terápia

Patogenezis

Klinikai kép

Terápia

Autoimmun és autoinflammatorikus betegségek



A TNF-szerepe különböző betegségekben

Autoimmune diseases



Ankylosing spondylitis

Multiple sclerosis

Eczema

Hidradenitis suppurativa



Inflammatory bowel disease

Atopic dermatitis

Rheumatoid arthritis



Psoriasis

Sarcoidosis

Scleroderma

Systemic lupus erythematosus

Cardiovascular diseases



Atherosclerosis

Myocardial infarction

Neurologic diseases

Alzheimer's disease

Epilepsy

Bipolar disorder

Parkinson's disease

Depression



Osteoporosis



Cancer



Non-alcoholic fatty liver disease

Metabolic diseases

Obesity

Diabetes, type 2



Pulmonary diseases

Asthma

Chronic obstructive pulmonary disease



2005: IL-23 új, Th1/2 től eltérő CD4 T-sejtek differenciálódását indukálja, Th_{IL17} sejtek

Published Online: 18 January 2005 | <http://www.jem.org> | DOI: 10.1002/jem.20042297
 Downloaded from www.jem.org on April 8, 2019

JEM

ARTICLE

IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation

Claire L. Langrish,¹ Yi Chen,¹ Wendy M. Blumenschein,² Jeanine Mattson,² Beth Basham,² Jonathan D. Sedgwick,¹ Terrill McClanahan,² Robert A. Kastelein,¹ and Daniel J. Cua¹

¹Genetics Research, Experimental Pathology and Pharmacology, and ²Biotechnology, DNAX Research Inc., Palo Alto, CA 94304

Interleukin (IL)-23 is a heterodimeric cytokine composed of a unique p19 subunit, and a common p40 subunit shared with IL-12. IL-12 is important for the development of T helper

Published Online: 11 January 2005 | <http://www.jem.org> | DOI: 10.1002/jem.20042270

JEM

COMMENTARY

IL-12- and IL-23-induced T helper cell subsets: birds of the same feather flock together

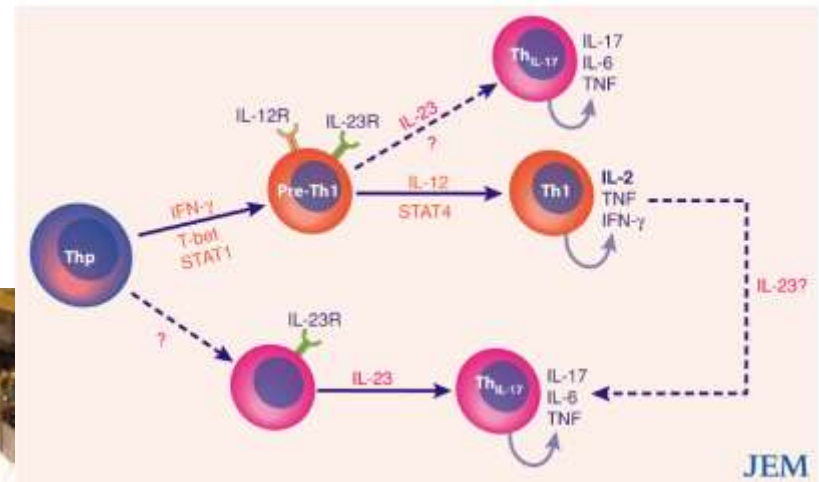
Estelle Bettelli and Vijay K. Kuchroo

Traditionally, CD4⁺ T cells have been separated into two different subsets: naive T helper (Th1) and Th2. A new IL-23-driven subset of Th cells called Th_{IL17} has now been described. The data suggest that IL-23 plays an important role in the differentiation of autoreactive pathogenic T cells. Whether these IL-23-induced Th_{IL17} cells are a unique subset or are related to other Th

cells is not clear. It is possible that these Th_{IL17} cells are related to Th1 cells, as they share many of the same transcription factors and cytokines. The main question is whether these Th_{IL17} cells are a unique subset or are related to other Th



A Th_{IL-17}ből egy nyomdahiba miatt lemaradt az IL, így lett Th17



Th17-sejtek

Gyulladásos sejtek

ROR- γ t expresszió

IL-17, IL21, IL22 termelés

IL-17 proteinek, IL-17A–F

Két, diszulfid híddal összekötött monomer



IL-17A–IL-17A
homodimer



IL-17F–IL-17F
homodimer



IL-17A–IL-17F
heterodimer



IL-17C–IL-17C
homodimer



IL-17E–IL-17E
homodimer

RA-ban a szérum és a synovialis folyadék IL-17 szintje magasabb mint arthrosisban

IL-17 szerepe ismert

Osteoclast differenciálódásban

Synovialis szövet proliferációban

Synovialis érújdonképződés

Proinflammatorikus citokin termelődés

Th17-sejt szabályozó:

Bélflóra

Magas zsírtartalmú ételek

Magas sótartalmú ételek

IL-17 gátlók

ixekizumab

brodalumab

secukinumab

1. Kolls JK & Lindén A. *Immunity*. 2004; 21(4):467–476
2. Miossec P & Kolls JK. *Nat Rev Drug Discov*. 2012; 11(10):763–776
3. Kirkham BW et al. *Immunology*. 2014; 141(2):133–142
4. Martin DA et al. *J Invest Dermatol*. 2013; 133(1):17–26
5. Alunno A *Med Inflamm* 2015 ID751793
6. Burkett PR et al *JCI* 2015; 125; 2211–2219

JAK3 gén mutációja

JAK3 gén mutációja a súlyos kombinált immunhiány (SCID) autoszomális recesszív formáját okozza

igen alacsony T-lymphocytá szám és funkcionálisan csökkent értékű B-sejtek

a SCID-re súlyos fertőzések, hasmenés, atópiás dermatitis és a növekedés elmaradása jellemző

nature International weekly journal of science

Access

To read this story in full you will need to login or make a payment (see right).

[nature.com](#) > [Journal home](#) > [Table of Contents](#)

Letters to Nature

Nature 377, 65-68 (7 September 1995) | doi:10.1038/377065a0; Accepted 11 August 1995

Mutations of Jak-3 gene in patients with autosomal severe combined immune deficiency (SCID)

Paolo Macchi*, Anna Villa*¹¹, Silvia Giliani[†], Maria G. Sacco*, Annalisa Frattini*, Fulvio Porta[†], Alberto G. Ugazio[†], James A. Johnston[‡], Fabio Candotti[§], John J. O'Shea[‡], Paolo Vezzoni* & Luigi D. Notarangelo[†]

- *Istituto di Tecnologie Biomediche Avanzate, Consiglio Nazionale delle Ricerche, via Ampère 56, Milano, Italy
- [†]Dipartimento Materno-Infantile, Università di Brescia, Brescia, Italy
- [‡]Lymphocyte Cell Biology Section, Arthritis and Rheumatism Branch, National Institute of Arthritis, Musculoskeletal and Skin Diseases, and
- [§]Clinical Gene Therapy Branch, National Center for Human Genome Research, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892, USA
- ¹¹To whom correspondence should be addressed.

SEVERE combined immune deficiency (SCID) represents a hetero-genous group of hereditary diseases. Mutations in the common γ -chain (γ^c), which is part of several cytokine receptors including those for interleukin (IL)-2, IL-4, IL-7, IL-9 and IL-15, are responsible for X-linked SCID^{1,2}, which is usually associated with a lack of circulating T cells and the presence of B lymphocytes (T⁻ B⁺ SCID). The gene(s) responsible for autosomal recessive T⁻ B⁺ SCID is still unknown. The Jak-3 protein kinase^{3,4} has been found to associate with the γ^c -chain-containing cytokine receptors⁴⁻⁹. Therefore Jak-3 or other STAT proteins with which it interacts^{10,11} are candidate genes for autosomal recessive T⁻ B⁺ SCID. Here we investigate two unrelated T⁻ B⁺ SCID patients (both from consanguineous parents) who have homozygous mutations in the gene for Jak-3. One patient carries a mutation (Tyr100→Cys) in a conserved tyrosine residue in the 147 domain

ARTICLE TOOLS

- Send to a friend
- Export citation
- Export references
- Rights and permissions
- Order commercial reprints

SEARCH PUBMED FOR

- ▶ Paolo Macchi
- ▶ Anna Villa
- ▶ Silvia Giliani
- ▶ Maria G. Sacco
- ▶ Annalisa Frattini
- ▶ Fulvio Porta
- ▶ [more authors of this article](#)

Patogenezis

Klinikai kép

Terápia

A jobb sarok enthesitise (az Achilles ín tapadásánál a calcaneuson)

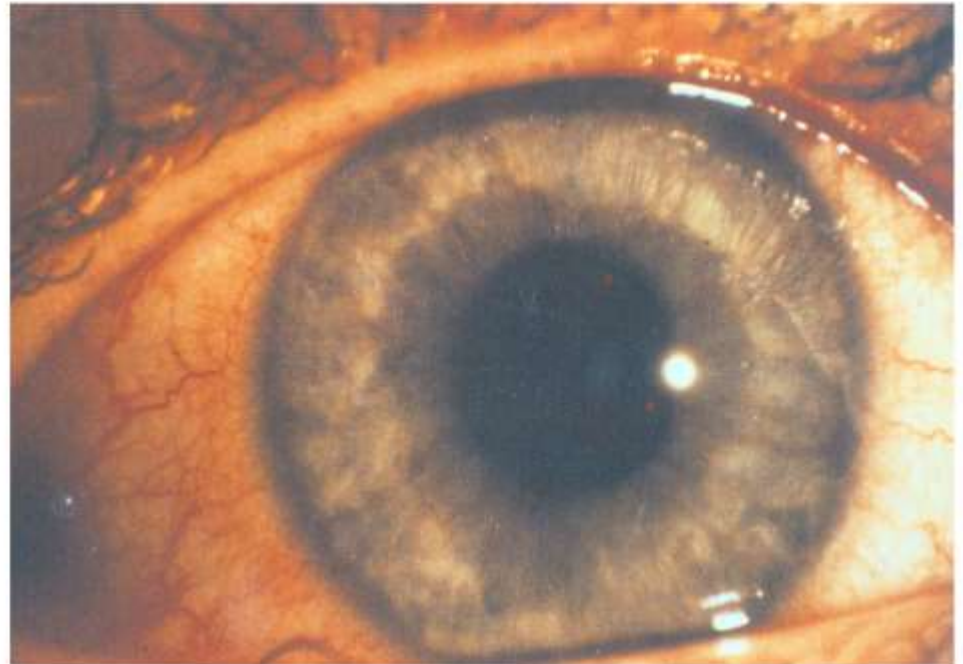


Heveny gyulladás a jobb térdben perifériás spondyloarthritisben



Szem: akut anterior uveitis spondyloarthritisben

- Heveny kezdet.
- Egyoldali.
- Anterior.
- Spontán remisszió.
- Recidiváló.
- HLA B27-hez kötött.



Psoriasis



Jellegzetes psoriasis: pikkelyes foltok és plakkok.

Erythema nodosum



Pyoderma gangrenosum



Mérsékelt és súlyos körömváltozások psoriasisban



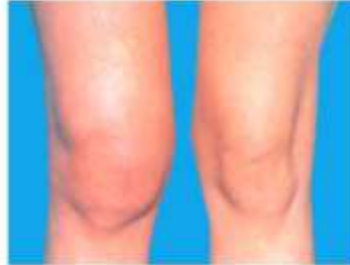
Pustulosis palmaris



Spondyloarthritis: a diagnózishoz alkalmazott jellegzetességek I.

Tünetek

Gyulladásos
derékfájdalom



Képalkotó



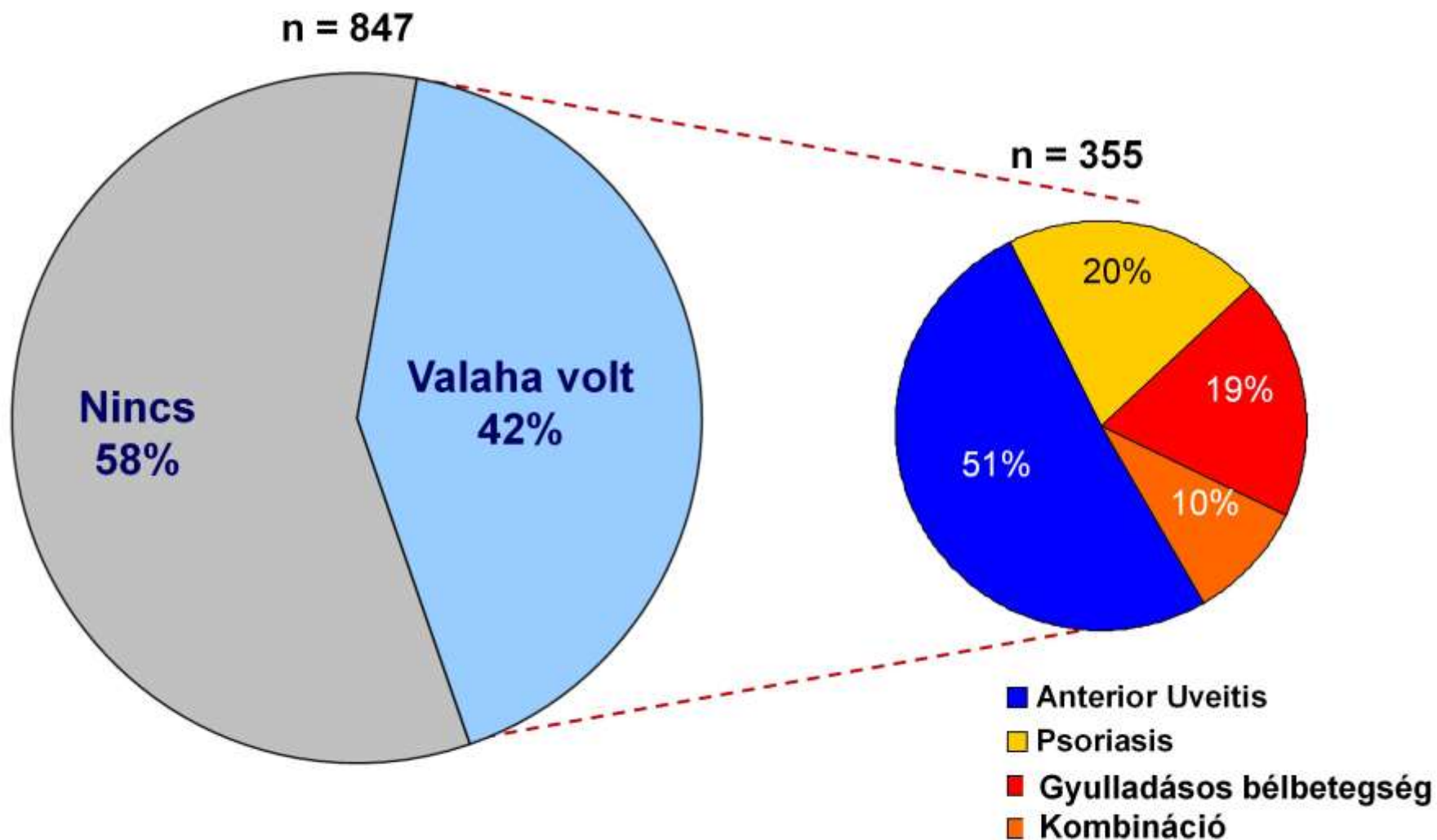
Laboratórium

We/CRP

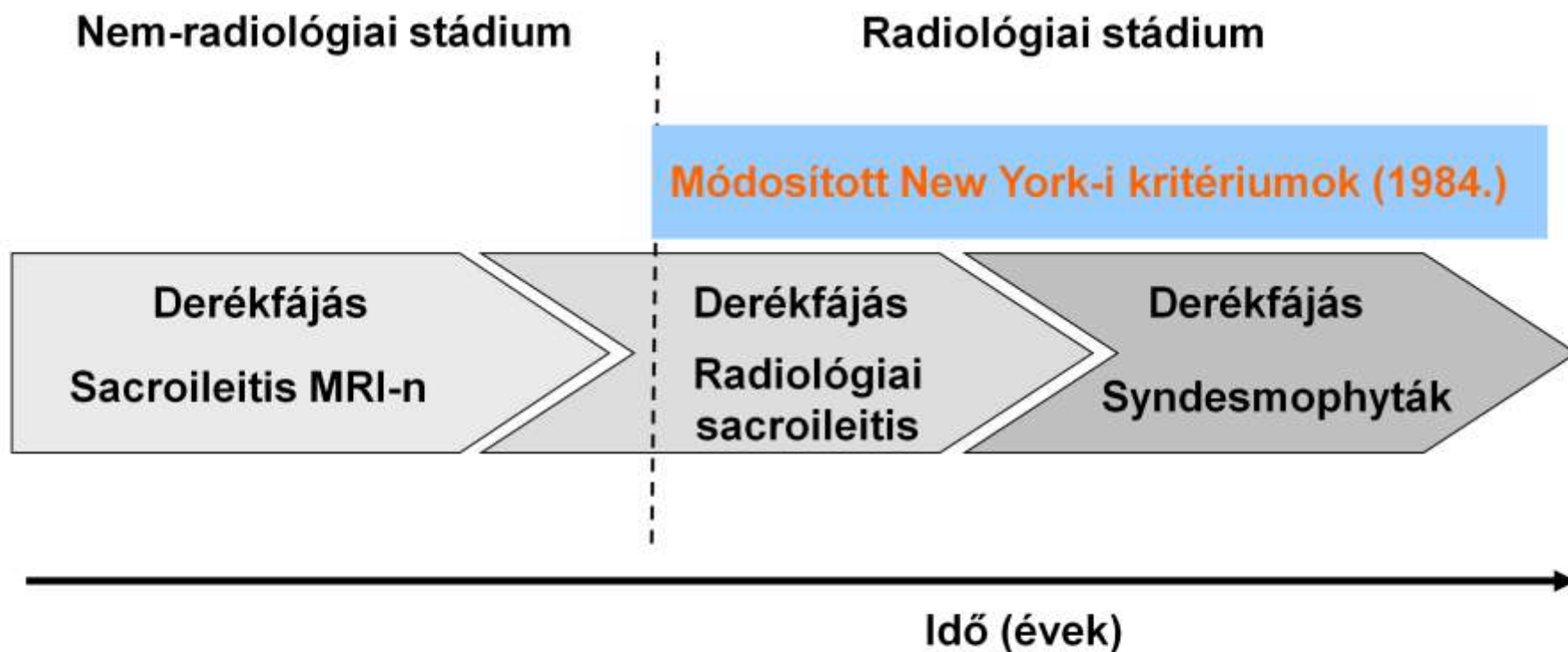
Anamnézis

Jó terápiás válasz NSAID-kre

Spondylitis ankylopoetica extraarticularis tünetei



Axiális spondyloarthritis



4. fokozatú kétoldali sacroileitis/jobb csípő érintettség 28 éves férfi betegen, SPA 16 éves kora óta



Sacroiliacalis ízületek: kétoldali ankylosis, a sacrococcygealis szalagok elcsontosodása. A jobb csípőízületi rés beszűkült, *protrusio acetabuli*, a femur feje sclerotikus és helyileg mészszegény, a femur fej alsó szélén enthesophyták.

Az ASAS klasszifikációs kritériumai az axiális spondyloarthritisre (SpA)

Azon betegeknél, akiknek derékfájása ≥ 3 hónapja áll fenn és az életkora a tünetek jelentkezésekor < 45 év volt.

Sacroileitis képpalkotó vizsgálattal*

és

≥ 1 SpA tünet

VAGY

HLA-B27

és

≥ 2 SpA tünet

*Sacroileitis képpalkotó vizsgálattal:

- Aktív (akut) gyulladás MRI vizsgálattal, mely nagyon jellemző SpA-val asszociált sacroileitisre,
- definitív radiológiai sacroileitis a módosított New York-i kritériumok szerint.

SpA tünetek:

- gyulladásos gerincfájdalom,
- arthritis,
- enthesitis (sarok),
- uveitis,
- dactylitis,
- psoriasis,
- Crohn betegség/colitis ulcerosa,
- jó terápiás válasz NSAID-kre,
- családi anamnézisben SpA,
- HLA-B27,
- emelkedett CRP szint.

n= 649 derékfájós beteg

Összességében:

szenzitivitás: 82,9%, specificitás: 84,4%

Képpalkotó egyedül:

szenzitivitás: 66,2%, specificitás: 97,3%

Klinikai kar egyedül:

Szenzitivitás: 56.6%, Specificitás: 83.3%

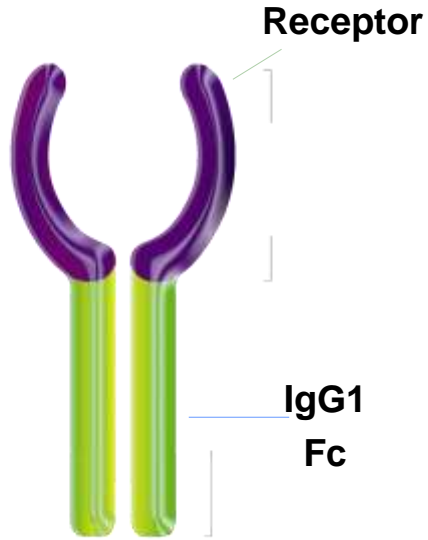
Patogenezis

Klinikai kép

Terápia

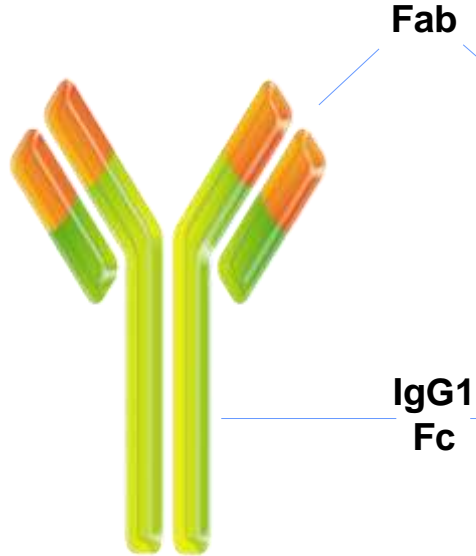
TNF-gátlók

**Etanercept
(Enbrel®)**



Recombinant
receptor/Fc fusion
protein

**Infliximab
(Remicade®)**

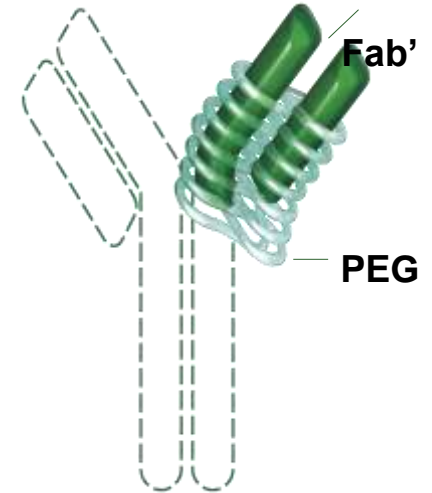


Monoclonal
antibody

**Adalimumab
(Humira®)
Golimumab
(Simponi™)**



**Certolizumab
pegol
(Cimzia®)**



PEGylated
Fab' fragment
40 kDa PEG

IL-17A-gátló secukinumab/Cosentyx

- Teljesen humán IL-17A-gátló antitest, amely erősen kötődik és neutralizálja a keringő citokint.
- Gyorsan csökkenti a keringő IL-17A szintjét és az ehhez kapcsolt jelátviteli aktivitásokat



Keringő IL-17A-blokkolók

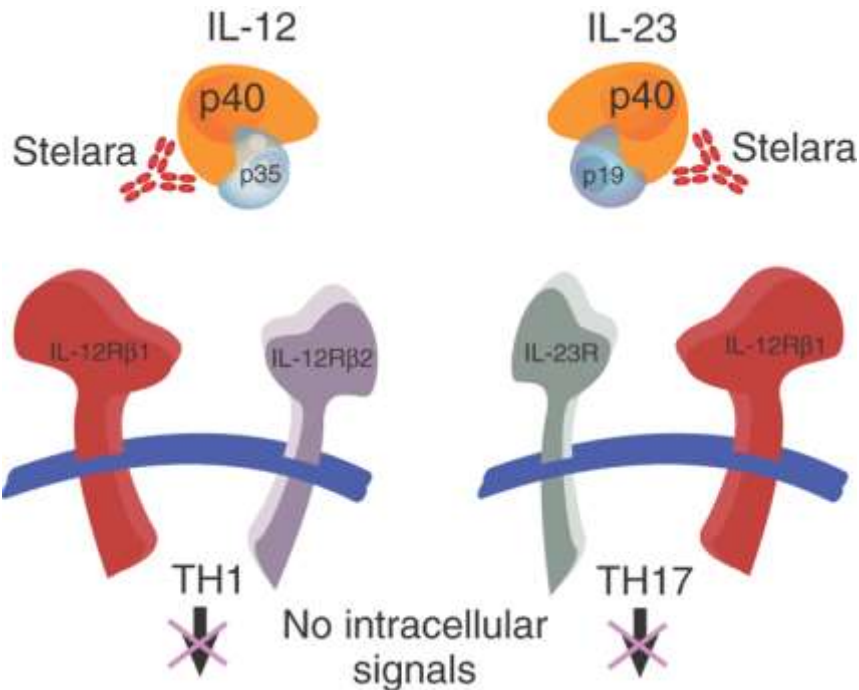
- Teljesen humán antitest

secukinumab – *indikációk: psoriasis, arthritis psoriatica, SPA*
Alkalmazás: sc.

Protein tirozin kinázok

tofacitinib	JAK 1 & 3	RA, CU , AP, JIA
baricitinib	JAK 1 & 2	RA atopiás dermatitis (SLE)
upadacitinib	JAK 1	RA, AP , SPA atopiás dermatitis
filgotinib	JAK 1	RA

Az IL12/23-blokkoló ustekinumab/Stelara



**Indikációk: Crohn-betegség
psoriasis
arthritis psoriatica
alkalmazás: sc és iv**

Mellékhatások:
fertőzések
exfoliatív dermatitis

Rheumatologist's diagnosis of axial SpA

and

**Elevated CRP and/or positive MRI and/or
Radiographic sacroiliitis***

and

Failure of standard treatment:

all patients

- at least 2 NSAIDs over 4 weeks (in total)

patients with predominant peripheral manifestations

- one local steroid injection if appropriate
- normally a therapeutic trial of sulfasalazine

and

High disease activity: ASDAS \geq 2.1 or BASDAI \geq 4

and

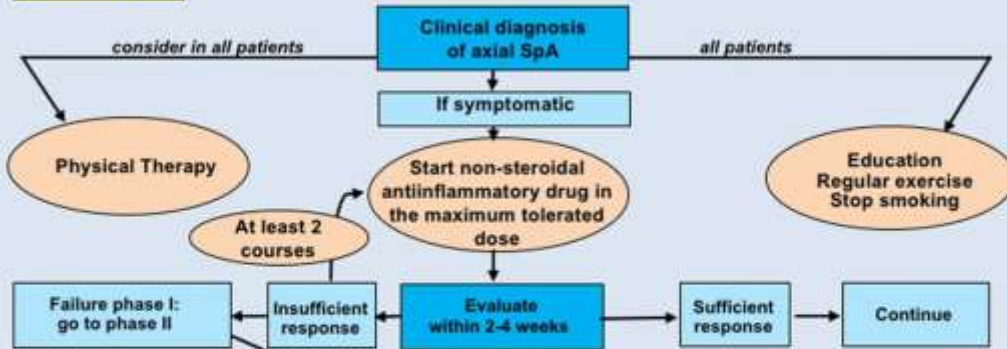
**Positive rheumatologist's
opinion**

**ASAS-EULAR
recommendations for
the treatment of patients
with axSpA with
bDMARDs.**

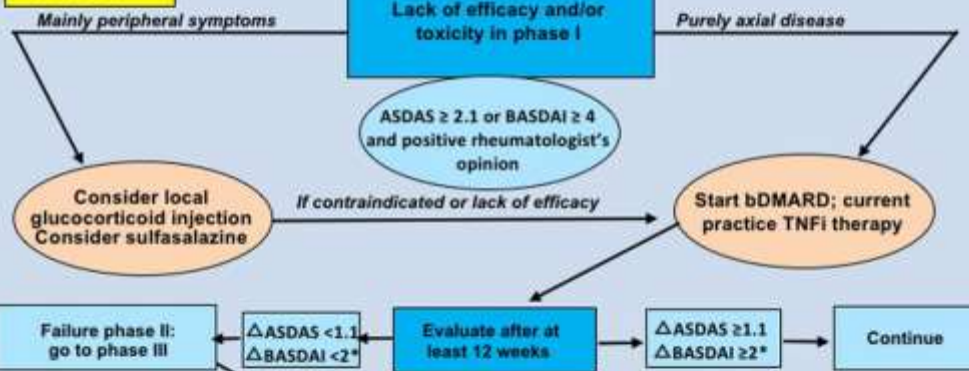
* Radiographic sacroiliitis is mandatory for infliximab and IL17i

ASAS-EULAR 2016 RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

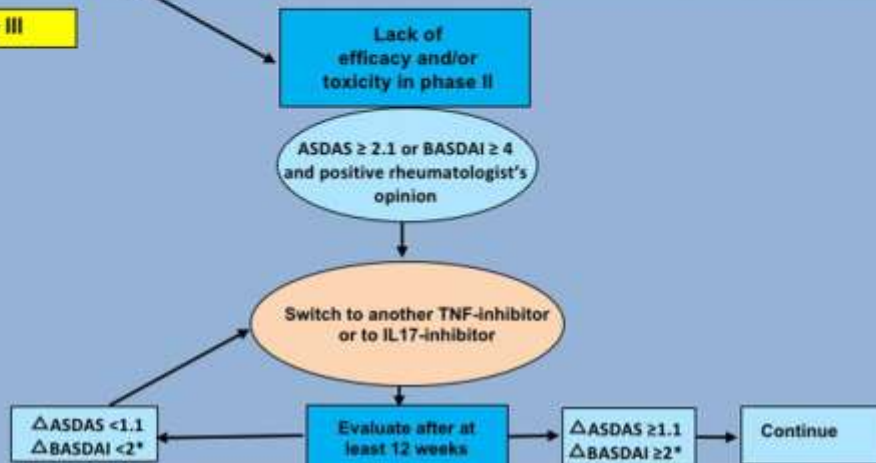
Phase I



Phase II

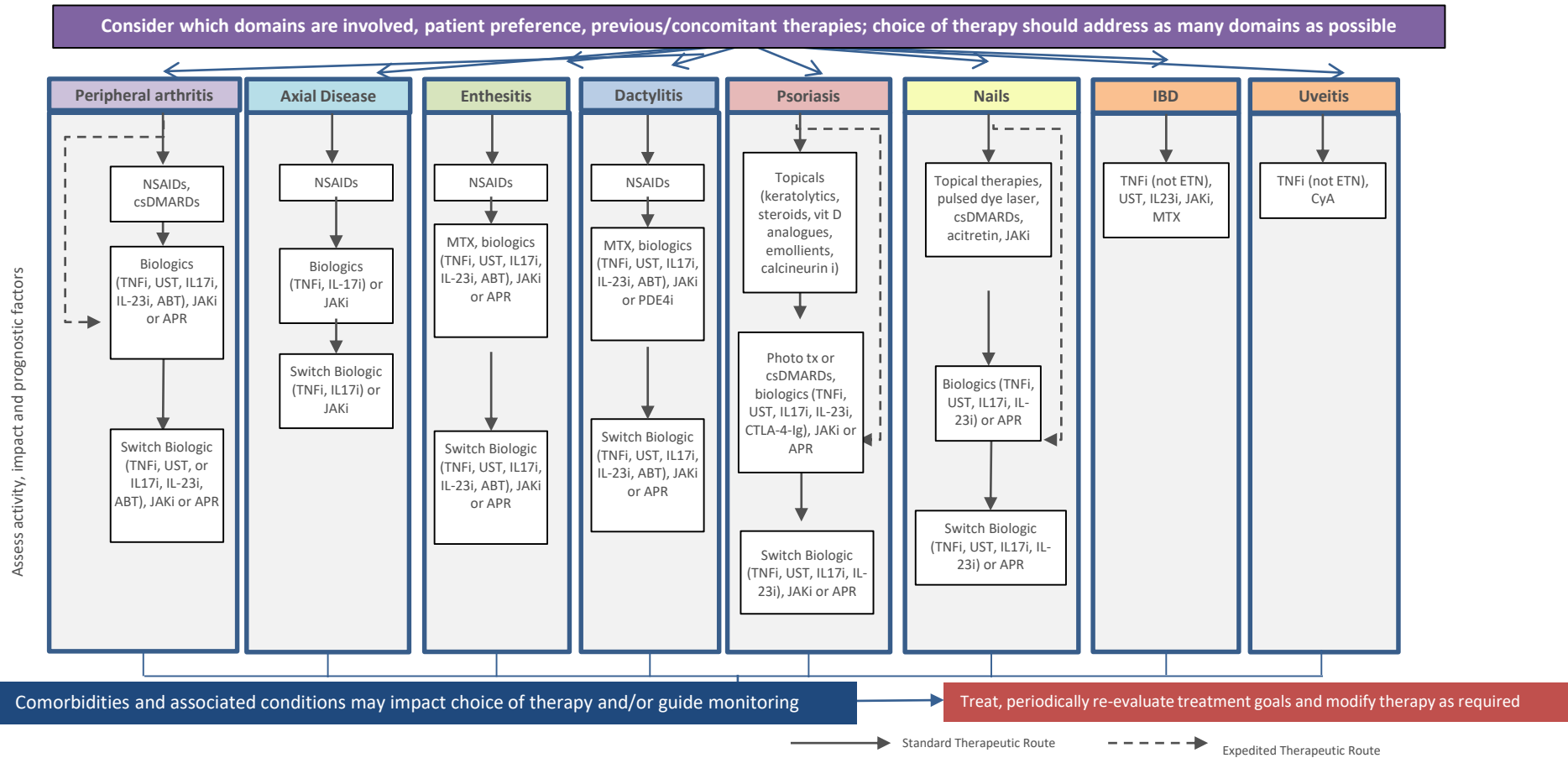


Phase III



Algorithm based on the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis.

GRAPPA 2021 szakmai ajánlása (PsA)



• Abbreviation definitions can be found in the slide notes. Adapted from Coates et al. EULAR 2021 OPO229.

Célzott terápiák immumediált betegségekben, összegzés

	RA	SPA	Pso	PsA	Crohn	SLE
TNF	+++	+++	+++	+++	+++ kivéve etanercept	-----
IL-6	+++	-	-	-	+	?
Rituximab	+++	-	-	-	-	++
Abatacept	+++	-	-	+	-	+
IL-1	++	-	-	-	-	-
IL-17	+	+++	+++	+++	-----	?
IL 12/23	-	-	+++	+++	+++	?
BAFF	+	-	-	-	-	+++

Betegség aktivitást fokozhat pl TNF-blokkolás SM, SLE; IL-17 blokkolás: Crohn
 TNF-blokkolás: Legszélesebb terápiás spektrum

An abstract painting composed of various geometric shapes, primarily triangles and quadrilaterals, in vibrant colors including red, yellow, blue, green, and orange. The brushstrokes are visible, giving the artwork a textured, hand-painted appearance. A black rectangular box is overlaid on the center of the image, containing white text.

Köszönöm a figyelmet!
