Mit tudtunk meg eddig?

AZ OBSTRUKTÍV BETEG KISLÉGÚTI SEJTTÉRKÉPE

Dr. Rónai Zoltán
MyClinic Magánklinika, Pécs

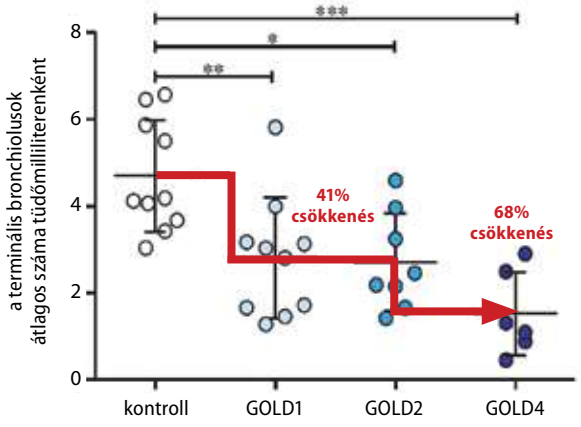
Ez a referátum *Monica Kraft* Single cell atlas of the small airways in the obstructed patient: What have we learned so far? című előadása alapján készült, ami 2025. május 19-én hangzott el San Franciscóban, az American Thoracic Society 2025. évi kongresszusán[1].

Mindenki számára jól ismert adat, hogy 2030-ra a COPD a harmadik vezető halálok lesz világszerte, jelenleg több mint 380 millió embert érint, és az exacerbációk adják a betegség társadalmi költségeinek több mint egyharmadát[2].

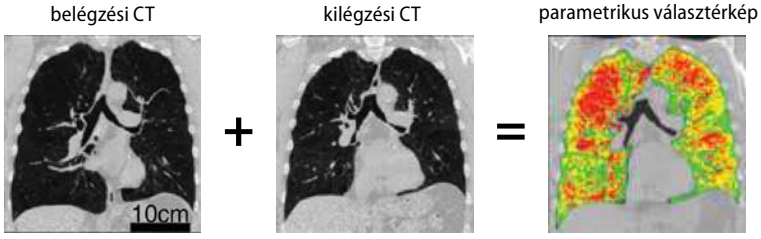
HOGYAN VIZSGÁLHATÓ A TÜDŐKÁROSODÁS?

A kórkép lefolyását a mindennapi rutinban a klinikai jellemzők rögzítésével és spirometriával követjük. Ezek nem feltétlenül adnak kellő betekintést a tüdőbe ahhoz, hogy valóban megértsük a patofiziológiai változásokat. A másik lehetőség az, amikor nagy felbontású CT-vel próbáljuk megjeleníteni a tüdőt, de akkor is csak körülbelül 500 mikronig jutunk el. Tudjuk, hogy a két milliméternél kisebb átmérőjű légutakban, a kislégutakban megy végbe a legtöbb fontos esemény. A CT-felvételek egyre jobb felbontásúak, egyre kisebb és kisebb légutak tehetők láthatóvá egészen a terminális bronchiolusokig, de a legkisebb légutakat nem igazán tudjuk vizsgálni[3]. A felbontás problémakörét az ultrafelbontású mikro-CT hidalja át, amit Vancouverben a University of British Columbia munkatársai fejlesztettek ki[4,5]. Fagyasztott vagy formalinban fixált tüdőmintákból CT-vel képi metszeteket készítettek, és ezzel az eljárással a tüdőben sokkal több részletet tudtak vizsgálni[6]. A metodika még nem áll készen a klinikai bevezetésre, de várhatóan hamarosan oda is eljut.

Az egyik aggodalomra okot adó dolog az, hogy amikor a COPD diagnózisát kimondják, akkor már jelentős a tüdőkárosodás, és a terminális bronchiolusok jelentős része eltűnt. Valójában már enyhe COPD esetén is a kislégutak 41%-át elvesztette a beteg, súlyos COPD esetén pedig 68%-át vagy többet (1. ábra). Fontos hangsúlyozni, hogy mindez megelőzi az emfizémás szövetvesztést.



1. ábra: A terminális bronchiolusok számának változása enyhe, közepes és súlyos COPD esetén (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001) (*Koo és mtsai.* nyomán)[7]



2. ábra: Parametrikus választérképezést végeztek *in vivo* mellkasi CT vizsgálatok során, és a tüdő minden egyes térfogategységét a következő csoportok egyikébe sorolták: normál állapotú (zöld), funkcionális kislégúti betegséget mutató (sárga) és emfizémás (piros) (*Vasilescu és mtsai.* nyomán)[8]

PARAMETRIKUS VÁLASZTÉRKÉPEZÉS

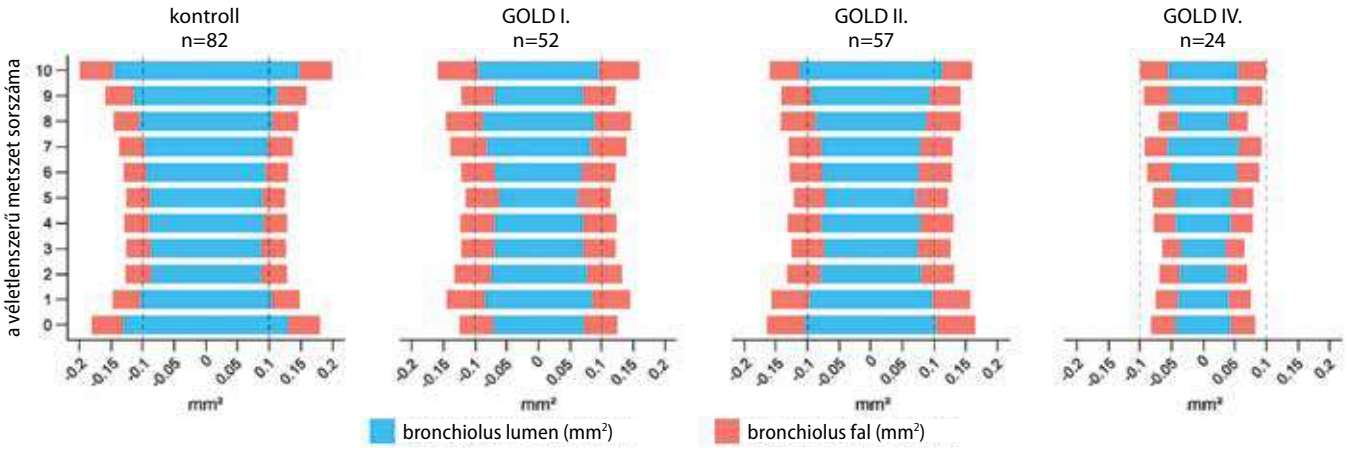
A kanadai munkacsoport, *Monica Kraft* laborja és *Fernando Martinez* munkacsoportja által végzett eljárás az ún. parametrikus választérképezés[8]. Ez egy olyan képalkotó technika, amelynek során párosított belégzési és kilégzési CT-képeket használnak színkódolt térképek létrehozására, különbséget téve a normál tüdő, a funkcionális kislégúti betegség (légcsapda) és az emfizéma között. Láthatóvá teszi a különböző elváltozások kiterjedését és elhelyezkedését, és segíti a betegség progressziójának nyomon követését (2. ábra). Amikor egy jól kontrollált állapotú tüdőt hasonlítottak össze az enyhe COPD-s tüdővel, akkor azt látták, hogy a normál szövetek aránya csökkent, a kislégúti betegség százalékos aránya pedig jelentősen megnőtt már akkor is, amikor még nem alakult ki emfizéma.

HOGYAN VESZÍTI EL A BETEG A KISLÉGUTAKAT?

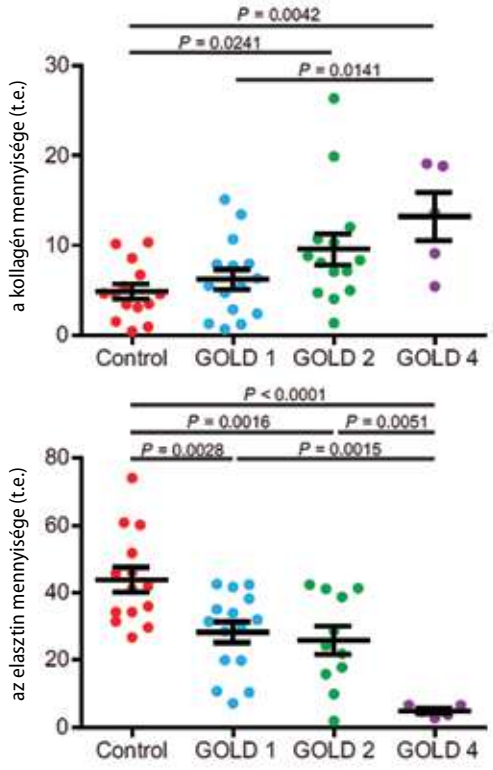
Vasilescu munkacsoportja ahelyett, hogy egy követéses vizsgálat során sorozatosan mintákat vett volna, inkább egy keresztmetszeti vizsgálatot végzett három COPD-s betegcsoportban 10-10 fővel, valamint egy nem, életkor, magasság és dohányzási előzmények alapján illesztett kontrollcsoportban. A vizsgálat mindegyik résztvevőjénél valamilyen tüdőműtét történt különböző okokból, általában perifériás daganatok miatt, tüdőáttétek nélkül. Az így nyert tüdőmintákból megfelelő előkészítést követően véletlenszerűen nyolc metszetet készítettek, amelyeken mikro-CT vizsgálat, tömegspektrum-analízis és omics-elemzés történt. Ezzel az eljárással rekonstruálni tudták a tüdőt, és össze tudták hasonlítani az állapotát a kontrollcsoport és a COPD különböző súlyossági fokú csoportjai között számos változó (a légutak hossza, átmérője, falvastagsága, elágazódásai, alveoláris kapcsolatai) alapján.

Különösen érdekes a lumen és a légúti falvastagság változása az egészséges kontrolltól az enyhe COPD-n át a súlyos COPD-ig (3. ábra)[9]. Ahogy a súlyosabb stádiumok felé haladunk, a falvastagság nem igazán változik, de a lumen egyre kisebb lesz. Tehát nem a megvastagodott fal okozza a problémát az arányokban, hanem abszolút értelemben is csökken a légutak lumene, valószínűleg az alveoláris kapcsolódások elvesztése és a légutak összeesése miatt.

A betegség progressziója során a terminális bronchiolusok alveoláris kapcsolódásai csökkennek, ami a sugárirányú trakció, a húzóerő elvesztéséhez vezet. Ennek oka az elasztin mennyiségének a csökkenése. Ahogy csökken



3. ábra: A terminális bronchiolusok lumene (kék) és falvastagsága (piros) a kontrollcsoportban, valamint a GOLD I., GOLD II. és GOLD IV. stádiumokban (*Booth és mtsai.* nyomán)[9]



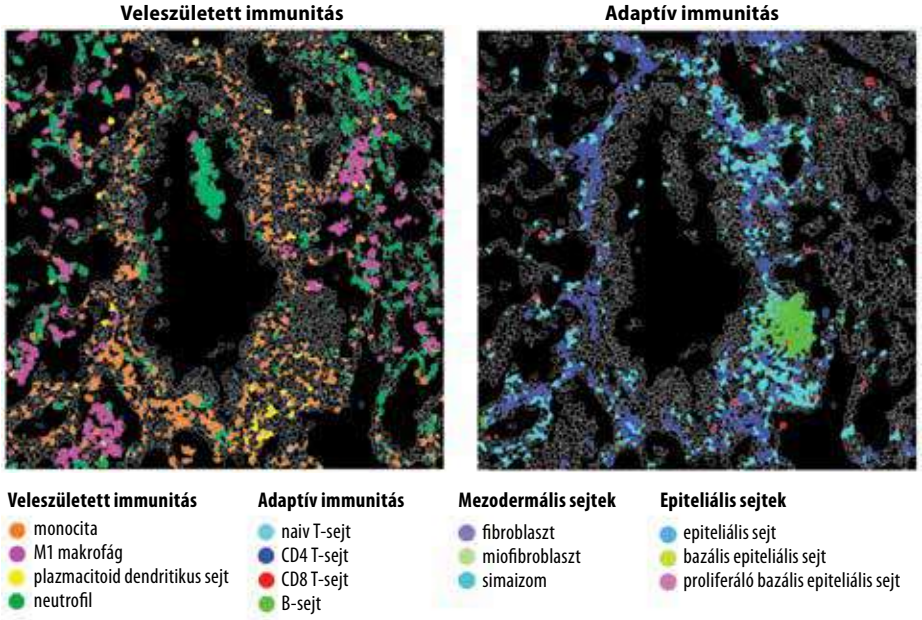
4. ábra: A fibrilláris kollagén és az elasztin mennyiségének változása a terminális bronchiolusok alveoláris kapcsolódási pontjain a GOLD stádiumok szerint (t.e.: tetszőleges egység; arbitrary unit) (*Booth és mtsai.* nyomán)[9]

az elasztin mennyisége, úgy válik egyre súlyosabbá a COPD (4. ábra, alsó grafikon), és ezzel párhuzamosan nő a kollagén mennyisége (4. ábra, felső grafikon).

MILYEN SEJTEK VANNAK A TERMINÁLIS BRONCHIOLUSOKBAN?

Miután mikro-CT-vel megismerték a patológia strukturális részleteit, a terminális bronchiolusok sejtenkénti összetételének feltérképezése következett, aminek során a szerkezetet alkotó sejtek és az immunsejtek összesen 35 markerét vizsgálták. A sejteket különböző színekkel jelölve a klaszteranalízist követően nagyon tarka képet kaptak (5. ábra).

Érdekes látni a veleszületett és az adaptív immunitás sejtjeinek a kombinációját. Eddig is tudtunk róluk, de most már nagyon pontosan azonosíthatók az egyes sejttípusok a különböző súlyossági stádiumokban. A veleszületett immunitás sejtjeihez soroljuk az ábrán sötétzöld színnel jelzett neutrofil sejteket és a rózsaszínnel jelzett proinflammatorikus (M1) makrofágokat, amiknek fontos szerepük lesz, az 5. ábra jobb oldalán pedig az adaptív immunitás sejtjei láthatók. Ahogy haladunk át a súlyossági tartományokon és a kontrollcsoporttól megérkezünk a GOLD I. csoportig, egyre nagyobb számban jelennek meg a proinflammatorikus makrofágok. Aztán amikor a GOLD II. csoporthoz érünk, akkor már többet láthatunk a sötétzölddel jelölt neutrofilekből. A GOLD IV. csoportban pedig már nagyon sok alveoláris letapadás van, és sokkal kevesebb a sejtes elem.



5. ábra: Egy GOLD II. stádiumú COPD-s beteg terminális bronchiolusának sejtjei (*Booth és mtsai.* nyomán)[9]

1. táblázat: A terminális bronchiolusban található sejtek számának változásai a COPD különböző stádiumaiban (*Booth és mtsai.* nyomán)[9]

	COPD súlyossági stádium		
Sejttípus	**GOLD I.**	**GOLD II.**	**GOLD IV.**
bazális proliferáló hámsejtek	nő	nő	nincs adat
mukoid hámsejtek	nincs adat	nő	nincs adat
fibroblasztok	nincs adat	nő	nincs adat
miofibroblasztok	nincs adat	nincs adat	csökken
endothelsejtek	nem változik	nem változik	nem változik
simaizomsejtek	nem változik	nem változik	nem változik
naiv T-sejtek	nő	nő	nem változik
CD4 T-sejtek	nő	nő	nem változik
B-sejtek	nő	nő	nem változik
CD8 T-sejtek	nő	nő	nő
természetes ölősejtek	nincs adat	nő	nincs adat
monociták	nő	nő	nem változik
neutrofil sejtek	nő	nő	nem változik
plazmacitoid dendritikus sejtek	nő	nő	nő

Egyértelmű, hogy az immunválasz már nagyon korán kialakul. Különösen a neutrofilek és az M1 makrofágok együttes jelenléte figyelemre méltó a terminális bronchiolusokban az alveoláris tapadási pontok elvesztésekor. Ez a két sejt különösen fontos ebben a folyamatban. Mindent összevetve feltételezhető, hogy a dohányzással összefüggő COPD-ben egy olyan anyag rakódik le a légutakban, ami gyulladásos választ vált ki, és ez a neutrofilek és az M1 makrofágok felszaporodásával jár. Emellett az adaptív immunválasz is aktiválódik, végül mindez az alveoláris tapadási pontok elvesztéséhez vezet.

A SEJTTÉRKÉP SÚLYOSSÁG SZERINTI VÁLTOZÁSAI

A kontrollcsoportba sorolt korábban dohányzók, valamint GOLD I., GOLD II. és GOLD IV. stádiumú COPD-s betegek terminális bronchiolusait hagyományos hematoxilin-eozin festéssel és immunhisztokémiai eljárásokkal vizsgálták. Azonosították az egyes sejttípusokat, majd bemutatták a veleszületett és az adaptív immunsejtek, valamint az összes további sejttípus lokalizációját ugyanazon a terminális bronchioluson belül különböző súlyossági stádiumok esetén (1. táblázat)[9].

Az epiteliális és a stromális sejtek mennyiségi elemzésével kimutatták, hogy a terminális bronchiolusokban a kontrollcsoporthoz képest a GOLD I. és II. stádiumokban megnőtt a bazális proliferáló hámsejtek száma, a GOLD II. stádiumban pedig a mukoid hámsejtek és a fibroblasztok száma is. A GOLD IV. stádiumban viszont csökkent a miofibroblasztok száma a terminális bronchiolusokban. Az endothelsejtek és a simaizomsejtek száma nem változott az egyes súlyossági stádiumok között. Az adaptív immunsejtek közül a naiv T-sejtek, a CD4 T-sejtek és a B-sejtek száma megnőtt a GOLD I. és GOLD II. stádiumban a kontrollcsoporthoz képest, de nem emelkedett a GOLD IV. stádiumban. A CD8 T-sejtek száma megnőtt a betegség súlyosságának minden stádiumában. A veleszületett immunsejtek esetében a természetes ölősejtek számának növekedését figyelték meg GOLD II. stádiumban. A monociták és a neutrofil sejtek száma megnőtt a GOLD I. és GOLD II. stádiumban a kontrollcsoporthoz képest, de nem emelkedett a GOLD IV. stádiumban. A plazmacitoid dendritikus sejtek száma a betegség minden súlyossági stádiumában megnőtt a a terminális bronchiolusokban. ■

IRODALOM

1. Kraft M. Single cell atlas of the small airways in the obstructed patient: What have we learned so far. ATS 2025, San Francisco, 2025. május 19.

2. https://www.proofcentre.ca/quick-facts-about-copd/

3. Weibel ER. Morphometry of the human lung: the state of the art after two decades. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1979; 15(5): 999-1013.

4. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278: 1355-1360.

5. Hogg JC, McDonough JE, Suzuki M. Small airway obstruction in COPD: new insights based on micro-CT imaging and MRI imaging. *Chest* 2013; 143(5): 1436-1443.

6. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 1567-75.

7. Koo HK, Vasilescu DM, Booth S, et al. Small airways disease in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Lancet Respir Med* 2018; 6(8): 591-602.

8. Vasilescu DM, Martinez FJ, Marchetti N, et al. Noninvasive imaging biomarker identifies small airway damage in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(5): 575-581.

9. Booth S, Hsieh A, Mostaco-Guidolin L, et al. Single-cell atlas of small airway disease in chronic obstructive pulmonary disease: A cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208(4): 472-486.