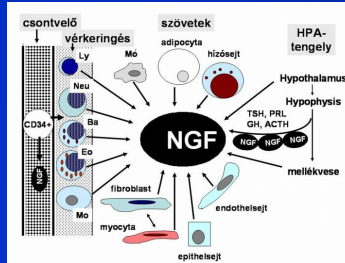


# SZIMPATIKUS IDEGRENSZER SZEREPE GRAVES-OPHTHALMOPATHIÁBAN

Dr. Molnár Ildikó, EndoMed, Immunendokrinológia és Osteoporosis Centrum, Debrecen

## A szimpatikus idegrendszer aktivitása fokozott Graves-kóiban

- Hyperthyreoid pajzsmirigybetegségben fokozott a szimpatikus idegrendszer aktivitása.
- Gyulladásos és autoimmun betegségekben felszaporodó citokinek (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6) közvetlenül stimulálják a hypothalamus-hypophysis-mellékvese (HPA) – tengelyt.
- Graves-hyperthyreosisban a fenti hatások együttesen jelentős szimpatikus idegrendszeri tüneteket okoznak (például cardiovascularis tüneteket, fokozott thromboshajlamot, szemtüneteket (Graefe, Dalrymple, Moebius, Stellweg), fogyást, pszichés tüneteket).

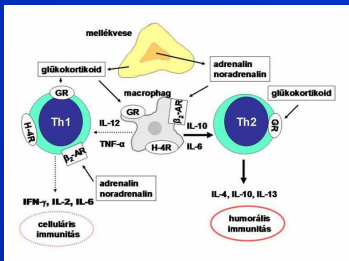


1. ábra: Nonneuronális NGF-források.

## NGF a szimpatikus idegrendszer növekedési faktora

Az idegi növekedési faktor (NGF) központi szerepet játszik a szimpatikus idegrendszer fejlődésében, az idegrostsűrűség kialakulásában, aktivitásában és a sebgyógyulásban. Az NGF szekréciónja a neuronális sejteken kívül, nem idegi eredetű sejtek is képesek (pl. csontvelő-eredetű sejtek, fibroblastok, epithelsejtek, adipocyták, endothelsejtek). Az NGF hatását magas-affinitású tirozin kináz A (TrkA) és alacsony-affinitású p75 receptorokon keresztül fejti ki. Az immunológiai és az endokrin folyamatokban igen fontos az NGF-nek a sejtek túlélésére és/vagy apoptózisra gyakorolt hatása. Az NGF, hasonlóan a G-protein receptorokhoz, a aTrkA receptoron keresztül sejthypertrophiához, szervműködési zavarokhoz vezethet.

## Szimpatikus idegrendszer immunválaszt moduláló szerepe

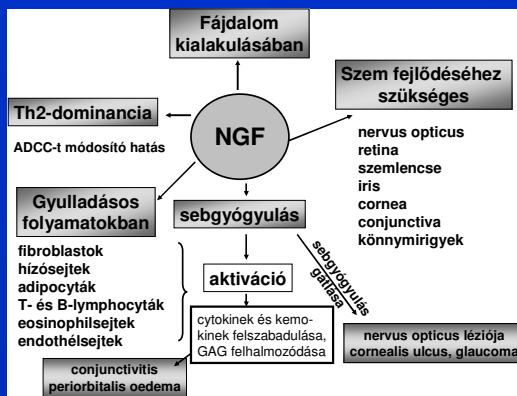


3. ábra: Szimpatiko-adrenális túlsúly a humorális immunitás irányába tolja az immunválaszt.

## NGF és a szem kapcsolata

A szemek igen gazdag szimpatikus idegrost beidegzéssel rendelkeznek. Az NGF lokális mennyisége befolyásolja a szemek fejlődését, a látás és a látóidegek épségét. Az NGF felszabadulását gátló folyamatok a szemben glaucomát, cornea fekélyt, a retina és a nervus opticus károsodását okozhatják. Mind a két, TrkA és p75<sup>NTR</sup> receptorok jelentős számban fordulnak elő az orbitális szövetekben. Az NGF szinergista módon erősíti az IGF-1-nek a harántcsikolt izomzatra kifejtett hypertrophizáló hatását.

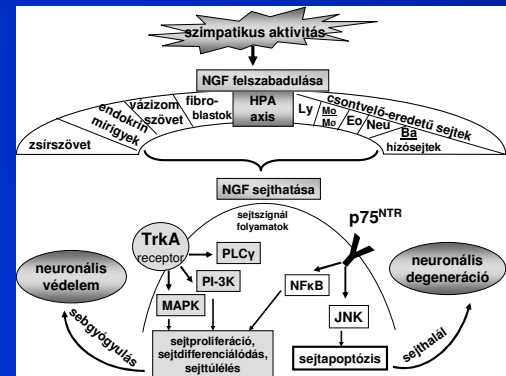
## NGF szemhatásai



7. ábra: Az NGF nélkülözhetetlen a szem fejlődésében, gyulladásos folyamataiban és a sebgyógyulásában.

## NGF források és sejthatások

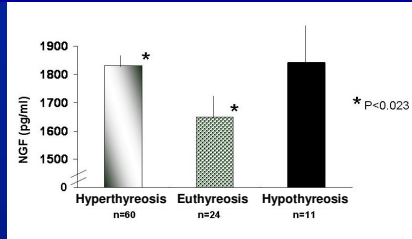
Molnár I. Nervous, immune, endocrine regulatory systems and diseases associated with nerve growth factor co-secretion. Nova Science Publishers, New York, 2010 (ISBN 978-1-60876-780-9).



2. ábra: NGF szekréciónja képes sejtek és az NGF sejtszignáljelműségeit.

## NGF szérumszintek Graves-kóiban

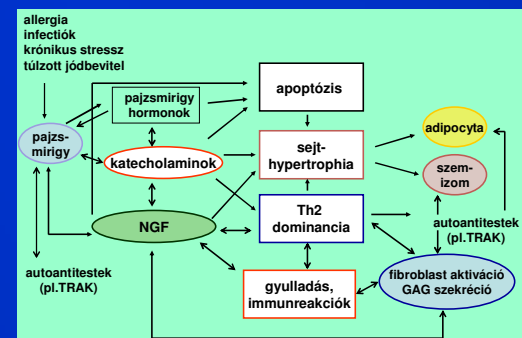
Molnár I, Bokk Á 2006 Decreased nerve growth factor levels in hyperthyroid Graves' ophthalmopathy highlighting the role of neuroprotective factor in autoimmune thyroid diseases. Cytokine 35:109-114.



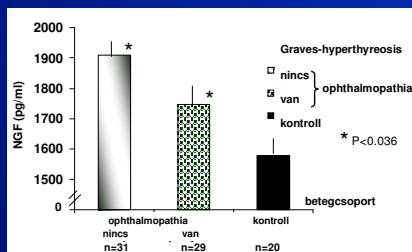
4. ábra: NGF-szintek és a pajzsmirigyfunkció közötti kapcsolat Graves-kóiban.

## NGF szerepe a Graves-ophthalmopathia kialakulásában

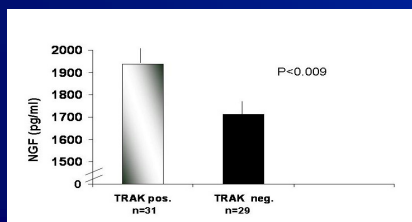
Molnár I 2008 Nerve growth factor mediated effects in the development of orbitopathy associated with Graves' disease. In: Nerve growth factor: New Research, Ed. Guy K. MacIntyre, Nova Science Publishers, New York, p 359-375.



8. ábra: Graves-ophthalmopathia kialakulásának sémája. Komplex gyulladásos, hormonális és szimpatiko-adrenális hatások eredménye a Th1-lymphocyták fokozott apoptózisa, az adipocyták és a szemizom hypertrophiája, a Th2-dominancia és a fibroblastok aktivációja, GAG szekréciónja.



5. ábra: A szérumszintek jelentősen alacsonyabbak hyperthyreoid Graves-kóiban az ophthalmopathiás betegeknél.



6. ábra: Az NGF-szintek emelkedése összefügg a TSH receptor elleni antitestszintekkel Graves-kóiban.

Az NGF target-sejt eredetű faktorként, önállóan képes aktiválni a T- és B-lymphocytákat, valamint a hízősejtek degranulációját kiváltani, illetve prosztaglandin származékok és önmaga képződését fokozni. Ez a magyarázata annak, hogy az NGF módosíthatja az immunválaszt és az orbita antigének-prezentációját. NGF szerepét más autoimmunbetegségekben, pl. SLE, PSS és Sjögren-szindróma is kimutatták. A szimpatikus idegrendszernek, illetve az NGF-hatásának tulajdonítható változások Graves-ophthalmopathiában az alábbiak:

1. Th2-dominancia,
2. ADCC immunválasz előtérbe kerülése,
3. Th1-lymphocyták fokozott érzékenysége az apoptózisra,
4. Fokozott eosinophil, hízősejt, fibroblast és adipocytá aktiváció tünetei,
5. Sejthypertrophia kiváltása.

Összegezve megállapítható, hogy a szimpatikus idegrendszer az orbita szövetekben sajátos módon hozzájárul a gyulladás és az immunfolyamatok kialakulásához. A hyperthyreosis és a pajzsmirigy autoimmunitás együttes fennállása jelentős szimpatiko-adrenális aktivitással jár Graves-kóiban, ugyanakkor a csontvelő szövet üreg okozta térfogatkorlátozás miatt a megnövekedett szöveti nyomás rontja a keringést, ami lokálisan NGF hiányt eredményezhet. Az NGF csökkenése a neuroprotektív károsodásával hozzájárulhat a szöveti regeneráció károsodásához, és a szemtünetek kialakulásához Graves-ophthalmopathiában.

A rhNGF kezeléssel kapott eredmények új terápiás utat jelenthetnek Graves-ophthalmopathiában is. Sikeresen alkalmazták már sclerodermás ulcerációkban, és szemészeti betegségekben (glaucoma, cornealis fekély, retinopathiák kezelésében).