





# Az ophthalmopathia autoimmun kórfolyamatára utaló tényezők

---

## Bizonyított:

A celluláris és humorális autoimmun folyamatok szerepe.

-  szemizom, retrobulbaris kötőszövet, könnymirigy elleni autoantitestek
-  exophthalmogen immunglobulinok (pl.fibroblast stimuláló antitestek)
-  thyreoglobulinnal és az acetylcholin-esterázzal keresztreakáló antitestek
-  citotoxikus reakciók (ADCC, direkt)

## Kérdéses:




A specifikus autoantigén kimutatása.

# A pajzsmirigy és az ophthalmopathia társulását alátámasztó tényezők

---

**Kimutatott:** az anatómiai kapcsolat (retrograd nyirokáramlás) szerepe.

**Kérdéses:**

-  TSH, exophthalmogen TSH fragmentek jelentősége
-  TSH receptor struktúra a szemizom membránon
-  közös antigén epitópok előfordulása

## Célkitűzések


- 1.** Az antitestválasz(ok) melyik, molekulasúly szerint pontosabban meghatározható antigén fehérje-rész(ek) ellen irányulnak? Kimutatható-e csak Graves-ophthalmopathiára jellemző specifikus szemizom elleni autoantitest?
- 2.** Milyen a kapcsolat a szemizom elleni autoantitestek előfordulása és az ophthalmopathia fennállása, szemtünetek aktivitása, a protrusio előfordulása és a terápia között?
- 3.** Kimutathatók-e közös receptor struktúrák (pl. TSH receptor struktúra) ill. azonos antigénrészek a humán pajzsmirigy és a szemizom szövetek között?

# Alkalmazott módszerek

---

## Antitestek kimutatására

 Indirekt ELISA meghatározás

  $^{125}\text{I}$ -Staphylococcus Protein A immunadszorpció

 SDS-PAGE gélelektroforézis és western blotting vizsgálatok

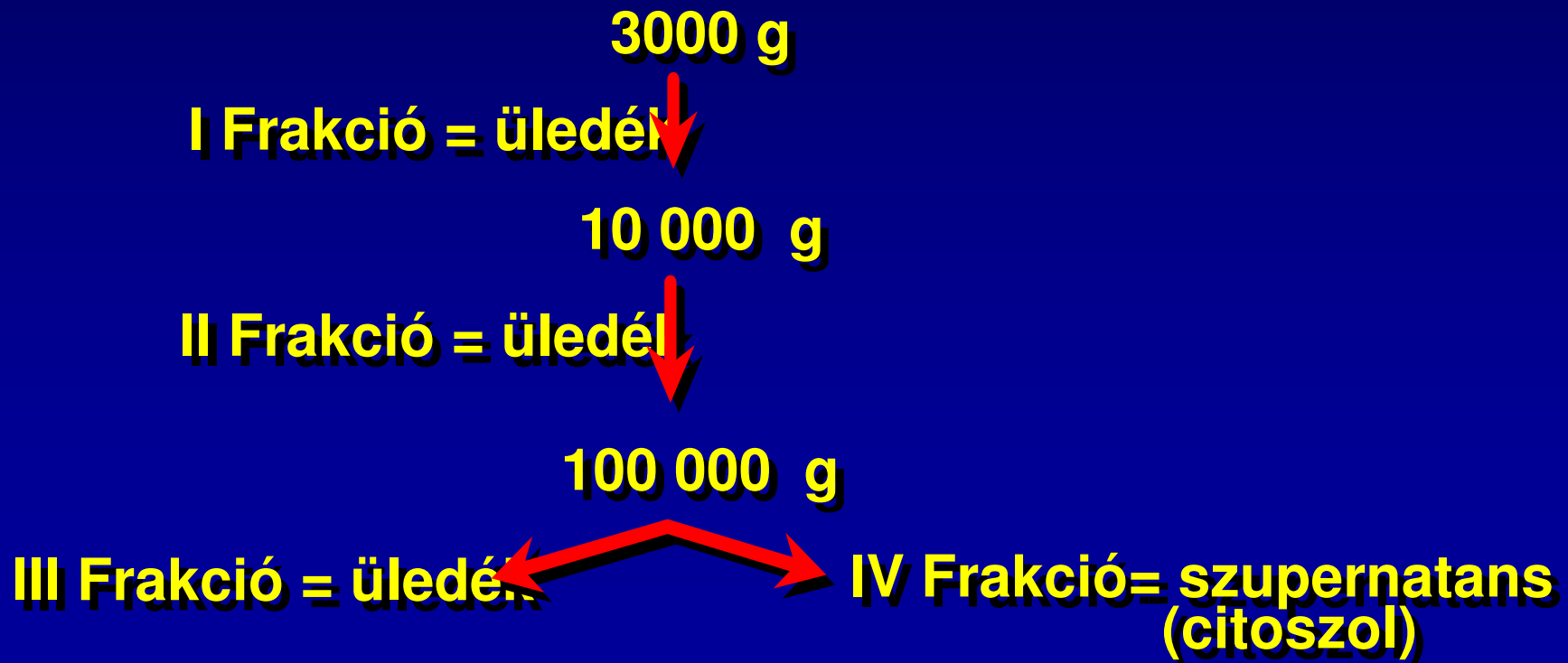
## TSH receptor struktúrák vizsgálatára

 Autoradiographia  $^{125}\text{I}$ -hTSH izotóppal

 Scatchard analízis

# Antigénfrakciók előállítása

**Humán**  
**pajzsmirigy      szemizom      vázizom**  
homogenizálása  
szétválasztó centrifugálások



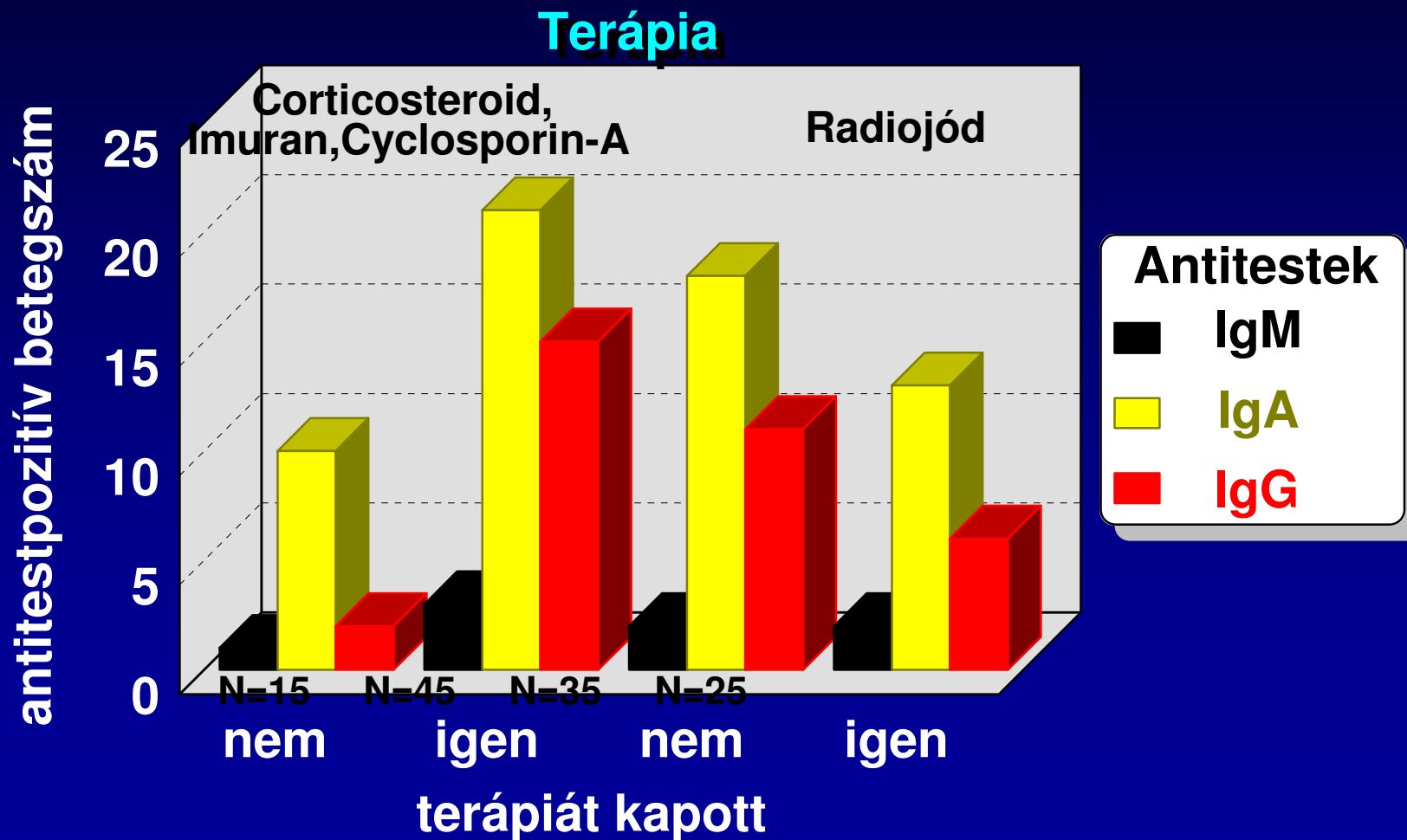
## A 87 Graves-kóros beteg főbb klinikai paramétereit

### Klinikai paraméterek

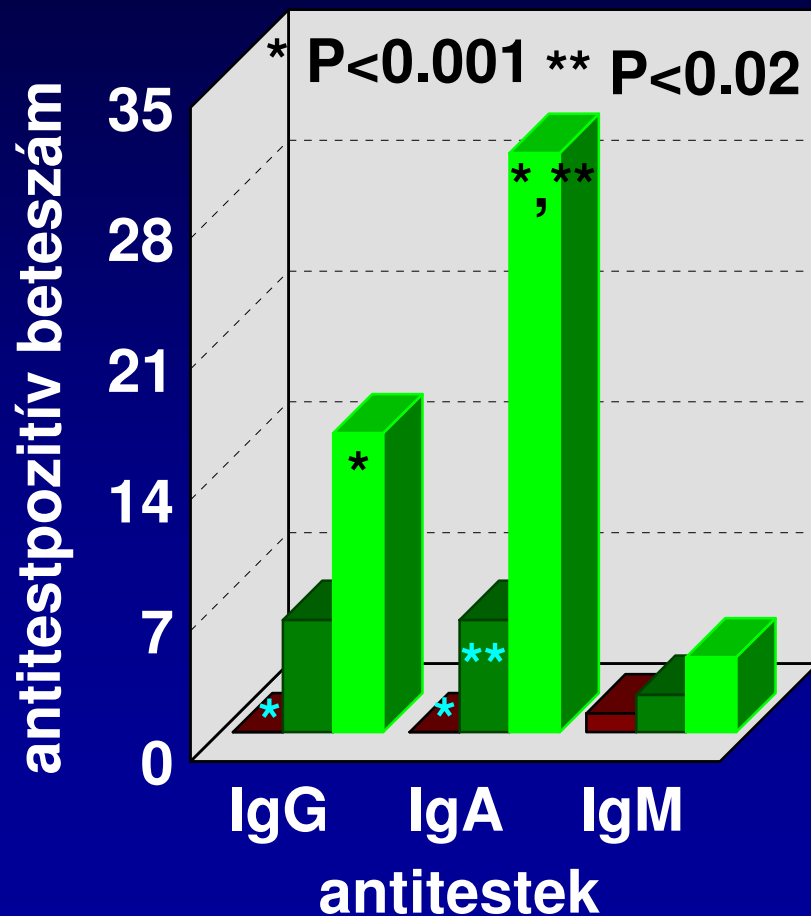
### Esetszám

Nemek megoszlása	nő	70
	férfi	17
Átlagéletkor		44 ± 14 év
<u>Ophthalmopathia társulása</u>		60
fennállási ideje		4.5 ± 3.8 év
aktív gyulladásos szemetünetek		27
<u>osztályozása (NOSPECS)</u>		
II. stádium		7
III. stádium		29
IV. stádium		21
V. stádium		2
VI. stádium		1
<u>Pajzsmirigy funkció</u>		
hyperthyreoid		47
euthyreoid		35
hypothyreoid		5
<u>TSH receptor elleni antitest</u>		46
előfordulása (TRAK > 14 IU/ml)		

# Szemizom citoszol elleni antitestek és a terápia kapcsolata a 60 Graves-ophthalmopathiás betegnél



# Szemizom citoszol frakció elleni IgG, IgA és IgM típusú antitestek előfordulása a 87 Graves-kóros betegnél

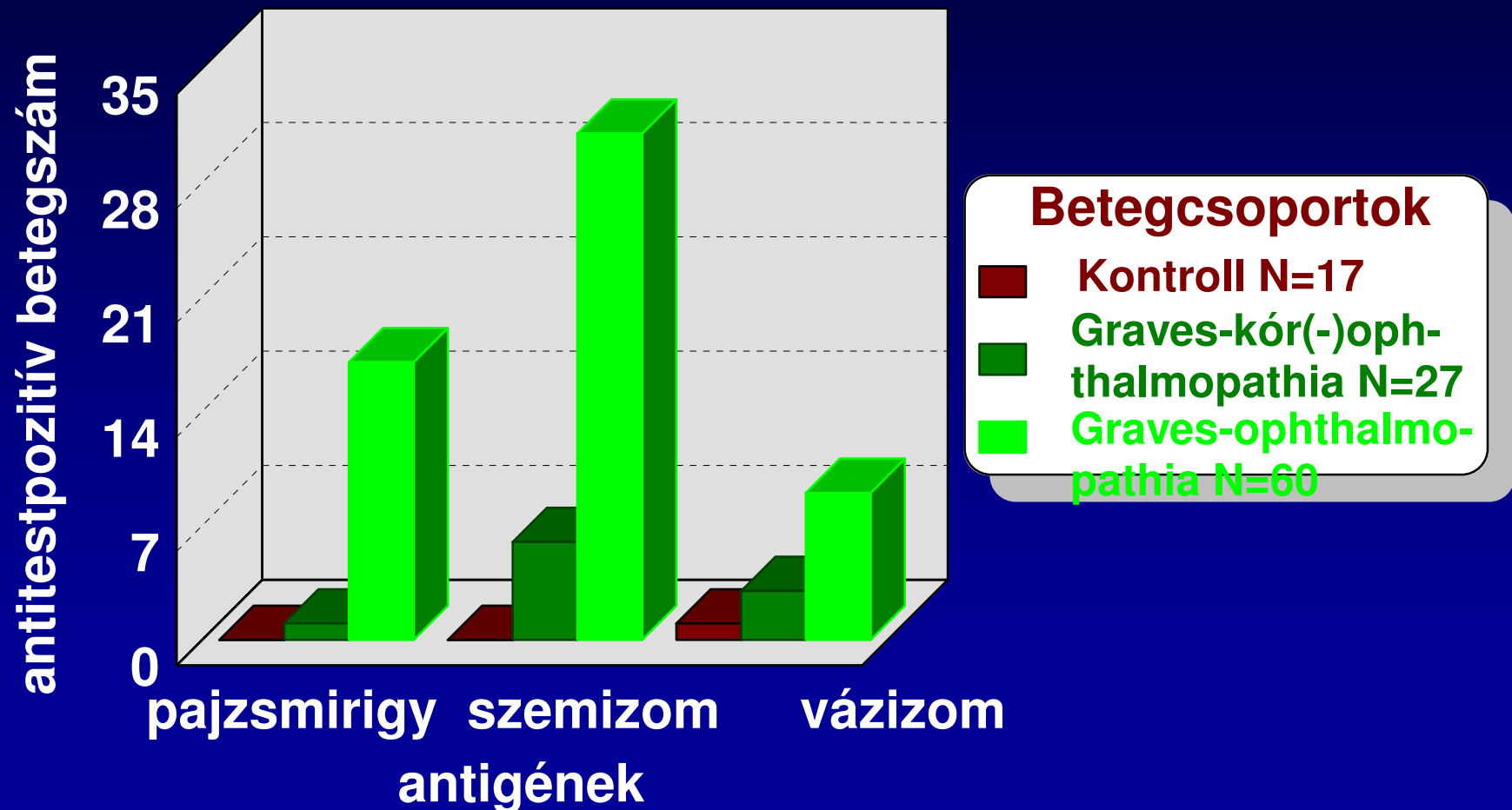


**Betegcsoportok**

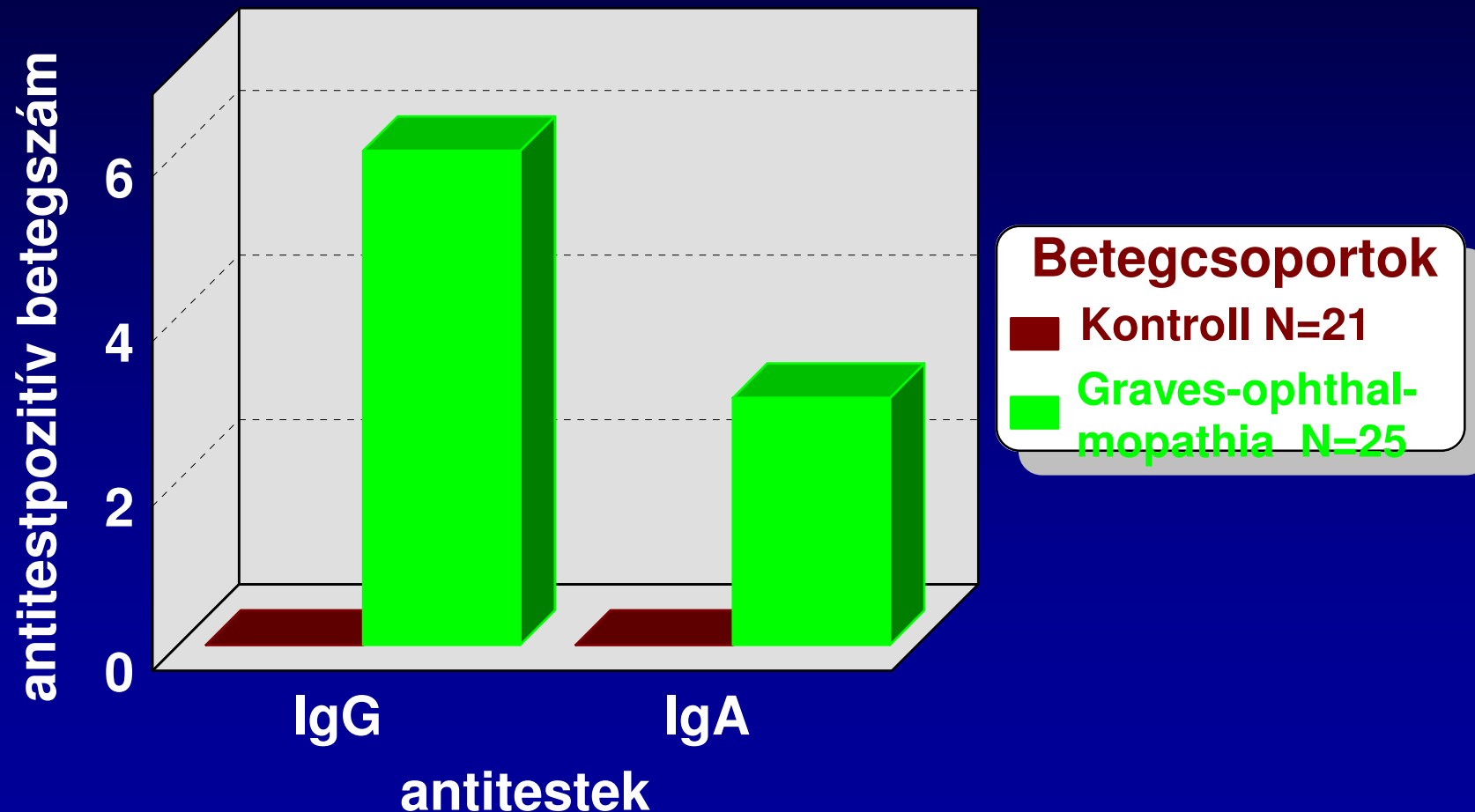
- Kontroll (IgG N=25, IgA N=17, IgM N=20)
- Graves-kór(-) ophthalmopathia N=27
- Graves-ophthalmopathia N=60



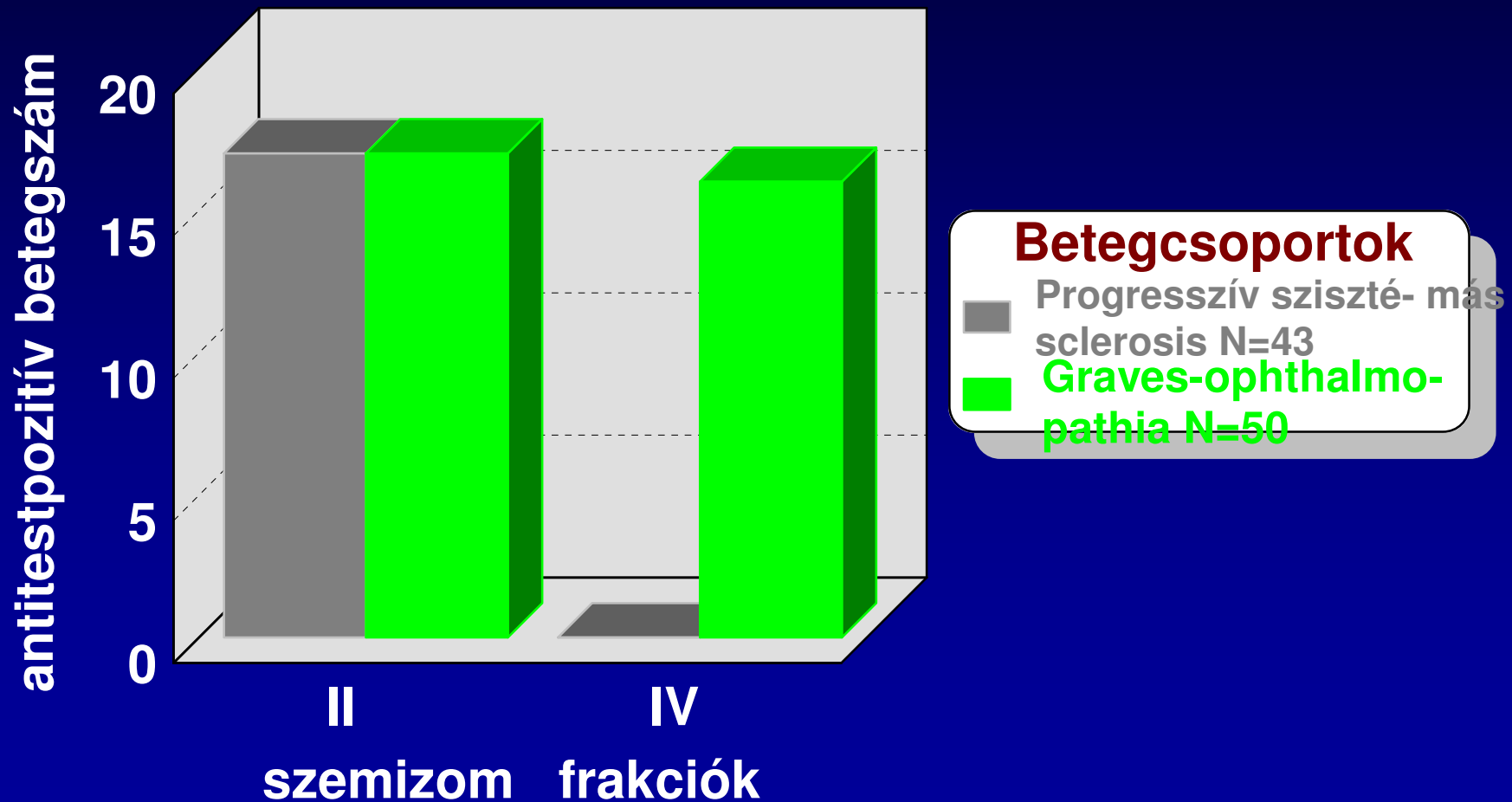
# Pajzsmirigy, szemizom és vázizom citoszol elleni IgA típusú antitestek 87 Graves-kóros betegnél



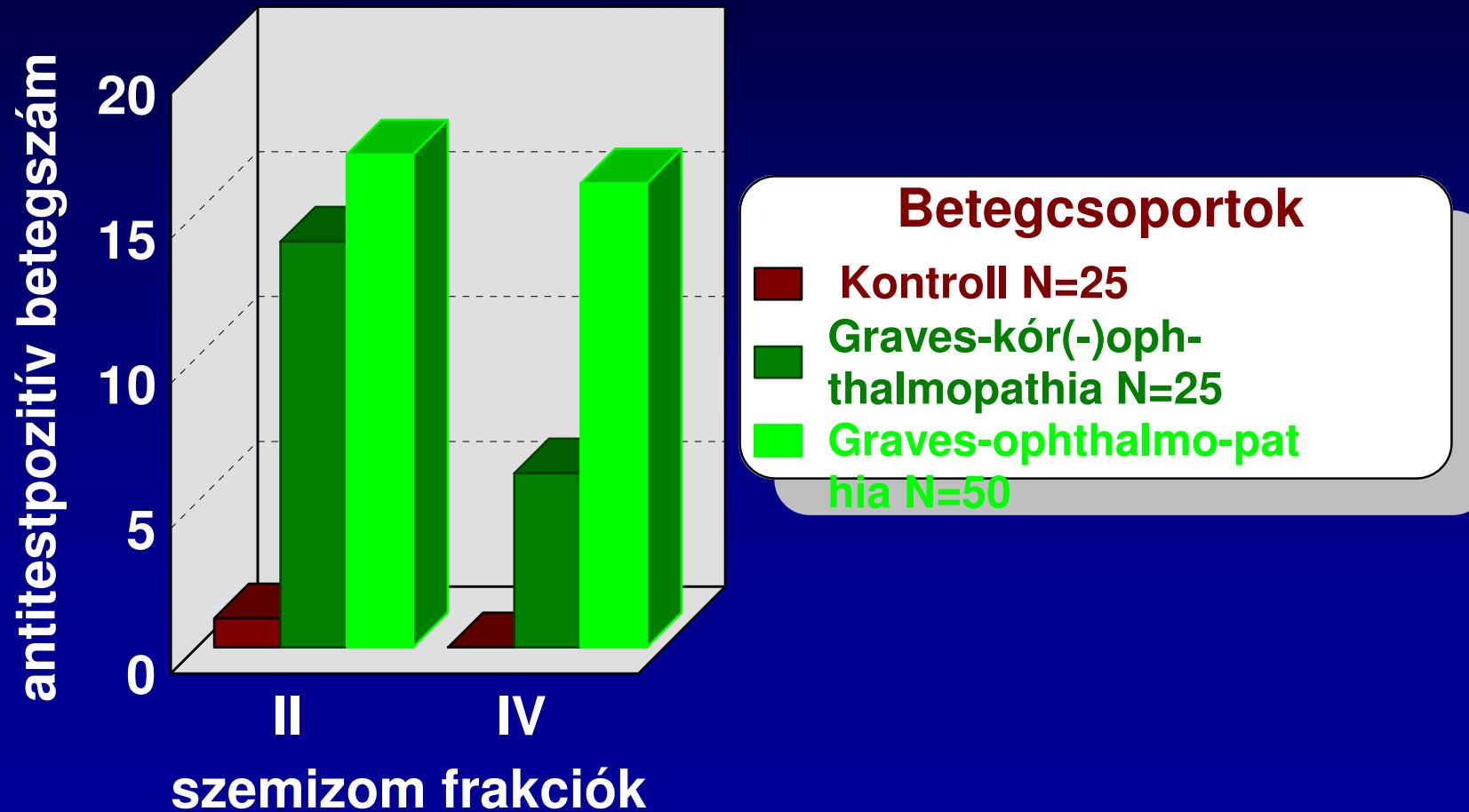
# Triton X 100-al szolubilizált szemizom citoszol elleni antitestek kimutathatósága Graves-ophthalmopathiában



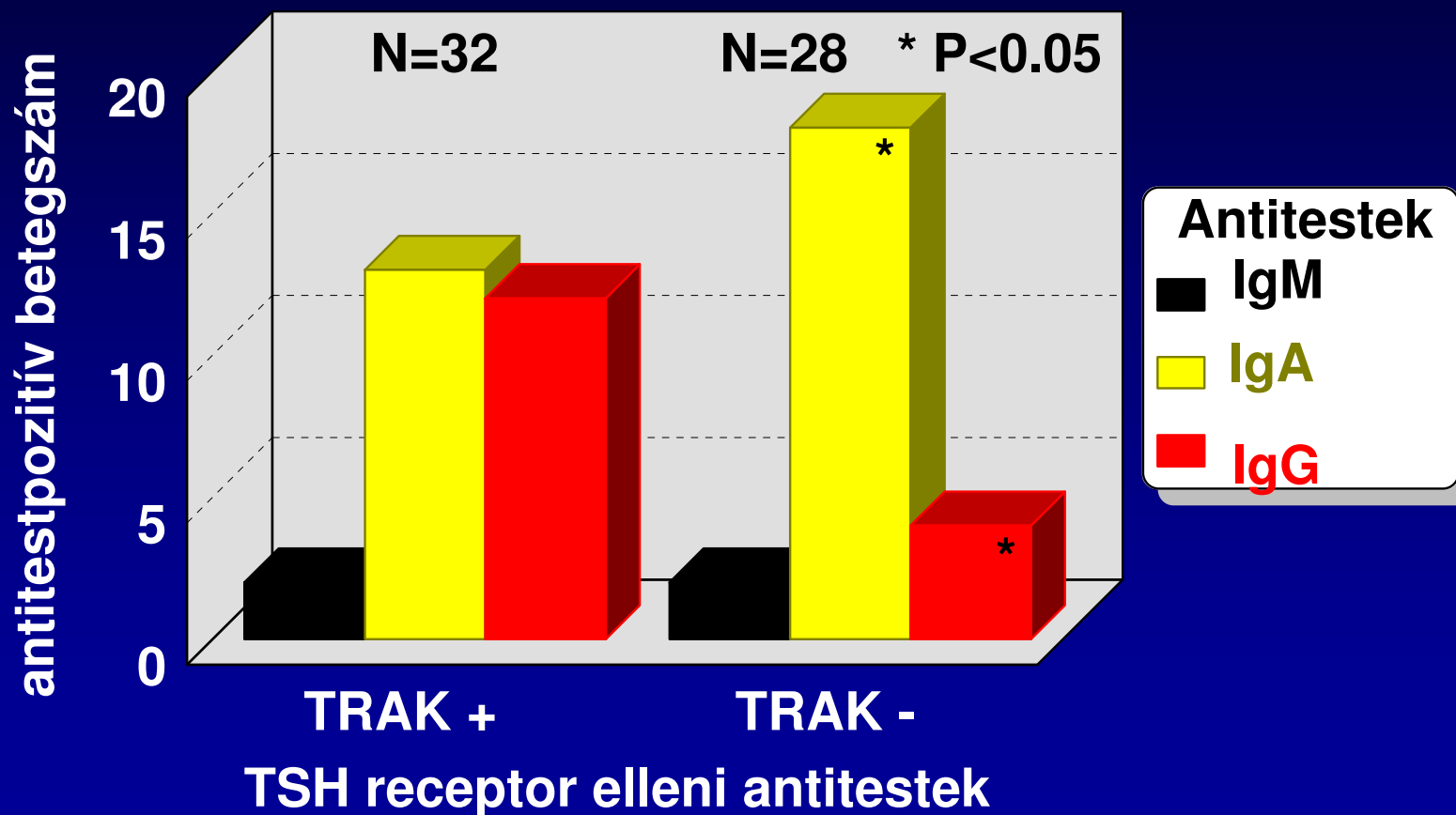
# Szemizom II és IV frakciók elleni IgG típusú autoantitestek Graves-ophthalmopathiában és progresszív szisztémás sclerosisban



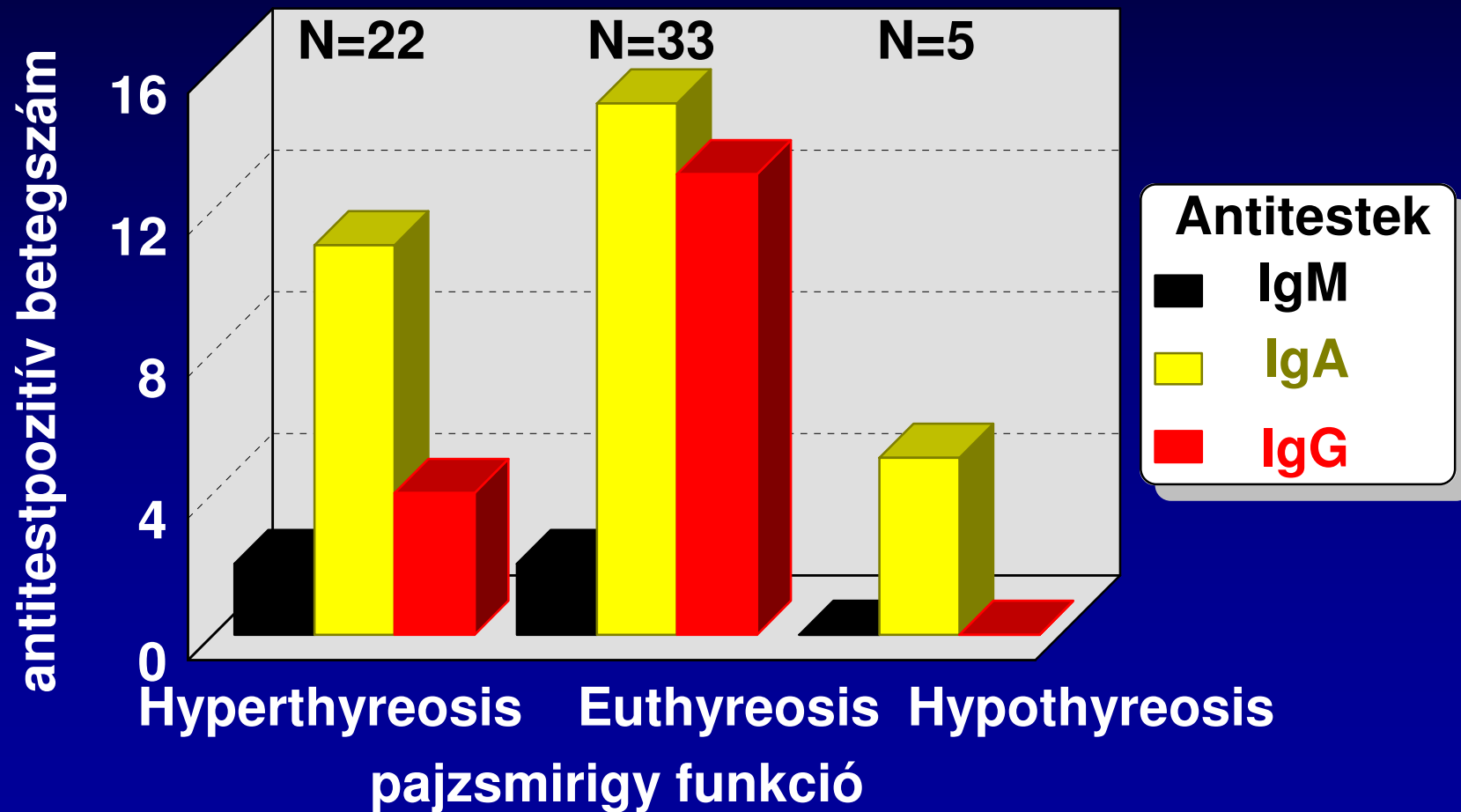
# Szemizom II és IV frakciók elleni IgG típusú autoantitestek Graves-kórban



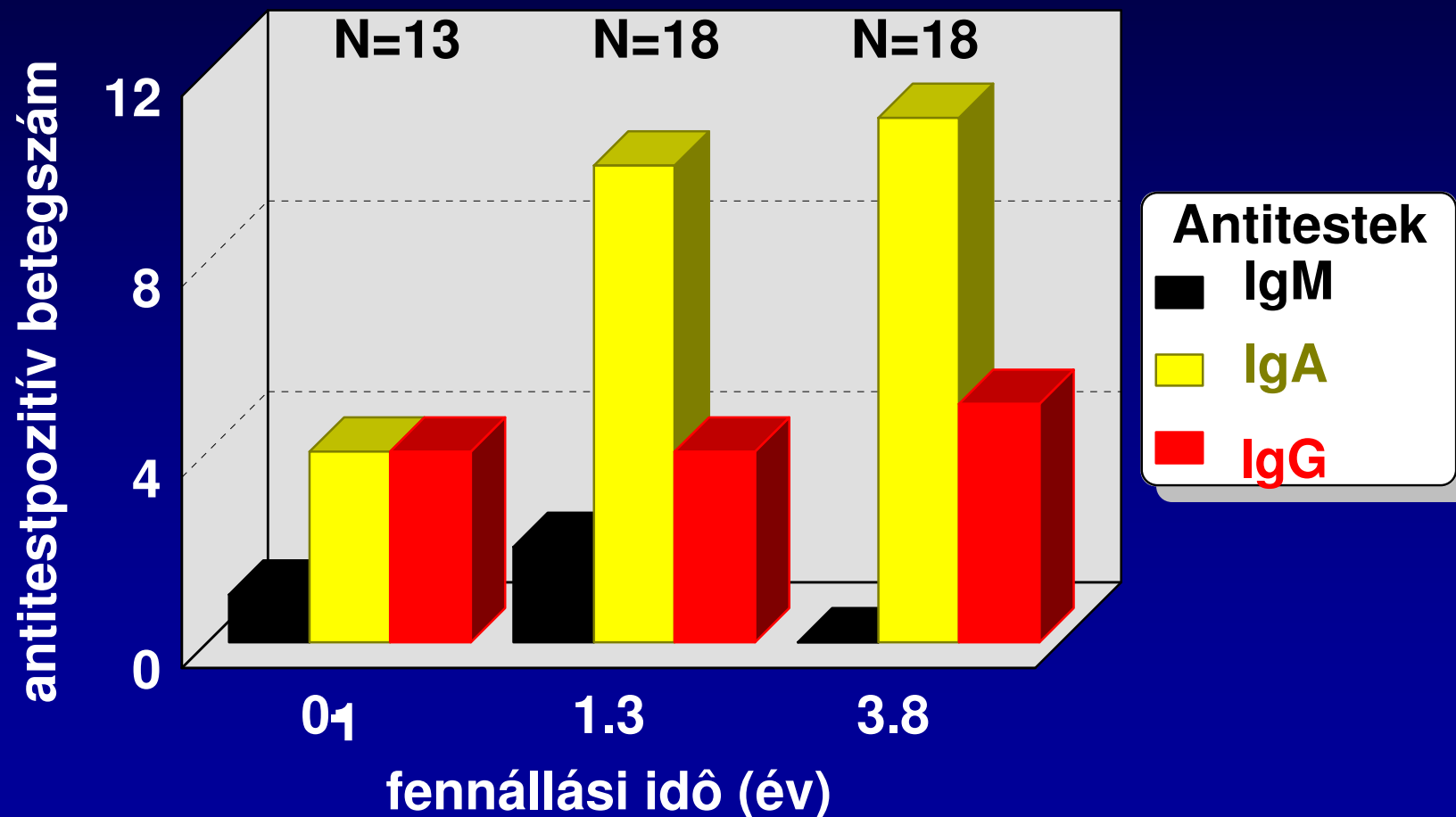
# Szemizom citoszol elleni antitestek és a TSH receptor elleni antitestek kapcsolata 60 Graves-ophthalmopathiás betegnél



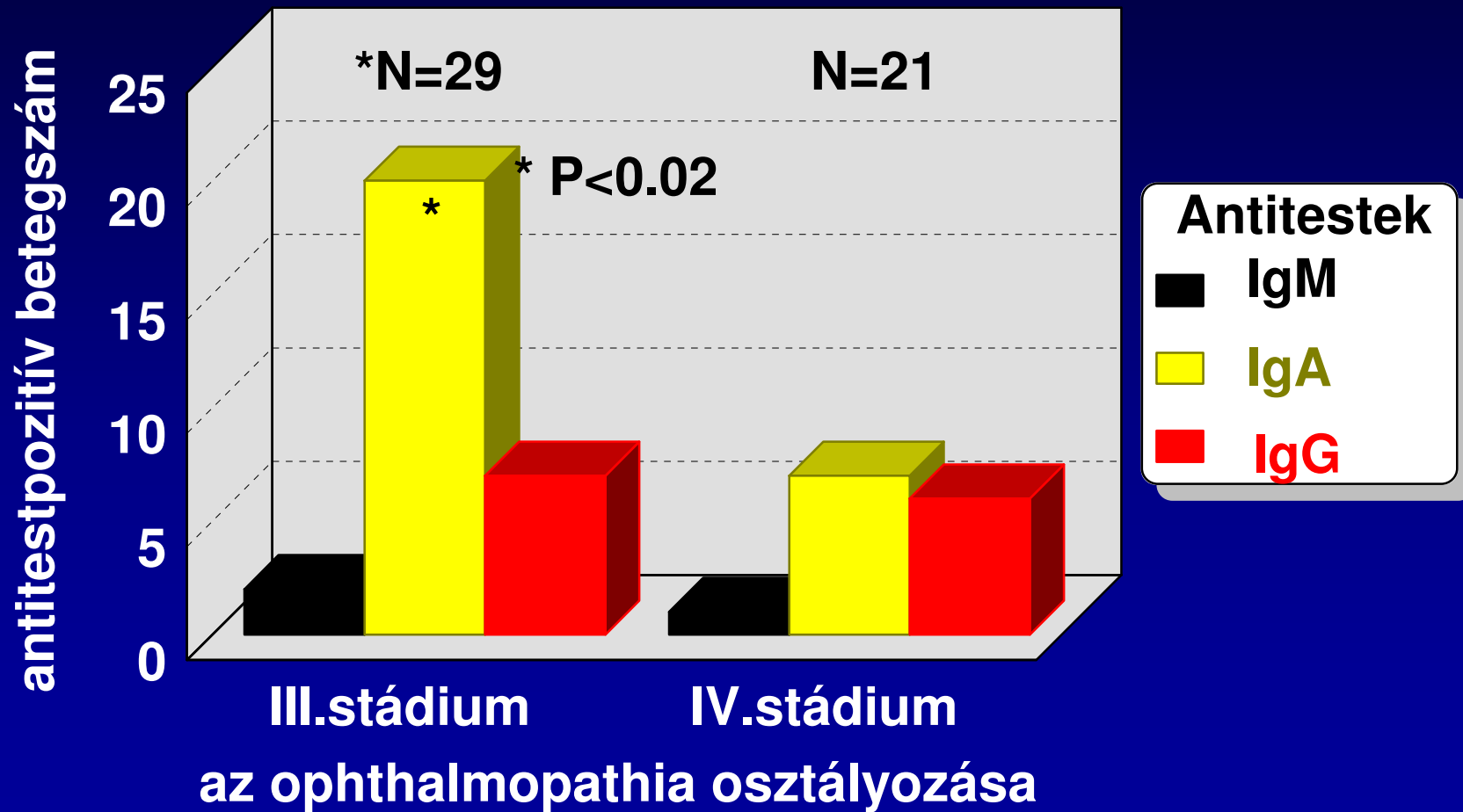
# Szemizom citoszol elleni antitestek és a pajzsmirigy funkció kapcsolata 60 Graves-ophthalmopathiás betegnél



# Szemizom citoszol elleni antitestek és az ophthalmopathia fennállási idejének kapcsolata



# A protrusio és a szemizom citoszol elleni antitestek kapcsolata a 60 Graves-ophthalmopathiás betegnél





# Új tudományos eredmények

---

- 1.** A humán szemizom elleni IgG, IgA és IgM típusú antitestek előfordulása nem specifikus a Graves-ophthalmopathiára. Kimutathatósága függ az antigén előállítási módjától és különbség észlelhető a vázizom elleni antitestekhez képest.

# Új tudományos eredmények

---

- 2.** Az IgG, IgA és IgM típusú szemizom citoszol elleni antitestek megjelenése eltérő diagnosztikai jelentőséggel bír:
- a.** IgG : a gyulladásos szemetünetekkel adott szoros összefüggést ( $P < 0.001$ ).
  - b.** IgA : kulcsszerepe lehet a Graves-kórban a pajzsmirigy betegség és az ophthalmopathia társulásában ( $P < 0.001$ , azonos molekulásúly tartományokban kb. 80, 58-55 kDa).
  - c.** IgM : előfordulása megelőzheti az ophthalmopathia megjelenését.

# Új tudományos eredmények

---

- 3.** TSH receptor struktúra mutatható ki a szemizom membrán és citoszol frakciókban ( 66 kDA-nál, a TSH receptor alfa-alegységének megfelelően  $^{125}\text{I}$ -hTSH kötődés gátlása ).

# A 87 Graves-kóros beteg esetében alkalmazott terápia

---

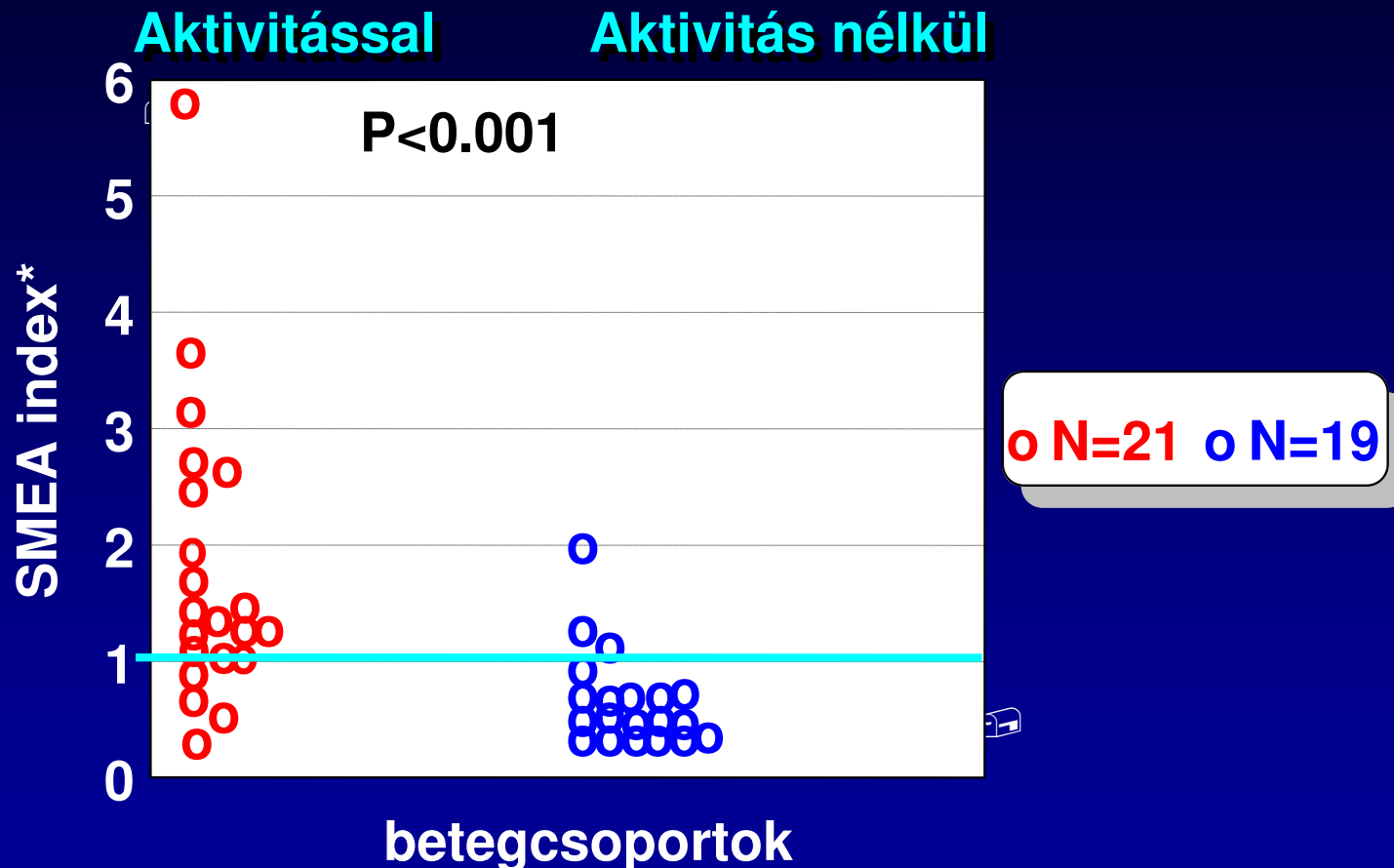
## Gyógyszeres

Methothylin	61
Corticosteroidok	59
Lithium carbonat	36
Imuran	8
Cyclosporin-A	2
Parlodel	6
Thyranon szubsztitúció	13

**Pajzsmirigy műtét** 6

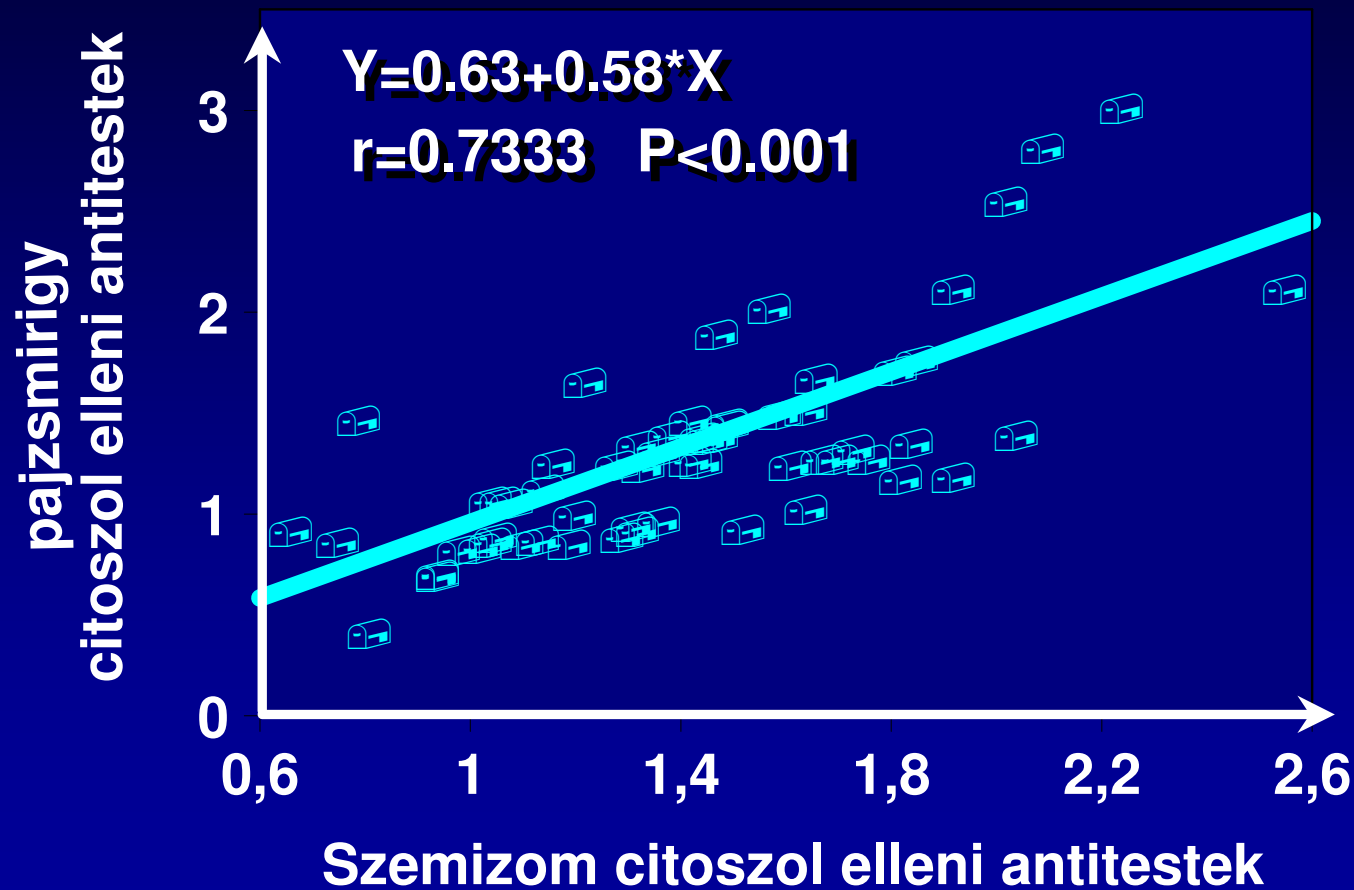
**Radiojód kezelés** 42

# Szemizom membrán ( frakció I ) elleni antitestek kimutatása 125-I-Staphylococcus Protein A módszerrel és a szemtünetek aktivitása Graves-ophthalmopathiában

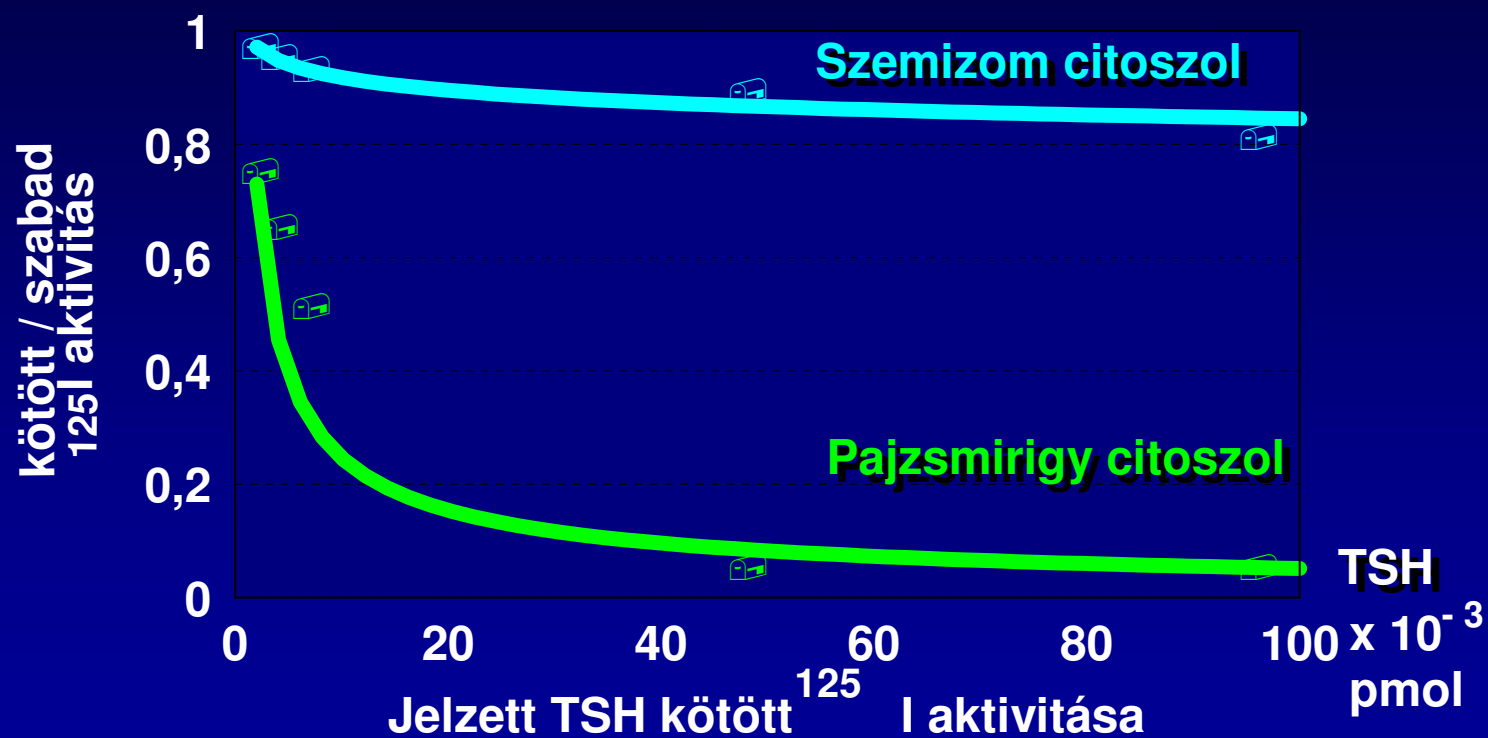


\* SMEA index:(c.p.m. beteg-vak)/(c.p.m.kontroll-vak), antitestpozitivitás,ha értéke > 1.17  
(kontroll  $\bar{x} + 2SD$ )

# Humán szemizom és pajzsmirigy citoszol elleni IgA típusú antitestek közötti korreláció a 60 Graves-ophthalmopathiás betegnél



## TSH receptor struktúra Scatchard analizise humán szemizom citoszol frakció esetében



## TSH receptor struktúra Scatchard analízis eredményei humán szemizom és pajzsmirigy citoszol frakciók esetében

---

### Humán szemizom citoszol frakció

A kötődés szenzitívitésa :  $2.717 \times 10^{-3}$  pmol TSH  
( 2.28 mIU / ml )

Affinitási konstans :  $146 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$

### Humán pajzsmirigy citoszol frakció

A kötődés szenzitívitésa :  $1.073 \times 10^{-3}$  pmol TSH  
( 0.9 mIU / ml )

Affinitási konstans :  $11 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$