

Dr. Altorjay István

Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék
Debrecen

Újdonságok a tápcsatorna immunológiájában

Az elmúlt esztendőben újabb információkkal gazdagodtak ismereteink a commensalis baktériumoknak a szervezet immunrendszerének érési folyamatában játszott szerepével kapcsolatban. Az újszülöttkori Th2 hiányos állapottal szemben a felnőtt korra kiegyensúlyozott Th1/Th2/Treg sejtes válaszkészség jellemző. Ebben az érési folyamatban alapvető szerepet játszanak a commensalis baktériumok megőrződött felszíni molekuláris struktúráinak, pl. a glycanoknak az enterocytákon, dendritikus sejteken lévő "pattern recognition receptor"-okkal (PRRs) kialakuló interakciói, amelyek elősegítik a T helper sejtek kiegyensúlyozott adaptív válaszkészségének arányos kifejlődését, másrészt a mucosalis dendritikus sejtekkel történő interakciók képezik a kiinduló pontját az orális tolerancia kialakulásának a benignus antigénekkal szemben, ill. patológiás körülmények között a gyulladásos és allergiás reakciók kiindulópontját. Újabban felmerült a commensalis baktériumok és az epithelsejtek, ill. lymphoid sejtek kölcsönhatásának jelentősége pl. IBD-ben. Az enterocytákon lévő PRR struktúrák antigénekkal történő stimulációja számos választ indukálhat, pl. az ún. "tight junction" struktúrák barrier működésének fokozását, az apoptosis gátlását, antimikrobiális válasz kiváltását, szöveti regenerációs aktivitást etc. Ennek a szisztémának a polymorphismusa ugyanakkor az innate immunitás működési zavarát is okozhatja, krónikus gyulladás fenntartásához, sőt tumor kialakulásához is vezethet. Más esetben arra is lehet példa, hogy eredetileg commensalisnak számító baktériumok adaptációja patogén átalakuláshoz vezet: például egy E.coli törzs olyan proteint termel, ami károsítja a toll like receptor struktúráját és ezáltal inváziót tett lehetővé (1).

Fontos téma az irodalomban a orális vakcináció kérdése is, egyrészt a kivitelezés viszonylagos egyszerűsége miatt állhatna előtérben, ugyanakkor még a gyengített baktériumok bejuttatása sem mentes minden kockázattól. Az eddig – orális patogénekkal szemben – kifejlesztett vakcinák közül a legsikeresebbnek a rotavirus vakcina bizonyult (47, 48).

A coeliakiával kapcsolatos újabb felismerés, hogy a gliadin felgyorsuló prezentációját fokozott interferon-gamma termelésre képes CD4 lymphocyták segítik elő, valamint az intraepithelialis lymphocyták fokozott cytokin termelése közömbösíteni képes a gyulladásgátló transforming growth faktor beta-t.

Úgy tűnik, hogy I. típusú diabetesben megnövekedett bélpermeabilitás és magas serum zonulin szint állhatnak a béta-sejteket károsító antigének bejutása hátterében.

A Treg sejtek transzkripciós faktora (FOXP3) génjének polymorphismusa játszhat szerepet az ún. autoimmun enteropathia kialakulásában.

A **coeliakia** a tápcsatornai immunológiai kutatások egyik legdinamikusabb területe, ennek egyik oka kétségtelenül az, hogy a betegség prevalenciája folyamatos növekedést mutat. A genetikai háttér szempontjából elfogadott, hogy a major histocompatibilitási komplex régiójában, a 6p21 kromoszómán a coeliakiás betegek 90%-ában a HLA DQ2 mutatható ki, fontos még a HLA-DR5/DR7 heterozygota státusz, valamint a többi esetben a HLA DQ8 jelenléte igazolható. Magas negatív prediktív értéke van, ha a fenti haplotypusok kizárhatók, ugyanakkor azt is tudni kell, hogy csupán a DQ2-t, vagy DQ8-t expresszáló egyének 3-5%-a lesz valóban coeliakiás. Ezért változatlanul folynak kutatások további, nem HLA jellegű genetikai kockázati tényezők irányában is. Így találtak például a 7q kromoszómán is a betegséggel kapcsolatba hozható régiókat. Hunt és mtsai (2) 1643 esetben, 3406 kontroll egyén mellett végezték el 1020 genetikai marker vizsgálatát, ennek során 7 további, eddig ismeretlen régiót azonosítottak, amelyek közül 6 egyértelműen immun válaszreakciókkal mutatott szoros kapcsolatot.

A coeliakia fő környezeti előidézője, a gluten, egy olyan makromolekula, ami az emésztésnek aránylag ellenáll, főleg magas prolin és glutamin tartalma miatt és gyakran változatlan formában kerül a duodenumba, ahol carboxy-peptidázok kezdik emésztani. Az utóbbi évek kutatásai szerint két nagyobb méretű fragmensnek van kitüntetett szerepe, egy 33-as polimer alfa-gliadin fragmensnek és egy 25-ös polimer alfa-gliadin fragmensnek. Az előbbinek külön érdekessége, hogy három, egymástól független T-sejt epitóppal rendelkezik, amiket a DQ2 azonosít. Ez a fragmens részben transcellularisan, részben paracellularisan jut át az epitelsejtek rétegén a duodenumban, amint azt nemcsak sejtvonalakon, hanem aktív betegek nyombél biopsziás mintáin is igazolták, ahol a transcytosist IFN-gamma szabályozza, és a toxikus 33-as polimer felvétele lényegesen magasabb volt a nem kezelt coeliákiásokban, mint a kezeltékben, ill. egészségesekben (3).

A paracellularis átjutásban szerepet tulajdonítanak egy **“zonulin”**-nak nevezett peptidnek, amelyik képes fellazítani a szoros (tight) sejt-közötti junkciókat. Újabb adatok szerint a gliadinból származó nagyobb polimerek a CXCR3 chemokín receptorhoz kapcsolódva stimulálják a zonulin felszabadulását, meg kell azonban említeni, hogy ezt a bélfal permeabilitást fokozó folyamatot kisebb mértékben, nem coeliákiásoknál is kimutatták (4). A coeliákiában zajló gyulladásos folyamatok a veleszületett és az adaptív immunitást egyaránt érintik, az utóbbit jelzik a gluten-specifikus CD4+ T sejtek a lamina propriában és a CD8+ cytolytikus intraepitheliális lymphocyták. Az antigén prezentáló sejtek a lamina propriában DQ2 és DQ8 epitópok révén aktiválják a CD4+ T sejteket, amelyek azután emelkedő IFN-gamma produkció révén anti – szöveti – transzglutaminase (TG2) antitestek termelését indítják el. A folyamat hátterében az IL-15, IL-18 és az IFN-alfa lehetséges szerepe vizsgálatok tárgya. Az innate immunitás lehetséges szerepére utal, hogy magyar kutatók (Szebeni et al) a toll-like-receptor 2 és 4 fokozott expresszióját mutatták ki coeliákiás betegekben (5).

Újabb adatok szerint az intraepitheliális CD8+ lymphocyták szabályozó funkcióját jelzi, hogy glutenmentes étrend mellett növekszik rajtuk a inhibitoros természetes ölüsejt receptor (iNKR) expresszió, valamint az intracellularis transforming growth factor-beta (TGF-beta) szint (6). Az IL-15 rontja a TGF-beta protektív hatását, így az intraepitheliális lymphocyták cytolytikus hatásának erősítése irányában hat. Új adatok szerint a gliadin nemcsak a fentebb jelzett áttételes utakon, hanem az általános T sejt receptorokon (TCR) keresztül közvetlenül is stimulálni képes a CD8+ intraepitheliális lymphocytákat (7). Egérkísérletekben azt igazolták, hogy az IL-21 fontos szabályozója a bélben keletkező gyulladásos folyamatoknak és a Th17 reguláló sejteknek (8), coeliákiás betegekben származó mucosa sejtekkel végzett in vitro kísérletekben azt is kimutatták, hogy bennük IL-21 túltermelés mutatható ki, ami Th1 típusú elkötelezettséget indukál és stimulálja az IFN-gamma termelést és így a gyulladásos folyamatban szerepet játszhat (9).

Visszatérő kérdés az irodalomban, hogy vajon **megelőzhető-e a coeliakia kialakulása?** Egyrészt a fejlett világban növekvő prevalenciát látunk, másrészt vannak arra utaló adatok, hogy a korábbi években divatos “hygiene hypothesis” más autoimmun betegségekhez hasonlóan a coeliakia kialakulását is befolyásolhatja. Az általánosságban elfogadott, hogy az anyatejes táplálás mellett ritkábban manifesztálódik ez a betegség, viszont újabban azt is tanulmányozzák, hogy vajon a gluten bevezetése idején még folytatott szoptatás védőhatású-e. Úgy tűnik, hogy a három hónapos kor előtt adott gluten, az arra genetikailag hajlamos csecsemőkben, a szoptatás ellenére növelheti a coeliakia kialakulását, ugyanakkor számít a bevitt mennyiség is, tehát két éves kor előtt mindenképpen egyszerre csak kicsiny dózisu gluten adását javasolják az ESPGHAN európai ajánlásában (10). Divatos gondolat a táplálkozás mellett annak a felvetése is, hogy a **betegség kialakulásában ismételt vírusfertőzések is szerepet játszhatnak**, mindenekelőtt a rotavírus fertőzésekről cikkeznek. Úgy tűnik, hogy a visszatérő rotavírus fertőzés esetén ez a destruktív fertőző ágens megnövelheti a vékonybél permeabilitását, így elősegítve immunoreaktív komponensek – mint pl. a gliadin – degradáció nélküli bejutását (11). Ebben a vonatkozásban a rotavírus vakcináknak akár

komoly perspektívája is lehet. Az utóbbi években a coeliakia diagnosztikáját a szerológiai vizsgálatok fejlődése nagymértékben megkönnyítette, esetenként a biopsiát is feleslegesnek vélték. Azonban kiderült, hogy vannak olyan larvált coeliakia formák, amikor a biopsia még csak Marsh I. típust jelez, azaz csupán az intraepithelialis lymphocytá infiltrációját fokozódását, ugyanakkor a szerológia még negatív is lehet, ilyenkor tehát az aluldiagnosztizálás veszélye fenyeget. Ezekben az esetekben a diagnosztikus érzékenységet növeli, ha a duodenum biopsia tenyészetében mutatják ki lokálisan az anti-tissue-transzglutaminase antitest termelődését. Ez új adatok szerint 6x érzékenyebb, mint a szérumban történő antitest kimutatás és alkalmas lehet arra, hogy még manifeszt mucosa károsodás előtt megszülethessen a diagnosis (12).

Az ún. **áteresztő bél** és a bélfalon átjutó, immunológiailag aktív anyagok kóroki szerepe ismételtelen felmerül az **I. típusú diabetes kialakulásában is**. I. típusú diabetesben szenvedő gyermekek vékonybél mucosájában fokozott expressziót mutat több inflammatórikus cytokin is, pl. az IL-1 α , az IL-4, IL-18 és az IFN- γ , továbbá lymphocytá adhesiós molekulák is nagyobb mennyiségben mutathatók ki (13). A gyulladásos mediátorok hátrányosan befolyásolhatják a mucosa barrier épségét, növelik a permeabilitást, mindez microbialis és diétás antigének áthaladását egyaránt elősegítheti. Állatkísérletekben már korábban is bizonyították, hogy például az ún. szoros "tight"-junctionok alkotóelemei közül a claudin-1 és az occludin expressziója diabeteses patkányokban alacsonyabb. Annak lehetőségét, hogy az enteropathia kapcsolatban lehet a β -sejtek diéta-eredetű destrukciójával, megerősíti az a tanulmány, ahol diabetesre genetikailag hajlamos csecsemőkben a táplálás során bejuttatott tehéntejjel szembeni korábbi antitest-képződést találtak. Mindez a bélimmunitás érésének a késését is jelezhetette, de végső soron azt a hypothesis-t támasztja alá, hogy a gyulladt bél fokozott permeabilitása révén olyan antigén provokáció léphet föl, ami a peripankreatikus nyirokrendszerbe jutva, β -sejt elleni autoantitestek képződését indíthatja el (14). A fokozott áteresztés tényét más módszerek is megerősítik, így például az ún. lactulose-mannitol teszt. Ennek során a bevitt mannitol – mint monosacharid – transcellularisan halad át az epitélsejteken, viszont a lactulose, mint disacharid, csak paracellularisan képet átjutni. Ha az egészségesekhez képest a vizeletben kimutatható lactulose mennyisége emelkedik, ill. nő a vizeletben a lactulose-mannitol arány, akkor ez fokozott bélpermeabilitásra utal. Egy korábbi munkában valamennyi, β -sejt elleni autoantitesttel rendelkező, de még nem manifeszt diabeteses egyén esetén kimutatható volt a lactulose szint növekedése a vizeletben (15). Ehhez társult még a magasabb keringő zonulin szint is! A tápcsatornában aktiválódó T-lymphocyták könnyedén eljutnak a pancreas szigetsejtjeihez, miután itt is expresszálódnak a MadCAM-1 mucosális homing receptorok (16). A bélben lévő commensalis baktériumok és patogének módosítani képesek a barriert, miután több olyan ligand-dal is rendelkeznek, amelyek kötődni tudnak a toll-like receptorokhoz (lipopolysacharidok, bakteriális DNA fragmentumok etc.), pl. a TLR-2-höz, TLR-4-hez és a TLR-9-hez. Közülük is főként a TLR-2 játszik szerepet a mucosa gyulladásos reakcióinak és permeabilitásának szabályozásában (17, 18). Korábbi állatkísérletekben (BBDP patkányok) már úgy találták, hogy a széklet baktérium flórája eltért azok között az állatok között, akik később cukorbeteg lettek, másrészt az antibiotikus kezelés csökkentette a diabetes kialakulási esélyét (19).

Rendkívül érdekes volt az a megfigyelés, mely szerint glutenmentes étrenden tartott állatokban csökkent a coecumban lévő baktériumok száma. A bélhuzamban megjelenő vírusfertőzések, különösen az enterovírus és a rotavírus szintén szerepet játszhatnak a β -sejtekkel szembeni autoimmunitás triggerelésében. Egyrészt direkt módon károsíthatják a sejteket, másrészt a bélpermeabilitás fokozása révén könnyíthetik az autoagresszív immunfolyamatokat (20, 21). Egy további érdekes felvetés, miszerint a táplálékkal bejutó bovin insulin is szerepet játszhat. Ha az immunogén insulinstimuláció még korai, éretlenebb stádiumban éri a bélcsatorna epitéljét, akkor insulinnal szemben képződő T sejtek jönnek létre, amelyek krónikus támadást folytathatnak a β -sejtek ellen. Összegezve tehát: egyes táplálék alkotórészek, a dysbiosis, és a bakteriális, ill. virális hatások együttesen áteresztőbbé tehetik a bélhámot, aminek révén az insulin immunogén formában juthat át, elindítva az autoimmun folyamatokat a szigetsejtekkel szemben (22).

Újabb genetikai felismerések szintén támogatni látszanak ezt a hypothesiszt: az I. típusú diabeteses gyermekek mintegy 90%-ában HLA DQ2 és/vagy DQ8 mutatható ki, ami arra utal, hogy genetikai kockázat-közösség áll fenn a coeliákiával. Közelmúltban a myosin IXB (MYO9B) polymorphismus összefüggését vizsgálták ebben a diabeteses betegcsoportban. A MYO9B egy olyan proteint kódol, amelyen Rho-GTP aktiváló domain található. Az Rho-GTP-ase család viszont fontos szerepet játszik az epithel-barrier integritását biztosító "tight-junction" együttesek újraépítésében (23). A MYO9B gén az emberi kromoszóma rendszerben a 19p13-hoz tartozik, I. típusú diabetesesek genom vizsgálatánál spanyol populációban azt találták, hogy a három fő polymorphismus valamelyikét hordozó haplotypusok egyértelműen csökkentik a diabetes kialakulásának kockázatát.

A **D vitamin hiány**, ill. a D vitamin hydroxylatiós gén polymorphismusának, mint immunmoduláló tényezőnek a kockázati szerepét az I. típusú diabetes szempontjából már korábban is felvetették (24), egy újabb vizsgálat azonban ezt az összefüggést más oldalról is alátámasztani látszik, nevezetesen azt mutatták ki, hogy a D vitamin receptornak fontos szerepe van a bél mucosa integritásának fenntartásában (25). Az 1,25-dihydroxy-D3 vitamin in vitro Caco-2 sejtkultúrában egyértelműen növelni képes a tight-junction struktúrákban fontos szerepet játszó proteinek, úgymint a zonulin, claudin-1 és 2, E-cadherin expresszióját, valamint emeli a transepitheliális elektromos rezisztenciát (TER) is.

A velünk együtt élő **symbiotikus commensalis baktérium** törzsek szerepe a gazdaszervezet immunológiai érésében egyértelmű, azonban ez egy számos tényezőt tartalmazó, komplex folyamat, amelyben évről-évre mindig felmerülnek újabb és újabb fontosnak látszó szempontok. Központi szerepe van az antigén prezentáló dendritikus sejteknek, amelyek az effektor CD4 pozitív T sejtek differenciálódását irányítják, de lényeges az a párbeszéd is, ami a baktériumok és az epithelsejtek között zajlik. A baktériumok felszínén lévő polysaccharid jellegű, glycan struktúrák és lipopolysaccharidok (LPS) főleg a toll-like receptor 2 és 4 révén kerülnek kapcsolatba a dendritikus sejtekkel. Új felismerés, hogy a mucosális dendritikus sejtekből származó retinoic acid közvetlenül is elősegíti az effektor T sejtek megjelenését a bélben, ill. indukálja a CD4+ reguláló T sejteket az ún. "vil-lahegyű" (forkhead box P3: FoxP3) struktúrák expresszióját (26). Az exogén retinoic acid (retinsav) is képes a perifériás dendritikus sejtek mucosális típusú átalakulását elősegíteni, amelyek azután nagyobb mennyiségben termelnek transforming growth factor β -t (TGF β) és IL-6-ot, ezzel együtt növelik a mucosális homing receptorok expresszióját és IgA választ indukálnak (27). Izgalmas vetélkedések is zajlanak olykor a bélhuzamban: nem tudjuk pontosan, hogy a baktériumok felszíni struktúráit érzékelő PRR ligandok stimulációja által beindított jelátviteli kaskád végén az effektor és reguláló T sejtek polarizációját mikor mi dönti el. Érdekes vizsgálat volt az, ahol két, egyaránt tejsavat termelő commensalis baktérium (a Bifidobacterium és a Lactobacillus) hatása között mutattak ki lényeges különbséget: bár mindkét baktérium TLR2 receptor révén és a nucleotid-binding oligomerizing domain2 (NOD2) útján fejtette ki hatását, a Bifidobacterium reguláló T sejteket indukált, míg a Lactobacillus Th1 típusú polarizációt váltott ki (28). Azt feltételezik, hogy a Bifidobacteriumból származó lipoprotein a TLR2-vel történő interakció után gátló szignált küld az NF κ B mechanizmus irányába, ami erősebb jelnek bizonyult, mint a Lactobacillusból származó peptidoglycan stimulus, ami a NOD2 úton facilitálta volna a Th1 polarizációt. Ez a vizsgálat ismételtén azt bizonyítja, hogy rendkívül komplex, számos kompetitív tényezőt is tartalmazó folyamatról van szó. Nemcsak a dendritikus sejteken, de az epithel sejteken is expresszáldhatnak PRR struktúrák, de ezek pontos jelentősége még nem világos, ugyanis TLR2/TLR4 knockout egereket vizsgálva nem találtak érdemi eltérést az intestinális baktérium flóra összetételében (29). Az egész témakört hasznosan tekinti át Edelman és Kasper összefoglalója (30).

A **gyulladásos bélbetegség** kialakulásában kétségtelenül szerepe van az intesztinális baktérium flóra és a veleszületett, ill. adaptív immunrendszer kölcsönhatásainak. Az elmúlt évek során

számos tényező genetikai módosulásának szerepét kimutatták, így a NOD2, az ATG16L1, az interleukinok közül az IL-12B, az IL-23R, a STAT3 jelentőségéről cikkek tömege jelent meg (31). Állatkísérletek tanúsága alapján úgy tűnik, hogy az intakt bélflóra jelenléte nélkül IBD nem is jöhet létre (32). Az immunrendszer szerepét illetően talán a legfontosabbnak a **reguláló T sejtek** tarthatók. A szupresszor tulajdonsággal bíró T sejtekkel kapcsolatos tudásunk, amelyek a tolerancia döntő tényezői, nőtt talán a legintenzívebben az elmúlt néhány esztendő során. A reguláló T sejteknek több fontos alcsoportját ismerjük ma már, így a természetes CD4⁺ Treg sejteket, az adaptív, CD4⁺ FoxP3⁺ (villahegyű box p3⁺) Treg sejteket, a Tr1 sejteket, a Th3 sejteket, de tudnunk kell azt is, hogy a CD4⁺ Treg sejtek mellett szupresszor funkcióval rendelkező CD8 pozitív T sejt alcsoportok, NKT sejtek, B sejtek és $\gamma\delta$ T sejtek is ismeretesek. A thymusban képződő Treg sejteket nevezik természetesen reguláló sejteknek, ezeket kezdetben a felszínükön expresszálandó CD4 és az IL-2 α lánc, CD25 alapján különböztették meg. A Treg-specifikus transkripciófaktor (FoxP3) azonosítása egerekben történt. Ennek mutációi súlyos, akár fatálisnak is bizonyuló autoimmunizációt eredményeznek. Emberben a FoxP3 mutáció áll az X kromoszómához kötött immunodysregulációs polyendocrinopathia és enteropathia (IPEX) súlyos kórképe hátterében (33). A betegség általában nehezen befolyásolható hasmenéssel jellemezhető, amit a vékony- és vastagbélben lévő gyulladásos infiltrátumok okoznak, azt mutatva, hogy a FoxP3⁺ Treg sejteknek lényeges szerepük van az intestinális homeostasis fenntartásában. A reguláló T sejtek azonban nemcsak a természetes, hanem az adaptív formában is fellelhetők. Patkányokban az adaptív Treg sejteknek is van FoxP3⁺ alcsoportja, ezek transforming growth factor (TGF β) jelenlétében indukálódnak és szupresszor hatásúak. A bélhuzam igen fontos szerepet játszik a reguláló T sejtek kialakulásában, mert a mesenterialis nyirokcsomók és a vékonybél dendritikus sejtjei nagy számban stimulálják naív T sejtekből a Treg sejtek irányában történő átalakulást TGF β és retinsav hatására (34). Emberben a FoxP3 átmeneti upregulációját irták le CD4⁺CD25⁺ T sejtekben, általános T sejt receptor (TCR) aktiváció során (35). Úgy tűnik, hogy ezt TGF β is indukálja naív T sejtekben, azonban ez nem jár ebben az esetben reguláló fenotípussal. Vannak azonban olyan reguláló T sejtjeink, amelyek nem expresszálnak FoxP3-at, mégis szupresszor karakterűek: ide tartoznak a Tr1 sejtek, amelyekre az IL-10 termelés jellemző, míg a másik szupresszor sejtcsoport, a Th3 sejtek, amelyek TGF β -dependens módon fejtik ki szupresszor aktivitásukat. A FoxP3⁺ T reg csoport patkányokban közel 10%-ot képvisel, míg a humán perifériás CD4⁺ T sejteknek mintegy 2%-a tartozik ide. Ezek a sejtek általában TCR aktivációt igényelnek, ezt követően viszont antigénektől független módon képesek szupprimálni a T sejt proliferációt. Ennek mechanizmusa még tisztázatlan, úgy tűnik, hogy közvetlen sejt-kontaktus kell hozzá, ill. számos szolubilis citokin szerepe merült föl, így a cAMP, hem-oxygenase-1, IL-35, galectin, pericellularis adenosine generáció, sőt az effektor T sejtek közvetlen elpusztítása granzyme B és különböző perforin-ok, valamint citokin-depriváció okozta apoptózis révén is (36, 37, 38, 39). Humán IBD-ben fordított arány észlelhető a perifériás Treg sejtszám és a gyulladásos aktivitás között, bár valószínű, hogy relatív hiányról lehet szó (40). Az aktuálisan alkalmazott gyógyszerek közül a 6-mercaptopurin és az azathioprin adása mellett a perifériás T reg szám csökken, ugyanakkor infliximab kezelés mellett a T reg sejtek szupresszor működésének javulását írták le. Gyermek Crohn betegekben infliximab adása után a colonban a FoxP3⁺CD4⁺ reguláló T sejtek számának emelkedését mutatták ki egyéb terápiákhoz képest (41). A reguláló T sejtek manipulációja in vivo azonban kétélű fegyver lehet, hiszen a túlzott szuppresszió patogénekkal szembeni immunvédekezést is elnyomhat. Az ideális nyilvánvalóan az lenne, ha a T reg sejtek olyan homing receptorokat expresszálnának, amelyek a célszövethez kötnék azokat... Egy aktuális, ígéretes terápiás kísérlet ebben a vonatkozásban az anti-CD3 monoklonális antitest (visilizumab) alkalmazása volt, ami a patogén T sejtek delécióját, ill. anergiáját indukálva lehet hatékony (42), ugyanakkor állatkísérletekben anti-CD3 antitest kezelés után az apoptotikus T sejtek felvétele és feldolgozása az éretlen dendritikus sejtek és makrofágok által TGF β termelést és de novo Treg sejt képzést is indukált, ami előnyösnek bizonyult autoimmun diabeteses modellben (43).

Az **autoimmun enteropathia** súlyos, főleg gyermekkorban jelentkező, hasmenéssel jellemzett bélgyulladás, amire totális boholiatrophia, keringő bél elleni antitestek megjelenése is karakterisztikus. A kórképet eleinte X kromoszómához kötött, számos autoimmun rendellenességet is tartalmazó formával azonosították, aminek hátterében 2001-ben fedezték föl a FoxP3 gén mutációját.

Azóta azonban színesedett a kórkép, ma már több formát különböztetnek meg:

- 1. a szisztémás, X kromoszómához kötött, különféle endocrinopathiákat, hematológiai eltérést, súlyos ekzémás bőrbetegséget is mutató enteropathia (az un. **IPEX**: immune dysregulation, polyendocrinopathy, autoimmun enteropathy X-linked).
- 2. egy IPEX-szerű kórkép, ami azonban FoxP3-független és fiúkban, lányokban egyaránt előfordul.
- 3. döntően, vagy kizárólagosan gastrointestinális forma, amit anti-enterocita antitestek jellemznek és mindkét nemből előfordul (44).

A klasszikus IPEX syndroma súlyos, sajnálatosan esetenként fatális kórkép lehet, amire a jelentős protein-vesztő enteropathia, insulin-dependens diabetes mellitus, ekzema, veseérintettség, hematológiai eltérések, pajzsmirigy működési zavarok együttese jellemző. Ez a forma fiúgyermekekben fordul elő. A cukorbetegség akár már 3 hónapos korban jelentkezik, a hasmenés szekretoros jellegű, néha vér is előfordul benne. Jellemző a hypoalbuminaemia és az α -1 antitrypsin hiány, a hematológiai eltérések általában Coombs pozitív hemolitikus anaemiát és neutropeniát jelentenek, de thrombocytopenia sem ritka. Allergiás manifesztációk is előfordulnak, jellemző a magas IgE szint. Újabban több, kissé enyhébb változatot is leírtak, ezeknél például az enteropathiát allergiás tünetek kísérik, diabetes nélkül, valamint találtak olyan formákat is, ahol az IPEX-re emlékeztető kórképben nem tudtak genetikai FoxP3 mutációt bizonyítani. Másrészt vannak olyan izolált gastrointestinális autoimmun enteropathiák, amelyek fiatal felnőtt nőkben lépnek föl. Az IPEX-szerű kórképek hátterében újabb genetikai jelöltként az IL-2 receptor alpha láncának mutációja merülhet föl.

Lényegében minden páciens esetében kimutathatók enterocyták, vagy colonocyták ellen termelő antitestek, amelyek a kefeszegély membránhoz kötődnek, a cryptától növekvő intenzitással a bohol hegye irányában. Alacsony titerben egyébként kimutattak **anti-enterocita antitesteket** Crohn betegekben és tehéntej allergiásokban is, ezek azonban a nyáktermelő ill. a kehelysejtekkel szemben termelődnék (45). Autoimmun enteropathiában az antitestek kóroki jelentőségét ma nem tartják valószínűnek, inkább kísérő jelenségnek vélik. Sokkal inkább a reguláló és effektor T sejtek kölcsönhatásának zavaráról van szó. A kezelés egyáltalán nem könnyű, tartós parenterális táplálás lehet szükséges a beteg állapotának stabilizálásáig, majd immunmoduláció, ill. újabban csontvelő transzplantáció merülhet föl. Steroid, azathioprin, cyclosporin A, tacrolimus mellett immunglobulinok, anti-lymphocita immunglobulinok, ill. cyclophosphamid adását is megkísérelték, mérsékelt sikerrel. Újabban megkísérelték anti-TNF α adását is, de az indukciót végülis nagyobb dózisú steroiddal kellett folytatni. Nagyobb tapasztalatú centrumokban a tacrolimus mellett újabban a HLA identikus allogén csontvelő átültetés mellett érvelnek, ez ugyanis néhány esetben nemcsak az enteropathiát oldotta meg, hanem a diabetest és az ekzémát is (46).

Irodalom:

1. O'Neill LA: Bacteria fight back against toll-like receptors. *Nat Med* 2008, 14, 370-372.
2. Hunt KA et al: Newly identified genetic risk variants for coeliac disease related to the immune response. *Nat Genet* 2008, 40,395-402.
3. Schumann M et al: Mechanism of epithelial translocation of the alpha(2)-gliadin 33-mer in coeliac sprue. *Gut*, 2008, 57, 747-754.
4. Lammers KM et al: Gliadine induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology*, 2008, 135, 194-204.

5. *Szebeni B et al:* Increased mucosal expression of Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007, 45, 187-193.
6. *Bhagat G et al:* Small intestinal CD8+TCR $\gamma\delta$ +NKG2A+ intraepithelial lymphocytes have attributes of regulatory cells in patients with celiac disease. *J Clin Invest*, 2008,118, 281-293.
7. *Mazzarella G et al:* Gliadin activates HLA class I-restricted CD8+ T cells in celiac disease intestinal mucosa and induces the enterocyte apoptosis. *Gastroenterology*, 2008, 134, 1017-1027.
8. *Fina D et al:* Regulation of gut inflammation and Th17 cell response by interleukin-21. *Gastroenterology*, 2008, 134, 1038-1048.
9. *Fina D et al:* Interleukin 21 contributes to the mucosal T helper cell type 1 response in coeliac disease. *Gut*, 2008, 57, 887-892.
10. *Agostoni C et al:* Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008, 6, 99-110.
11. *Troncone R et al:* Rotavirus and celiac disease: clues to the pathogenesis and perspectives on prevention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007, 44, 527-528.
12. *Santaolalla R et al:* Diagnostic value of duodenal antitissue transglutaminase antibodies in gluten-sensitive enteropathy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27, 820-829.
13. *Tittanen M et al:* Infiltration of Foxp3 expressing cells in jejunal mucosa in celiac disease but not in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*, 2008,152,498-507.
14. *Luopajarvi K et al:* Enhanced levels of cow's milk antibodies in infancy in children who develop type 1 diabetes later in childhood. *Pediatr Diabetes*, 2008, epub.
15. *Sapone A et al:* Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. *Diabetes*, 2006, 55, 1443-1449.
16. *Hänninen A et al:* Islet beta-cell-specific T-cells can use different homing mechanisms to infiltrate and destroy pancreatis islets. *Am J Pathol* 2007, 170, 240-250.
17. *Lee J et al:* The “polarizing-tolerizing” mechanism of intestinal epithelium: its relevance to colonic homeostasis. *Semin Immunopathol*, 2008, 30, 3-9.
18. *Cario E et al:* Toll-like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial barrier function. *Gastroenterology*, 2007, 132, 1359-1374.
19. *Brugman S et al:* Antibiotic treatment partially protects against type I diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type I diabetes? *Diabetologia*, 2006, 49, 2105-2108.
20. *Graham KL et al:* Rotavirus infection accelerates type I diabetes in mice with established insulitis. *J Virol*, 2008,82, 6139-49.
21. *Oikarinen M et al:* Detection of enteroviruses in the intestine of type I diabetic patients. *Clin Exp Immunol* 2008, 151, 71-75.
22. *Vaarala O.:* Is it dietary insulin? *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1079, 350-359.
23. *Santiago IL et al:* Association of MYO9B haplotype with type I. diabetes. *Hum Immunol* 2008, 69, 112-115.
24. *Zipitis CS et al:* Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type I diabetes: a systemic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008, 93, 512-517.
25. *Kong J et al:* Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008, 294, G208-G216.
26. *Kang SG et al:* Vitamin A metabolites induce gut-homing FoxP3+ regulatory T cells. *J Immunol*,

- 2007,179, 3724-3733.
27. *Mora JR*: Homing imprinting and immunomodulation in the gut: role of dendritic cells and retinoids. *Inflamm Bowel Dis* 2008, 14, 275-289.
28. *Zeuthen LH et al*: Toll-like receptor 2 and nuclear-binding oligomerization domain-2 play divergent roles in the recognition of gut-derived lactobacilli and bifidobacteria in dendritic cells. *Immunology*, 2008, 123, 197-208.
29. *Loh G et al*: The toll-like receptors TLR2 and TLR4 do not affect the intestinal microbiota composition in mice. *Environ Microbiol* 2008, 10, 709-715.
30. *Edelman SM, Kasper DL*: Symbiotic commensal bacteria direct maturation of the host immune system. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008, 24, 720-724.
31. *Cho JH*: The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2008, 8, 458-466.
32. *Mizoguchi A et al*: Inflammatory bowel disease, past, present and future: lessons from animal models *J Gastroenterol*, 2008, 43, 1-17.
33. *Wildin RS et al.*: Clinical and molecular features of the immunodysregulation polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *J Med Genet* 2002, 39, 537-545.
34. *Sun CM et al*: Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of FoxP3 Treg cells via retinoic acid. *J Exp Med*, 2007, 204, 1775-1785.
35. *Tran DO et al*: Induction of FOXP3 expression in naive human CD4+FOXP3+ T cells by T-cell receptor stimulation is transforming growth factor beta dependent but does not confer a regulatory phenotype. *Blood* 2007, 110, 2983-2990.
36. *Bopp T et al*: Cyclic adenosine monophosphate is a key component of regulatory T cell-mediated suppression *J Exp Med* 2007, 204, 1303-1310.
37. *Pandiyar P et al*: CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4+ T cells. *Nat Immunol*, 2007, 8, 1353-1362.
38. *Collison LW et al*: The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature* 2007, 450, 566-569.
39. *Boden EK, Snapper SB*: Regulatory T cells in inflammatory bowel disease *Curr Opin Gastroenterol*, 2008, 24, 733-741.
40. *Saruta M et al*: Characterization of FoxP3+CD4+ regulatory T cells in Crohn's disease. *Clin Immunol*, 2007, 125, 281-290.
41. *Ricciardelli I et al*: Anti tumour necrosis-alpha therapy increases the number of FOXP3+ regulatory T cells in children affected by Crohn's disease. *Immunology* 2008 16 Apr (epub ahead of print).
42. *Plevy S et al*: A phase I study of visilizumab, a humanized anti-CD3 monoclonal antibody, in severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2007, 133, 1414-1422.
43. *Perruche S et al*: CD3-specific antibody-induced immune tolerance involves transforming growth factor-beta from phagocytes digesting apoptotic T cells *Nat Med*, 2008, 14, 528-535.
44. *Ruemelle FM et al*: Clinical and molecular aspects of autoimmune enteropathy and immune dysregulation, polyendocrinopathy autoimmune enteropathy X-linked syndrome, *Curr Opin Gastroenterol* 2008, 24, 742-748.
45. *Ardesjö B et al*: Immunoreactivity against goblet cells in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel dis*, 2008, 14, 652-661.

-
46. *Rao A et al:* Successful bone marrow transplantation for IPEX syndrome after reduced-intensity conditioning. *Blood*, 2007, 109, 383-385.
 47. *Ward RL:* Rotavirus vaccines: how they work or don't work. *Expert Rev Mol Med*, 2008, 10, 5.
 48. *Mestecky J et al:* Oral immunization: an update. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008, 24, 713-719.