

A dohányzás immunológiai hatásai

Dr. Nagy György

Semmelweis Egyetem, Genetikai Sejt és Immunbiológiai Intézet & III. Sz.
Belgyógyászati Klinika, Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszéki Csoport
Budai Irgalmasrendi kórház



MAGYAR IMMUNOLÓGIAI
TÁRSASÁG



Magyar Tudományos Akadémia Székháza
2017. április 26. 14.00

A tüdőrákon innen és túl: A dohányzás immunológiai hatásai

természetes és kóros autoimmunitás

rheumatoid arthritis

a dohányzás szerepe rheumatoid arthritisben

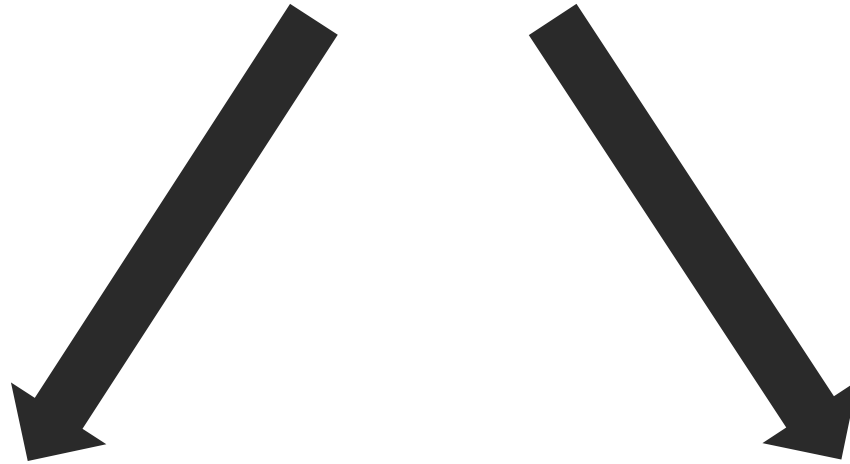
természetes és kóros autoimmunitás

rheumatoid arthritis

a dohányzás szerepe rheumatoid arthritisben

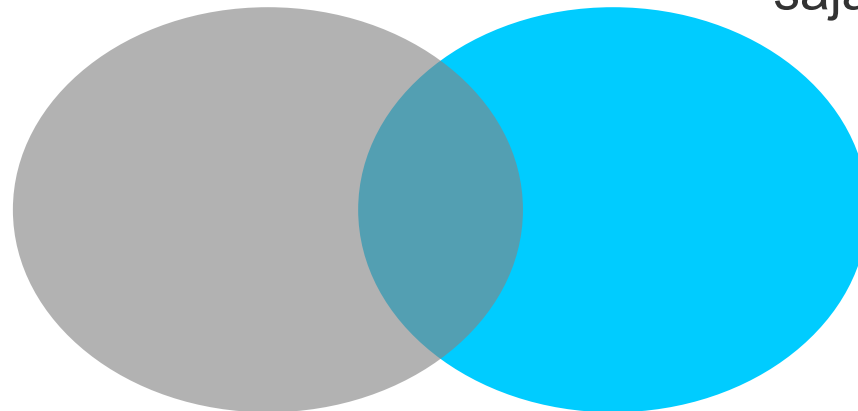
Immunrendszerünk véd a fertőzésektől

immunrendszer feladata



védelem a fertőzésektől

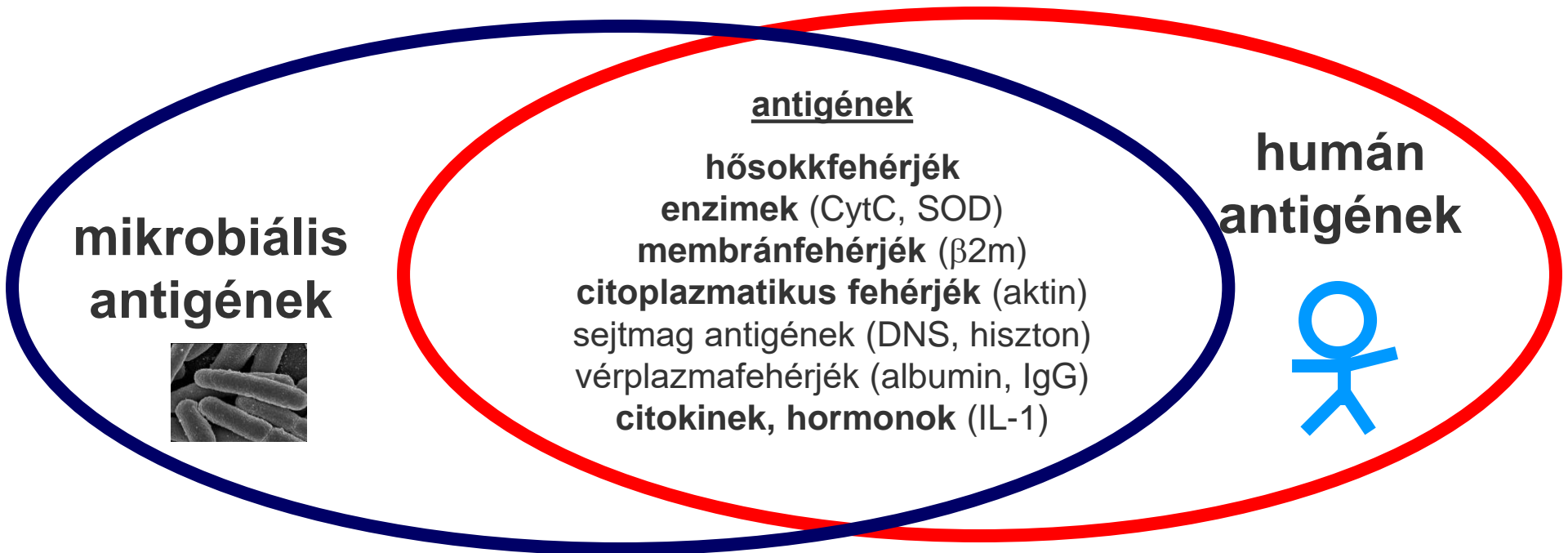
saját védelme



bakteriális és humán proteinek közötti átfedés

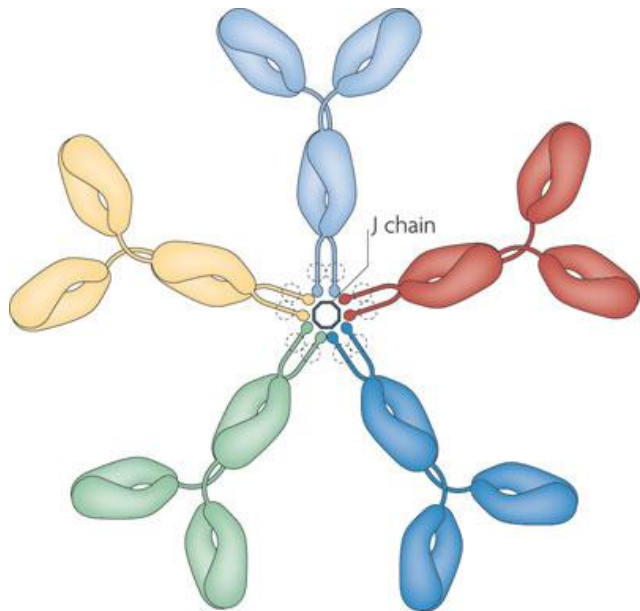
Természetes autoimmunitás

B1 B-sejtek (CD5+) → polireaktív, kis affinitású IgM
természetes autoantitesteket termelnek, melyek
keresztreagálnak konzervált struktúrákkal

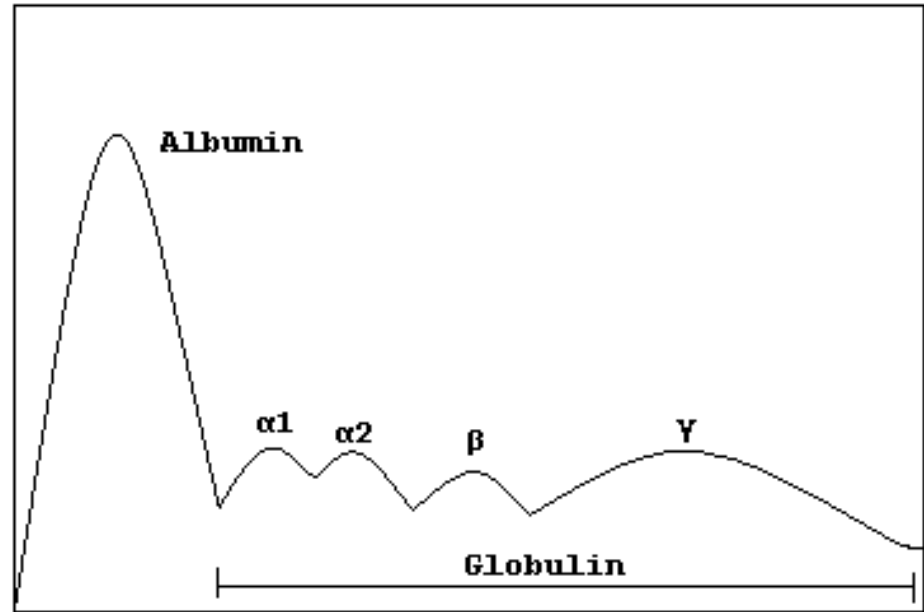


Szérumfehérjék jelentős része immunglobulin

steril körülmények között
tartott egérben normál IgM
alacsony IgG



Nature Reviews | Immunology



összfehérje 60-80g/l

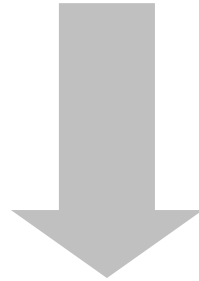
7-16 g/l IgG és

0,4-2,3 g/l IgM

egészségesekben is jelentős
mennyiségű IgG és IgM

Az autoimmunitás molekuláris alapja

a szomatikus génátrendeződés random módon hoz létre T- és B- sejt receptorszerkezeteket



közülük számosan autoantigéneket ismernek fel

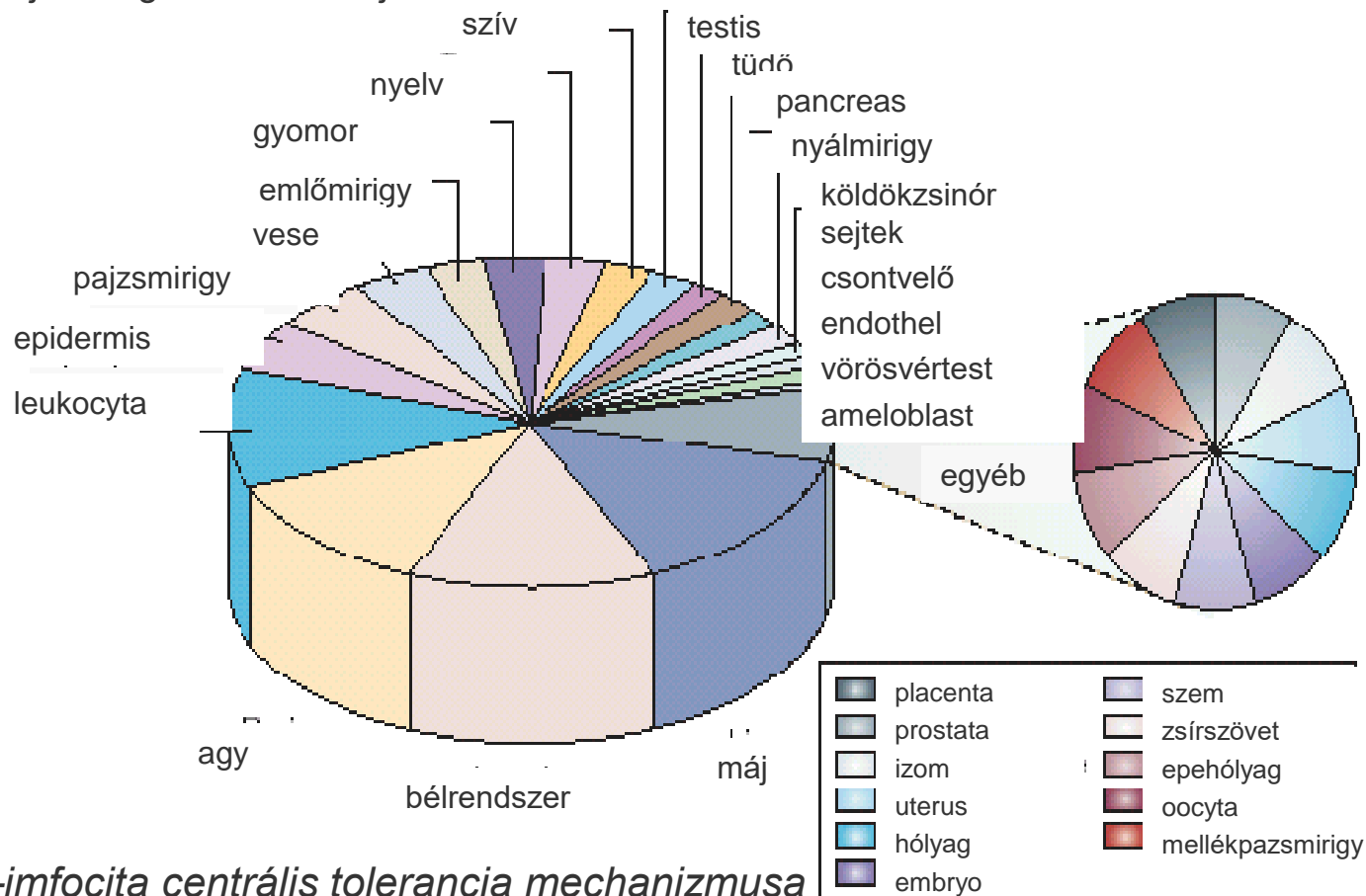


tolerancia mechanizmusai biztosítják a védelmet a kóros autoimmunitástól

Centrális tolerancia

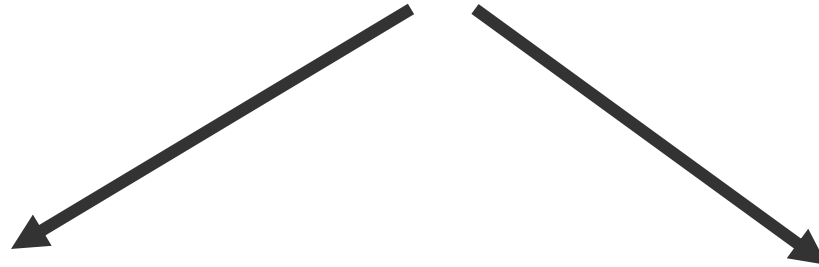
medulláris epitheliális sejtek, promiscuous gén expresszió a thymusban, **AIRE-gén**

a saját antigén MHC-komplexet nagy affinitással kötő T-sejtek negatív szelekciója



B -imfocita centrális tolerancia mechanizmusa még nem ismert részleteiben

Természetes és kóros autoimmunitás



természetes

kóros



védő



ártalmas

Autoimmun betegségek

legtöbbjük multifaktoriális (*lehet monogénes*), genetika, MHC gének (T-sejt)

szerzett és természetes immunitás is érintett lehet

a lakosság 3-5%-át érinti

többnyire felnőtt korban kezdődik

nőkben gyakoribb

krónikus lefolyást exacerbációk és remissziók kísérik

szisztémás és szervspecifikus kórképek

Autoimmun betegségek



szervspecifikus autoimmun betegségek

vitiligo

1-es típusú diabetes mellitus

sclerosis multiplex

Basedow-kór

myasthenia gravis



systemas autoimmun betegségek

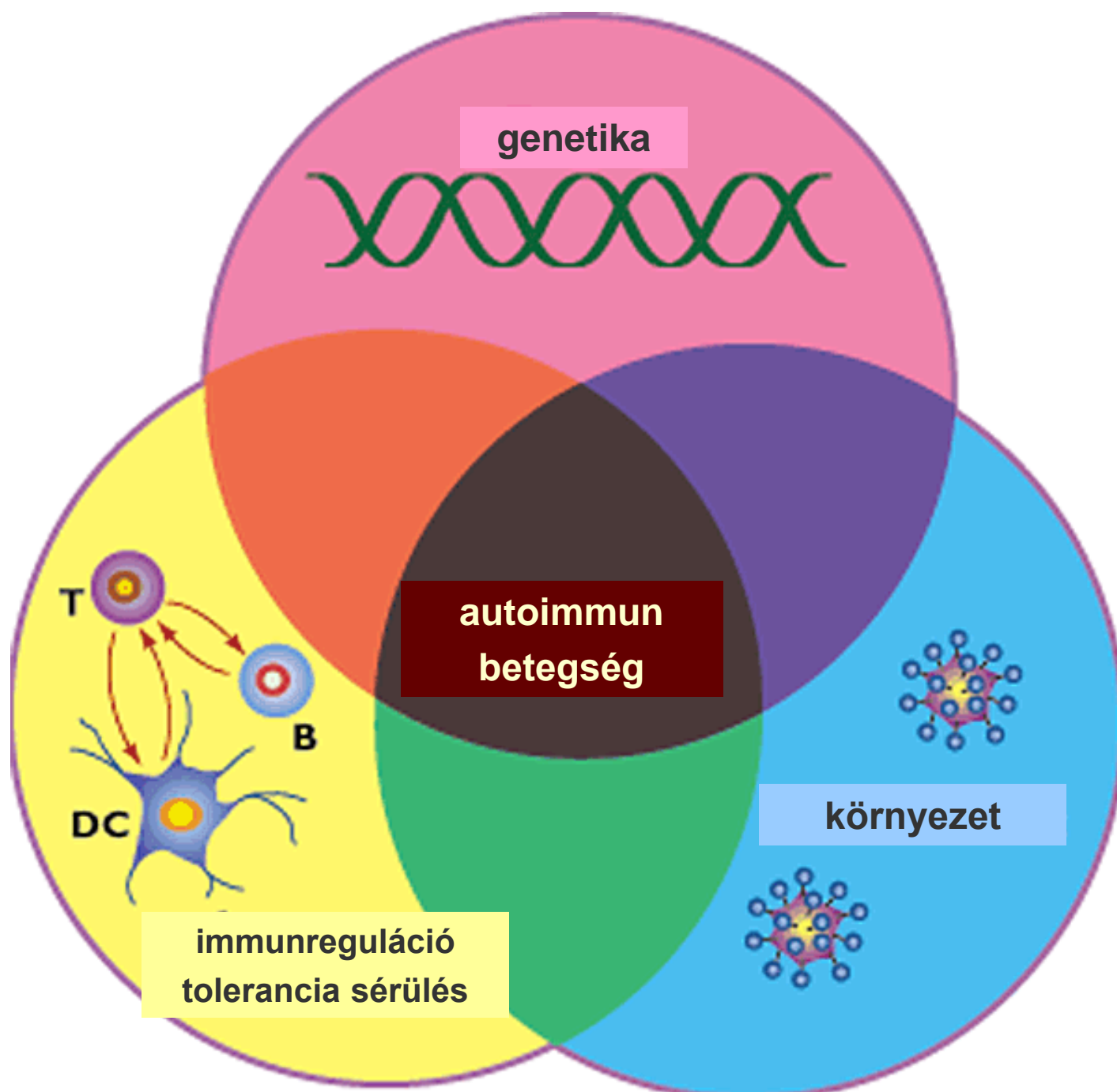
systemas lupus erythematosus

rheumatoid arthritis

systemas sclerosis

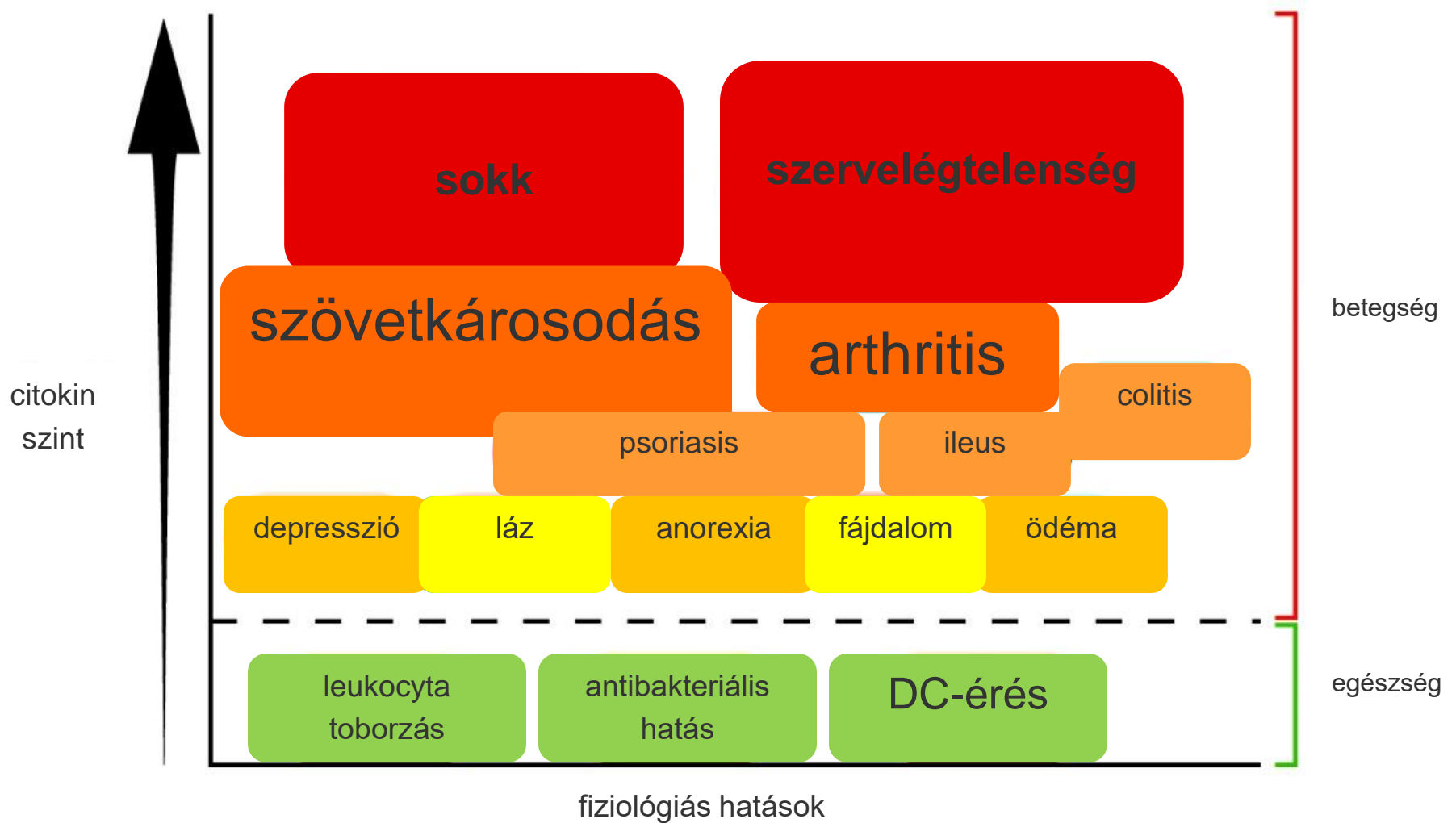
Sjögren-szindróma

polymyositis

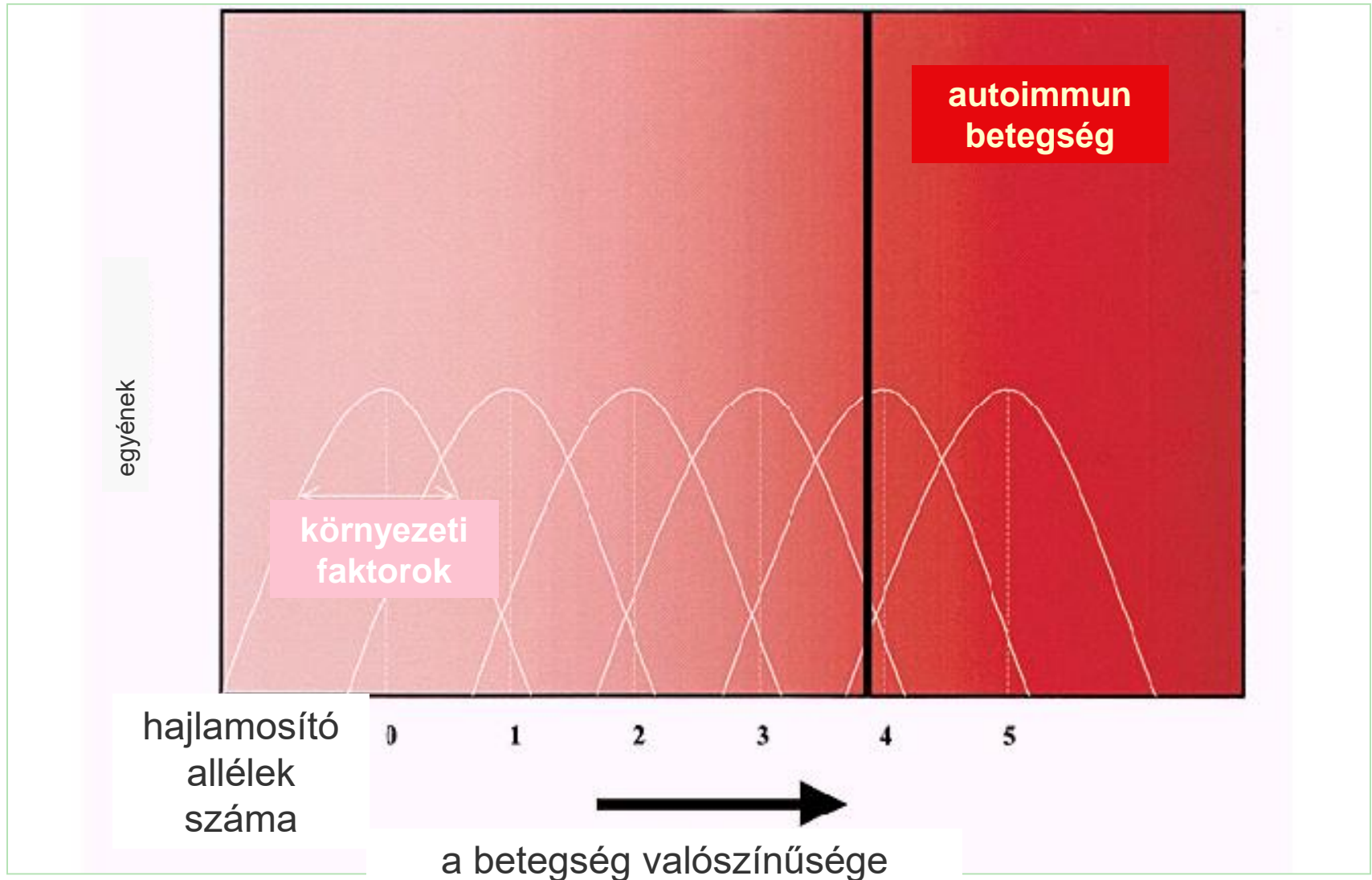


Citokinek

fiziológiás és patológiás funkciói



Az autoimmun megbetegedések küszöbelmélete



természetes és kóros autoimmunitás

rheumatoid arthritis

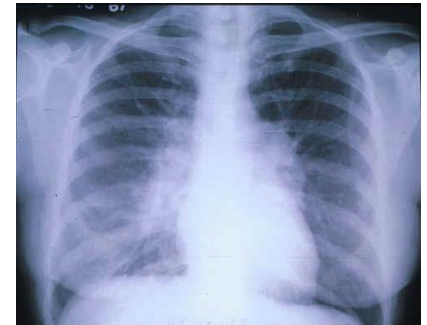
a dohányzás szerepe rheumatoid arthritisben

Rheumatoid arthritis

prevalencia 0,4-0,8%

egypetájú ikrek konkordancia 30-50%

kétpetájú ikrekben konkordancia 5%



tüdőfibrosis



erosio

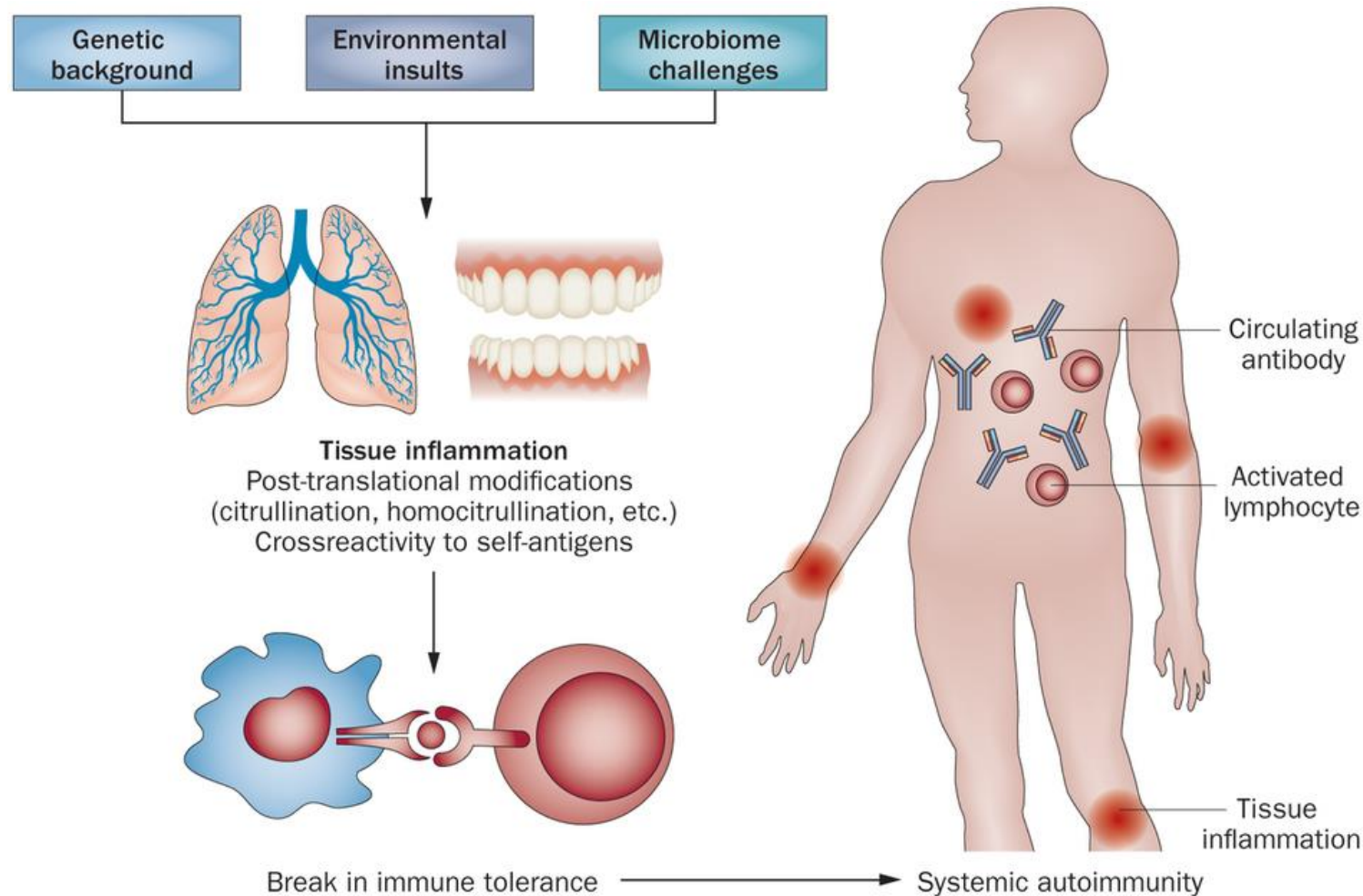


episcleritis



amiloidosis

Patogenetikai tényezők RA-ban



Nature Reviews | **Rheumatology**

**FAMILIAL INCIDENCE OF RHEUMATOID
ARTHRITIS AND ACUTE RHEUMATISM IN
100 RHEUMATOID ARTHRITICS .**

BY

R. W. BARTER

Department of Physical Medicine, West Hertfordshire Hospitals Group

(RECEIVED FOR PUBLICATION OCTOBER 23, 1951)

CURRENT COMMENT

Arthritis and Rheumatism, Vol. 30, No. 11 (November 1987)

THE SHARED EPITOPE HYPOTHESIS

**An Approach to Understanding The Molecular Genetics of Susceptibility to
Rheumatoid Arthritis**

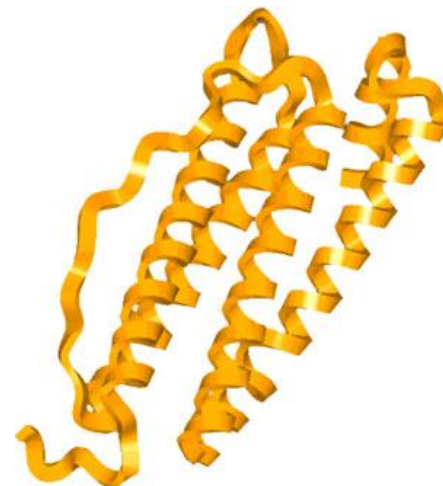
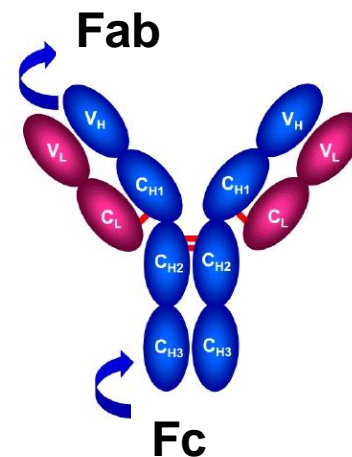
PETER K. GREGERSEN, JACK SILVER, and ROBERT J. WINCHESTER

Antitestek rheumatoid arthritisben

rheumatoid faktor, antitestek Fc-része ellen termelődő antitest

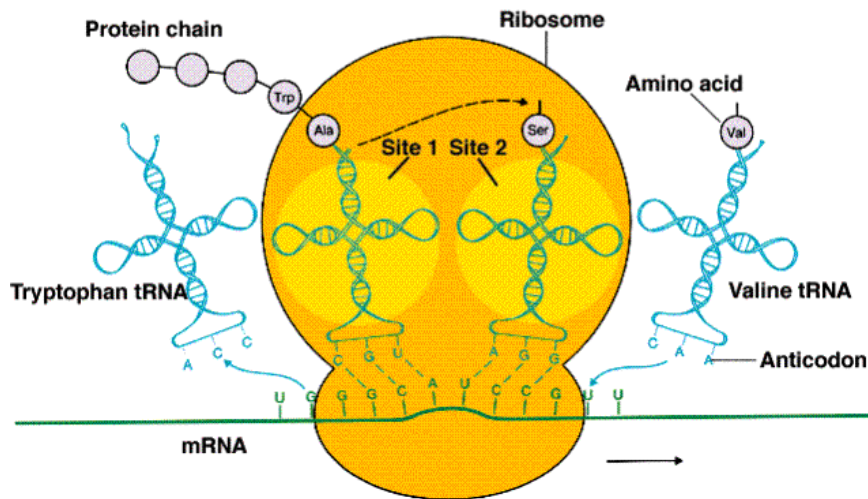
más autoimmun kórképekben, fertőzésekben is gyakori

citrullinált proteinek elleni antitestek
citrullinálódhat pl: fibrin, vimentin, enoláz,
citokeratin stb. PAD-enzimek

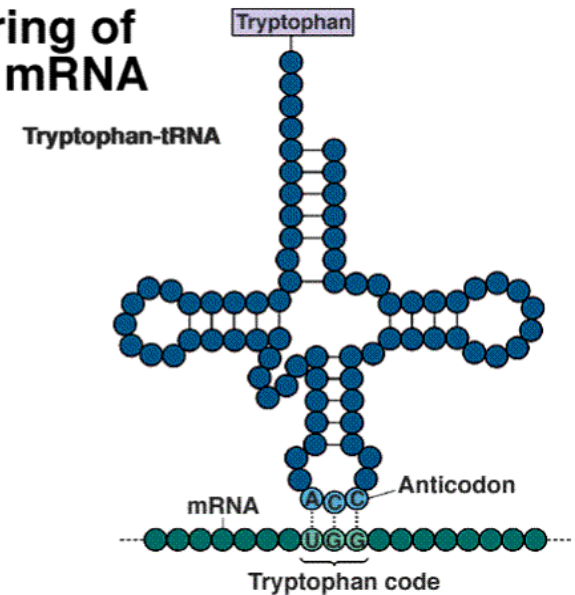


Citrullináció

Protein Synthesis



Base-pairing of tRNA and mRNA



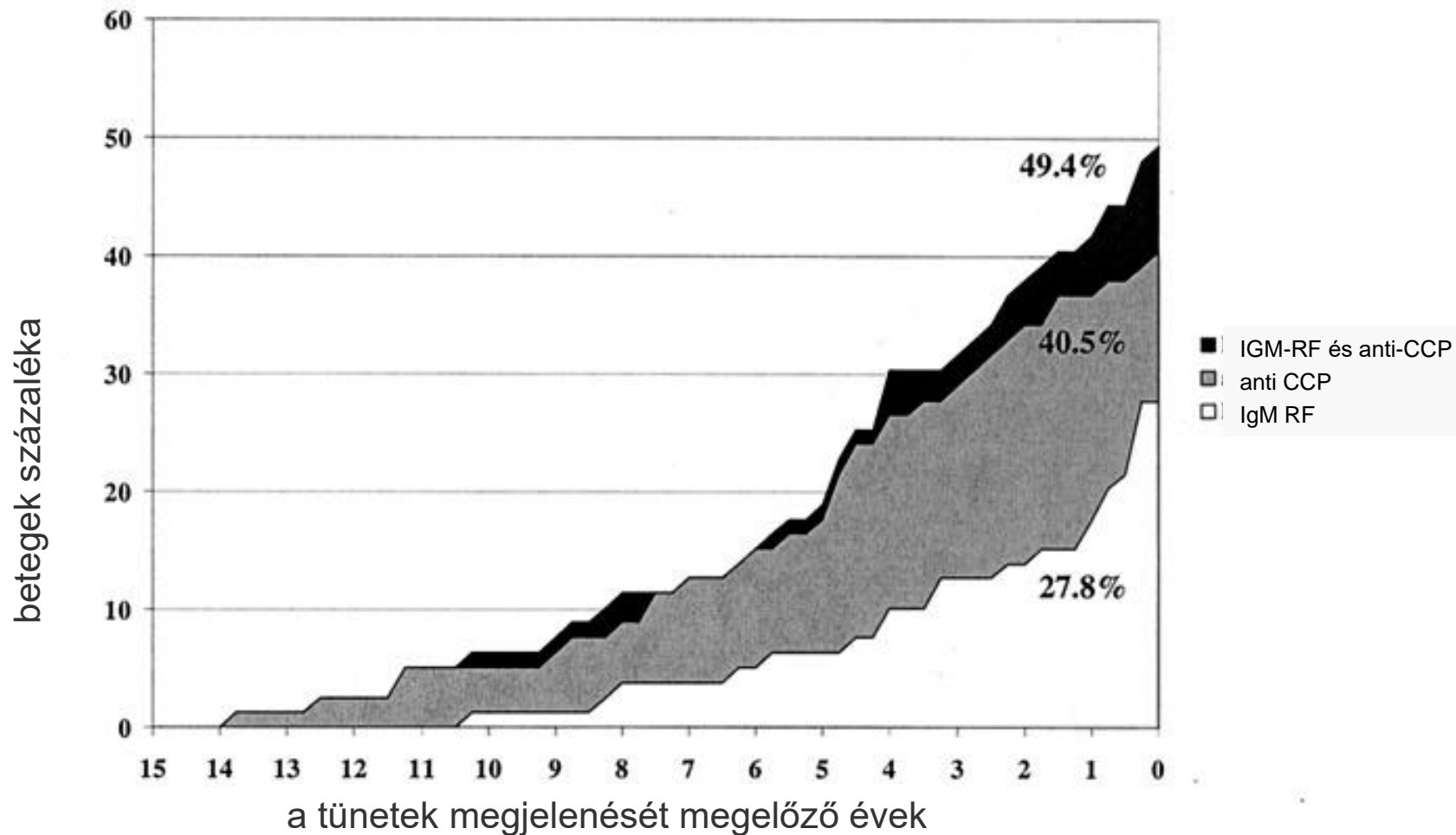
nincs citrullin tRNS, polipeptidekben arginin alakulhat citrullinná

PAD enzimek

citrullinálódhat pl: fibrin, vimentin, enoláz stb.



Autoantitestek megjelenése rheumatoid arthritisben



természetes és kóros autoimmunitás

rheumatoid arthritis

a dohányzás szerepe rheumatoid arthritisben

Környezeti tényezők rheumatoid arthritisben

fertőzések (parvovírus B19, rubeola)

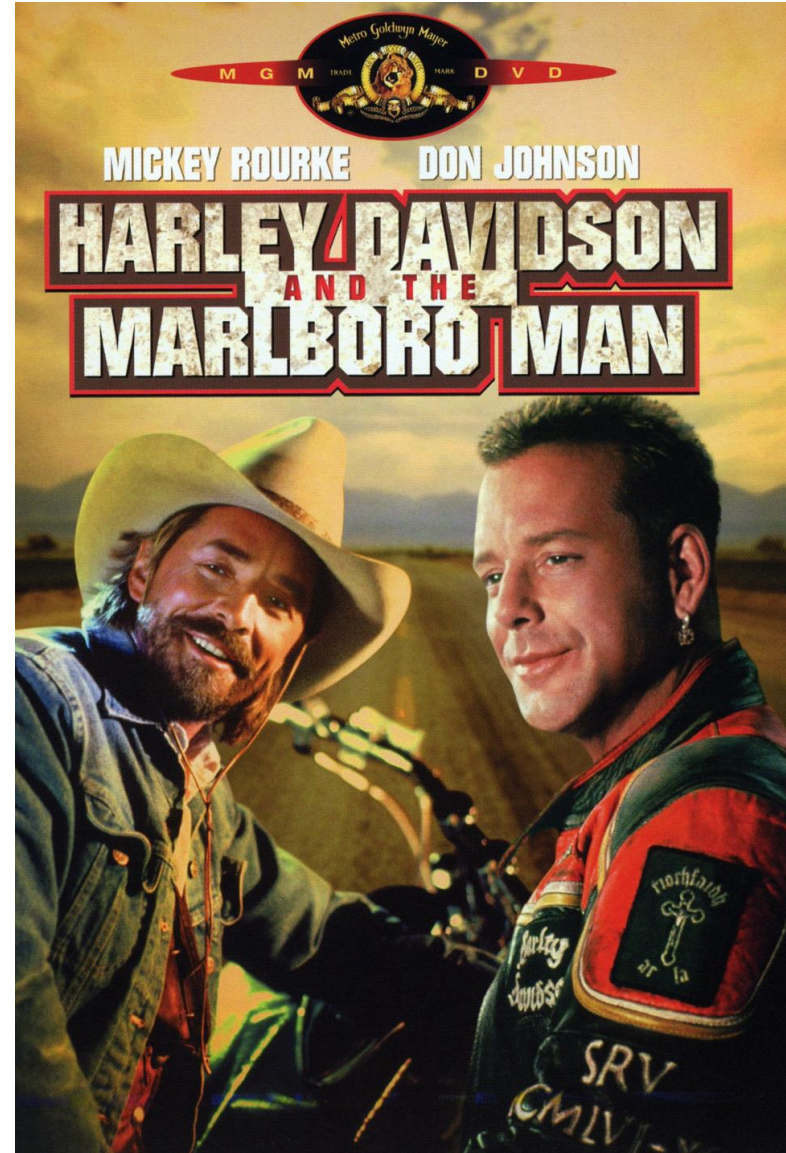
stressz

ásványi olajok

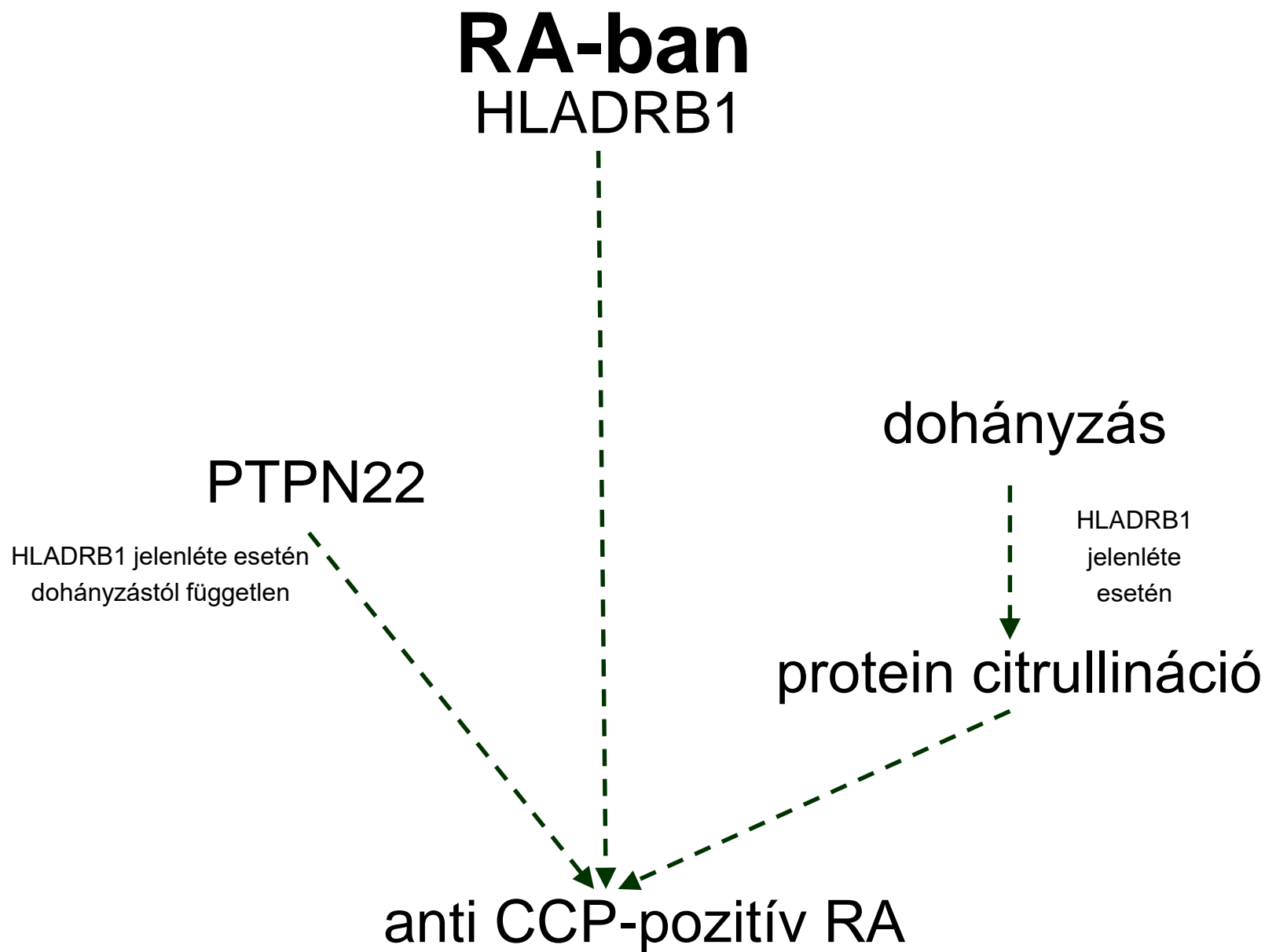
kávé napi 10 csésze fölött!

alkohol védő hatás

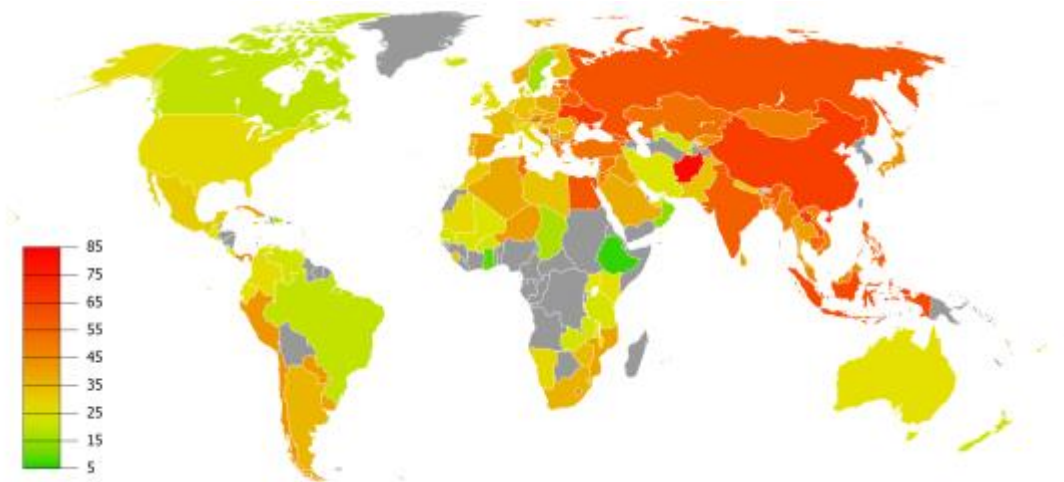
dohányzás



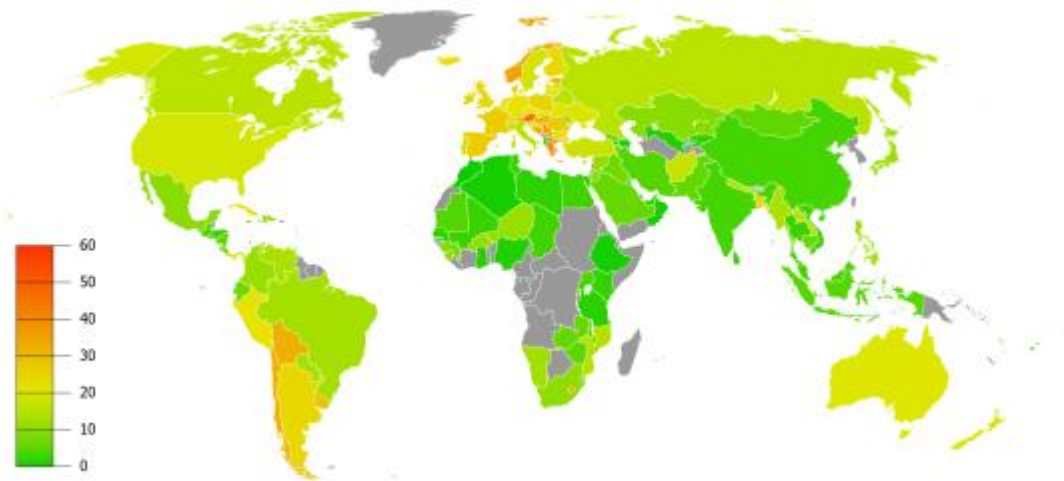
HLADRB1, PTPN22 és a dohányzás



A dohányosok világszerte



dohányzó férfiak aránya %



dohányzó nők aránya %

A dohányzás története

első adatok k.e. 5000 –4000

- az izzó dohány füstjét beszívva kábító vagy élénkítő hatás érhető el

vallási rituálé majd élvezeti cikk

dohány termesztés / kereskedelem

- Európában: 16. század (Portugália – Kolombusz)
- a török hódoltság idején jelent meg hazánkban:
- a 2000. évi adatok szerint a világon mintegy 1,22 milliárd ember dohányzik.



Mit tartalmaz a cigaretta?

4000 kémiai anyagot

kátrány

szénmonoxid

aldehidek (acrolein)

nikotin



A dohányzás immunológiai hatásai

- gátolja az immunválaszt
- a tartós dohányzás T-limfocita anergiához vezethet
- a T-limfocita aktivációt gátolja
- Th2 irányba módosítja az immunválaszt
- az alveoláris makrofágok fagocita és ic. baktériumölő funkcióját a dohányfüst gátolja
- Az alveoláris makrofágok TNF- α , IL-1, IL-6 termelése csökken
- gátolja a neutrofil funkciókat
- PAD2 dohányosok BAL sejtjeiben fokozott

A dohányzás molekuláris hatásai

oxidatív stressz:

- a dohányfüst GSH deplécióhoz vezet
- a cigarettafüstben sok szabad gyök
- redox-szenzitív NF- κ B és AP-1 aktivációja

- a PAD expresszió és aktivitás fokozott dohányosok tüdejében

fibrinogénszint:

- dohányosokban magas a szérum fibrinogén szintje
- citrullinált fibrin RA-ban (ACPA)

A dohányzás és az RA

a dohányzás hatása az RA patogenezisére

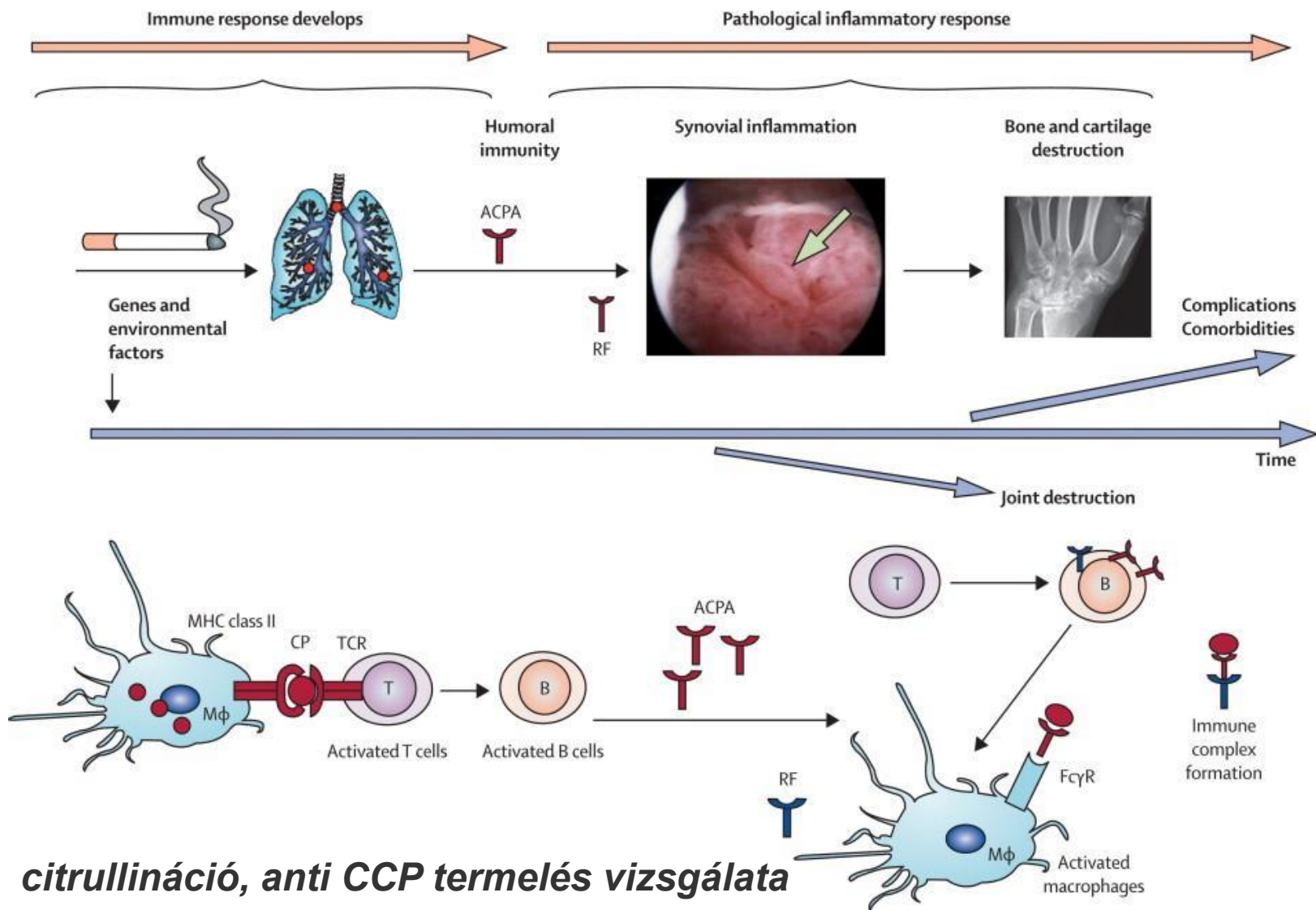
magasabb anti-CCP és RF szint

több extraartikuláris manifesztáció (pl. rheumatoid csomó, vasculitis)

magasabb HAQ érték

gyorsabb radiológiai progresszió

A dohányzás és az RA kapcsolata



citrullináció, anti CCP termelés vizsgálata

Dohányzás hatása az RA-s betegek kezelésére

több DMARD szükséges dohányosokban

dohányzás és a dohányos anamnézis nem befolyásolja az etenercept és az adalimumab kezelést

infiximab kezelésre adott klinikai válasz alacsonyabb mértékű a dohányosokban



QUIT OR DIE

MIT TANÁCSOLJUNK A BETEGEKNEK?



Alcohol consumption is inversely associated with risk and severity of rheumatoid arthritis

James R. Maxwell¹, Isobel R. Gowers¹, David J. Moore² and Anthony G. Wilson¹



Resveratrol



Review

Resveratrol, Potential Therapeutic Interest in Joint Disorders: A Critical Narrative Review

Christelle Nguyen^{1,2,3,*}, Jean-François Savouret^{1,2}, Magdalena Widerak^{1,2}, Marie-Thérèse Corvol^{1,2} and François Rannou^{1,2,3}

¹ Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris 75006, France; jean-francois.savouret@parisdescartes.fr (J.-F.S.); marie-therese.corvol@parisdescartes.fr (M.-T.C.); francois.rannou@aphp.fr (F.R.)

² INSERM UMR 1124, Faculté des Sciences Fondamentales et Biomédicales, Laboratoire de Pharmacologie, Toxicologie et Signalisation Cellulaire, UFR Biomédicale des Saints Pères, Paris 75006, France

Összegzés

természetes és kóros autoimmunitás

rheumatoid arthritis

a dohányzás szerepe rheumatoid arthritisben

Köszönöm a figyelmet!



AND SO GOD SAID, "NO SMOKING"