

1. AZ IMMUNOLÓGIAI MŰKÖDÉS SAJÁTOSSÁGAI, IMMUNOLÓGIAI ALAPFOGALMAK

Írta: Falus András

Az immunválasz fiziológiai működése során képes a szervezetben található „saját” és „nem saját” molekulák megkülönböztetésére, eltűrésére, illetve eltávolítására, továbbá annak a szinte „kognitív értékelésére”, hogy mi a hasznos, illetve káros (veszélyes) a szervezet számára. Ez az immunválasz biológiai lényege és egyben ez a funkció a komplex élettani szabályozás alapvető részét képezi. Az immunválasz tanulmányozásának klinikai megközelítése a csökkent vagy túlságosan nagy mértékben működő immunrendszert vizsgálja, illetve az immunválasz modulációját tanulmányozza. Laboratóriumi megközelítésben az immunválasz megismerése metodikai lehetőségeket tár fel.

Az immunológia fő kérdései arra irányulnak, hogy az immunrendszer mit ismer fel, milyen antigénfelismerési mechanizmusokat és molekulákat használ ehhez és hogyan valósul meg a folyamatok szabályozása.

Az immunválasz során és révén a szervezet paraziták ellen hadakozik. Tág értelemben a paraziták exogén (fertőző mikrobák) és endogén (malignus sejtek) forrásból erednek. A sikeres immunválasz élettani feladata az exogén és endogén paraziták eliminálása anélkül, hogy a szervezetben jelentős egyensúlyeltolódás jöjjön létre.

Az immunválasz fajlagos (antigénspecifikus) és nem fajlagos (nem antigénspecifikus) elemekből áll. A fajlagos immunválasz az egyed életé során szerzett, míg a nem fajlagos immunitás örökölt sajátosságokat foglal magába. Az immunválasz jelentősen eltér, ha az immunrendszer első alkalommal (primer válasz) vagy másodszor (harmadszor stb.) (másodlagos válasz) találkozik az antigénnel.

A felismerő, központi és végrehajtó szakaszokból álló immunválasz, érzékeny, memóriával rendelkezik és a szelekció elvén működik. Az immunválaszt nagyfokú diverzitás és önszabályozás jellemzi.

Korunk meghatározó tudományos tendenciája a systems biology (a rendszerszemléletű biológia), és ennek megalapozója, a genomika térnyerése. Ez a mindennapokban a genetikai adatbázisok, a nagy áteresztőképességű genomikai/proteomikai technológiák elterjedését és a bioinformatika-számítástechnika közvetlen hasznosítását jelenti. Az immungenomika, a genomléptékű immunológia, mint új tudomány (első világkongresszusát 2004-ben Budapesten rendeztük!), nagyon gyorsan vált a korszerű immunológiai gondolkodás kiemelkedő részévé. Az immunválasz kombinatórikus elemei különlegesen termékeny lehetőséget biztosítanak a bioinformatikának, az immunenomika hatalmas lehetőségeket nyújt például a vakcinatervezés *in silico* (számítástechnikával hatékonyabbá tett) megoldásai irányában.

Az első immunenomikai nemzetközi konferenciát ugyancsak Magyarországon szerveztük (www.bci2006.org). Az immunológia napjainktól szervesen ötvöződik a genomika és az informatika világával.

1.1. Az immungenom és jellegzetességei, az immungenomika

A rendszerszemléletű biológia (*systems biology*) genomika/posztgenomika korszakában, élve a ma már egyre jobban adódó technológiai, informatikai fejlődéssel nem egyes géneket, hanem gén- és géntermékhálózatokat, -mintázatokat érdemes vizsgálni. Nem véletlen, hogy az elterjedt modellként vizsgált, autoimmunitásra fokozottan hajlamos egerekben vagy transzgenikus állatokban az ún. *trait* analízis, a funkció (vagy a kóros funkció) kapcsolt gének hálózatára utal, mint például az inzulinhiányos cukorbetegség, rheumatoid arthritis, systemás lupus erythematosus, pajzsmirigy-betegségekben, ami a kórképek humán megfelelőjének poligénes jellege miatt nem is meglepő (13.8. fejezet).

Más részről, egy-egy jelenséget (például immuntolerancia, 10. fejezet) vizsgálva, a lymphocytaktiváció so-

rán antiapoptotikus gének sorozata aktiválódik – itt is adódik a génhálózatokat, expressziós mintázatokat feltáró genomikai megközelítés. Hasonló a helyzet a citokin bonyolult szabályozási hálózatával is (3.4. fejezet).

A már ismert gének összefüggéseinek feltárása mellett igazi „génhalászat” is végezhető. Különböző stimulációkra (anti-CD3, anti-CD28, mitogének, ionomicin és kombinációik) például a T-sejten belül eltérő expressziós mintázatok alakulnak ki, ezek analízise révén eddig nem ismert vagy csak más funkciójában ismert gének tucatjait ismerjük fel.

Az immunológus, ideértve az immunbetegségekkel foglalkozó klinikust is, célja a szervezet védekező reakcióinak valamilyen előrebecslése. Itt említhető például a patogénekre, a tumorra, az allergénekre, illetve az autoantigénekre való immunválasz, de természetesen az immunihiányok predikciója is. Korábbi ismereteinket kiegészítve ma már úgy gondoljuk, hogy például a CD4⁺ helper T sejtek széles kategóriáján belül az immunválasz kimenetele szempontjából nagyon fontos a nagyrészt fé-

kező hatású CD4⁺ CD25⁺ reguláló sejtek (Treg) működésének megértése (6., 8. fejezet). Csak a genomika, az expressziós mintázat globális analízise lesz képes jelentős támpontot adni a CD4⁺ effektor és a CD4⁺ reguláló sejtek sejtbíológiai különbségére, de feltehetően itt találjuk meg a funkcionális különbség ma még molekulárisan alig feltárt lényegét is. Ilyen eljárással derült ki például, hogy a Foxp3 gén szelektíven fejeződik ki a Treg-sejtekben. Ez a predikciós lehetőség ad új, individuálisabb megoldásokat az immunfarmakológia, illetve a vakcináció stratégiája és technológiája számára.

Az immungenomika ma már elterjedten használja az egyes sejtek expressziós mintázatát, a sejt-specifikus *immuntranszkriptomot*. A génprofil-analízisek segítségével a betegségek molekuláris mechanizmusához és terápiás (akár génterápiás) megoldásokhoz juthatunk közelebb.

Mai tudásunk szerint az emberi genom 23–24 ezer génjéből mintegy 1300–1400 áll lényegi kapcsolatban a természetes és szerzett immunválasszal. Ez a nagyon jelentős szám az emberi genom több mint huszadát, 5,5–6%-át teszi ki. Jellegzetes, hogy az immungenom szereplői legtöbbször funkcionális és génszabályozási vonatkozásban egyaránt *hálózati kapcsolatban* állnak egymással.

Az emberi genomban az immungenomhoz tartozó gének jellegzetes *klaszterekben* fordulnak elő (www.genomesapiens.org). Ilyenek a nagy interleukin-családok az 1. kromoszómán vagy az MHC *cluster* (~ 4 Mbp) a 6. kromoszóma rövid karján. Utóbbiban az eddig azonosított gének 40%-a ismert immunológiai funkcióval rendelkezik. Az Ig és TCR V gének közelségének funkcionális oka van, ez az antigénfelismerésben a sokféleséget biztosító génátrendeződés, amely hatalmas *repertoárokat* eredményez.

Az immungenom géneinek további jellegzetessége a *poligénia*. A filogenezis különböző állomásaiból származó (például *C. elegans*, *Drosophila*, egér, ember) élőlények homológ génklaszterének összevetése is számos érdekes következtetés levonására ad alkalmat, nyilvánvaló egyes géncsoportok, és *klaszterek* nagyfokú *konzerváltsága*, ugyanakkor jelentős és gyors *evolúciója* is.

A poligénia általános tulajdonsága sok immunológiai funkcióval kapcsolatos gének, melyek jelentős része gén-duplikációval jött létre. Ilyen a cisz-duplikációval keletkezett NK-receptor-család a 19. kromoszómán, ahol több mint ötven homológ bázissorrendű gén található (KIR, LILR, CD66 stb.).

Ugyancsak nagyon lényeges jellegzetessége az immungenomban tartozó géneknek a *polimorfizmus*. Az MHC és a non-MHC (például Nod2) gének mintázata jellegzetes része a poligénus betegségek patomechanizmusának.

Az egér és az emberi genom összehasonlítása szerint az immungenom (és a reprodukcióban szereplő gének) mutatják a legnagyobb variabilitást, azaz allélikus eltéréseket. Ennek az oka feltehetően abban a plaszticitásban rejlik, ami a patogének elleni védekezés szükségesül flexibilitását eredményezi. Igen sok a paralog (duplikálódott) régió az immungenomban, ennek az oka az egyik magyarázat szerint a közös ősi gének nagy területet magába foglaló duplikációja is lehetett. A másik magyarázat szerint, a gének függetlenül duplikálódtak, és valamiféle szelekciós előny miatt rendeződtek a törzsféjlődés során régiókba.

Az immungenom vizsgálatának érthető motivációs

hátteret ad az a tény, hogy nagyon sok immungenomhoz tartozó gén *betegségekkel való asszociációja* jól ismert.

Az immunválaszt kutató számos géncsaláddal találja magát szembe. Ide tartoznak többek között az IgSF-be (immunglobulin szupergén család) tartozó proteinek, lektinek, citokinek (és receptoraik), kemokinek, integrinek, az MHC-I és MHC-II molekulák, a természetes (innate) immunválasz receptorai és a komplementfehérjék. Érdekes, hogy az immungenom szereplői legtöbbször *hálózati kapcsolatban* állnak egymással.

1.2. Az immunológia mint tudomány definíciója, biológiai, orvosi és laboratóriumi megközelítései

Az emlős szervezet szerteágazó működésének alapfeltétele a külső és a belső egyensúly megléte. Az egyensúly megtartását bonyolult *idegi, hormonális és immunológiai* mechanizmusok biztosítják, melyek révén a szervezet úgy képes válaszolni a külvilág behatásaira, hogy közben önállósága nem szenved kárt.

Napjainkban egyre többet tudunk arról, hogy a fenti három szabályozási rendszer között szoros kapcsolat áll fenn és a kutatási eredményeket gyakorta csupán didaktikai és tradicionális okokból választjuk külön. Ez a komplex megközelítési, kutatási mód a *systems biology*, a rendszerszemléletű biológia, az immunológiában is gyorsan nyer teret, sőt, lényegében az egyetlen reális alternatíva a komplex immunológiai szabályozás (és annak kóros módosulása) megértéséhez. Így, amikor a továbbiakban elsősorban az immunrendszer működéséről szólnunk, mindig a molekuláris, celluláris biológiai- élettani szabályozás egészére is gondolnunk kell.

Mi az immunológia? A kérdésre több oldalról megközelítve kell válaszolnunk.

A) Az immunológia tudománya **biológiai** értelemben a szervezet integritása megőrzésének folyamataival és ezzel szoros összefüggésben az **idegennek** és a **sajátjának** felismert anyagokra történő élettani reakció mechanizmusával foglalkozik. Az immunrendszer a „saját” és az „idegen” anyagokat **antigénként** felismerve, képes arra, hogy az adott „idegen” és „saját” antigénre időben és térben megfelelő választ adjon.

Az immunválasz során a szervezet többféle eredetű és differenciáltságú, általában igen nagyszámú sejtje lép kölcsönhatásba egymással. Ennek eredményeképpen fajlagos antigénspecifikus) és nem fajlagos (nem antigénspecifikus) molekulák termelődnek, illetve sejtek szaporodnak fel, amelyek segítségével az egészséges szervezet aktuális igényeinek megfelelően reagál. Ez azzal jár, hogy szükség esetén eltávolítja az idegennek felismert anyagokat és egyúttal tolerálja vagy éppen megvédi saját alkotórészeit.

B) Az immunológia **orvosi** értelemben az immunválasszal kapcsolatos számos emberi és állati betegség eredetével és gyógyításával foglalkozó tudomány.

A fízológias immunreakció öröklött vagy (pl. vírusfertőzés nyomán) szerzett csökkenése vagy **hiánya** fertőzésekkel járó immunhiányos állapotokhoz vezethet. A daganatok kialakulása is részben a hatékony immunreakció csökkent jellegére vezethető vissza, melynek okát és mechanizmusát a tumorimmunológia vizsgálja.

Az intenzitásban és időben **fokozott**, illetve valamely irányba kórosan módosult immunreakció, így pl az allergia és az autoimmunítás számos formája, szintén a magas számban előforduló betegségek közé tartozik.

Az orvosi immunológia kiterjed a *normális* szintű immunválasz valamely irányban történő *módosítására* is. Szervátültetések esetében az immunrendszer kellő időben történő megfelelő *gátlása* a feladat, a védőoltások adásának célja pedig éppen a *normális* szintű immunválasz szintjének és időtartamának *emelése*.

Az immunológia tehát a legtöbb klinikai terület (pl. bel-, bőr-, tüdő-, ideggyógyászat, reumatológia, infektológia, onkológia, transzplantáció és transzfúziológia, gyógyszerkutatás) nélkülözhetetlen és integráns szükségesszerű része. Feladata többek között az immunválasz *életkori változásainak* vizsgálata is, elsősorban kora gyermek- és időskorban. Az időskori jellegzetességeket kutató *immungerontológia* az egyes, az immunválaszban szereplő sejtek arányváltozásának vizsgálatát jelenti.

Az immunológia története és jövője szempontjából az **immunológia fejlődésének** az egyik legközvetlenebb és társadalmilag is **legfontosabb**, a legtöbb embert érintő **következménye az immunizálás, tehát a fertőzések és tumorok elleni vakcinációk különböző formáinak kifejlesztése**. Ma már az immungenomika és bioinformatika segítségével „intelligens” vakcinák állíthatók elő, igen sokszor akár számítógép előtt *in silico* eljárással valószínűsítve az adott egyén genetikai (MHC) tulajdonságai alapján.

C) **Laboratóriumi** megközelítésben az immunológia az egyik legszélesebben használt határterületi tudomány. Érzékeny és specifikus módszerei könnyen alkalmazhatók más (biokémiai, genetikai, élettani, gyógyszer-tani, patológiai) tudományok kísérleteiben és feladataiban. A mindennapi laboratóriumi diagnosztikában manapság szintén kiemelt szerep jut az immunológiai technikáknak.

A monoklonális antitestek, az immunfenotipizálás (FACS, citofluorimetria, sejt elválasztás „sorter” technikával) az automatizálható immunológiai tesztek és mérések ma már egyetlen életjelenségekkel foglalkozó tudomány eszköztárából sem hiányozhatnak.

Az **immunológia** korunk biológiai- és orvostudományának egyik leggyorsabban fejlődő ága, hagyományos és biotechnológiai alkalmazása révén az immunológia alapkutatásban és az iparban egyaránt a legelterjedtebb és legkeresettebb tudományok közé tartozik.

1.3. Az immunológia fő tudományos kérdései

Az immunológia tudománya, mind az ún. alap- és az ún. „alkalmazott” immunológiai kutatás során, mind az immunválasz funkcionális mechanizmusának és szabályo-

zásának kutatásakor végsősoron három fő kérdésre keresi a választ:

A) Mit ismer fel az immunrendszer?

Más szóval mi az antigén, hogyan „fordítja le” az immunrendszer a külvilágból és a belső környezetből érkező molekulák információját a saját „nyelvére”? A kérdés-körhöz tartozik az antigénfeldolgozás és az antigén eredetű peptidok bemutatásának kérdése is. Ez a tudomány-rész is foglalkozik az öröklött „saját” antigénrendszer, a fő hisztokompatibilitási komplex szerepével az antigének bemutatásának folyamatában.

B) Milyen molekuláris, celluláris eszközrendszerrel végzi az immunrendszer a felismerést?

Tehát melyek az antigénfelismerő molekulák, és ezeknek mi a különlegességük. Ide sorolhatók az antigén-receptor (azaz antitestek, T-sejt-receptorok) repertoárjai-val, ezek létrejöttével, sokféleségük eredetével kapcsolatos kutatások is.

C) Hogyan valósul meg az immunválasz effektor (végrehajtó) fázisa és szabályozása?

Ebbe a körbe sorolható a mai immunológiai kutatás nagy része, a szabályozó, segítő és gátló hatású sejtek és sejt-hálózatok, mediátorok kutatása, a citokinek és egyéb nem fajlagos tényezők pl. a komplementrendszer, a fagocitózis, a természetes ölü (NK-) sejtek tanulmányozása. Jelentős terület az immunglobulin- és komplement-receptorok vizsgálata is. Nyilvánvalóan a kóros szabályozáson alapuló immunpatológiai történések jellemzése, a hibás mechanizmus felismerésének és a megfelelő beavatkozás helyének a kiválasztása is ide sorolható.

1.4. Az immunválasz legfőbb alapfogalmainak rövid áttekintése

Az immunválasz során **antigénnek** nevezzük minden olyan sajátként vagy idegenként felismert anyagot, amelyre az immunrendszer reagál. Tehát az antigén funkcionális fogalom, és ide tartozik minden olyan anyag, amely legyen bár sejt- vagy szolubilis eredetű, különféle kémiai összetételű (fehérje/peptid, szénhidrát, nukleinsav stb.) valamilyen választ idéző elő az immunrendszerben. Az már az immunrendszer további „döntése”, hogy ez a reakció eliminációt, védelmet vagy éppen toleranciát jelent-e. Az antigének felosztásáról, elnevezéséről és szerkezetéről az 5. fejezetben részletesen esik szó.

Az **antigént felismerő molekulák** kétfélek lehetnek, antitestek és T-sejt-receptorok.

Az **antitestek (ellenanyagok)** (lásd bőven a 4.1. fejezetben) immunglobulin-molekulák, amelyek jellemezhető negyláncú szerkezetet mutatnak.

Két-két diszulfidhiddal kovalensen összekapcsolott nehéz- és könnyűláncból állnak. A molekula N-terminális végén található az antigént kötő variábilis szakaszok,

ezek hordozzák az antitestek fajlagos tulajdonságát. A C-terminális rész konstans, ez a terület az antitest molekulák egyéb, nem fajlagos sajátosságait (pl. komplement-aktiváció, receptorkörös) biztosítja. Az immunoglobulin-molekulák jellegzetes ismétlődő globuláris szakaszokból, az ún. „domén”-ekből épülnek fel, ez a szerkezeti elem még sok más molekulában kimutatható (immunoglobulin szupergén családj). Az antitestek natív antigéneket ismernek fel.

A legnagyobb mennyiségben az ellenanyagok szolubilis formában találhatók, de ugyanezek a molekulák mutathatók ki a B-lymphocyták felszínén is.

A **T-sejt-receptorok** (lásd bőven a 4.2. és 6. fejezetben) a T-lymphocyták felszínén található kovalens heterodimerek, a plazmamembrántól távolabb eső, N-terminális végeik hordozzák a fajlagos (antigénspecifikus) tulajdonságokat, míg a C-terminális rész itt is konstans. A T-sejt-receptorok a T-lymphocytá membránjában egy többláncú szerkezet, a CD3 komplex társaságában található. Két fajta T-sejt-receptort (és ennek megfelelően kétféle T-lymphocytát) ismerünk az $\alpha\beta$ - és a $\gamma\delta$ -receptorokat, ezek különböző T-sejteken fordulnak elő, melyek feladata is eltérő. A T-sejt-receptorok legtöbbje a másik sejten MHC-molekulákkal együtt megjelenő peptidet ismerik fel, melyek az antigénekből keletkeznek.

A **lymphocyták** (nyiroksejtek) (részletesen lásd 2. fejezet) jellegzetes kerekmagvú sejtek, melyeknek zöme két csoportba osztható.

A **B-lymphocyták** (részletesen lásd 7. fejezet) plazmamembránjukon felszíni immunoglobulinokat hordoznak és differenciálódásuk nyomán ellenanyagokat szecernáló plazmasejtté differenciálódnak. A B-sejtek felelősek a humorális (ellenanyag-közvetített immunválaszt).

A **T-lymphocyták** (részletesen lásd 6. fejezet) legtöbbje egyedfejlődésük során átkerül a thymus (csecsemőmirigy) szelekciós folyamatainak, felszínükön T-sejt-receptort hordoznak. Sok szubpopulációjuk ismert, re-

ceptoruk szerint $\alpha\beta$ és $\gamma\delta$ T-sejtekről beszélünk. Feladatuk kettős, a Th („segítő” T-sejt) sejtek citokineik révén szabályozási, a Tc (citotoxikus T-sejt) sejtek pedig elsősorban effektor feladatot látnak el. Rendkívül jelentős regulációs szerepük van az ún. Treg-sejteknek is. Elsősorban a T-sejtek felelősek a sejt-közvetített immunválaszt.

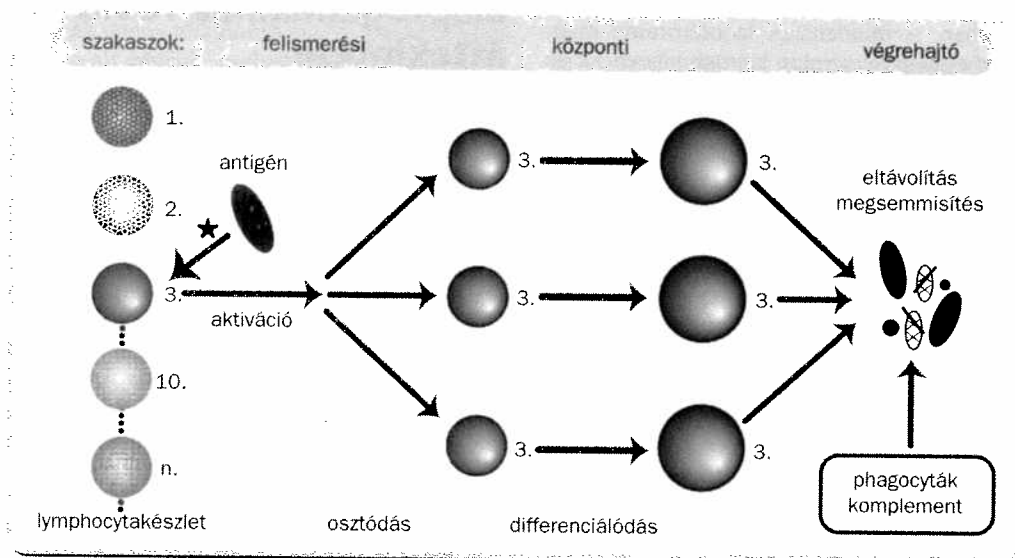
Az **NK-sejtek** (lásd 6. fejezet) nem-B, nem-T-lymphocyták, citotoxikus effektor feladatokat látnak el.

A **mononukleáris phagocytasejtek** (részletesen lásd 3.3. fejezet), a monocyták és a macrophagok feladatukat az immunválaszban fago- és pinocitózisuk révén látják el. Részt vesznek az antigének feldolgozásában (lásd 5. fejezet), és egyes igen lényeges aktív molekulák (citokinek, komplementfehérjék) szintézisében.

A **fő hisztokompatibilitási komplex (MHC)** molekulák (lásd 3.6. fejezet) kodominánsan öröklődő allo-antigének (azaz olyan anigének, melyek a faj genetikailag eltérő egyedeiben immunválaszt váltanak ki). Az emberben HLA-nak nevezett sejt-felszíni fehérjéknek két típusuk van, az MHC-I osztályú antigének minden magvas sejt felszínén kimutathatóak és egy genetikailag meghatározott polimorf, valamint egy konstans láncot tartalmaznak. Az MHC-II osztályú molekulák csak egyes – általában az immunválaszban résztvevő – sejtek felszínén találhatók meg, és két polimorf láncból állnak. Az MHC-molekulák ma ismert legfontosabb feladata az antigénpeptidek bemutatása a T-sejtek számára.

A **citokinek**, szolubilis, nem antigénspecifikus molekulák (lásd 3.4. fejezet). Ezek a fehérjék, bár viszonylag kis koncentrációban fordulnak elő a testnedvekben, nagy hatású molekulák, és az immunválasz szabályozásában, a sejtek együttműködésében kiemelkedő szerepük van. Hatásukat általában egymással összefüggő módon, parakrin/autokrin, ritkábban endokrin úton, hálózatban fejtik ki.

A **komplementrendszer** (részletesen lásd 3.5. fejezetben) fehérjéi ugyancsak a nem fajlagos immunválasz részét képezik. A fehérjebontó enzimekből álló rendszer



1.1. ábra. Az immunválasz három szakasza

Az antigén megjelenése előtt kialakul a válaszoló (T- és B-) sejtek készlete, az antigén ebből választja ki a specifikus antigénreceptort hordozó (példánkban a 3.) sejtet (felismerési szakasz), osztódás és differenciálódás következik (központi szakasz), majd a felszaporodott specifikus sejtek, illetve termékeik és a nem antigénspecifikus immunológiai mechanizmusok (komplement, phagocyták stb.) eltávolítják (végrehajtó szakasz) az antigént.

kaszkádszerűen aktiválódik. A komplementaktiváció eredményeképpen az aktiváló sejt feloldódik, de emellett számos biológiailag igen aktív, más effektor és szabályozási rendszerekben is szereplő molekula keletkezik. A komplementaktivációnak kiemelt jelentősége van a mikrobák elleni immunitásban.

A **természetes immunitás** (3.7. fejezet) az immunválasz veleszületett részét foglalja magába. Döntő szerepe van az immunválasz beindításában, szabályozásában és a végrehajtó fázisban egyaránt.

Az **adaptív (szerzett) immunitás** klonálisan aktiválódó, antigénreceptorral rendelkező lymphocytákon (6., 7. fejezetek) alapszik. Ez az immunválasz az egyedi élet során alakul ki, memóriája van. Különleges érzékenységet jelentős erősítési mechanizmusok biztosítják. Funkcionális-szabályozási szinten (8. fejezet), az immunválasz során elválaszthatatlanul összefügg a természetes immunitással.

1.5. Elsődleges és másodlagos immunválasz, az immunválasz fő szakaszai

Az immunválasz élettani folyamata három egymástól időben elkülönülő, de dinamikájában és mechanizmusában összefüggő mozzanatból áll (1.1. ábra):

1. az immunrendszerben kialakul az a lymphocytakészlet, amelyben minden egyes lymphocytá más antigén felismerésére és kötésére képes antigénreceptorral rendelkezik. Ezt követően az antigén és az immunrendszer kapcsolatba kerül egymással, az immunrendszer felismeri a saját vagy a „nem saját” antigént és elkezdődik az antigén feldolgozása (kognitív – felismerő, **afferens** szakasz);
2. az immunrendszer adott antigénre specifikus, illetve nem specifikus sejtjei között hatékony, aktív együttműködés alakul ki, számuk osztódás révén megnő, majd az aktivált sejtekben jellegzetes sejt-differenciálódási folyamatok mennek végbe (aktivációs – **központi** szakasz);
3. az idegennek felismert anyagot az immunrendszer aktivált effektorsejtjei és ezek termékei megfelelő módon semlegesítik és eltávolítják, míg a sajátként felismert elemekre a szervezet (immun)toleranciával vagy aktív védelemmel reagál (végrehajtó – **efferens** szakasz). A végrehajtó fázis során keletkező memóriasejtek a következő antigén inger esetén gyorsabb és hatékonyabb választ biztosítanak.

1.6. Az immunválasz két összefüggő része, a természetes és szerzett immunválasz

Az egészséges immunrendszer működése testszerte diffúzan előforduló és aktívan vándorló (lásd 3.1. fejezet), nagyszámú, és sokféle eredetű sejt és fehérjemolekula szabályozott együttműködését feltételezi. A beveze-

tőben említett antigénspecifitás sejt- és molekulaszinten azonban csak a sejtek és molekulák egy részére, az antitestekre, a T-sejt-receptorokra, illetve az ezeket kifejező és hordozó B- és T-lymphocytákra érvényes (lásd 2., 6., 7. fejezetek). Szűkebb értelemben csupán ezek az elemek antigénspecifikusak. Az immunválasznak ezt a részét **szerzett** (vagy adaptív) immunitásnak nevezzük. Az idetartozó eseménysor (T- és B-lymphocyták aktiválódása, antitestek és effektor T-sejtek keletkezése) lassabban, bizonyos latenciával alakul ki, antigén- (determináns) specifikus és különlegesen érzékeny (az erősítési tényező itt fokozottan – exponenciálisan érvényesül). Az immunmemória szintén csak a szerzett immunitásra jellemző.

Ezzel szemben a törzsfejlődésben sokkal ősből ún. **veleszületett immunitás** (vagy természetes) (pl. komplement, macrophagok, NK-sejtek, hízósejtek, citokinek, nem antigénspecifikus immunoglobulin Fc, komplement, citokinreceptorok stb.) gyorsabban alakul ki, nem antigénspecifikus, nem rendelkezik memóriával és csupán lineárisan erősített. Ezeket a sejt-típusokat, szolubilis molekulákat a későbbi fejezetek tárgyalják. A két rendszer (szerzett, illetve veleszületett immunválasz) minden szinten szorosan összetartozik, funkcionálisan nem különíthető el egymástól (1.1. táblázat).

1.1. táblázat

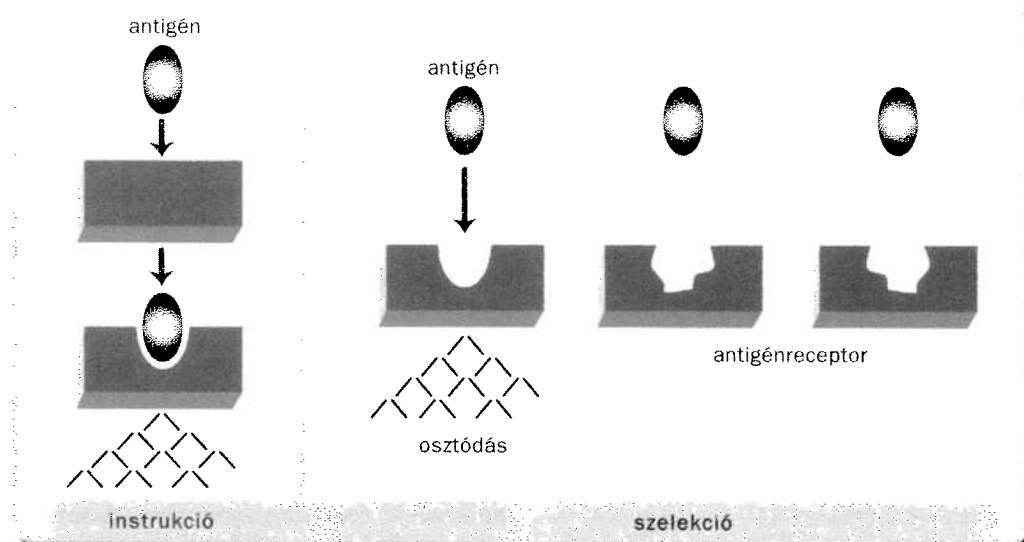
A veleszületett és a szerzett immunválasz elemei és jellegzetességei

VELESZÜLETETT	SZERZETT
komplement	antitestek
phagocytasejtek, NK, DC	lymphocyták, DC
FcR, CR, citokinreceptorok	BCR, TCR
antigénspecifitás	
igen korlátozott (mintázatspecifitás)	igen
erősítés	
lineáris	exponenciális
immunmemória	
nincs	van
az antigénnel való kölcsönhatás	
random	szelektív
latencia	
nincs	van

TCR: T-, BCR: B-sejt antigénreceptor, CR: komplementreceptor, DC: dendritikus sejt

1.7. Az immunválasz legfontosabb jellegzetességei

A) Az immunválasz **antigénspecifikus**. Az immunválasz egésze, az immunrendszer felismerési-aktiválási-megsemmisítési reakciója rendkívül specifikus (fajlagos) az idegenként felismert anyagra, annak egyes részeire, antigéndeterminánsaira, azaz epitóp-



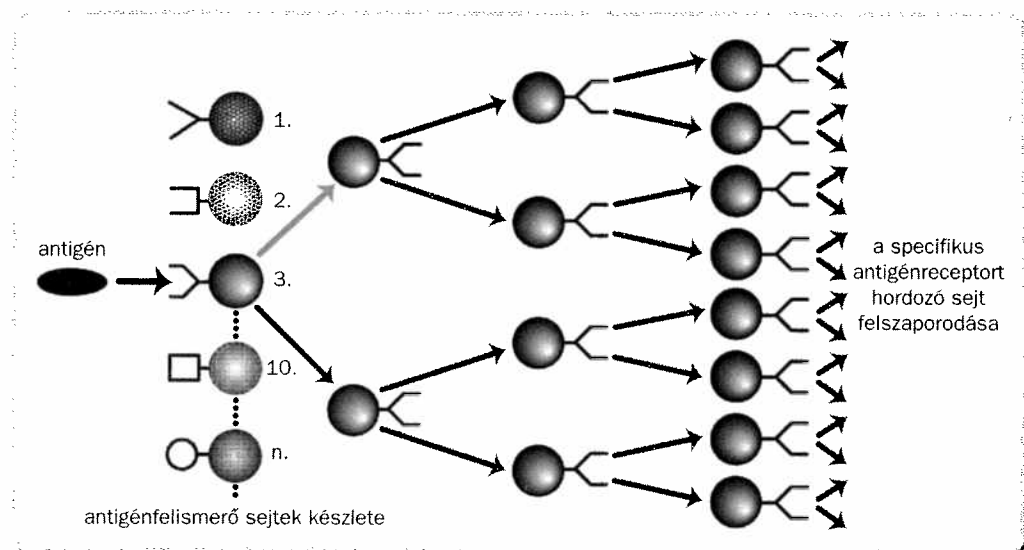
1.2. ábra. Az immunválasz instrukciós és szelekciós elmélete

A korábbi instrukciós teória szerint az antigén alakítja ki a válaszoló sejt antigénspecifikus felszínét. Az újabb szelekciós elképzelés alapján az antigén megjelenése előtt létrejön egy válaszoló sejtészlet és az antigén ezek közül választja ki (majd aktiválja) a specifikus antigénreceptort hordozó lymphocytát. A szelekciós teória áll közelebb a valósághoz.

- jaira. A fajlagosság természetesen csak a válasz egészére jellemző és nem jelenti azt, hogy egy adott antigénre az adott immunválasz minden eleme és mozzanata specifikus, hiszen az immunválasz természetes (nem antigénspecifikus) és szerzett (antigénspecifikus) elemekből tevődik össze.
- B) Az immunválaszt nagyon jelentős **diverzitás** – sokféleség – jellemzi. Ennek sejt (klonális) és molekuláris hátterét a génátrendeződéssel és szomatikus mutációk sorozatával létrejött lymphocyta antigénreceptor-„repertoár” biztosítja (lásd 4.3. fejezet). Ez a választék az egyed szintjén, az antigén megjelenése előtt, attól független módon alakul ki. A diverzitás része a genetikailag meghatározott, de a populációban igen sokféle MHC (fő hisztokompatibilitási komplex) haplotípus is. A haplotípus egy adott kromoszó-

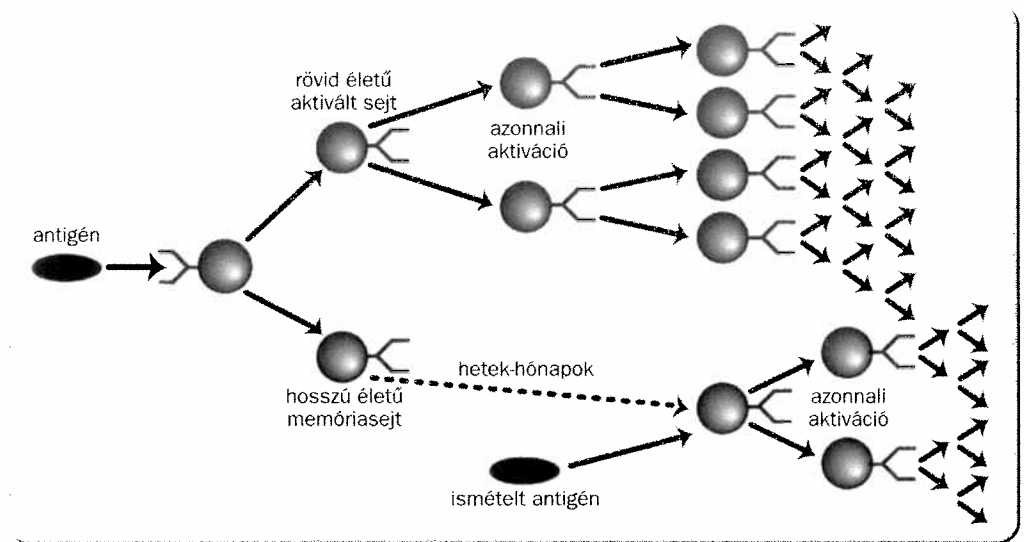
mán található, szorosan kapcsolt allélek együttese, melyek egységként öröklődnek.

- C) Szemben a korábbi „instrukciós” elmélettel, ma már elfogadott, hogy az immunválasz egyik legalapvetőbb jellegzetessége a **szelektivitás**, tehát az a mozzanat, mely során az antigén „válogat” az immunrendszer antigénreceptor-„választéka” közül (1.2. ábra). Tehát nem az antigén „alakítja ki” a „komplementer” felismerő elemet, hanem az, már az antigén megjelenése előtt elkészül. Az antigén ebből a gazdag készletből (repertoár) választja ki azokat a sejteket, amelyek felszíni antigénreceptoruk révén a leginkább specifikusak és legérzékenyebb reakcióra képesek az adott antigénnel.
- A „kiválasztás” a kiválasztott sejtek klonális aktivációját és jelentős számbeli gyarapodását idézi elő. Az



1.3. ábra. Az immunválasz érzékenysége okai

Az antigénspecifikus lymphocyta antigénreceptorával felismeri az antigént, ennek eredményeképpen a specifikus receptort hordozó sejt (példánkban a 3.) osztódik és száma exponenciálisan emelkedik. Így hamarosan a különféle segítő mechanizmusok segítségével a specifikus immunválaszt képviselő sejtek száma megnő és ez biztosítja az adott immunválasz érzékenységét.

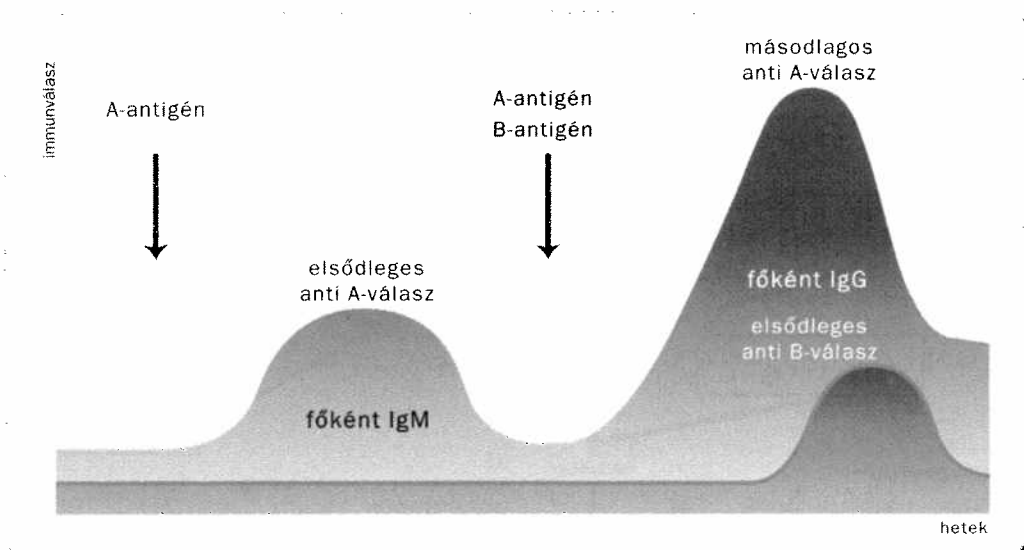


1.4. ábra. Az immunmemória sejtjes sémája

Az osztódó lymphocyták kisebbik része nem vesz közvetlenül részt az eseményekben, hanem hosszú életű sejtnek nyugvó állapotba kerül. Emiatt az időben esetleg távoleső következő antigénhatásra a szervezet már gyorsabban képes reagálni, a memóriasejtek aktiválódnak. Ennek eredményeképpen ismét kisebb számban újabb memóriasejtek keletkeznek.

- antigén irányította szelektív aktiváció, az immunválasz egyik alapvető, bár nem kizárólagos mozzanata, hiszen ma már egyértelmű, hogy az ép immunrendszer csak arra az antigénre, és arra is olyan módon és mértékben reagál, ami a szervezet épségének fenntartása érdekében szükséges (lásd 11. fejezet).
- D) Az immunválasz **érzékeny**. Az immunrendszer rendkívül kis mennyiségű (esetleg csak konformációjában eltérő) antigén (esetenként néhány molekula) megjelenésére is reagál, tehát a specificitás érzékenységgel párosul. Az immunválasz érzékenységét biológiailag nagyon fontos lineárisan vagy exponenciálisan erősítő, jelfokozó mechanizmusok alakítják ki (1.3. ábra). Az immunrendszer szerveződése olyan, hogy az antigénspecifikus felismerést és az érzé-

- kenységet biztosító szerkezeti elemek szoros strukturális és funkcionális kapcsolatban állnak egymással.
- E) Az immunválasz **memóriával** rendelkezik. Az immunrendszer „emlékezik”: a már egyszer „felismert” és egy megfelelő (elsődleges) immunválaszban „résztesített” antigénre másodszor (és minden további találkozáskor) gyorsabb és hatékonyabb választ ad. Az immunmemória minőségi és mennyiségi értelemben is érvényesül az immunválasz során, tehát az antigén ismételt megjelenésekor nemcsak fokozott mértékű, hanem általában más típusú effektor válasz jön létre. Az immunválasz során jellegzetes sejtfelszíni markerek segítségével, fenotípusosan megkülönböztethető, hosszú életű memóriasejtek jelennek meg (1.4. ábra).



1.5. ábra. Elsődleges és másodlagos immunválasz

Az elsődleges (primer) immunválasz hosszabb idő alatt alakul ki és kisebb intenzitású, a másodlagos (secunder) válasz gyorsabb és erőteljesebb. A válasz antigénspecifikus, hiszen a másodszor adott (A) antigénnel együtt először adott eltérő (B) antigénre a szervezet elsődleges immunreakcióval felel.

F) Az immunrendszer **önszabályozó**, az immunválasz különböző szakaszaiban pozitív és negatív hatások érvényesülnek. A szabályozandó sejtektől, illetve azok eltérő aktiváltsági vagy/és differenciáltsági állapotától függően gyakran ugyanazon sejtek serkentő, illetve gátló hatásúak lehetnek (lásd még 8. fejezet).

Az említett jellegzetességek érvényesülése jól követhető az **elsődleges és másodlagos immunválasz** során (1.5. ábra). Az elsődleges és másodlagos immunválasz **amplitúdója és kinetikája jelentős mértékben eltér** egymástól, az antigén ismételt adásakor nagyobb és gyorsabban megjelenő immunválasz mérhető (memória). Ugyanakkor a válasz szelektív és specifikus, hiszen az eredeti (A) antigén másodszori adásával egyidőben adott másik (B) antigénre ismét csak primer immunválasz regisztrálható.

1.8. Az immunválasz törzsfelődésének főbb jellegzetességei

Németh Péter

Az élő működés egyik alapvető feltétele az egyéni integritás megőrzése. Az egysejtűektől az emlősökig változatos biológiai mechanizmusok fejlődtek ki az évmilliók során a saját és a nem-saját struktúrák elkülönítésére, a saját megvédésére és a nem-saját elpusztítására. Molekulák, majd az evolúció későbbi szakaszaiban sejtek és szervek specializálódtak ezekre a funkciókra. Az immunrendszer fokozatos kialakulása jól nyomon követhető a

különböző fejlődési szinteken fennmaradt fajok összehasonlításával (1.6. ábra).

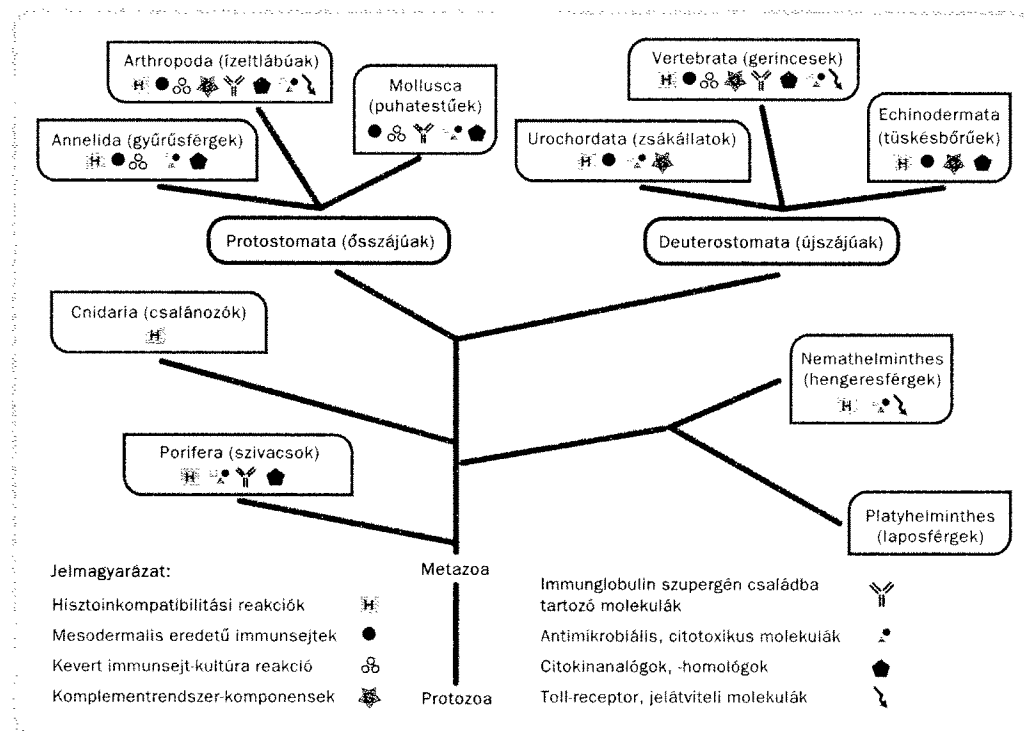
Az egyszerűbb szerkezetű élőlények csak néhány felismerő és a kórokozókat elpusztító molekulát használtak a védekezés céljára. Valószínűsíthető, hogy azok a molekulák, melyeket az emlősök immunválaszában kulcsfontosságú regulátoroknak (pl. citokinek, növekedési faktorok), illetve felismerő receptoroknak tartunk (MHC, T- és B-sejt receptor, immunglobulinok, adhéziós molekulák) eredetileg egészen más funkcióval rendelkeztek. Az evolúció a környezetben levő és a populációra veszélyes többi élőlényel (baktériumok, gombák, vírusok) együtt, folyamatos kölcsönhatásban zajlott és zajlik jelenleg is. Az alacsonyabb rendűekben elsősorban az antibakteriális humorális mechanizmusokat, illetve sejtvesztésként a fagocitózist találjuk meg. A szöveti peptidhormonok mellett a konzervatív domén szerkezetű, a későbbi antigén-felismerő molekulák őseinek tekinthető struktúrák az evolúció korai szakaszában már megjelentek. Ezek tették lehetővé a molekuláris mintázatok felismerését – elsősorban a cukorkomponenseken keresztül – védekezést nyújtva az extracelluláris kórokozók szemben. A gyűrűs férgek és a rovarok immunrendszere már rendelkezik bizonyos szintű saját és nem saját megkülönböztetéssel is. Az alacsonyabb rendűek védekező rendszerének hiányosságait a nagyszámú utód kompenzálta, lehetővé téve a faj fennmaradását és a legjobban alkalmazkodni tudó egyedek kiválogatódását, dominánssá válását. Az évmilliók során a biológiai szabályozás egyre komplexebbé vált, ugyanakkor folyamatosan megőrizte azokat a struktúrákat is, melyek a korábbi fázisokban a legsikeresebbnek bizonyultak. Ennek a folyamatnak az eredménye az emlősökben a veleszületett immunitás. Ezzel párhuzamosan, az újonnan kialakult fajok egyedeinek életkilátásai folyamatosan javultak, az életkor meghosszabbodott. A sikeres túlélés azonban a korábbi mintázat-felismerésnél precízebb saját/nem saját megkülönböztetést

tett szükségessé. Ez elsősorban az intracelluláris parazitákkal (pl. a vírusokkal) szembeni védelem tökéletesedését eredményezte. Megjelentek a porcos halak szintjén a mai T- és B-sejt receptorok elődei, melyek már a genetikai diverzitás eredményeként, az antigénnel történő találkozást megelőzően állítanak elő nagy számban és nagy variáciában felismerő molekulákat. Az adaptív immunitás tehát több lépcsőn keresztül fejlődött ki. A fajról fajra nyomon követhető apró módosulások eredményezték azt a nagyfokú rugalmasságot és alkalmazkodóképességet, amit az emlősök immunválaszára jellemző.

Néhány adat az immunrendszer filogenezisére vonatkozóan:

1. Feltehetően az antimikrobiális peptidok képviselik a legősibb védekező molekulákat.
2. A Toll-receptorok (3.7.) képezik a legősibb patogén felismerést.

3. Drosophilában működik egy, az emlős tumornekrozis faktor receptorral homológ molekulacsald, amely a Gram-negatív baktériumok ellen nyújt védelmet.
4. Az ősi komplementrendszer patogének opszonizálásában vesz részt és így segíti azok fagocitózist.
5. A komplementrendszer lektin útja gerinctelenekben jelenik meg.
6. Az adaptív, antigénspecifikus immunitás először a porcos halakban jelenik meg, egy transzpozon („ugráló” genetikai elem) egy immunoglobulin-jellegű V (variábilis) génként jelenik meg és receptorként működik.
7. Az immunglobulin diverzitás különböző fajokban eltérő módon jön létre.
8. Mind az alfa-béta, mind pedig a gamma-delta T-sejt-receptorok már jelen vannak a porcos halakban.
9. Az MHC-I és -II molekulák ugyancsak a porcos halakban jelennek meg először.



1.6. ábra. Az immunválasz molekulái a filogenezisben

2. AZ IMMUNRENDSZER SEJTJEI ÉS SZERVEI

Írta: Buzás Edit, Uher Ferenc, Falus András

Az immunrendszer a szervezet védelmi rendszere, mely dinamikusan változó sejtösszetételű szervekből áll. A pluripotens haematopoieticus őssejtből lymphoid és myeloid irányú differenciáció történik. A lymphoid progenitor sejtekből alakulnak ki a T- (helper, citotoxikus, reguláló és iNKT-) és a B- (B1-, B2-) sejtek, valamint az NK-sejtek.

A myeloid progenitor sejtekből az immunválaszban ugyancsak igen fontos szerepet játszó granulocyták, hízósejtek, monocyták/macrophagok és dendritikus sejtek jönnek létre.

A lymphocyták az elsődleges (központi) immunszervekben válnak érette, a B-sejtek érésének a színtere a csontvelő, míg a T-sejtek érése elsődlegesen a thymusban (csecsemőmirigyben) zajlik. Az érett, immunkompetens lymphocyták a központi immunszervekből a perifériára kikerülve folyamatosan vándorolnak (recirkulálnak) és szekunder nyirokszervek területén találkoznak az antigéneikkel. Ilyen perifériás nyirokszerv a lép, a nyirokcsomók, a nyálkahártyák mentén elhelyezkedő nyirokszövetek (MALT, BALT, SALT).

Az emlősszervezet immunválaszra alkalmas sejtjei testszerte szétszórtnak, a vérben, a nyirokban és jellegzetes morfológiai eloszlásban több különböző szervben találhatók (2.1. ábra). Ebben az értelemben tehát nem beszélhetünk az immunrendszer anatómiai „lokalizációjáról”, hiszen a dinamikus mozgásban lévő sejtek állandó cserélődést és az egyes immunszervek sejtösszetételének folyamatos módosulását eredményezik. Az immunrendszer állandó szerkezeti eleme a nyirokerek mellett a nyirokszervek szivacszerű stroma, melynek hézagaiban a vándorló, recirkuláló immunsejtek időlegesen tartózkodnak. E fejezetben az immunrendszer sejtjeit és szerveit csupán az immunológiai funkciók hangsúlyozásával, a morfológiai és szövettani részletek elhagyásával tekintjük át.

2.1. Őssejtek és elődsejtek az immunrendszerben

Írta: Uher Ferenc

Az emlősök ontogenezise során számos szerv, illetve mesodermális eredetű szövet rendelkezik rövidebb-hosszabb ideig lympho-haematopoieticus aktivitással. Közülük a legfontosabbak: a szikzacskó, a paraaorticus splanchnopleura (PAS), az aorta-gonad-mesonephros (AGM) régió, a placenta, a máj és a csontvelő. Az első, morfológiailag is felismerhető vörsejtek – haemoglobint már tartalmazó, de még magvas és viszonylag fejlett cytoplasmával rendelkező erythrocyták – az embryonalis fejlődés harmadik hetében ún. „vérszigetekbe” tömörülve jelennek meg a szikzacskóban. Szintén a szikzacskóban találhatók az első primitív myeloid/macrophag jellegű phagocytasejtek. Kézenfekvő volt tehát az a feltételezés, hogy az első lympho-haematopoieticus őssejtek az embrió testén kívül, a szikzacskóban alakulnak ki. Ma már tudjuk, hogy a szikzacskóban ilyenkor található primitív vérképző sejtek lymphoid irányba egyáltalán nem képesek differenciálódni. Ráadásul a szikzacskó felszívódásával – a gestatio 60. napja körül – ez az ún. primitív vérképzés teljesen megszűnik.

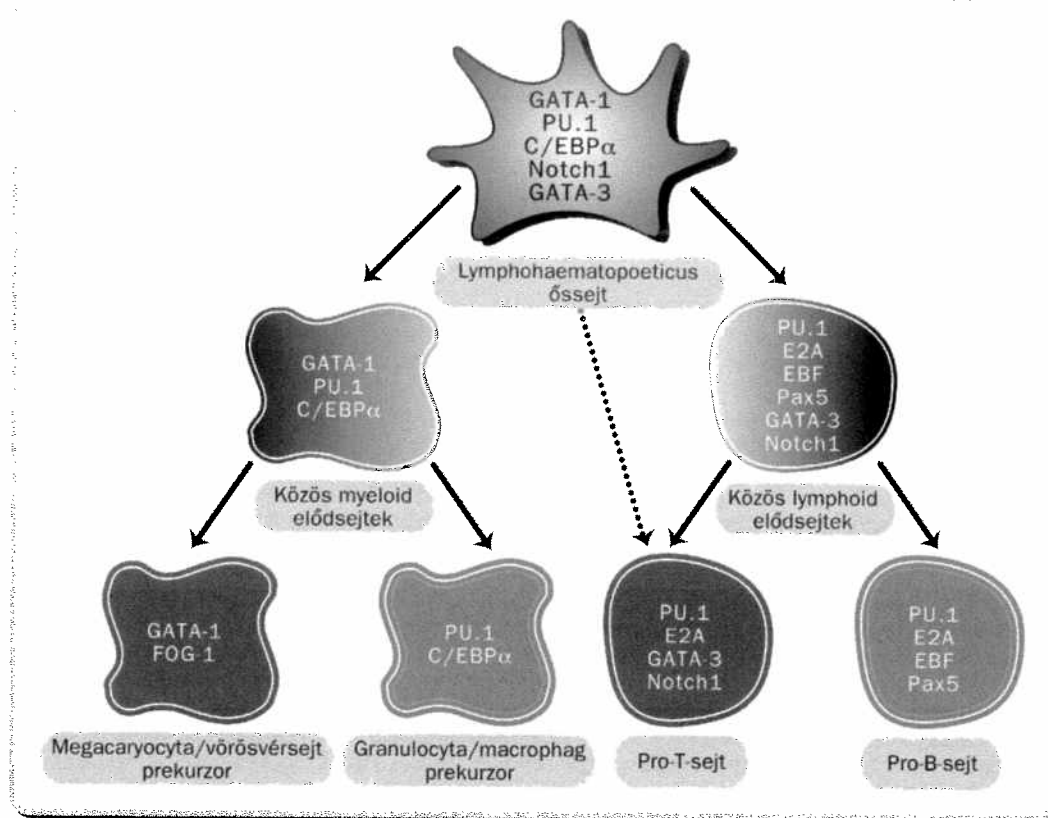
A PAS, illetve az organogenezis előrehaladtával belőle kialakuló AGM régió, haematopoesisben játszott szerepét csak jóval később, a 1990-es években ismerték fel. Főként azért, mert ezen a területen soha nem találhatók érett vörsejtek: pl. „szigetekbe” tömörült, haemoglobinizált erythrocyták. Ma már teljesen egyértelmű, hogy az

első definitív – azaz egy szupraetálishan besugárzott recipiens teljes lympho-haematopoieticus rendszerének helyreállítására képes – CD133⁺, CD34⁺, de CD38⁻ vérképző őssejtek valamikor a gestatio 25. és 35. napja között a PAS/AGM régióban jelennek meg. (Valószínűleg a dorsalis aorta falából fűződnek le). Mivel az embrió keringése már a 21. napon záródik, ezek a definitív vérképző őssejtek szinte azonnal bevándorolnak a szikzacskóba is. Az ontogenezis során tehát kétféle, egy embryonalis (primitív) és egy foetalis/felnőttkori, vagy végleges (definitív) vérképzés különböztethető meg.

A legújabb felismerés, hogy a placentában is nagyszámú definitív lympho-haematopoieticus őssejt található. Azt azonban nem tudjuk, hogy ezek a sejtek az AGM régióból vándorolnak-e ide, vagy a placentában de novo őssejtképződés is folyik?

A definitív lympho-haematopoieticus őssejtek az egyedfejlődés 5. hetében kezdik betelepíteni a foetalis és felnőttkori vérképző szöveteket és szerveket. Az AGM régióból és a placentából a foetalis májba, majd a 11. héttől a májból fokozatosan végleges helyükre, a csontvelőbe vándorolnak. Az őssejtkészletnek a foetalis májban és a csontvelőben megfigyelhető, közel exponenciális növekedése az e két szervbe bevándorló őssejtek gyors osztódásának és nem új lympho-haematopoieticus őssejtek de novo keletkezésének az eredménye. A születés után emberben már csak a csontvelő működik vérképző szervként.

A csontvelőben az őssejtek aszimmetrikus osztódásokkal biztosítják egyrészt az őssejtpopuláció változatlan fenntartását, másrészt olyan leánysejtek képződését, amelyekből előbb multipotens, majd egyre szűkebb dif-



2.1. ábra. Immunológiai prekurzor-sejtek és markereik/transzkripciósfaktoraik

ferenciálódási képességgel rendelkező elődsejtek keletkeznek. Az egyes sejtfelődési sorok irányába történő elköteleződést ún. „mester transzkripciósfaktorok” különböző kombinációi biztosítják (2.1. ábra). A közös myeloid elődsejtek erythrocyta/megacaryocyt, a közös lymphoid elődsejtek pro-T- és pro-B-sejtek irányába képesek differenciálódni.

2.2. Az immunválaszban szereplő legfőbb sejtek

Az immunválaszban a **lymphocyták** azok a sejtek, amelyek az antigéneket specifikusan felismerik, és azokra specifikusan válaszolnak. Működésük minden fázisában azonban nem lymphocyt természetű, ún. „járulékos” („accessorius”) sejtektől is függ, melyek (pl. macrophagok, dendritikus és endothelsejtek) tevékenységéről részletesen lesz szó a későbbi fejezetekben. Az immunválasz végrehajtó fázisában is számos effektorsejt vesz részt, a lymphocyták mellett többek között mono- és polimorfonukleáris phagocytasejtek (monocyták, macrophagok, illetve neutrophil granulocyták), eosinophil és basophil granulocyták, hízósejtek játszanak végrehajtó szerepet. Az említett sejtek számottevő része a vérben fordul elő.

2.2.1. LYMPHOCYTÁK

A **lymphocyták** csontvelői eredetű, nyugalmi (G_0) állapotban 8–10 μm méretű, erősen festődő heterokromatinnal rendelkező, kerek nagy sejtmagvú, kevés citoplaz-

mát tartalmazó sejtek. Differenciált formában csakis egyes (B és T) lymphocyták felszínén mutathatók ki specifikus antigénreceptorok. Aktivációjuk eredményeképpen nagyobb, 10–12 μm nagyságú **lymphoblastokká** alakulnak. Ezekben a sejtekben jelentősebb arányú a citoplazma és több sejtzserevecske látható. A lymphocyták számos alcsoportot foglalnak magukba, ezek morfológiailag nem, de bioszintetikus aktivitásukban (pl. plazmamembrán markereikben, a termelt citokinek összetételében) és feladatukban jelentősen eltérnek egymástól, melyet a következő fejezetek részletesen tárgyalnak. Főbb típusaik a B- (bursaekvivalens-függő), a T- (thymusfüggő) és a természetes ölő (NK-) lymphocyták.

A **B-lymphocyták** az egyedüli sejtek, amelyek ellenanyagok termelésére képesek, az antigéneket (zömmel a natív antigének konformációját) felszíni immunoglobulint tartalmazó B-sejt-receptorral (BCR) ismerik fel. Aktivációjuk eredményeképpen ellenanyagot szecernáló **plazmasejtek**ké differenciálódnak. A plazmasejtek elsősorban lymphoid szervekben találhatók, sejtmagjuk excentrikusan helyezkedik el, jelentős mennyiségű durvaszemcsés endoplazmatikus retikulumot és Golgi-komplexet tartalmaznak. Két fő B-sejt-populáció különböztethető meg, a B1- és a B2-lymphocyták.

A **T-lymphocyták** felszíni T-sejt-receptorral (TCR) rendelkeznek, az antigéneket már feldolgozott peptidiek formájában, a fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) molekuláival együtt, sejtek felszínén ismerik fel. Két fő típusuk van, az α/β és a γ/δ receptorokat hordozó T-sejtek. Mindkettőnek altípusai vannak, ezek felszíni markereiben (pl. CD4, CD8) és funkcióban térnek el egymástól. Funkcionálisan segítő T-sejt (T_h), citotoxikus T-sejt (T_c) és reguláló T-sejt (Treg), illetőleg ezek számos alcsoportja különíthető el. A T_h -sejtek citokinek segítségé-

vel támogatják más immunsejtek működését, a T_c -sejtek elsősorban effektor ölő (killer) hatású T-sejtek, innen származik másik elnevezésük, a citotoxikus T-lymphocyt (CTL). A reguláló T-sejtek (Treg) gátolják más T-sejtek proliferációját és citokintermelését. A T_h - és Treg-sejtek többsége CD4-, a T_c -sejtek legtöbbje pedig CD8-molekulákat hordoz. A CD (cluster of differentiation) elnevezés (lásd Függelék 1. táblázata) sejtfelszíni differenciálódási antigéneket jelöl, melyek mintázata segítségével elvégezhető az egyes lymphocytapopulációk jellemzése és elkülönítése. A T_h -sejtek „polarizáltak” és további alcsoportokra oszthatók, elsősorban a termelt citokinek természete szerint a polarizáltság végpontjai alapján T_h1 -, T_h2 - és T_h17 -sejteket különböztetünk meg. Egyes lymphocyták nem rendelkeznek B- és T-sejt-markerekkel, többségük citoplazmájában nagy granulumok találhatók és funkcionálisan elsősorban a természetes ölő (NK-) sejtek tartoznak ide.

Az invariáns NKT-sejtek (iNKT) a T-lymphocyták különleges alpopulációját képezik, melyeket invariáns TCR-receptor α -lánc jellemez, mely igen korlátozott β -lánc-repertoárral párosul, valamint NK-sejt-markerekkel rendelkeznek. Jelentős számban fordulnak elő a májban, thymusban, csontvelőben, de megtalálhatók a másodlagos nyirokszervekben és a gyulladt szövetekben. Glikolipideket ismernek fel receptorukkal, és reguláló szerepet játszanak az immunválaszban.

2.2.2. MONONUKLEÁRIS PHAGOCYTASEJTEK

A monocyták és a macrophagok ugyancsak csontvelői eredetűek. A **monocyták** 10–15 μm átmérőjű, bab alakú sejttaggal rendelkező sejtek, jelentős számú phagocytavakuolummal, dús citoszekeletális hálózattal rendelkeznek. Szöveti formáik a **macrophagok**, melyek a monocyt eredetű mononukleáris phagocytarendszert (MPS) alkotják. Minden szervben és kötőszövetben előfordulnak, és elnevezésük ezek szerint eltérő lehet. A microgliasejtek a központi idegrendszer, a Kupffer-sejtek a máj, az alveolaris macrophagok a tüdő macrophagjai. A rendszerhez tartoznak még a pleuralis és peritonealis macrophagok, az osteoclastok és chondroclastok stb. A monocyt/macrophag sejtek a természetes immunválasz részeseként központi szerepet játszanak a fajlagos immunválasz minden fázisában. Fő feladatuk a fagocitózis és egyes biológiailag aktív molekulák (pl. citokinek, növekedési faktorok, komplementfehérjék) bioszintézise. Jelentős szerepük van az antigénbemutatásban, a sejtközvetített immunválasz effektor sejtjeiként és egyéb (pl. antitestek és komplement által végzett) effektor folyamatokban.

2.2.3. DENDRITIKUS SEJTEK

Írta: Rajnavölgyi Éva

A dendritikus sejtek ugyancsak a járulékos sejtek közé tartoznak, nevüket dendritszerű nyúlványaikról kapták. Hosszú időn keresztül elkerülték a szövettanászok és immunológusok figyelmét. Mindez nem meglepő, ha figyelembe vesszük, hogy az immunszervek szövettani met-

szetein a nagy sűrűségben előforduló lymphocyták tömege elfedi a dendritikus sejtek finom nyúlványrendszerét. Az elmúlt években vált nyilvánvalóvá, hogy kitüntetett szerepet játszanak az immunválasz elindításában és jellegének meghatározásában, ezért az immunrendszer „karmester” sejtjeinek tekinthetők.

A külső és belső teszfelszíneket védő természetes barrierek mentén **éretlen dendritikus** sejtek találhatók, melyek jelentős phagocytaképességgel rendelkeznek, és felszínükön nagy számban találhatók a fertőzőes jeleket érzékelni képes mintázattal felismerő receptorok (lásd 3.7. fejezet). Mint a perifériára kihelyezett „őrszem” sejtek fagocitózis révén antigénmintát vesznek fel a patogén mikroorganizmusok behatolásának színhelyén, másfelől a patogénekre jellemző molekuláris mintázatot (pathogen associated molecular pattern – PAMP) érzékelve receptoraikkal a fertőzés bekövetkeztét is érzékelik. Ennek hatására az éretlen dendritikus sejtek (pl. a bőr Langerhans-sejtjei) elhagyják „őrhelyüket” és jellegzetes szöveti vándorlásba kezdenek. Eközben leáll a phagocytaműködésük és morfológiájuk is megváltozik, nyúlványos felszín helyett salátalevélre emlékeztető redőket mutat (ezért nevezzük „fátyolsejteknek”, „veil cell”). A fátyolsejtek a környéki nyirokcsomókba vándorolnak, és annak paracortexében mint **érett dendritikus sejtek** (más néven „interdigitáló” dendritikus sejtek) telepednek le. Az érett dendritikus sejtek igen nagy számú dendritre emlékeztető nyúlvánnyal rendelkeznek, nem fagocitálnak, ugyanakkor jelentős sejtfelszíni MHC-II és kostimulációs molekula (CD80/CD86) expresszió jellemzi őket. Az utóbbi molekulák expresszióját a fertőzéssel járó molekuláris mintázattal felismerés indukálja. Így az érett dendritikus sejtek szerepe a szekunder nyirokszervekben belüli, a naív T-sejtek felé történő antigénbemutatásban, és ezáltal az adaptív immunválasz elindításában van.

A **follicularis dendritikus sejtek** csak nyúlványos morfológiájukban emlékeztetnek a fenti dendritikus sejtekre. A nyirokcsomók, a lép és a nyálkahártyák közelében található lymphoid szövetek germinális centrumaiban mutathatók ki. Feladatuk az antitestekkel, illetve komplement fehérjékkel kapcsolt antigének eredeti, inaktív formában való megkötése és hosszú időn keresztül a B-lymphocyták számára történő bemutatása.

2.2.4. GRANULOCYTÁK

A **polimorfonukleáris magvú granulocyták** elsősorban effektor sejteknek tekinthetők, bár számos citokin termelését is igazolták e sejtekben. Három fő típusuk közül a **neutrophil granulocyták** nagyszámban előforduló phagocytasejtek, számuk a gyulladások környékén jelentősen emelkedett, mozgásukat, aktivitásukat kemotaktikus és egyéb citokinek szabályozzák.

Az **eosinophil granulocyták** jelentősége elsősorban a fertőző organizmusok (pl. paraziták) elleni védekezésben rejlik. Számuk jelentős az allergiás reakciókban, működésüket elsősorban citokinek szabályozzák. Effektor funkcióik eosinophil festődésű granulumaikban található antimikrobiális molekulákkal függ össze.

A **basophil granulocyták** (és a hízósejtek) felszínén magas affinitású IgE Fc-receptorok találhatók, melyek az IgE, majd a specifikus antigén (allergén) megkötése után lehetővé teszik a basophil granulocytákban található granulumok kiürülését. Ezek a granulumok nagyhatású

bioaktív aminosavat (pl. hisztamin, szerotonin), enzimeket és lipid mediátorokat tartalmaznak, amivel a sejtek a gyulladásos reakció egyik központi szereplőivé válnak.

2.3. Az immunválaszban szereplő szervek

Funkcionális szempontból az immunrendszer szerveit **elsődleges (központi):** csontvelő, thymus), illetve **másodlagos (perifériás):** nyirokcsomók, lép, bőr, nyálkahártya, bronchoalveolaris rendszerrel kapcsolt) immunszervekre oszthatjuk (2.2. ábra, 2.3. ábra).

2.3.1. ELSŐDLEGES NYIROKSZERVEK

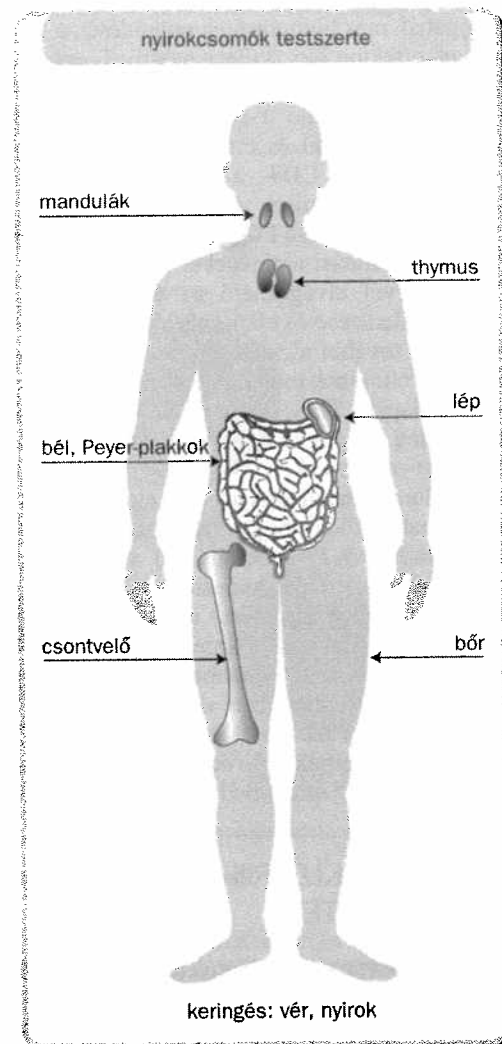
A vérképzés során az őssejt a szikhólyagon és az embryonális májon keresztül a csontvelőbe érkezik, ahol éretlen lymphocyták jönnek létre, amelyek az elsődleges nyirokszervekben (csontvelő és thymus) válnak elkötelezetté valamely antigén irányában. Itt jelennek meg a specifikus antigén-receptorok, azaz a sejtek itt válnak immunkompetenssé, tehát képessé arra, hogy részt vegyenek az immunválaszban. A folyamatot a prekursor sejtek genetikai programja és a kötőszöveti stromasejtek közvetlen vagy citokínközvetített hatása irányítja. A differenciálódási folyamat során transzkripciós faktorok időben és szöveti specificitásában szigorúan meghatározott sora jelenik meg a sejtekben és kapcsol be és ki géneket.

Emlősökben, így emberben is az elsődleges nyirokszerveket a csontvelő és a thymus alkotják.

2.3.1.1. Csontvelő

Az ún. „haematopoeticus” pluripotens őssejtekből fejlődő sejtalakok a szikhólyagba, illetve az embryonális májba kerülnek. Innen jutnak a sejtek, még az embryonális élet során, a csontvelőbe. A magzati fejlődés további szakaszában, majd a neonatális és a felnőtt élet során a szikhólyag és az embryonális máj feladatát egyre inkább a csontvelő veszi át. Kiemelt jelentősége van a lapos csontokban található csontvelőnek, hiszen pubertáskorig szinte teljes egészében a szegycsont, a koponya, a bordák és a medencecsont vörös csontvelő állományában zajlik a vérképzés. A vörös csontvelő a csontos trabeculák közötti, zsírszövetet is tartalmazó szivacsos retikuláris hálózathoz tartozik.

Minden vérsejt egy közös őssejtől („stem” sejt) származik (2.1. ábra, 2.4. ábra), mely az autokrin módon, a felszíni c-kit molekulához kapcsolódó őssejt faktor (SCF) és helyi szolubilis faktorok, citokinek, kolóniastimuláló faktorok (CSF), valamint kontakt hatások következtében lymphoid (2.5. ábra) és myeloid (2.7. ábra) sejtek előalakjaivá (progenitor) fejlődik. Az előalak sejtekre ható CSF-ek szelektíven fokozzák az egyes sejtvonalakhoz tartozó sejtek osztódását és érését. Így erythroid (eritropoetin hatására), megakariocytá, granulocytoid (G-CSF és GM-CSF hatására), monocytoid (M-CSF és GM-CSF segítségével) és lymphoid előalakok alakulnak ki. A lymphoid és myeloid korai ontogenezisben döntő szerepe van az AML1, GATA2-3, PU.1 és TAL1 géneknek; ezek hiányában (génkiütés, lásd 28. módszer) nem



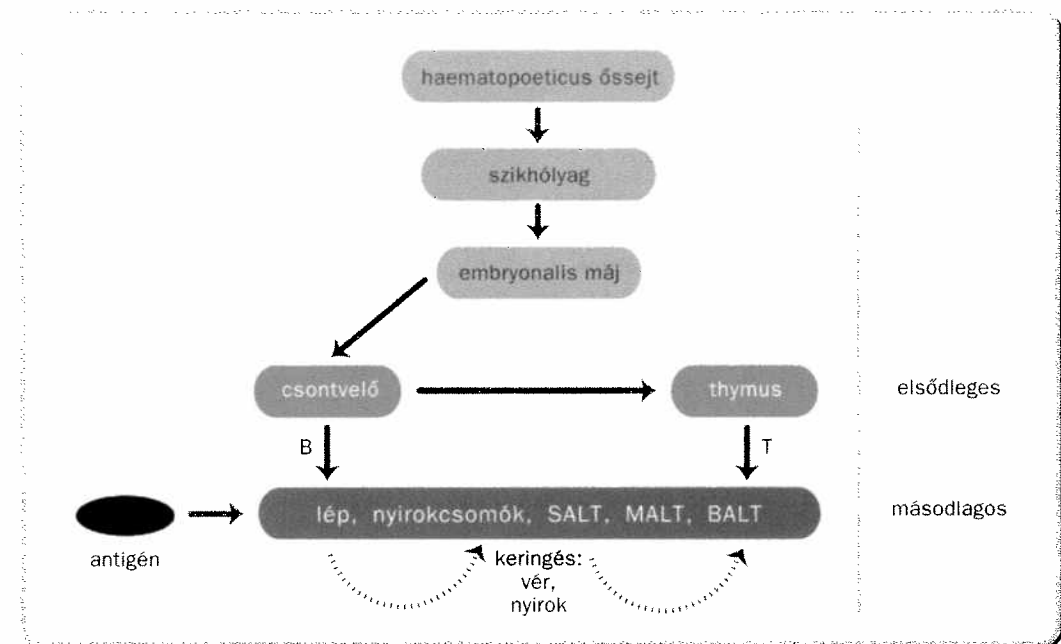
2.2. ábra. Az immunrendszer elhelyezkedésének vázlatos képe a szervezetben

Az immunrendszer egyes szervei (csontvelő, thymus, lép, mandulák, nyirokcsomók, Peyer-plakkok, bőr-immunrendszer stb.) a test különböző pontjain, egymástól jelentős távolságra helyezkednek el.

alakulnak ki a lymphoid és myeloid sejtvonalak. Az eritroid fejlődésben a GATA-1 és Rb22 transzkripciós faktorok játszanak döntő szerepet. A haematopoeticus progenitorsejtek jellegzetes felszíni markere a CD34-molekula.

A csontvelői stromasejtek és a T-lymphocyták által termelt citokinek alkotta humorális mikrokörnyezet szabályozási folyamatai ma még nem teljesen ismertek. Annyi azonban bizonyos, hogy az említett szolubilis és membránkötött formában egyaránt előforduló SCF döntő szerepet játszik a szabályozási folyamatokban. Később mind a lymphoid, mind a myeloid előalakokká való differenciálódásban az interleukin (IL)-3, valamint az IL-6 és feltehetően az IL-1 citokinek is jelentős szerepet játszanak. A B- és T-lymphoid előalakok kezdeti érésében az IL-7-nek van alapvető szerepe.

Madaraknál a kloaka körül található bursa Fabricii nevű nyirokszerv specifikus mikrokörnyezetet biztosít a B- (bursaeredetű) lymphocyták fejlődéséhez. A csontvelő, mai ismereteink szerint emlősökben a fent említett funkciókon kívül „bursaekvivalens” szervként is működik.



2.3. ábra. Az immunrendszer fejlődése

A hematopoeticus őssejtől a sejtek a magzati élet során a szikhólyagba, majd az embryonális májba jutnak. Innen kerülnek át a csontvelőbe, majd egy részük a thymusba. Az utóbbi két szervet elsődleges immunszervnek nevezzük. A csontvelőben érő lymphoid sejtek B-, a thymuson átérő lymphocyták T-sejtekévé érnek. Ezt követően a lymphocyták a másodlagos nyirokszervekbe, a lépbe, nyirokcsomókba, a bőr (SALT), a nyálkahártya (MALT) és a bronchoalveolaris (BALT) szövetekben található másodlagos immunszervekbe kerülnek. A másodlagos immunszervek között a vér- és nyirokkeringés biztosítja a sejtek állandó mozgását.

Az őssejt faktor (SCF) által a c-kit receptoron át autokrin módon (vagy ha sejt-felszínhez kötött SCF-ről van szó, juxtakrin módon) szabályozott hematopoeticus őssejtől lymphoid és myeloid előalakok fejlődnek. A lymphoid előalakok T- vagy B-előalakokká érnek, előbbiek a thymusban érnek citotoxikus (Tc) és „segítő” (helper, Th) T-sejtekévé, utóbbiak csontvelőben fejlődnek B-sejtekévé. A B-sejtek végső érési stádiumukban plazmasejtekévé fejlődnek, melyek immunoglobulinokat szecernálnak.

A myeloid előalakokból granulocytá-monocytá közös-, eosinophil, basophil és erythroid előalakok, illetve megakariocyták fejlődnek. Ezekből alakulnak ki a monocyták és neutrophil granulocyták, illetve eosinophil és basophil granulocyták. A vérlemezkék a megakariocytákból, az érett mag nélküli vörösvértestek az erythroid előalakokból származnak. A basophilek hízósejtekévé, a monocyták macrophagokká alakulhatnak.

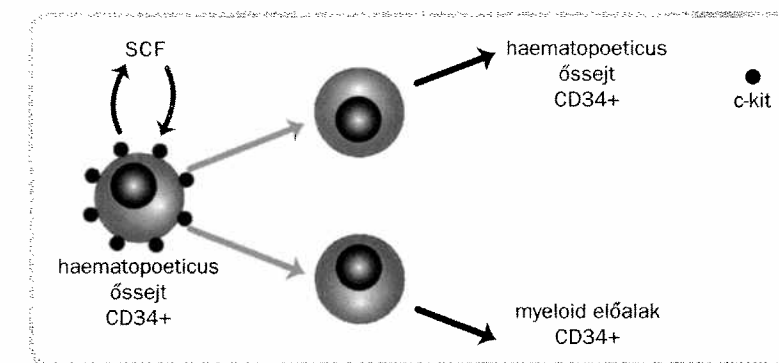
IL: interleukin, CSF: kolóniastimuláló faktor, SCF: őssejt faktor. gr: granulocytá

Még ma sem véglegesen eldöntött kérdés, hogy a T- és B-lymphocyták előalakjai egy közös alakból alakulnak-e ki, vagy eleve külön vonalat képviselnek. Az azonban biztosnak látszik, hogy a specifikus sorrendben ható Ikaros, TCF1 és Ets1 transzkripciós faktorokat kódoló géneknek a T-lymphoid prekursorok kialakulásában van döntő szerepe. Ugyanezt a szigorú génexpressziós sorrendet biztosító funkciót B-lymphocyták differenciálódásában a Sox4, E2A, EBF, BSAP, NFκB, Oct2 transzkripciós faktorok látják el. Az Ets1 szerepe a T- és B-sejtek terminális differenciálódásában is valószínűsíthető. Jól ismertek a TCR, illetve ellenanyagláncok

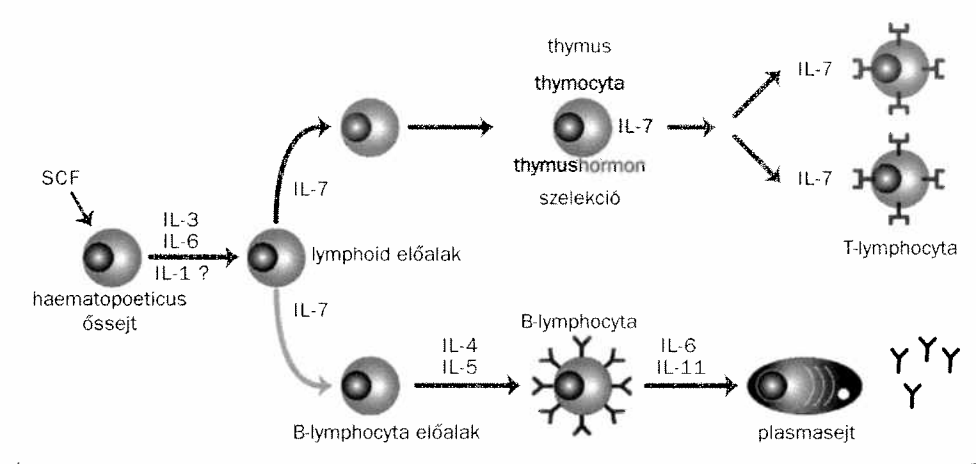
transzkripcióját szabályozó, akár 5-8 tagból álló transzkripciós faktor-fehérjekomplexek („enhanszoszómák”) összetétele is.

2.3.1.2. Thymus

E szerv legfontosabb funkciója, hogy a T-sejt-előalakok itt válnak az éretlen thymocytákból, pozitív és negatív szelekciós folyamatokon során érett, antigénre elkötelezett T- (thymus eredetű) lymphocytákká. A thymus lapos, kétleányú szerv, a szegycsont mögött található, újszülöttkor kb. 70 g-os súlya a pubertás után fokozato-



2.4. ábra. A stem cell faktor (SCF) szerepe



2.5. ábra. Lymphoid ontogenezis

san csökken, felnőttekben 3-5 g (2.7. ábra). Mindkét lebenyét tok veszi körül és a lebenyek számos, kötőszövetel határolt háromszögletű lobulusra oszthatók. A thymus szerkezeti vázát (stromáját) epithelialis reticulumsejtek alkotják. A lobulusok külső állománya a kéreg (cortex), belső része a velő (medulla). Előbbiben sok, utóbbiban kevés thymocyta található. Mai tudásunk szerint az éretlen thymocyta a vérpályából (a thymusnak nincs bemenő nyirokellátása) a kéregbe lép be, itt osztódni kezd. A folyamatot a nagyfokú osztódás mellett, a thymocytaakra a rendkívül magas apoptózis (programozott sejthalál), sejtpusztulás is jellemzi. Az életben maradt (1-2%), érett thymocyta nagyobbik része a velőállomány területére vándorol, majd a végső differenciálódást követően elhagyja a thymust.

A kéreg- és a velőállomány nagyszámú egyéb eredetű sejtet, így epithelialis, valamint dendritikus sejteket és macrophagokat tartalmaz.

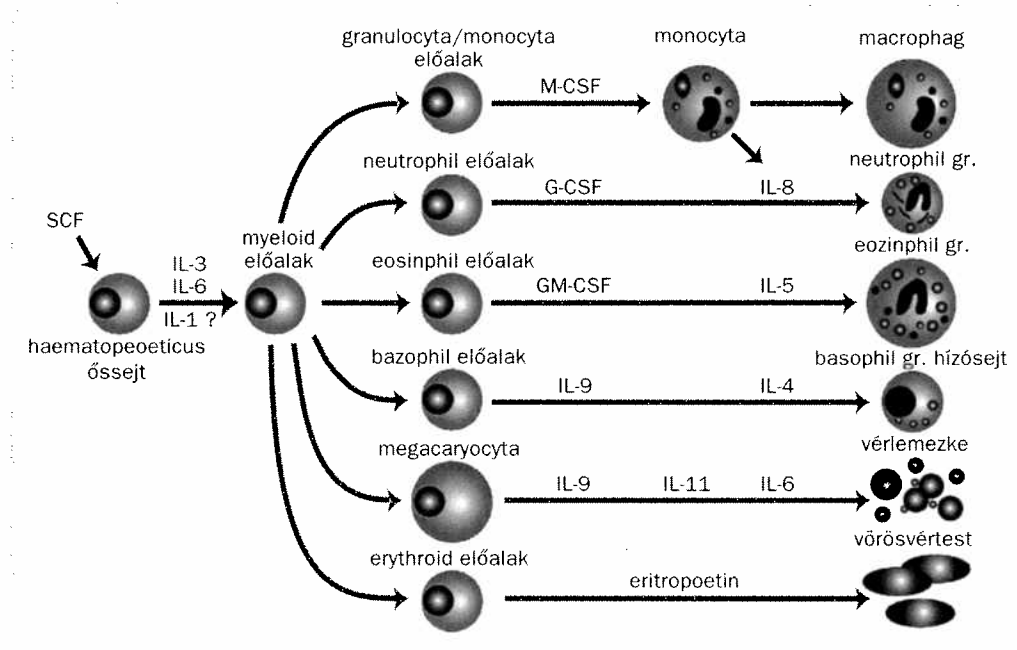
A thymus medulláris epithelialis sejtjeire ún. „promiszkus” génexpresszió jellemző, igen jelentős számú

szöveti antigént expresszálnak. E folyamatnak a centrális immuntolerancia kialakításban van alapvető jelentősége, mint azt majd később látjuk. A thymocyta az epithelialis sejtek ágas-bogas szövetében vándorolnak a velő felé. A térbeli háló részét képezik a hosszú nyúlványokkal rendelkező, főleg a thymus kéreg- és velőhatárán található dendritikus sejtek is. A velőállományban jellegzetes alakú elszarusodott hámsejtek, a Hassall-féle testecskék találhatóak, melyeknek vélhetően az elhalt sejtek eltávolításában van szerepük.

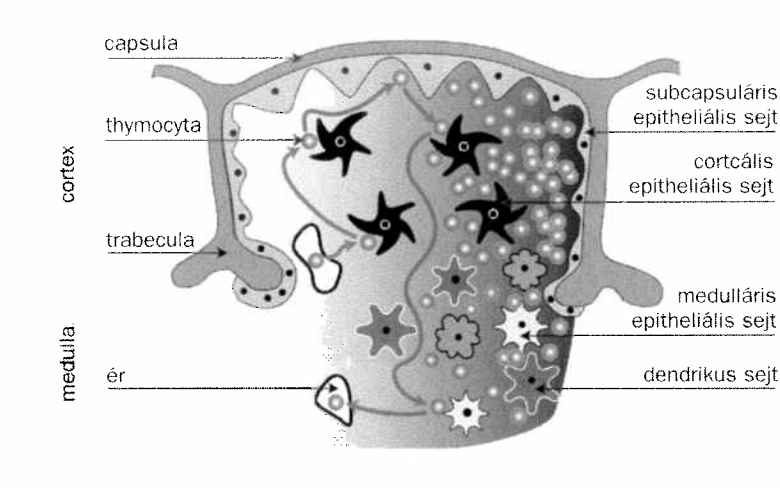
A thymusban érő thymocyta felszíni markerei megváltoznak, kortikoszteroid érzékenyséjük csökken és az immunválasz szempontjából rendkívül lényeges szelekción átesve már képesek a saját-nem saját felismerésére. A folyamat celluláris és molekuláris részleteit később tárgyaljuk.

A thymus a legfontosabb, de nem kizárólagos helye a T-sejt-érésnek.

A vér-thymus barrier. A tokon keresztül belépő thymuserek a kötőszövetes septumokban ágazódnak el. Az



2.6. ábra. Myeloid ontogenezis



2.7. ábra. A thymus felépítése

artériák végső soron kapillárisokra oszlanak el. A cortex kis ereit a thymus vázát alkotó entodermális epithelialis sejtek nyúlványaiból álló hüvely határolja, mely megakadályozza az antigének thymus cortexbe való jutását. A vér-thymus barrier rétegei a következők: a vér-endothel sejteit, melyeket sejtkapcsoló struktúra, a „tight junction” köt össze, az endothelium lamina basalisa, kötőszövetes tér, az thymus epithelium sejt lamina basalisa, az epithelialis sejtek által alkotott réteg. A velőállományban nincs vér-thymus barrier. A thymusnak nincsenek afferens nyirokereit.

2.3.2. MÁSODLAGOS NYIROKSZERVEK

2.3.2.1. Nyirok és nyirokcsomó

A nyirok, ez a vízszerű fehérjedús testfolyadék, a sejtek közötti térből a nyirokereik hálózatán át a ductus thoracicuson keresztül az angulus venosusnál (a vénás rendszer legalacsonyabb nyomású pontján) jut a vénás vérbe. Eközben, áthaladva a nyirokérhálózat mentén található regionális nyirokcsomókban, a nyirok feldúsul lymphocytaiban, és a nyirokcsomókban leadja a szállított antigéneket.

A nyirokcsomók sokkal körülvett szervek, melyek reticularis struktúrája nagyszámú lymphocyta, dendritikus sejtet és macrophagot tartalmaz (2.8. ábra). A nyirokcsomók három „rétegből” állnak: a kéregből (cortex), paracortexből és velőből (medulla). A kéreg legkülső rétege elsősorban B-lymphocytaikat, macrophagokat tartalmaz. A B-sejtek kisebb csoportokban fordulnak elő, ezeket primer folliculusoknak nevezik. Antigén inger hatására a primer folliculus megnagyobbodik, másodlagos folliculuszá alakul, sejtjei koncentrikus körökben veszik körül a germinális centrumot. Ez a struktúra osztódó B-lymphoblastokat, plazmasejteket, macrophagokat és follicularis dendritikus sejteket foglal magába. A mintegy 6 órás sejtciklus során itt történik a B-sejtek aktivációja és a velőállományba vándorló plazmasejteké, illetve helyben maradó B-memóriasejteké differenciálódása. A B-sejtek „affinitásérése”, illetve az immunglobulin-osztályváltás is a germinális centrumokban történik. A germinális centrumoknak kiemelt jelentőségük van a B-sejtes tolerancia kialakulásában is. A follicularis dendritikus sejtek Fc-receptorai és komplementre-

ceptorai révén kulcsszerepet játszanak az antitesttel komplexben levő natív (nem lebontott) antigének „ott-tartásában”, a B-lymphocyta aktivációban és a másodlagos immunválasz kialakulásában.

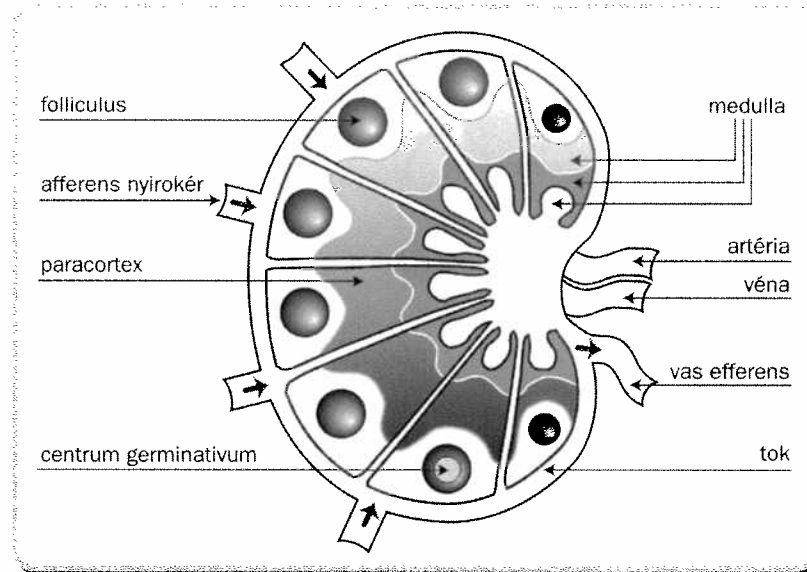
A folliculusok közötti (interfollicularis) és a paracorticalis régió felépítése „thymusdependens”, vagyis itt elsősorban T-lymphocyta, továbbá kisebb arányban dendritikus sejtek találhatók. E sejteknek, illetve a felszínükön megjelenő MHC-II molekuláknak döntő szerepük van a felvett és peptidekké feldolgozott antigének T-sejtek felé történő bemutatásában. Az antigén ingert követően először az itt található T-sejtek aktiválódnak.

A medulláris rétegben elsősorban immunglobulint aktívan szecernáló plazmasejtek találhatók. A medullaris sinusokban sok macrophag is kimutatható.

A több ponton belépő nyirokereik tartalmukat a tok alatti sinusokba ürítik. Az afferens és efferens vérerekkel egy helyen, a hiluson át távozó efferens nyirok nagy mennyiségű antitestet és a „bemenő értékhez” képest mintegy 50-szeres számú lymphocyta-t tartalmaz. Ezek egy része a nyirokcsomóban jött létre, de túlnyomó többségük a vérből származik, ahonnan egy különleges érfalszerkezeten, a speciális posztkapilláris venulák magas endothelrétegén („high-endothelial-venules” – HEV) át lépett be (2.8. ábra, kinagyított részlet) a nyirokcsomóba. Ezen a területen az adhéziós molekulák száma és minőségi összetétele jellegzetesen megváltozik. A nyirokcsomó makroszkóposan is észlelhető megnagyobbodását két tényező okozza. Először is, a helyi antigénstimuláció során a keringésből a lymphocyta a HEV-en át jóval nagyobb (8-10-szeres) arányban lépnek be a nyirokcsomóba. Másodszor, a sejtosztódás nagymértékű fokozódása, a sejtek klonális felszaporodása következik be.

2.3.2.2. Lép

A lép nagy ovális szerv, felnőtteknél kb. 150 g súlyú, a hasüreg bal oldalán található. Míg a nyirokér/nyirokcsomó rendszer a perifériás nyirokhálózat antigéntartalmát „szűri ki”, addig a lép a vérben lévő, szisztémásan pl. fertőzésekben előforduló antigének „észlelésére” szolgál. E feladatra a lép rendkívül alkalmas, hiszen a kb. 10^{10} keringő lymphocyta fele belép a lépbe, és ez az átlagos keringési időt figyelembe véve naponta kb. 3×10^{11} számú lymphocyta „látogatót” jelent. A lép a tokjából induló



2.8. ábra. A nyirokcsomó felépítése

számos befelé tartó kötőszövetes gerenda osztja részekre. Parenchymájában a vörös és a fehér pulpa található. A két pulpa között diffúz marginális zóna figyelhető meg. A lép vörös pulpája macrophagokkal és vörösvértestekkel teli sinusoidokból áll. Itt történik az előregedett vörösvértestek lebontása és eltávolítása. A lép szöveti állományának mintegy 20%-át képző fehér pulpa periarteriolaris hüvelyt (PALS) képez az arteriolák körül. Itt főleg T-lymphocyták találhatók. A B-sejtek csoportjai perifériáson folliculusokat alkotnak, tehát a két lymphocytatípus a lépben is nagymértékben elkülönül. Antigéninger hatására, a nyirokcsomóban zajló folyamatokhoz hasonlóan ezek a primer tüszők alakulnak át germinális centrumokkal rendelkező másodlagos tüszökké, ahol a koncentrikus körökben elhelyezkedő lymphocyták B-blastokat és plazmasejteket vesznek körül.

A nyirokcsomókkal ellentétben, a lépbe nem lépnek be afferens nyirokereket, ennek a szervnek csak vérrellátása van. A léparteriolák ecetszerűen, szabadon végződnek a marginális zónában. A vérrel szállított antigéneket itt dendritikus sejtek veszik fel és szállítják el a PALS sejteihez.

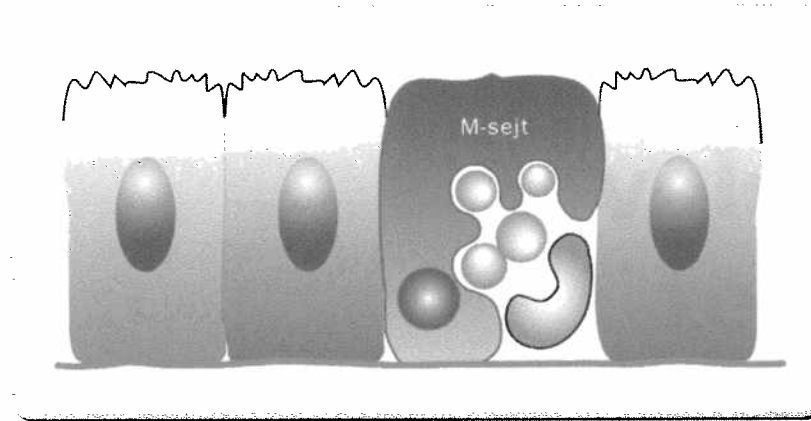
2.3.2.3. Nyálkahártyával kapcsolódó immunrendszer (MALT)

A test különböző pontjain, a nyálkahártyával borított felszíneken sokféle lymphoid szövet található. Ilyenek a gastrointestinalis (GALT) és a bronchoalveolaris (BALT) rendszerrel kapcsolt szövetek. Egyesek szerint a MALT-nak kiemelt (bizonyos nézetek szerint elsődleges) szerepe van a B- és T-lymphocyták fejlődésében is, de elsősorban másodlagos nyirokszövetként vehető számításba, a MALT-ban található a legtöbb lymphocyta. Fontos szerepet tölt be az emésztőrendszeren és a légzési utakon a szervezetbe került antigének kiszűrésében. A MALT részét képezik a bélbolyhok nyálkahártyarétegében és a hörgőkben submucosalisan szerveződő lymphoid sejtcsoportok és a jobban szervezett struktúrák: a mandulák (tonsilla), a feregnyúlvány (appendix) és a Peyer-féle plakkok. A szájon, illetve az orron át bejutó antigéneket kiszűrő mandulák és adenoidok reticularis állománya lymphocytákat, dendritikus sejteket, macro-

phagokat, hízósejteket és granulocytákat tartalmaz. A nyirokcsomókhoz hasonlóan a follicularis zónákban főleg B-, a parafollicularis részekben elsősorban T-lymphocyták fordulnak elő. A vékonybél Peyer-plakkjaiban valamint a vastagbél és a végbél magányos nyiroktüszőiben a germinális centrumokkal rendelkező folliculusok közvetlenül a bélnyálkahártya hámja mellett helyezkednek el. A tüszők feletti, úgynevezett folliculussal asszociált epithelium (FAE) jellegzetes sejtípusa az M- (microfold) sejt (2.9. ábra). Az M-sejtek nem rendelkeznek a bélhámsejtekre jellemző mikroboholyszerrel (apicalis részükön kevesebb a glycocalyx), kevesebb emésztőenzimet termelnek, és igen jelentős fokú endocitotikus aktivitás jellemzi őket. Basolateralis felszínükön a plazmamembrán mély bemélyedései, „zsebei” figyelhetők meg, melyben T- és B-lymphocyták, valamint antigénbemutató sejtek találhatók. Ez a jellegzetes felépítés azt segíti elő, hogy lerövidüljön az endocitotikus vezikulumok által az apicalis felszíntől a basolateralis felszínig megteendő távolság, tehát gyorsabbá és hatékonyabbá válik ezáltal a béllumen felőli transzcitózis. Az M-sejtek a bél lumen makromolekuláiból és mikroorganizmusaiból vesznek folyamatosan „mintát” és továbbítják igen hatékonyan a hám alatti lymphoid szövet felé. Az M-sejtek antigénfelvételének mechanizmusa nem teljesen tisztázott, fagocitózisra emlékeztet, bár a makropinocitózis és receptormediált endocitózis sem kizárható. Tekintettel arra, hogy mindössze néhány mikronnyi távolságot tesz meg az M-sejteken belül a felvett antigén, így feltehetőleg nem kerül sor a sejten belüli lebontásra. Újabban a béllal asszociált T-sejtek (intestinalis intraepithelialis lymphocyták – IEL) különleges sajátosságait írták le. Így a bél kiemelt szerepét feltételezik az extrathymicus T-sejtérésben.

2.3.2.4. Bőrrel kapcsolódó immunrendszer (SALT-SIS)

Az utóbbi időben a kutatók fokozott figyelemmel fordulnak a SALT/SIS (bőr-immunrendszer) felé. Az intraepidermalis lymphocyták, valamint a bőr egyes járulékos sejtjei rendkívül fontos szerepet játszanak a kültakaró nagy felszínén keresztül a szervezetbe jutó antigének (pl.



2.9. ábra. M-sejt a MALT-ban a vele kapcsolatban álló lymphocytákkal

vírusok), valamint a szervezet ultraibolya sugárzás miatt keltett módosult saját anyagainak feldolgozásában. Az éretlen dendritikus sejtekhez tartozó Langerhans-sejtek az antigénbemutatásban, a keratinocyták a különböző citokinek és komplementfehérjék termelésében játszanak fontos szerepet.

2.3.2.5. Kóros körülmények között megjelenő másodlagos nyirokszövetek

Kóros körülmények között (pl. az autoimmun rheumatoid arthritisben, Sjögren-szindrómában) a lokálisan érintett szövet (pl. ízületi alaphártya, nyálmirigy) területén a helyi posztkapillaris venulák HEV-ekké alakulnak időlegesen, valamint lymphocyta és macrophag beszűrődés észlelhető. Ezt követően a synovialis membránban és folyadékban, valamint a nyálmirigyben és szöveti környezetében jelentős helyi aktiváció zajlik le, az aktivált lymphocyták, granulocyták, hízósejtek és macrophagok aktivitása következtében az ízületi porc és csont destrukciója, illetve a nyálmirigyek idült gyulladása lép fel. Súlyos esetekben az érintett szövetekben nyiroktüszők és germinális centrumok is kimutathatók.

2.3.2.6. Immunprivilegizált szervek (szem, gonadok, agy)

Immunprivilegizált helyeknek nevezzük a szervezetben mindazokat a helyeket, ahova beültetett idegen szövet nem, vagy csak igen hosszú idő után lökődik ki (pl. szem, agy, terhes uterus, here).

A szervezet egyes körülírt helyeinek immunprivilegizált helyzetét vér-szövet barrierek (pl. vér-here gát), valamint lokális szolubilis faktorok (pl. komplementgátlók) és sejt felszíni molekulák biztosítják (pl. Fas-ligand). Az immunprivilegizált helyek általában nem rendelkeznek nyirokelvezetéssel, ezért ezekről a helyekről többnyire nem jutnak ki autoantigének a szekunder nyirokszervekbe (pl. a nyirokcsomókba). Amennyiben mégis kikerül autoantigén az immunprivilegizált helyekről, sok esetben az immunuszuppresszív hatású TGFβ-citokinnel keverten jut ki, így nem aktiválódnak a jelenlétében autoreaktív T- vagy B-lymphocyták.

3. TERMÉSZETES IMMUNITÁS

3.1. Az immunrendszer sejtjeinek vándorlása, az adhézíós molekulák szerepe az immunválasz során

Írta: Buzás Edit, Falus András

A leukocyták fejlődésük és működésük során a vér- és nyirokeringés közvetítésével a perifériás nyirokszervek között, aktívan, irányítottan vándorolnak (migráció) és így új szöveti környezetbe kerülnek („homing”).

A folyamat során a lymphocyták az érfa endothel sejtjeivel, egymással és az extracelluláris mátrixszal felületi kapcsolatba lépnek. A sejt-vándorlás molekuláris irányításában központi szerepet játszanak az adhézíós fehérjék, melyek jellegzetes molekulacsaládokba sorolhatók. Ezek az immunoglobulin-domén típusú adhézíós fehérjék, az integrinek, a szelektinek, a kadherinek és számos további fehérje, mint pl. a CD44. Az adhézíós fehérjék kifejeződésének időbeni sorrendje az endothelen és a lymphocytákon döntő eleme a migrációs folyamatoknak és a helyi sejtaktivációnak.

Az adhézíós fehérjék molekulapartnerükkel létesített kölcsönhatások során intracelluláris jeleket generálnak, melyek révén részt vesznek az immunológiai és egyéb sejtaktivációs folyamatokban is.

Az adhézíós molekulák kostimulációs hatásuk révén lényeges, járulékos szerepet játszanak az immunválasz számos pontján. A közelmúltban felfedezett szolubilis, kemotaxist irányító fehérjéket, a kemokineket meghatározott sejtek termelik az immunrendszerben és receptoraiknak sejt felszíni kifejeződése is szabályozott. Két fő típusukat különböztetjük meg, a CC és a CXC kemokineket. Az adhézíós molekulák, citokinek, kemotaktikus molekulák együttes hatásának eredménye a fehérvérsejtek ér-pályából való kijutása, extravazációja, mely során a HEV-ek falán kilépnek a környező szövetekbe (pl. gyulladás esetén). Elsősorban az endothelialis P, majd E-szelektin és a leukocyták glikoproteinek kölcsönhatása révén a fehérvérsejtek gördülni kezdenek az endothel felszínén, majd LFA-1 és CR3 integrinek és ICAM-1, ICAM-2 kölcsönhatás következtében szoros adhézíó alakul ki a fehérvérsejt és az endothel között. Ezt követően a fehérvérsejt LFA-1, CR3 és PECAM (CD31) molekulái segítségével átrpéselődik az endothelsejtek között, enzimeivel oldja a membrána basalist, teljessé válik a diapedesis. Végül a szövetekbe jutott fehérvérsejtek vándorlását az extracelluláris mátrix molekulákhoz kikötődött kemokinek, pl. a CXCL8 koncentráció grádiense irányítja.

3.1.1. SEJTVÁNDORLÁS ÉS „HOMING”

Az immunrendszer sejtjei, a vér és a nyirok útján állandó mozgásban vannak a szervezetben, hosszabb rövidebb időt töltenek az elsődleges és másodlagos immunszervekben. Ennek során lehetőség nyílik arra, hogy a lehető legnagyobb számú lymphocyta kerüljön kontaktusba a különböző utakon (bőr, emésztőrendszer, légzőrendszer) a szervezetbe került antigénnel, illetve azok feldolgozott darabjaival. Minthogy átlagosan minden

10^3 - 10^6 immunsejtből egy rendelkezik az adott antigénre specifikus antigén receptorokkal, viszonylag nagyszámú találkozásnak kell lezajlania ahhoz, hogy reális valószínűsége legyen a megfelelő nagyságrendű poliklonális immunválasz létrejöttének. Ezt a B- és T-lymphocyták folyamatos recirkulációja teszi lehetővé. Az immunrendszer sejtjeinek eredményes vándorlásához, illetve „letelepedéséhez” szükséges, hogy e sejtek a vérerek falának endothel sejtjeihez tapadjanak, átjussanak az érfalon. Ez az „extravazáció” folyamata, mely a HEV (high endothelial venule) érszakaszok esetében a legeredményesebb. Bár pl. a vékonybél venulák teljes területének csupán 2%-a HEV sajátosságú, a lymphocyták több mint 50%-a itt lép a mucosába. Minthogy ezek a specializált területek a lépen kívül minden másodlagos immunszervben kimutathatók, bőséges lehetőség kínálkozik arra, hogy az immunrendszer sejtjei a szövetközi térbe kerüljenek. A HEV-ek megjelenése az immunrendszer egyes pontjain szoros tér- és időbeli összefüggésben van az antigén kiváltotta aktivációval, a helyi immunválasszal és gyulladásos folyamattal.

A folyamat tehát **dinamikus, irányított és reverzibilis**.

A sejt-vándorlás két legfontosabb élettani/kóreltani következménye a **recirkuláció és a gyulladásos extravazáció**.

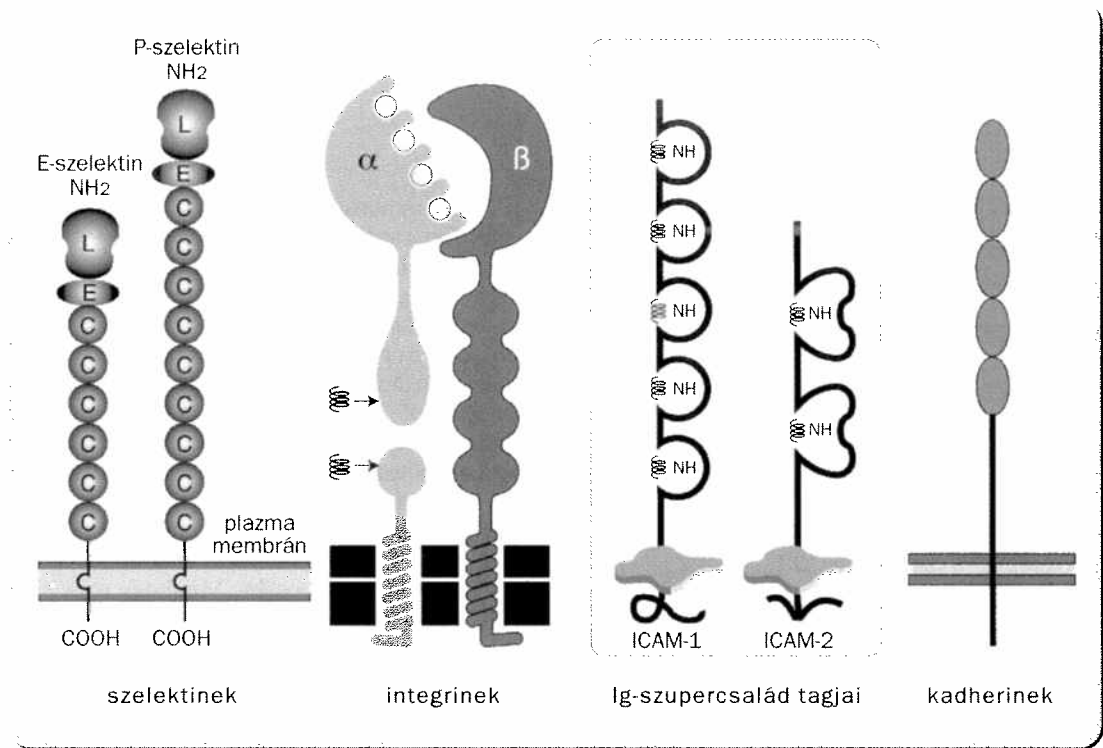
3.1.2. ADHÉZIÓS FEHÉRJÉK ÉS SZEREPÜK A SEJTVÁNDORLÁSBAN

A lymphocyta-endothel, az immunválasz során létrejövő lymphocyta-lymphocyta, lymphocyta-antigén bemutató sejt (APC), lymphocyta-célsejt kapcsolatok, illetve a migráló sejtek és a szövetközi alapállomány (ECM) kölcsönhatásai minden esetben fehérje-fehérje interakciók. Ezekben az aktív, kétirányú, reverzibilis kapcsolódásokban az ún. celluláris adhézíós („ragadós”) molekulák (CAM) vesznek részt. Igen sok esetben sejt felszínhez vagy a mátrixhoz kötött növekedési faktorok hatnak a szomszédos sejtre („juxtakrin hatás”).

[Ezek a kapcsolatok természetesen más sejtek, szövetek egyéb funkcióinál is fontos szerepet játszanak (pl. a sejt differenciálódás, embriogenezis, sebgyógyulás, áttétképzés), de ehelyütt elsősorban az immunológiai szempontból lényeges sejtadhézíós folyamatokról szólnunk.]

A sejtek adhézíós molekuláinak (illetve adhézíós receptorainak) döntő szerepük van a:

- A) **Sejt-sejt kapcsolatokban** többek között az alábbi sejtek között:
- T-lymphocyták, antigénbemutató sejtek,
 - citotoxikus T-sejtek (T_C)-célsejtek, T- és B-sejtek,
 - lymphocyta-prekursorok és a haematopoieticus stroma sejtjei,
 - leukocyták és az érfa endothelsejtjei (melyről részletesen ebben a fejezetben szólnunk,



3.1.1. ábra. Az adhéziós molekulacsaládok szerkezete

- tumorsejtek és az érfal endothelsejtei,
 - azonos sejtek esetében a specifikus embryonális organogenezis során.
- B) A leukocyták és az extracelluláris mátrix (ECM) kölcsönhatásában.
- C) A phagocytasejtek és az idegen partikulumok közti kapcsolódásban.

Ami a fehérvérsejtek és az érfal endothel sejtek közti kapcsolatot illeti, mint említettük már a HEV szakaszban kiemelt jelentősége van. Az itt található endothelsejtek ugyanis adhéziós receptorokat termelnek. Az adhéziós molekulákkal a migráló sejtek felszínén megjelenő ún. „homing” receptorok kapcsolódnak. A kölcsönhatásban részt vevő mindkét molekulafajta expressziója (kifejeződése) szabályozott, melyet az immunválaszt jellemző citokinek (pl. IL-1, IFN γ , TNF α , lásd 3.4. fejezet) befolyásolnak. A szabályozás az adhéziós receptor molekulák aviditására, a receptorok elhelyezkedésére (pl. aggregációjára), illetve felszíni sűrűségükre vonatkozhat.

Az adhéziós molekulák egy része szövetspecifitást mutat, ezeket „vaszkuláris addresszinek” is nevezzük. Ezek a molekulák biztosítják azt, hogy bizonyos homing receptorokat expresszáló lymphocyták csak bizonyos szövetek lymphoid szerveibe (pl. a memória T-sejtek a nyálkahártya lymphoid rendszeréhez) vándorolhassanak.

A homing receptorok a sejtek differenciálódása során mennyiségi és minőségi változást mutatnak, tehát az érés során bekövetkező helyváltoztatások (pl. a thymusban, majd azt elhagyva) is adhéziós molekuláris kölcsönhatásokkal állnak összefüggésben.

Jellegzetes eltérés tapasztalható, pl. a „naív”

(CD45RA⁺) és a memória (CD45RO⁺) T-sejtek recirkulációs mintázatában, a „naív” T-sejtek a vérből a nyirokcsomóba kerülnek, és itt közvetlenül „vehetnek mintát” a nyirok által ideszállított és a dendritikus sejtek által bemutatott idegen antigénekből. A memória T-sejtek ugyanakkor inkább a perifériára, az antigénexpozíció helyére, a helyi gyulladás területére, valamint a nyálkahártya Peyer-plakkjaihoz, tehát az antigén-„akkumuláció” helyére vándorolnak.

Az adhéziós fehérjék, mai ismereteink alapján szerkezeti szempontból négy nagyobb családba sorolhatók (3.1.1. ábra). Emellett néhány adhéziós fehérje külön csoportot képez.

Ezek az immunglobulinszerű, integrin, szelektin, kadherin családok és a CD44.

3.1.2.1. Immunglobulin géncsaládba tartozó adhéziós fehérjék

Az immunglobulin „szupergéncsaládba” igen sok, köztük az immunválasz szempontjából kulcsfontosságú fehérje tartozik (pl. MHC-I, -II osztályú molekulák, β 2-mikroglobulin, immunglobulinok, T-sejt-receptor, CD4, CD8, citokinreceptorok stb.). Közös jellemzőjük, hogy belső diszulfidhíddal rendelkező, 90-100 aminosavból álló „domén” elemeket tartalmaznak.

A 3.1.1. táblázat az immunglobulin szupergén-családba sorolható adhéziós fehérjéket és receptorait (azaz a másik sejten levő molekulapartner) tünteti fel.

Az egyes molekulák (ICAM-1, ICAM-3, VCAM-1) szolubilis formában is előfordulnak, ami a sejtek aktivációjával járó védési folyamatokra utal. Így pl. a szolubilis ICAM-1 vese átültetés során akár ötszörös mennyiségben is kimutatható a vérben.

3.1.1. táblázat

Immunglobulin-szerű adhéziós fehérjék

ADHÉZIÓS FEHÉRJE	PARTNERMOLEKULA
CD2	LFA-3 (CD58)
LFA-3 (CD58)	CD2
ICAM-1 (CD54)	LFA-1, MAC-1, vírusok
ICAM-2, ICAM-3	LFA-1 (CD11a/CD18)
VCAM-1 (CD106)	α 4 β 1 (VLA-4), α 4 β 7
NCAM (CD56)	NCAM, heparan-SO ₄
rflowPECAM (CD31)	CD51/CD61
CD22	CD45
CD66 altípus	E-szelektin
MadCAM	L-szelektin, α 4 β 7
LCam	máj

Zárójelben a CD nevek, ICAM: intercelluláris celluláris adhéziós molekula, LFA: leukocyta funkcionális antigén.

3.1.2. táblázat

Integrinek

	ADHÉZIÓS FEHÉRJE	PARTNERMOLEKULA
β 2(CD18)	LFA-1 (CD11a/CD18) MAC-1 (CD11b/CD18) p150,95 (CD11c/CD18)	ICAM-1, ICAM-2 ICAM-1, C3b, fibrinogén, Leishmania fibrinogén
β 1(CD29)	VLA-1 (CD49a/CD29) VLA-2 (CD49b/CD29) VLA-3 (CD49c/CD29) VLA-4 (CD49d/CD29) VLA-5 (CD49e/CD29) VLA-6 (CD49f/CD29) α 7/CD29 α V/CD29 CD51/CD29	laminin, kollagén laminin, kollagén, echovírus-1 receptor laminin, kollagén, fibronectin fibronectin, VCAM-1 fibronectin laminin laminin fibronectin fibronectin
β 7	α 4 β 7 (CD49d/ β 7) α EL β 7 (CD103)	MadCAM-1(mucosa), VCAM-1, fibronectin E-kadherin
β 3 (CD61)	α V β 3 CD51/CD61 CD41/CD61	vitronectin vitronectin, VIII. faktor, fibrinogén, trombospondin fibrinogén, VIII. faktor
	LPAM-2 (CD49d/?) α V β 8 α V β 5 α V β 6 α 6 β 4	? (Peyer-plakk-HEV) vitronectin, fibronectin vitronectin, fibronectin fibronectin laminin

Zárójelben a CD nevek, C3b: komplement C3 molekula aktivált alakja

3.1.2.2. Integrinek

Az immunrendszer sejtjeinek migrációjában talán legnagyobb jelentőséggel rendelkező integrin molekulacsalád tagjai heterodimerek, egy α - és egy β -láncból állnak. Jelenleg közel 20 α - és mintegy 10 β -láncot, és kb. 40 heterodimer kombinációnak megfelelő integrint ismerünk. A β -lánc határozza meg az integrin-„osztályokat”, az α pedig a specifitást. Közös jellemzőjük, hogy többségük olyan liganddal reagál, amelyben szerepel az RGD vagy az RGDS (arginin-glicin-aszparaginsav/szerin) tri/tetrapeptid szakasz. A β 2-integrinek jelentőségét jelzi, hogy a CD18-lánc szelektív hiányával jellemezhető sajátos immundeficienciát (LAD, leukocytadhézió-deficiencia) is leírtak.

A 3.1.2. táblázat néhány jobban ismert integrin típusú adhéziós fehérjét és ezek receptorait (azaz a másik sejten levő molekulapartner) tünteti fel.

3.1.2.3. Szelektinek

A szelektinek nevüket arról kapták, hogy N-terminális doménjük egy Ca²⁺-függő, szénhidrátkötő lektin elem. Több szelektinnek a plazmamembránhoz közel eső része C3, C4b kötő részt tartalmaz. Három, ma jobban ismert típusukat a 3.1.3. táblázat mutatja be.

3.1.3. táblázat

Szelektinek

ADHÉZIÓS FEHÉRJE	PARTNER-MOLEKULA (SEJT)
E-szelektin (ELAM-1, CD62E) (endothel)	ESL-1, sialyl-Lewis antigén (CD15) CD66 altípus, (neutrophil, monocyta), CLA
L-szelektin (MEL-14, LAM1, CD62L) (lymphocyta, monocyta, neutrophil granulocyta)	Gly-CAM-1, CD34 (nyirokcsomó-HEV endothel) MAdCAM-1 (mucosa)
P-szelektin (CD62P, GMB140) (endothel, vérlemezke)	? (neutrophil, monocyta) PSGL-1, sLx

Zárójelben a régebbi, illetve CD nevek, CLA: bőr lymphocyta anti-gén, PSGL-1: P-szelektin glikoprotein ligand-1, GlyCAM: gliko-ziláció függő sejtadhéziós molekula

Mindhárom szelektin szolubilis is előfordul, újab-ban igen nagy jelentőséget tulajdonítanak a szolubilis szelektinek szintmérésének. Fertőzésben, széptikus álla-potban a vérben akár 20-23-szoros, szisztémás lupus ery-thematosusban (SLE) 3-4-szeres a szolubilis E-szelektin menyisége. HIV (humán immundeficiencia vírus) fertő-zés során is jelentős (3-szoros) L-szelektin emelkedést mértek a fertőzöttek vérében.

3.1.2.4. Kadherinek

A kadherinek, Ca dependens molekulák, melyek ad-heziv funkciója az immunrendszerben ma még kevésé feltárt, több alakjuk a szomszédos sejtek felszínén önma-gukkal képeznek (homofilias) kapcsolatot. Főbb, ma is-mert típusaik:

- E-kadherin (epithel),
- N-kadherin (ideg, izom, vese),
- P-kadherin (placenta, epithel),
- R-kadherin (retina).

A homophiliás kapcsolódás kivétele az E-kadherin, amely az αEβ7 integrinnel reagál, szerepe a bélrendszer-ben található lymphocyták epithelialis kötődésében van.

3.1.2.5. CD44

Az egyik előző csoportba sem sorolható a **CD44**-mo-lekula, mely a hiarulonsav származékaival és a citotoxi-kus T-sejtek granulumában található egyes komponen-sekkel képes kapcsolódni. A CD44 egyik exonja (V6) újabban jelentős figyelmet keltett, hiszen kiderült, hogy a CD44 több alternatív „splicing” formában is megjelenik és huzamos jelenléte, illetve hiánya bizonyos lymphoid tumorok áttétképzésével, illetve annak hiányával korre-lál. A V6 exon emellett átmeneti formában a normális lymphocyta aktiváció során is előfordul, élettani funkció-ja feltételezések szerint a lymphocyta nyirokcsomóban való visszatartásával kapcsolatos.

A **CLA** az E-szelektin, a **GlyCAM-1** az L-szelektin ligandja. Ugyancsak nem besorolt a **VAP-1** és a **VAP-2** molekula.

3.1.2.6. A kemokinek és receptoraik

A fertőzés során elsőként szecernált citokinek egy csoportját kemokineknek nevezzük. A kemokinek kis molekulatömegű, kemoattraktáns fehérje mediátorok, melyeket a közelmúltban fedeztek fel, de a lymphocyták vándorlásának irányításában játszott kiemelkedő jelentő-ségük miatt méltán kerültek rövid idő alatt a figyelem előterébe. A kemokinek szerkezeti hasonlóságot mutat-nak egymással, és valamennyien G-fehérjéhez kötött re-ceptoron keresztül jelátviteli folyamatokat indítanak el.

Két fő csoportjukat különböztethetjük meg. Az egyik csoportba tartozó kemokinek esetében a mo-lekula N-terminális vége közelében két, egymás melletti cisztein található, ezeket a kemokinek **CC-kemoki-neknek** nevezzük, receptoraik a CC-kemokin-receptorok (CCR1-CCR9).

A mások csoportba azokat a kemokinek soroljuk, melyek esetében a két ciszteint elválasztja valamely más aminosav, ezek a **CXC-kemokinek**, melyek a CXC-ke-mokin-receptorokhoz (CXCR1-CXCR6) kapcsolódnak. Általánosságban leszögezhetjük, hogy a CC-kemo-kinek a monocyták, lymphocyták és egyéb sejtek vándor-lását irányítják, pl. a CCL2. Azok a CXC-kemokinek, melyek esetében a cisztein előtt Glu-Leu-Arg szekvencia található, a neutrophilek vándorlásának irányításában ját-szanak szerepet, mint pl. az elsőként felfedezett IL-8, me-lyet újabban CXCL8-nak nevezünk. Azok a CXC-kemo-kinek, melyek aminosav szekvenciájából hiányzik a Glu-Leu-Arg tripeptid, lymphocyták migrációját szabá-lyozzák (pl. CXCL13).

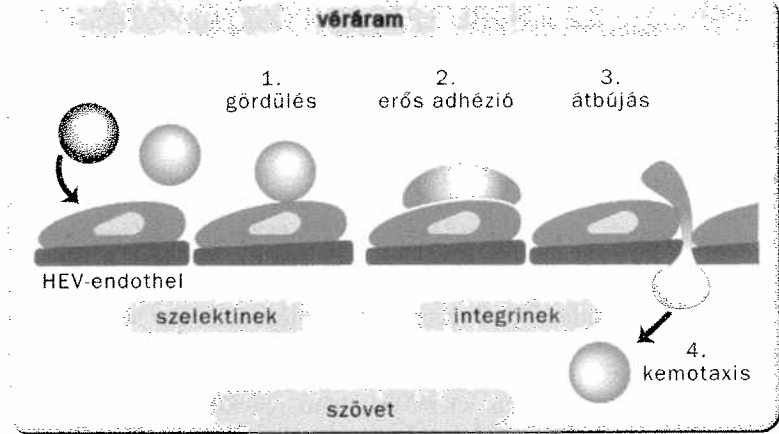
A limfotaktin (CXCL1) kivételt képez a kemokinek családján belül, ugyanis egyetlen cisztein található ben-ne. Szerepet játszik a T-sejt-előalakok thymusba történő vándorlásának irányításában. A másik kivételt képező kemokin a fractalkin (CX₃CL), melyben a két ciszteint három aminosav vá-lasztja el egymástól, s amely membránkötött formája, mint adhéziós molekula van jelen endothel- és epithel-sejtek felszínén, míg szolubilis formája kemokinként működik.

A kemokinek forrása számos sejtfeleség lehet, melyek bakteriális vagy virális fertőzés hatására, illetve a sejtek fizikai károsodásának következményeképpen termelik a gyulladásos sejtek helyszínre való vonzásában kulcssze-repet játszó molekulákat.

Ismert kemotaktikus hatásúak a komplement aktivá-ció során létrejövő C3a, C5a komplement fragmentu-mok.

Rajtuk kívül még a baktériumok által termelt fMet –Leu-Phe (fMLP) tripeptidet ismerjük, mint jelentős kemotaktikus ingert a szervezetben. A kemokinekhez ha-sonlóan mind a komplement fragmentumok, mind az fMLP peptid G-fehérjéhez kötött receptoron keresztül fejti ki hatását.

A kemokinek, vazoaktív mediátorok (pl. hisztamin) és citokinek (pl. TNFα) együtthatása eredményezi végső so-ron a fehérvérsejtek érpályából történő kilépését és a szö-vetekben való vándorlását.



3.1.2. ábra. A transzmigráció folyamata

3.1.3. AZ ADHÉZIÓS KÖLCSONHATÁS ÉS A SEJTSZINTŰ AKTIVÁCIÓ

A lymphocyták és az endothel HEV kölcsönhatása há-rom lépésben (adhéziós *kaszkád*) jellemezhető (**3.1.2. ábra**). Ezek mindegyikét jellegzetes fehérje kölcsönha-tások jellemzik. Az első lépésben a leukocyta mintegy „elgördül” az endothelfeszínen, azaz a kocsikerékhez ha-sonlóan minden pillanatban egy ponton érintkezik az endothellel. Ezt a szakaszt a szelektinek részvétele domi-nálja. A második szakaszban először kisebb, majd na-gyobb erővel adhézió alakul ki, itt már az integrin köl-csönhatások a meghatározók, majd a harmadik szakasz-ban megtörténik a transzmigráció, a leukocyta „átbújása” az endothelen, amely szintén az integrinek kapcsolódását igényli.

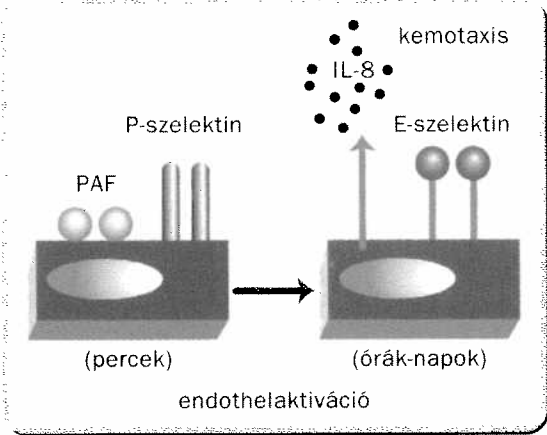
3.1.3.1. Gördülés

Fiziológiás körülmények között a fehérvérsejtek a kis erek lumenének közepe táján vándorolnak, ahol a vér-áramlás a leggyorsabb. A gyulladás helyén az erek kitá-gulnak, a véráramlás lelassul, és így a fehérvérsejtek kap-csolatba kerülhetnek az endothellel.

A gyulladás következményeként lokálisan keletkezett C5a, hisztamin (mely C5a hatására szabadul fel a hízősej-tekből) vagy leukotrién B4 hatására a gyulladásos terület ereinek endothel felszínén percek alatt megjelenik a P-szelektin (**3.1.3. ábra**). Ugyancsak a P-szelektin me-gjelenését eredményezi az endothelen a TNFα vagy a bak-teriális lipopoliszacharid (LPS). A P-szelektin az endo-thelsejtek preformált garnulumaiból kerül ki a felszínre igen rövid idő (percek) alatt, ugyanakkor a sejtekben az E szelektin génje expresszálódik, és két óra múlva a sejtek felszínén az E-szelektin is megjelenik. A szelektinmole-kulák szénhidrát kötő doménjük segítségével a fehérvér-sejtek glikoproteinjeinek szulfatált oligoszacharida ol-dalláncait kötik reverzibilisen (pl. Sialyl – Lewis^x).

3.1.3.2. Szoros adhézió

Ennek során a leukocyták integrinjei, az LFA-1 és a komplement receptor CR3 kapcsolódnak az ér endothel ICAM-1 és ICAM-2 molekuláihoz. Ez a kapcsolódás ele-inte gyenge, azonban az ér endothel proteoglikánjainak felszínéhez kikötődött CXCL8 és egyéb kemokinek kon-formációs változásokat idéznek elő a gördülő fehérvér-



3.1.3. ábra. Endothel sejtaktiváció folyamata

A lokális citokin, nitrogén-oxid (NO) és egyéb faktorok hatására már per-cек alatt módosul az endothelsejt felszíne, vérlemezke-aktiváló faktor (PAF) és P-szelektin jelenik meg. Hosszabb idő elteltével az endothel sejte-ken E-szelektinek jelennek meg és a sejtek a leukocitákra kemotaktikus hatású IL-8-at kezdenek termelni.

sejt LFA-1 és CR3 molekuláiban, melynek következtét-ben megáll a gördülés, és bekövetkezik a szoros adhézió.

3.1.3.3. Endothelen történő áthatolás: a fehérvérsejtek kilépése a „magas endothelialis venulák” falán át

Ebben a folyamatban is részt vesz az LFA1 és a CR3. Újabb adatok szerint a PECAM (CD31) is jelentős szere-pet játszanak a leukocyta-endothel átbújásban (diapede-sis). A fenti, immunoglobulin gécshaládba tartozó adhé-ziós molekulák egyaránt expresszálódnak a fehérvérsej-teken és az endothelsejtek közötti kapcsoló struktúrák te-rületén. Homophil módon kötődnek egymással, mindkét érintkező felszínen megtalálhatók és zippzárszerűen kap-csolódnak. A kapcsolódás nyomán az időben későbbi „elválást” biztosító, polarizáltan aktiválódó proteázok is részei a reverzibilis folyamatnak a kapcsolódó felszíne-ken, ami a folyamat dinamizmusát és folytonosságát biz-tosítja.

Ezt követően az edothelsejtek között átbújt sejt enzi-mei révén bontja a membrana basalis extracelluláris mát-rix molekuláit, így végbemegy a membrana basalison való áthatolás, a diapedesis.

3.1.3.4. Az extravazáció révén az érpályából kijutott sejtek vándorlása a szövetekben a kemokinek irányító hatása alatt

A gyulladás helyén termelődött kemokinek, mint pl. a CXCL8 és a CCL2 a szövetekben (és hasonló módon az endothel felszínén) proteoglikánokhoz kötődnek. Így szilárd fázishoz kötött kemokinkoncentráció-grádiens jön létre, mely mentén a sejtek az alacsonyabb felől a magasabb koncentráció felé vándorolnak a szövetekben.

A CXCL8 fő forrása a gyulladás helyén a patogénnel találkozott macrophag, mely a kibocsátott kemokin segítségével a neutrophil granulocyták nagyarányú szövetbe való áramlását idézi elő, a neutrophilek „bevándorlási hullámának” a csúcsa a fertőzést követően 6 órával tapasztalható. Némi késéssel követi a neutrophileket a monocyták gyulladt szövetbe való bevándorlása, melyet elsősorban a CCL2-kemokin irányít.

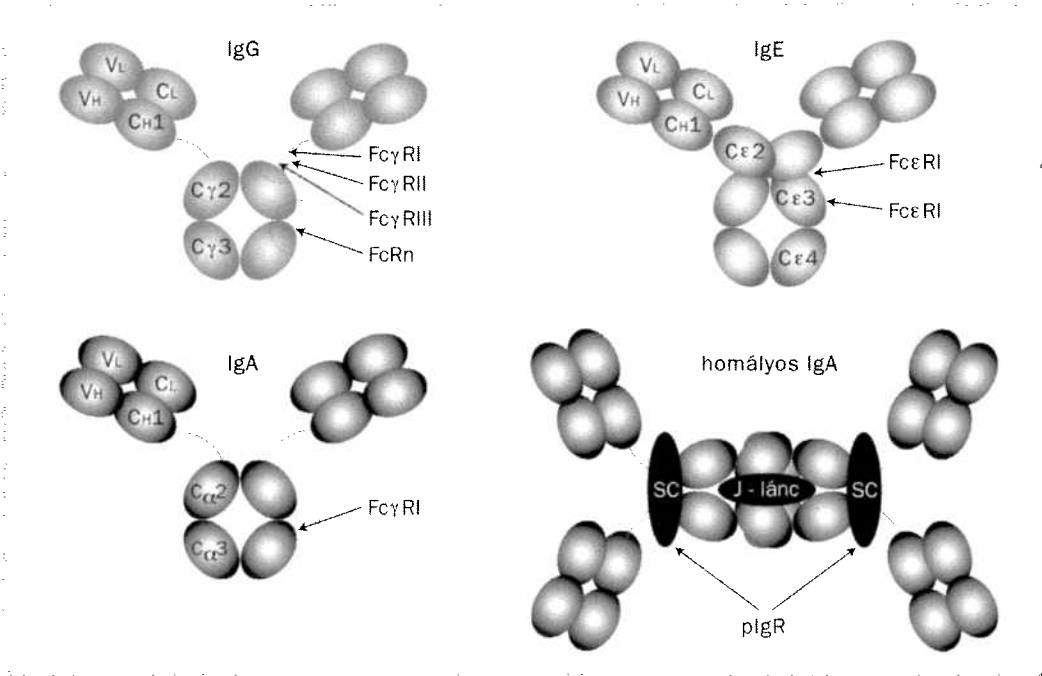
3.2. Az Fc-receptorok

Írta: Kacs Kovics Imre

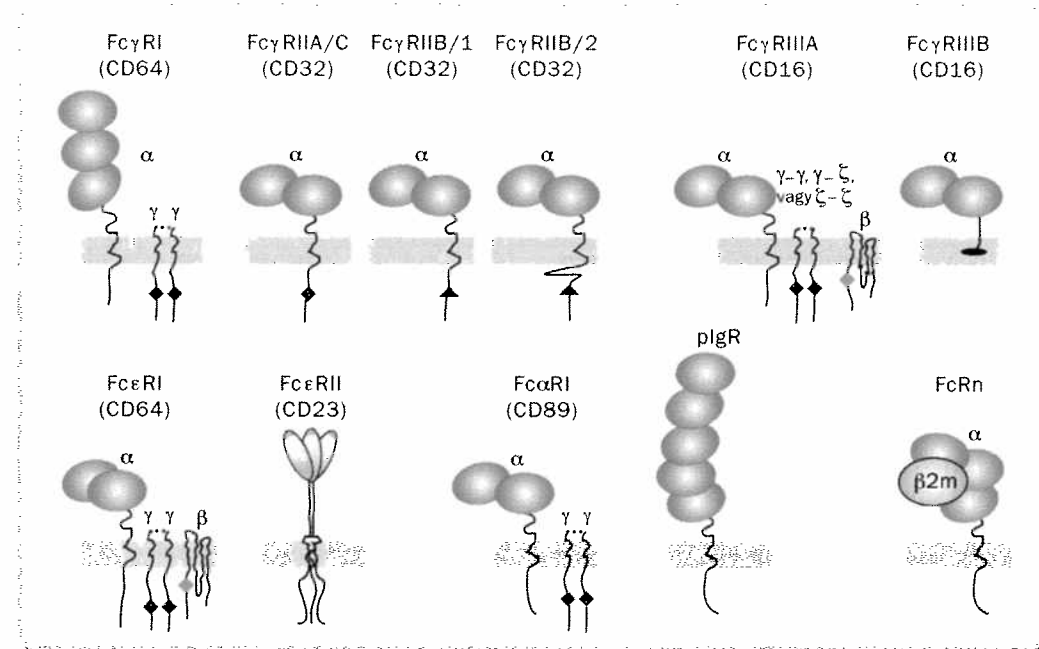
Az immunglobulinok két eltérő típusú kölcsönhatásban vesznek részt az immunitás kialakítása során. Egyfelől, a molekula N-terminális csúcsán lévő kötőhelyek (Fab-régió) specifikusan kapcsolódnak az antigénnel. Legalább ennyire fontos azonban egy másik típusú kölcsönhatás, amelyben az immunglobulin konstans doménjei – az Fc-fragmens – vesznek részt. Azokat a receptorokat, amelyek az immunglobulinok Fc-régióját kötik, Fc-receptoroknak nevezzük (3.2.1. ábra). Az Fc-receptorok általában egy adott immunglobulin osztályt vagy az osztályhoz tartozó, egymással szoros hasonlóságot mutató, alosztályokat kötnék.

3.2.1. FC-RECEPTOROK OSZTÁLYOZÁSA ÉS SZERKEZETE

Az Fc-receptorokat feloszthatjuk továbbá aszerint, hogy milyen sejtekben fejeződnek ki, illetve mi a szerepük. A leukocyták, macrophagok, dendritikus sejtek és B-lymphocyták által kifejezett receptorok közé tartoznak az Fc γ RI, Fc γ RII és Fc γ RIII, amelyek az IgG-molekulákat, az Fc ϵ RI- és Fc ϵ RII-receptorok, amelyek az IgE-molekulát, valamint az Fc α RI-receptor, amely az IgA-molekulát köti. E receptorok a sejtmembránban horgonyozva az extracelluláris közegben lévő immunglobulinok kötik. További jellegzetességük, hogy az immunglobulin-kötő képességük jelentősen eltérő, így vannak olyanok, amelyek nagy kötési erősséggel (affinitással) kötik az immunglobulint és ezek a szabadon keringő immunglobulinokat is képesek hatékonyan megkötni (pl. Fc γ RI, Fc ϵ RI). Más receptorok azonban kisebb affinitással kapcsolódnak az immunglobulinhoz (pl. Fc γ RII, Fc γ RIII), és így a szabadon keringő immunglobulin-molekulák nem tudnak hatékonyan kapcsolódni hozzájuk (a kapcsolódást gyors disszociáció követi). Ez utóbbiak olyan immunkomplexeket kötnék, amelyekben az antigénhez több immunglobulin kapcsolódik egyszerre. Ennél fogva a sejtek felszínén kifejeződő kisebb affinitású receptorok számos immunglobulint egyszerre (vagy egymást követően) kötnék és így az együttes kötési erősség (aviditás) olyan mértékűvé válik, hogy a molekulakomplex stabilan a sejthez kapcsolódva marad. A kapcsolódás hatására a sejt a receptor jellegétől függően aktiválódik, illetve gátlódik. (Megjegyzendő, hogy a sejtek Fc-receptorain kívül az immunkomplexek kialakulása, az immunglobulinok Fc-részén keresztül aktiválja a komplementkaskádát is. Említést érdemel továbbá, hogy egyes baktérium és vírus eredetű fehérjék szintén képesek az immunglobulinok Fc részével kapcsolódni és ezáltal jelentősen módosítani az immunválaszt bizonyos fertőzések során.)



3.2.1. ábra. Az egyes immunglobulin-izotípusok Fc-receptor kapcsolódási pontjai



3.2.2. ábra. Az Fc-receptorok és a szignál transzdukcióban szerepet játszó alegység-molekulák vázlatos szerkezete

A zöld oválisok a receptorok α -láncának immunglobulin-szupercsaládba tartozó domén jellegét mutatják. A sárga oválisokkal jelzett Fc ϵ RII lektin típusú molekula. A nagy affinitású Fc γ RI α -láncához a jelátvitelt biztosító két γ -láncból álló dimer kapcsolódik. A piros négyzetek az aktiváló ITAM, a kék háromszögek a gátló ITIM motívumokat jelölik. A receptorok alegységei, illetve azok komplex működése nem tisztázott minden részletében. Az egyes sejtekben eltérő alegységek kapcsolódhatnak a receptorokhoz, így pl. a neutrophil granulocytában expresszálódó Fc γ RIIIB nem rendelkezik citoplazmikus doménnel, a membránhoz egy foszfatidilinozitol-horgonnyal (GPI; fekete ovális) kapcsolódik, γ -lánc nélkül. Ugyanez a receptor az NK-sejtekben rendelkezik citoplazmikus doménnel és a jelátvitelt γ -, ζ - vagy β -láncok vesznek részt. Az Fc γ RIIIB citoplazmikus régiója eggyel több exont tartalmaz az Fc γ RII receptorhoz képest. Az Fc ϵ RI egy tetramer molekula, amely egy α -, egy β - és két γ -láncból áll. Az MHC-I molekulával szoros strukturális rokonságot mutató FcRn α -lánc extracelluláris régiójához egy beta2-mikroglobulin (β 2m) kapcsolódik.

Az immunglobulin Fc-részéhez ugyanakkor olyan folyamatok is köthetők, amelyek e makromolekulák sejtmembránon keresztüli transzportját és szervezeten belüli megoszlását szabályozzák. E folyamatok lejtésződása antigéntől független folyamatnak tekinthető. Ebbe a kategóriába sorolható a polimer IgA- és IgM-molekulákat kötő pIgR, amely az epithelsejteken keresztül a nyálkahártya felszínére juttatja az említett immunglobulinokat. Az IgG epithelsejteken keresztüli transzportját, és a maternális immunitást az FcRn-receptor biztosítja. Ugyanez a receptor az endothelsejtekben kifejeződve megakadályozza a vérben keringő IgG gyors lebomlását is.

Az Fc-receptorok szerkezetük alapján az immunglobulin szupercsaládba tartoznak, kivéve az Fc ϵ RII, amely egy C-típusú lektinnel rokon molekula (3.2.2. ábra). A legtöbb Fc-receptor nem önállóan, hanem egy több komponensből álló komplex rendszerben funkcionál. A receptor α -lánc kapcsolódik az immunglobulinnal, a többi komponens a receptor sejtfelületre juttatásában, illetve az immunglobulin kötését követő szignál transzdukció kiváltásában vesz részt. A jelátvitelt egy γ -egység (két γ -lánc diszulfidhiddal összekapcsolva) közvetíti, amely szoros rokonságot mutat a T-sejt-receptor (TCR) komplexben részt vevő ζ -láncal. Ilyen γ -egység vesz részt az Fc γ RI és Fc γ RIIIA, az Fc α RI és az Fc ϵ RI által medált folyamatokban, míg az Fc γ RIIA esetén az α -lánc citoplazmikus doménje helyettesíti a γ -lánc szerepét. A szignál transzdukció ezekben az esetekben az aktiváló tulajdonságú ITAM-nak (immunreceptor tirozinalapú aktiváló motívum) köszönhető. A jelátvitelt az Fc γ RIIB1- és Fc γ RIIB2-receptorok esetén szintén nem önálló egy-

ség, hanem a citoplazmikus doménben lévő ITIM (immunreceptor tirozinalapú inhibitorikus motívum) szabályozza. Ez az egység ugyanakkor a sejtek gátlását okozza.

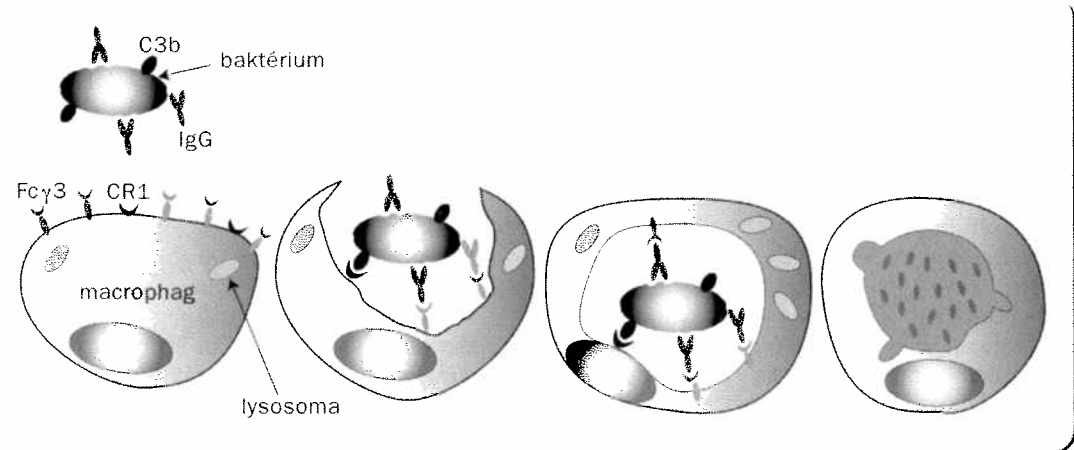
3.2.2. A JÁRULÉKOS SEJTEK FC-RECEPTORAI ÉS MŰKÖDÉSÜK

A kórokozókhoz, toxinjaikhoz kapcsolódó specifikus ellenanyagok számos esetben képesek megakadályozni a kórokozó kapcsolódását célsejtekhez, de önmagukban alkalmatlanok a kórokozó elpusztítására, illetve eltávolítására. Más esetekben a kórokozóhoz kapcsolódó ellenanyagok (opszonizáció) nem akadályozzák meg azok semlegesítését, de további elhárító mechanizmusokhoz kapcsolják őket. Az egyik ilyen folyamat a komplementkaskád beindítása, míg a másikhoz az Fc-receptorokkal bíró ún. járulékos sejtek aktiválása tartozik. E sejtek egy része az opszonizált kórokozókat Fc-receptorok által stimulált fagocitózissal (macrophagok, neutrophil granulocyták) vagy szekretált mediátorokkal semlegesítik (természetes ölü sejtek, eosinophil, basophil granulocyták és hízósejtek). Ezáltal az immunglobulinok kórokozókat semlegesítő hatása függetlenné válik attól, hogy hova kapcsolódnak. A járulékos sejtek aktiválódását a sejt felszíni Fc-receptorok aggregálódása indítja el, amikor ezek az opszonizált kórokozóhoz kapcsolódott több immunglobulint egyszerre kötik. A járulékos sejtek aktiválódása egyéb faktorok hatására is bekövetkezik. Ezek közé tartoznak a komplement kaskád egyes elemei, ám ezek fel-

szabadulásában szintén az immunkomplexek kialakulása játszik szerepet.

A járulékos sejtek Fc-receptorai általában aktiválják a sejtet (ITAM-mal rendelkező) és a kórokozó elpusztítását eredményezik. Ugyanakkor a macrophagok, neutrophil granulocyták és a hízósejtek (valamint a B-lymphocyták is) a gátló tulajdonságú FcγRIIB1- és FcγRIIB2-receptort is expresszálják. (Az FcγRIIB2 citoplazmikus régiója eggyel több exont tartalmaz az FcγRIIB1-receptorhoz képest.) Ez a két, ellentétes irányú hatás állítja be azt a küszöbértéket, amely szabályozza az immunkomplexek sejteket aktiváló jellegét. Az emlősök immunrendszere olyan módon fejlődött ki, hogy a kórokozó mikrobák specifikus elpusztítására adott adaptív immunválasz a természetes immunrendszer ősi egységeivel szoros kapcsolatot alakít ki. A rendszer bonyolultsága egyfelől a saját és a nem saját struktúrák megkülönböztetéséből fakad, másfelől viszont abból, hogy az immunválaszt pontosan szabályozza, és így elkerülje az autotoxicitást és a szabályozatlan gyulladás kifejlődését. Az immunválasz lépésről-lépésre történő szabályozását számos ellenőrzési rendszer biztosítja. E szigorú szabályozás kapcsán a folyamatban részt vevő sejtek ugyanannak a szignált jelentő molekulának a megkötésére kétféle receptort fejtenek ki, az egyik aktiválja a sejtet, míg a mások gátolja azt a kapcsolódást követően. A kétféle szignál intenzitásának eredője dönti el a sejt funkcióját, így adott esetben stimulálja a következő lépéseket, illetve gátolja azokat. A kérdés bonyolultságát jellemzi, hogy sok esetben az aktiváló és a gátló receptorok jeladása több szinten is egymást befolyásoló folyamatnak tekinthető.

A B-lymphocyta által expresszált FcγRIIB1 jelentős szereppel bír a sejtek működésének szabályozásában. Abban az esetben, ha egy immunkomplex antigén elemét a sejt felszínén kifejeződő B-sejt-receptor (BCR), míg IgG-komponensét az FcγRIIB1 egyidőben köti meg, akkor az FcγRIIB1 citoplazmikus doménjében lévő gátló (ITIM) motívum tirozinon foszforilálódik, majd különböző foszfatázokkal (SHIP, SHP2) kapcsolódik. Ez a kölcsönhatás más jelátvivő molekulák defoszforilációját okozza, ami viszont megszakítja a BCR által aktivált eseménysort. Az így kialakuló gátló szignál számos esetben megakadályozza a további ellenanyagtermelést, illetve a B-sejtek apoptózisát is okozhatja, és ezáltal a perifériás tolerancia és az immunhomeosztázis fenntartását biztosítja.



3.2.3. ábra. Az FcγR és komplementreceptor-mediált fagocitózis

3.2.3. Fc-RECEPTOROK ÁLTAL KIVÁLTOTT FAGOCITÓZIS

A szervezet legfontosabb phagocytatulajdonságú sejtjei a monocyta és a myelocyta eredetű sejtek, közülük elsősorban a macrophagok és a neutrophil granulocyták. Számos baktériumot a phagocyta ellenanyagtól függetlenül is képesek felismerni, bekebelezni és elpusztítani. Más kórokozók azonban olyan szénhidráttal rendelkezők, amely megakadályozza a közvetlen fagocitózist. Abban az esetben azonban, ha a kórokozóhoz ellenanyag vagy komplement kapcsolódik a phagocyta-sejtek képesek ezeket a molekulákat az Fcγ-, Fcα- vagy komplementreceptorokkal (CR1) megkötni és bekebelezni. A komplementreceptorokon keresztül megvalósuló bekebelezés az immunválasz korai eseményének tekinthető, megelőzi a specifikus ellenanyagok megjelenését és az izotípusváltást. Ismeretes, hogy a poliszacharidburokkal rendelkező patogének a TI-2 típusú (thymus independens) antigénekhez tartoznak és ezért az adaptív immunválasz korai fázisára jellemző IgM-molekulák termelését indukálják. Bár az IgM nem tekinthető opsoninnek (hiszen a phagocytasejtek nem expresszálják IgM-kötő receptorokat) a komplementkaskádát hatékonyan aktiválja és ezáltal a kórokozó komplement receptorokon keresztül azonnali bekebelezéséhez és megsemmisítéséhez eredményesen hozzájárul.

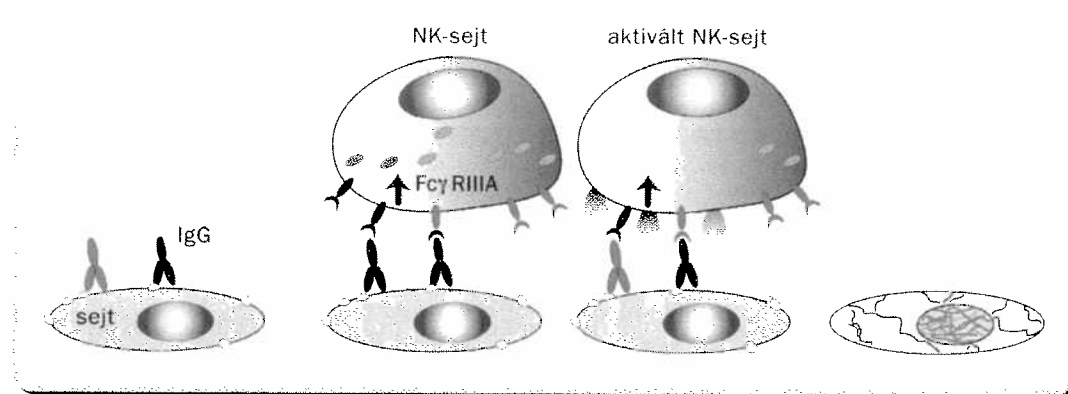
Az opsonizáció a mikroorganizmus bekebelezését és lebontását is jelentősen hatékonyabbá teszi. Az immunoglobulinokkal (vagy komplementtel) fedett kórokozót a phagocyta sejtmembránja az Fcγ-receptorok aktiváló hatására körbeveszi. Az endocitózist követően a bekebelezett mikroba egy savanyú citoplazmikus vezikulumba, a phagosomába kerül. A phagosoma ezt követően egy vagy több lysosomával egyesül (phagolysosoma), ahol a lysosoma enzimjei a kórokozót lebontják (3.2.3. ábra).

Néhány részecske túl nagy ahhoz, hogy bekebelezésre kerüljön, ilyenek pl. a paraziták. Ebben az esetben a phagocyta a kórokozó felszínéhez kapcsolódik az Fcγ-, Fcα- és Fcε-receptorain keresztül és a lysosoma a sejtmembránnal egyesül. Ennek eredményeként a lysosoma tartalma a kórokozó felszínére kerül és közvetlenül károsítja azt. A baktériumok semlegesítését általában a macrophagok és neutrophil granulocyták, a nagyméretű férgeket az eosinophil granulocyta támadják. Megállá-

3.2.1. táblázat

A Fc-receptorok fontosabb tulajdonságai

Receptor	Méret Kötéserősség Specifikusság	Sejttípus	Hatás
FcγRI (CD64)	α: 72 kDa; γ: 9 kDa K _d ~10 ⁻⁸ M (monomer IgG kötés is) IgG1=IgG3>IgG4>IgG2	macrophag neutrophil gr. eosinophil gr. dendritikus sejt	fagocitózis stimulálás oxidációs folyamatok beindítása
FcγRIIA/C (CD32)	α: 40 kDa K _d >10 ⁻⁷ M 1.IgG1>IgG3=IgG2>IgG4	macrophag neutrophil gr. eosinophil gr. vérlemezske Langerhans-sejt placenta endothelsejt	fagocitózis granulumok szekréciója (eosinophil gr.)
ghFcγRIIB1 (CD32)	α: 40 kDa K _d >10 ⁻⁷ M IgG1=IgG3>IgG4>IgG2	B-lymphocyta hízósejt	nincs fagocitózisgátlás
FcγRIIB2 (CD32)	α: 40 kDa K _d >10 ⁻⁷ M IgG1=IgG3>IgG4>IgG2	macrophag neutrophil gr. eosinophil gr.	fagocitózisgátlás
FcγRIIIA (CD16)	α: 50-80 kDa γ v. ζ: 9 kDa K _d >10 ⁻⁶ M IgG1=IgG3	NK-sejt	ellenanyagfüggő sejt által kiváltott citotoxikus hatás (ADCC)
FcγRIIIB (CD16)	α: 45 kDa K _d >10 ⁻⁶ M GPI-kapcsolt fehérje IgG1=IgG3	eosinophil gr. macrophagok neutrophil gr. hízósejtek	fagocitózis (csekély hatékonyság)
FcεRI	α: 45 kDa β: 33 kDa, γ: 9 kDa K _d >10 ⁻¹⁰ M monomer IgE kötés	eosinophil gr. basophil gr. hízósejtek	sejttaktiválás, granulumok szekréciója
FcεRII (CD23)	45 kDa K _d >10 ⁻⁷ M IgE (C-típusú lektin)	B-lymphocyta eosinophil gr. Langerhans-sejt	fokozza egyes IgE-kötött antigénekre adott ellenanyagválaszt
FcαRI (CD89)	α: 55-75 kDa γ: 9 kDa K _d >10 ⁻⁶ M IgA1=IgA2	monocyta eosinophil gr. neutrophil gr.	fagocitózis sejttaktiválás
plgR	110-120 kDa K _d >10 ⁻⁹ M 120 kDa dIgA, plgA, plgM	epithel sejtek	SIgA, SIgM szekréció
FcRn	α: 45 kDa β2m: 12 kDa K _d ~10 ⁻⁸ M (pH~6) IgG (izotípus specifikusság?) (FcRn/albumin K _d ~10 ⁻⁶ M)	epithelsejtek endothelsejtek placenta trophoblast monocyta macrophag, dendritikus sejtek	szekréció, abszorpció, maternalis im- muntranszport, homeosztázisreguláció (katabolizmus)

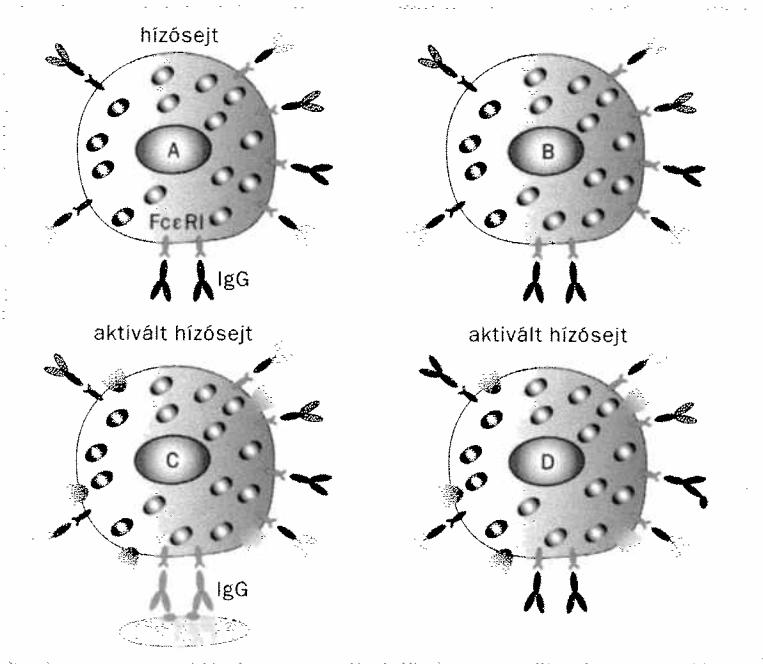


3.2.4. ábra. Ellenanyaggal fedett célsejt NK-sejtek révén történő elpusztítása (ellenanyagfüggő sejt által kiváltott citotoxikus hatás)

píthatjuk tehát, hogy ezekben a folyamatokban részt vevő sejtek esetén az Fcγ- és Fcα-receptorok az internalizációt, az Fcε-receptorok az exocitózis folyamatát indukálják.

3.2.4. Fc -RECEPTOR ÁLTAL KIVÁLTOTT TERMÉSZETES ÖLŐ SEJT (NK) AKTIVÁLÁS

A vírusfertőzött vagy tumorosan transzformálódott sejtek az idegen peptideket MHC-I molekulájuk segítségével mutatják be, és ezt követően a citotoxikus T-sejtek áldozatául esnek. Mindazonáltal az idegen fehérjék sejt-felszíni megjelenését ellenanyagok kapcsolódása is kísérheti, amelyekhez az NK-sejteken kifejeződő kis affinitású FcγRIIIA-receptor kötődhet. A kapcsolódás aktiválja az NK-sejteket, amelyek ezt követően a célsejt irányába szekretálják perforin és granzim molekulákat és elpusztítják a fertőzött sejtet. Ezt a folyamatot ellenanyag függő sejt által kiváltott citotoxikus hatásnak nevezzük (ADCC – antibody dependent cell-mediated cytotoxicity) (3.2.4. ábra).



3.2.5. ábra. Az IgE keresztökötése gyulladásos mediátorok felszabadulását váltja ki a hízósejtekben

A: nyugalomban lévő hízósejtek nagy affinitású FcεRI-receptoraihoz különböző specifikitású IgE-molekulák kapcsolódnak; B: a hízósejt környezetébe került antigén csak egy IgE-molekulával kapcsolódik, ami az FcεRI-receptorok keresztökötését nem váltja ki és ezért a sejt aktiválódása sem következik be; C: a hízósejt környezetébe került antigén két (vagy több) IgE-molekulával kapcsolódik, ami a kötésben részt vevő FcεRI-receptorok keresztökötését váltja ki és ezért a sejt aktiválódik, amit a gyulladásos mediátorok felszabadulása követ (a példában az antigén két azonos antigénje kapcsolódik azonos specifikitású IgE-molekulákkal); D: a hízósejt aktiválódása a C modellhez hasonlóan következik be, de ebben az esetben az antigén két különböző antigénje kapcsolódik különböző specifikitású IgE-molekulákkal

3.2.5. A NAGY AFFINITÁSÚ Fcε-RECEPTOR ÁLTAL KIVÁLTOTT AKTIVÁLÓ HATÁS

Ha a kórokozó keresztüljut az epithelsejteken és a mélyebb szövetekben telepszik meg, a gazdaszervezet a fertőzés színhelyére irányítja a védekezésben részt vevő sejteket. E mechanizmus egyik kiváltója a hízósejt, amely nagy számban található az emésztőcsatorna és a légzőrendszer nyálkahártyája, valamint a bőr alatti kötőszövetben. A hízósejtek felszínén lévő FcεRI- és FcγRIIIB-receptorok a megfelelő immunglobulin-izotípussal kapcsolódva gyulladást kiváltó citokint (TNFα) és különböző mediátorokat (hisztamin, prosztaglandin D₂, leuktrién C4) szabadítanak fel, amelyek hatására néhány perctől néhány óra alatt lejátszódó helyi gyulladás alakul ki. A hisztamin tágítja az ereket és fokozza permeabilitásukat, így folyadék és vérfehérjék (immunglobulinok is) gyors felhalmozódása alakul ki az érintett szövetben. Röviddel ezt követően az erekből neutrophil granulocyták, majd valamivel később monocyták, eosinophil granulocyták, illetve lymphocyták áramlanak ide.

A korábbiakban említésre került, hogy az Fc-receptorok többsége a monomer immunglobulin-molekulákkal csak kis affinitású kötést tud kialakítani, a tartós és aktivációt kiváltó kapcsolat csak akkor alakul ki, ha egy időben több immunglobulin kapcsolódik a sejt-felszíni receptorokhoz. Ezzel szemben az FcεRI a monomer IgE-molekulát igen nagy affinitással köti (10^{10} M^{-1}) és ezért az IgE-molekulák jelentős része a szöveti hízósejtek és a keringő basophil granulocyták felszíni receptorához kötötten található, azaz a keringésben csak elenyésző mennyiségben találunk IgE-molekulát. Az eosinophil granulocyták is expresszálnak Fc-receptorokat, de FcεRI-expresszió csak az aktiválódott és a gyulladás helyszínére került sejtekben figyelhető meg. Fontos kiemelni, hogy a monomer IgE-kapcsolódása az FcεRI-receptorhoz önmagában nem aktiválja a sejteket. Ez csak akkor következik be, ha a receptorhoz kötött IgE-molekulák közül több is kapcsolódik egy multivalens antigénhez, és az így létrejött keresztökötések révén a receptorok egymáshoz olyan közel kerülnek, hogy citoplazmikus egységeik aktiválódnak (3.2.5. ábra).

A hízósejtek szerepe három fő csoportba sorolható:

1. a kórokozók behatolási helyeihez (lásd fenn) közeli lokalizációjuk alkalmassá teszi őket arra, hogy a specifikus és nem specifikus elemeket a fertőzött területre vonzzák és ezzel megakadályozzák a fertőzés tovaterjedését;
2. a fertőzés területén fokozzák a nyirokáramlást a regionális nyirokcsomók felé, ahol az antigén-lymphocyta találkozás megvalósulhat (akár az antigén prezentáló sejtek, akár azok nélkül);
3. aktiválódásukat követően erőteljesen stimulálják a simaizomokat, és azért a patogének fizikai eltávolításához járulnak hozzá a légző- és emésztőrendszerben.

A hízósejtek parazitaellenes hatására utal az is, hogy feregfertőzés következményeként a hízósejtek a bélnyálkahártya submucosalis szövetében felszaporodnak (mastocytosis). Helminthosis egy másik következménye az IgE-termelés fokozódása és az eosinophil granulocyták számának jelentős emelkedése a vérben és a szövetekben. Számos szövettani vizsgálat igazolta, hogy a fertőzött szövetben a fereghez tapadva nagyszámú, degradált eosinophil granulocytát lehetett kimutatni, ami e sejtek közvetlen szerepét igazolta. A fentiekhez hasonló mechanizmusok számos immunpatológiai folyamat alapja (allergia, asztma, anaphylaxiás sokk). Ezek a folyamatok részletesen más fejezetekben kerülnek ismertetésre.

3.2.6. AZ IMMUNGLOBULINOK TRANSPORTJÁBAN SZEREPET JÁTSZÓ Fc-RECEPTOROK

Az extracelluláris kórokozók a szervezet szinte valamennyi pontján megtelepedhetnek, így az ellenanyagok is hasonló módon jelen kell, hogy legyenek szinte mindenütt. A nyálkahártyafelszínen, a különböző szövetekben és a vérben a leginkább adaptálódott izotípusú ellenanyagok találhatók. Tekintettel arra, hogy az immunglobulin variábilis régiója bármelyik konstans régióval kombinálódhat, az adott szintérhez történő alkalmazkodást a B-sejtekben lezajló izotípusváltás biztosítja. Bár az immunglobulinok különböző izotípusainak megoszlását ál-

talában a szövetek között kialakuló diffúzió biztosítja, főként az epithel sejtek által határolt nyálkahártyák felé az ellenanyagok receptor mediált transzport segítségével jutnak. E folyamatban a polimer immunglobulin receptor (pIgR) a polimer IgA és a polimer IgM, míg neonatális Fc-receptor (FcRn) az IgG sejtben keresztüli transzportját (transzcitózis) biztosítja.

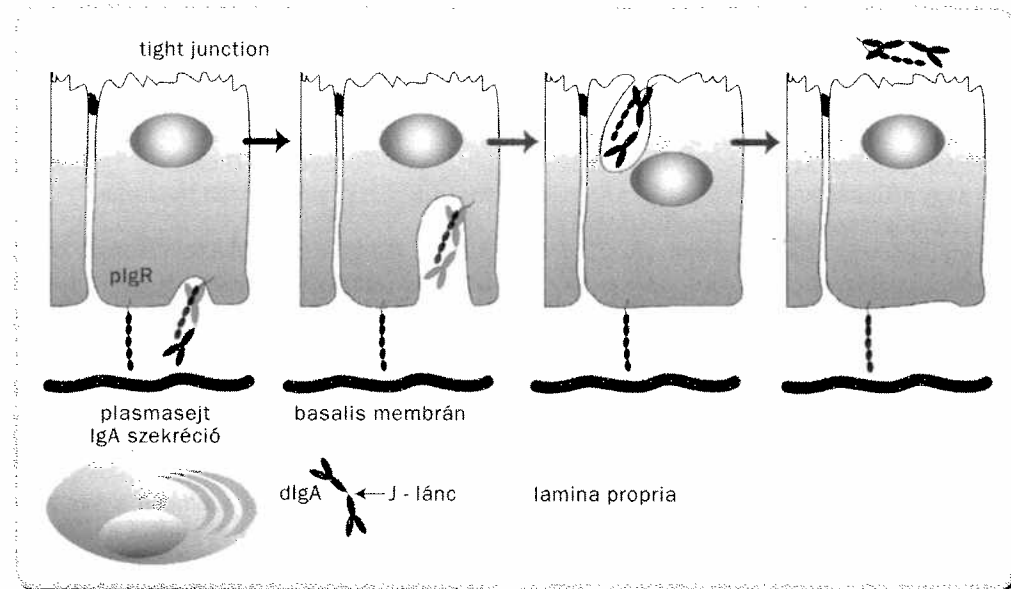
3.2.6.1. Az IgA és IgM szekrécióját biztosító polimer immunglobulin receptor (pIgR)

Az IgA típusú ellenanyagokat a bélcsatorna, légzőszervek, ivarszervek nyálkahártya alatti, a tejmirigy-acinusok közötti és a bőr epidermisrétege alatti kötőszövetekben lokalizálódó plazmasejtek termelik dimer (dIgA) és polimer formában (pIgA), amelyekben a monomer egységeket az ún. J- (összekötő) láncok kapcsolják egymáshoz. (Ezzel szemben a vér monomer IgA-molekulákat tartalmaz.) A pIgR a nyálkahártya epithel-sejtjeinek basolaterális oldalán fejeződik ki, és a sejt-membrán extracelluláris oldalán köti meg a dIgA- és a pIgA-molekulákat, majd aktív transzporttal keresztül szállítja a sejtet (3.2.6. ábra). A sejt apicalis oldalán, az exocitózis során, a pIgR extracelluláris része lehasad és mint szekréciós komponens (SC) az immunglobulinokra kovalens kötéssel kapcsolódva jut a szekrécióba. Az SC-dIgA/pIgA komplexet SIgA-nak nevezik. A pIgR elsődlegesen polimer IgA-molekulákat, de amennyiben jelen van, pentamer IgM-molekulát is transzportál, amely SIgM formában szekretálódik. A szekretoros komponens védi a lumenbe került immunglobulinokat a különböző proteolitikus hatástól. Az újabb vizsgálatok alapján számos alkalommal előfordul, hogy olyan pIgR-molekulák is elhasadnak, amelyek nem szállítottak immunglobulint és a szekretoros komponens ebben az esetben szabadon kerül a lumenbe. Az ilyen SC komponens képes bizonyos patogénekhez kapcsolódni és neutralizálni azokat, ami ismét egy újabb rendszerrel igazolja, hogy a természetes és az adaptív immunitás szorosan integrált folyamatként értelmezhető.

3.2.6.2. A neonatális Fc-receptor (FcRn) szerepe az IgG-transzportban és katabolizmusban

A legjelentősebb és egyben a vérpályában, legnagyobb mennyiségben jelen levő immunglobulin – az IgG – védelmet biztosít vírusok, baktériumok, illetve paraziták fertőzések ellen. Antigénnel történő kapcsolódását követően allergiás és gyulladásos reakciókat vált ki, amellyel aktiválja az immunsejteket és az extravasatio folyamatával a kívánt szöveti helyre „toborozza” őket. Összehangolja az immunrendszer sejt és humorális faktorait a kórokozók széles spektrumának legyőzése érdekében. Az IgG hiánya – ellentétben más izotípusokkal (IgA és IgE) – akár letális kimenetelű kórfolyamatokhoz vezethet. E kiemelt szerep zavartalan ellátása érdekében az emlősök összetett folyamatokkal biztosítják az IgG pre-, illetve postnatalis transzportját, azaz a maternális immunitás átadását, és az IgG transzcitózist számos nyálkahártya epithelsejtjén keresztül a megszületést követően. E folyamatot a neonatális Fc-receptor biztosítja (FcRn; nevét onnan kapta, hogy először az újszülött patkány vékonybél enterocytáiból mutatták ki).

Az FcRn egy heterodimér molekula, szerkezetileg az MHC-I molekulával szoros rokonságot mutat, vagyis fel-

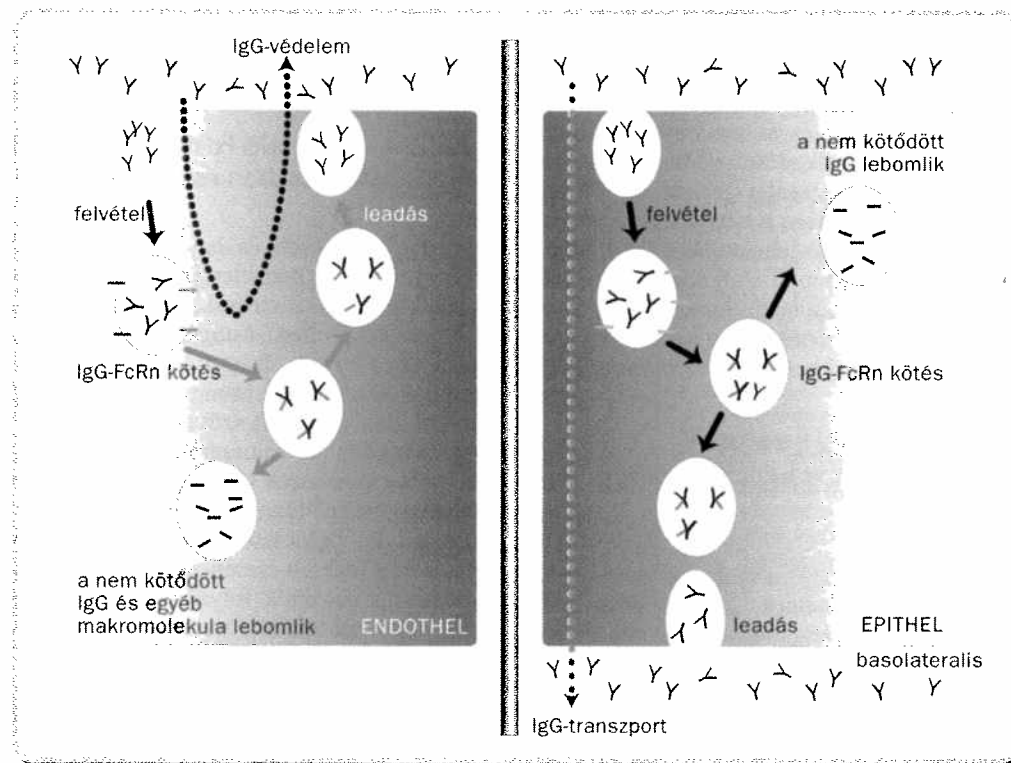


3.2.6. ábra

A polimer IgA és IgM nyálkahártya-felületekre történő szekrécióját a polimer immunglobulin-receptor (pIgR) biztosítja. A J-lánccal kapcsolt IgA dimer a basalis membránon diffúzióval jut az epithelsejtek basolateralis oldalához, ahol kapcsolódik a pIgR receptorral (sejtek egymással az apicalis/luminalis oldalon erős tight junction típusú kapcsolatokkal záródnak). A dIgA-pIgR komplex transzcitózissal a sejt apicalis oldalára kerül, ahol a pIgR extracelluláris része lehasadva, mint szekretoros komponens kapcsolódik a dIgA-molekulához és az így kialakult SIgA a lumenbe kerül (szekréció).

építésére a három alegységből álló, a sejtmembránban horgonyzó alfa-lánc és a hozzá másodlagos kötőerőkkel kapcsolódó béta2-mikroglobulin ($\beta 2m$) a jellemző (2. ábra). A receptor pH-dependens módon, enyhén acidikus környezetben megkötí az IgG-molekulát, míg semleges-enyhén bázikus közegben disszociál az IgG/FcRn komplex. Expresszálódik az emberi placenta syntitio-

trophoblast sejteiben, ahol biztosítja a maternalis IgG magzatba kerülését. A felnőtt emberi vékonybélben hozzájárul a kétirányú IgG-transzporthoz (abszorpció és szekréció), amelynek során az interstitiumban termelődő IgG-molekulák a bélumenbe kerülnek, ott antigént kötnek és az immunkomplexet megint csak az FcRn juttatja vissza nyálkahártya alatti kötőszövetbe, hogy ott az im-



3.2.7. ábra

Az FcRn szerepe az IgG katabolizmusában (endothelsejtek) és transzportjában (epithelsejtek)

munsejtek feldolgozhatják azt. Ennek kapcsán igazolást nyert, hogy az FcRn nemcsak monomer IgG-t, de immunkomplexet is képes megkötni. A vesehámsejten kimutatott FcRn részt vesz a primer vizeletbe nyomokban megjelenő IgG reabszorpciójában. Ismeretes továbbá, hogy míg a felső légutak szekréciójában elsődlegesen IgA-molekula található, addig az alsó légutakban az IgG dominál. Az IgG szekrécióját ebben a szöveten is az FcRn biztosítja.

Az FcRn elsősorban a sejtek intracelluláris vezikulumaiban mutatható ki, csak csekély számú receptor található a sejtfelszínen. A transzport úgy képzelhető el, hogy a sejtek nem specifikus pinocitózissal veszik fel a makromolekulákat, amelyek ezt követően az endosomákba, phagoszomákba, illetve a phagolysosomába kerülnek, és ott az alacsony kémhatás mellett, enzimek révén lebomlanak. A sejtbe került IgG-molekula ebből a szempontból kivételnek számít. Amennyiben a sejt FcRn molekulát expresszál, az IgG a korai endosomal vezikulumokban enyhén acidikus kémhatás mellett specifikusan kapcsolódik a receptorral, és a továbbiakban – az intracelluláris lebomlást elkerülve – transzcitózissal a sejt ellenoldalára kerül. Az IgG-transzport iránya szövetspecifikus sajátosságokat mutat, sőt a transzport irányát jelentősen befolyásolja az IgG megoszlása a sejt apicalis és basolateralis oldalán. Mindezek alapján az FcRn bizonyos esetekben a lumenből abszorbeálja az IgG-t, míg máskor szekretálja azt.

Az epithelsejteken kívül az FcRn a vérér endothelsejtekben (elsősorban a bőr alatti zsírszövet-, izom-, kapillárisok) is kifejeződik. A vérér endothelsejteiben az IgG hasonló módon kapcsolódik az endosomákban jelenlévő FcRn-molekulákhoz, amelyek ezt követően megvédik azokat a lysosomal degradációtól, és ismét a vérbe juttatják azt. E protektív hatás következtében a katabolikus folyamatok kevésbé hatnak az immunglobulinok ezen izotípusára és felezési idejük lényegesen hosszabb a többi immunglobulinnal összehasonlítva ($T_{1/2}$: IgG1, IgG2 és IgG4: ~21 nap, IgG3: 7 nap, IgA: ~3-4 nap). Az FcRn ezen szerepét azok a kísérleti eredmények is alátámasztják, amelyek direkt összefüggést mutattak az FcRn/IgG kötés erőssége és az IgG felezési ideje között. E felismerés igen jelentősen támogatja azokat a kutatásokat, amelyek során az IgG Fc részének célzott mutációjával fokozzák az IgG FcRn kötés képességét, és ezáltal hosszú életidejű immunglobulin-molekulákat állítanak elő terápiás célokra (pl. daganatok immunterápiája). Továbbá, fordított arányosságot lehet kimutatni a keringő IgG koncentrációja és felezési ideje között, amennyiben minél magasabb az IgG vérbeli szintje, annál rövidebb a felezési ideje (a receptorok telődnek, és így kevésbé tudják megővni az IgG-t a lebomlástól. Ezt a jelenséget kihasználva egyes autoimmun betegségekben alkalmazott nagy mennyiségű IgG iv. injektlása (IVIG terápia) felgyorsítja az IgG (közte az autoimmunitást kiváltó, saját struktúrák ellen termelődő IgG) lebomlását.

Megjegyzendő, hogy a receptor szerepe túlnyúlik a szervezet védekezőrendszerén. Az elmúlt években igazolták, hogy nemcsak az IgG, de az albumin is képes pH-dependens módon kapcsolódni az FcRn-hez (a kötés a receptor egy másik pontján valósul meg és kisebb affinitással, mint az FcRn/IgG interakció), és ezáltal a receptor nemcsak az IgG, hanem az albumin lebomlását is gátolja és biztosítja e molekula hasonlóan hosszú felezési idejét.

3.3. Phagocytasejtek, fagocitózis

Írta: Falus András, László Valéria

A természetes immunitás egyik legősibb mechanizmusa a fagocitózis. Ennek során különböző sejtek, elsősorban a mononukleáris (monocyta/macrophag) és polimorfonukleáris (neutrophil granulocyta) phagocytasejtek bekebelezik az eltávolítandó – általában sejt vagy nagy molekulású – anyagokat. A fagocitózis folyamat során a migrációt, és annak irányított formáját, a kemotaxist, a felveendő objektum és a phagocytasejt irányított közelkerülését, a fagocitálendő partikulumnak a sejt felszíni receptoraihoz való kötődése követi. A fagocitózist ezért nagy mértékben serkenti, ha a felveendő objektum specifikus antitesttel fedett, illetve, ha valamelyik aktivációs úton aktiválja a komplementrendszerét. A phagocytasejtbe való bekerüléssel egyidejűleg a sejt aktiválódik, fagolizoszómák jönnek létre, megnő a sejt enzim (elsősorban proteáz) – szintézise és sejtleggése, mely következtében rövid életű, nagy hatású oxigéngyökök keletkeznek. A fagocitózis végén, a lebontott végtermék, a phagocytasejtek aktiválódása során keletkező citokinekkel, komplement-fehérjével, prosztaglandinokkal és leukotriénnel együtt kikerül a sejtől. Egyes phagocytasejtben a felvett antigénmolekulák nem teljesen bomlanak le, és a peptidok a sejt MHC-II molekuláival együtt újra a plazmamembránra kerülnek, a sejt tehát antigén bemutatást is végez.

A fagocitózis a veleszületett, („természetes”) immunválasz egyik legjelentősebb mechanizmusa. Lényege, hogy a szervezet „reticuloendothelialis” rendszerének (RES) legkülönbözőbb sejtjei, elsősorban a mononukleáris valamint a polimorfonukleáris phagocytasejtek képesek **endocitózis** útján bekebelezni a különböző részecskéket. A sejtekben a bekebelezett részecskék befele fordult, plazmamembránnal határolt hólyagocskába, vezikulumokba kerülnek, majd a vezikulumokban proteolitikus, szénhidrát-, nukleinsav-, illetve lipidbontó enzimek felszabadulása révén **alkotóelemekre bontják** azokat. Bizonyos, antigénbemutatásra képes sejtekben a fagocitált részecskék nem teljesen bomlanak le, hanem a limitált proteolízis peptid természetű szekvenciákat eredményez. Ezek a peptidok kerülnek bemutatásra az MHC-molekulákkal együtt (lásd 3.6. fejezet).

A bekebelezett anyagok lebontásakor intracelluláris folyamatok sora játszódik le, melyek közül biológiai szempontból kiemelt jelentőségű a különböző **rövid életű oxigéntartalmú gyökök** képződése. Élő (pl. baktérium) partikulum felvétele nyomán ezek a gyökök döntő szerepet játszanak az intracelluláris ölés (killing) folyamatában. A fagocitózis során alapvető biológiai folyamatokban szereplő „melléktermékek” is keletkeznek, amelyeknek a gyulladásos folyamatokban, illetve a véralvasásban van jelentőségük. Az arachidonsav-foszfolipáz-A2 által történő hasításának termékei a ciklooxygenáz rendszer által képzett prosztanoidok, illetve a lipoxigenázok által létrehozott leukotriének meghatározó fontosságúak a gyulladásos folyamatokban.

A fagocitózis folyamata során **fokozódik** a phagocytasejtek **makromolekula szintézise** is, így pl. macrophagokban a komplementtermelés. Ez a mintegy 40 fehérjé-

ból (proteolitikus enzimből, inhibitorból, receptorból) álló rendszer a szervezet egyik legősibb védekező rendszere (lásd 3.5. fejezet), szerepe sok ponton találkozik a szintén ősi mechanizmussal működő fagocytarendszer feladatával.

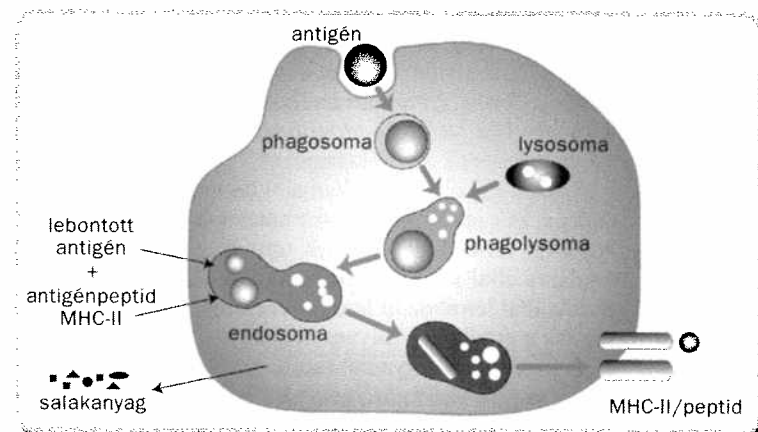
A veleszületett immunválaszt alapvetően meghatározzák a vérben keringő fagocitózisra képes leukocyták. Ezek az ún. professzionális fagocytasejtek a macrophagok, a neutrophil granulocyták (polimorfonukleáris sejtek) és a dendritikus sejtek. Ezeken kívül nagyon sok sejt-típus képes még fagocitózisra, amikor a szomszédjában található apoptózissal elpusztult sejteket takarítja el. A macrophagok a vérkeringésből kilépő monocytákból érnek meg a szervezet különböző szöveteiben. Elsősorban a bélcsatorna és a tüdő kötőszövetében, a májban, mint Kupffer-sejtek és a lépben találhatók meg nagy számban. A neutrophil granulocyták rövidebb életű sejtek és elsősorban a vérben találhatók. A fertőzés helyén először a macrophagok találkoznak a patogénnel, de „hívásukra” számos neutrophil vándorol a fertőzés helyére. A fagocytasejteket, a fertőzést követően felszabaduló kemoattraktánsok a membránreceptorok segítségével migrációra serkentik, kilépnek az erekből, és a fertőzés helyére vándorolnak. Az időközben aktiválódott fagocytareceptorokkal megkötik, bekebelezik és különböző mechanizmusok segítségével elpusztítják őket.

A komplex folyamat legfontosabb komponensei a Rho GTPázok Rho, Rac és Cdc42 alcsaládjai. Ezek szabályozzák a citoskeletális változásokat, amelyek a migrációhoz, a kemotaxishoz, illetve a fagocitózishoz szükségesek, de a kórokozók elpusztításában szerepet játszó NADPH-oxidázok aktivitását is meghatározzák, valamint gének expresszióját is indukálják.

A Rho GTPázok GTP-kötő fehérjék, kb 22 kD méretűek, és GDP-t kötve inaktívak, míg GTP-t kötve aktív állapotba kerülnek. Az aktív és az inaktív állapot közötti átmenetet a szabályozó fehérjék három csoportja regulálja. A guanin nukleotid exchange faktorok (GEF), serkentik a GDP-GTP cserét, tehát aktiváló hatásúak, a GTPáz-aktiválók (GAP) a GTP hidrolízist GDP-vé fokozzák, ezért inaktívak. Végül a GDP disszociációját gátlók (GDI) szintén inaktívak hatásúak, mivel megakadályozzák a GDP-GTP cseréjét.

3.3.1. PHAGOCYTASEJTEK

A 2. fejezetben röviden bemutatott sejteket itt elsősorban funkcionális szempontból tárgyaljuk.



3.3.1.1. Mononukleáris fagocytasejtek

A csontvelő myeloid progenitorsejtjei GM-CSF, IL-3, M-CSF és más citokinek hatására promonocytákká differenciálódnak, kilépnek a vérbe és monocytákká fejlődnek. A perifériás monocytákat aktivitásuk alapján rezidens (nyugalomban levő), elicítált (nem immunológiai úton aktivált) és immunológiai stimulussal aktivált kategóriákra oszthatjuk. Rövid idő után (emberben 8-10 óra) a monocyták megnagyobbodnak, tapadási képességük megnő, szövetekhez kötődnek és macrophagokká alakulnak. Mai ismeretek alapján bizonyos citokinek (M-CSF) és onkogének (c-fos) hatására a vér mononukleáris fagocytasejtjei osteoclastokká, illetve más hatásokra (IL-13, IL-4, GM-CSF) dendritikus sejtekké fejlődnek.

A szöveti macrophagok az emelkedett fagocitózisképesség mellett számos szolubilis faktort szecernálnak. A különböző szöveti környezetben levő macrophagok eltérő funkciójaik, így a máj Kupffer-sejtjei, a tüdő, a lép, a vese és a hashártya macrophagjai, az agy microgliasejtjei jellegzetes mikro környezetben működő, biokémiai és fiziológiai szempontból inhomogén csoportot képeznek.

3.3.1.2. Polimorfonukleáris fagocytasejtek

A neutrophil granulocyták, melyek a keringő fehérvérsejtek 50-70%-át képezik, a közös myeloid ősejtől differenciálódnak GM-CSF, G-CSF és egyéb citokinek hatására (lásd 3., 5. fejezet) pro-, majd érett granulocytákká. A mononukleáris fagocytákhoz hasonlóan rövid ideig tartózkodnak a vérben, majd rövid időre (kb. 3 nap) a szövetekbe kerülnek. A neutrophil granulocyták és az érfaendothel kölcsönhatása adhéziós molekulák és receptoraik kölcsönhatásának sorozata nyomán jön létre. A gyulladások során keletkező kemotaktikus faktorok (C5a, C4a, IL-8, alvadási faktorok) hatására a neutrophilok lokális száma megnő. A neutrophil granulocyták aktivációjuk során többféle citokint és egyéb, a folyamatot erősítő faktort termelnek. A neutrophil granulocyták granulomai litikus enzimeket és számos baktericid anyagot tartalmaznak.

3.3.2. A FAGOCITÓZIS FOLYAMATA

A felvett anyag (részecske) közelkerülése, megkötése, endocitózisa, lebontása, az ezzel járó aktiváció, a kelet-

3.3.1. ábra. A fagocitózis folyamata

A fagocytasejtbe endocitózissal bekerülő antigén lysosomákkal olvad össze, phagolysosoma keletkezik, ahol a különböző bontóenzimek hatására a fagocitált antigén alkotóelemeire esik szét. Előfordul azonban az, hogy az antigén egy része peptid formában megmarad, ekkor a sejt MHC-II molekulával együtt kikerül a plazmamembránra és a fagocytasejt antigénbemutató (9. fejezet) sejtékként viselkedik.

kezett termékek és a salakanyag kiürítése jellegzetes sejtleletani folyamatsor (3.3.1. ábra).

3.3.2.1. Kemotaxis, a felveendő anyag „közelkerülése”

Ennek során a sejtek kemotaxis – tehát bizonyos anyagok koncentrációja által **irányított migráció** – révén kerülnek a fagocitálandó célpont közelébe. A kemotaxisban legalább négy típusú biológiailag aktív molekula vesz részt:

- **bakteriális termékek** (muramilpeptidek, formil-metionin-leucil-fenilalanin- fMLP),
- **a komplementrendszer aktivációja** nyomán felszabaduló kis molekulású anyagok (pl. a C5a, C3a),
- **mediátorok, citokinek** (pl. vérlemezke-aktiváló faktor, PAF-, interleukin-8),
- **leukotriének.**

A kemokinek (lásd 3.4. fejezet és Függelék 2. táblázata) CC és CXC családjaira ma az orvosi alkalmazás szempontjából kiemelt figyelem irányul.

Az irányított migrációt kiváltó ligandok elsősorban a bakteriális fehérjék, N-formil-peptidek (fMLP), a komplement kaskád terméke a C5a, a foszfolipid-metabolizmus termékei, mint a leukotrén B4 és a kemokinek eredményezik a sejtvezérlés aktiválódását, átrendeződését. A nagyjából kerek nyugvó állapotból polarizált asszimetrikkussá válik a sejtvezérlés rendszer, egyetlen, aktin tartalmú lamellipódiumot fejleszt a sejt és ezzel az oldalával elindul a kemoattraktáns irányába, ugyanakkor a hátulsó végén egy farok struktúra alakul ki.

Ebben a folyamatban a Rho GTPázokon kívül az inozitol-foszfolipidek is meghatározó szerepet játszanak. A kemoattraktáns G-fehérje kapcsolt receptorhoz kötődik, a G_i ezután G_q-re és G₁₂-re bomlik. Ez utóbbi, stimulálja a PI3K-t, amely Rac/Cdc2-öt közvetve aktiváló PIP3-at eredményez, és így aktin polimerizáció következik be. (A PIP3 degradációját kétféle foszfatáz is a PTEN és SHIP is végzi.)

3.3.2.2. Abszorbcio, a felveendő anyag megkötése, phagocytareceptorok

A részt vevő receptor/ligand természete szerint a sejtbe való bejutás több lehetséges útját ismerjük. Ezeknek hatékonysága (és így biológiai jelentősége) eltérő, de a többféle „megoldás” növeli a fagocitózis valószínűségét. Az alábbiakban részletezett három belépési út mellett, egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak az ún. „scavenger” receptoroknak, amelyek révén a sejtek lipoproteinek, polinukleotidok, polisaharidok és foszfolipidek felvételére képesek.

A phagocytareceptorok igen sokfélék lehetnek de leggyakrabban az opsonint, így az IgG-t és a komplementet ismerik fel. Elsősorban a macrophagokon találhatók a mannóz, a scavenger és az LPS receptorok.

3.3.2.2.1. Bejutás szénhidrátreceptorokon keresztül

A phagocytasejtek felszínükön jelentős számú szénhidrátkötő (lektin-) receptort hordoznak. Ezek közül talán a legfontosabbak a szelektinek (lásd 3.1. fejezet) közé

tartozó **mannózreceptorok**, amelyek a felveendő részecske mannóztartalmú (különösen azzal végződő) oldalláncokkal képesek reagálni. A mannózreceptorokon és más lektineken (pl. az extracelluláris mátrixreceptorok, laminin, fibronektin) keresztüli felvétel hatékonysága és kinetikája alulmarad a továbbiakban ismertetendő mechanizmusokéhoz képest. A folyamatnak az ad azonban különleges és általános jelentőséget, hogy általa a fagocitózis, mindenféle immunreakció (pl. specifikus antitestek jelenléte vagy a komplementrendszer aktivációja) nélkül is végbemegy.

3.3.2.2.2. Fagocitózis Fc-receptorokon keresztül

Ha a felvételre kerülő részecske felszíni antigéndeterminánsai ellen a szervezet B-lymphocytái már antitesteket hoztak létre, a szervezetbe jutó részecske hamarosan többé-kevésbé ezekkel fedett lesz. Ez a folyamat az opsonizáció egyik típusa, a részecske mintegy „elő van készítve” a fagocitózisa. Az antitesttel fedett partikulum a phagocytasejtek Fc γ -receptoraihoz (Fc γ R) kötődik. Az Fc γ R-ek az immunoglobulinok Fc-részét kötő celluláris receptorok, melyek izotípus-specifikusan kötik az antitesteket (lásd 3.2. fejezet). Egyes Fc γ R-típusok (CD64) a phagocytasejteken megkötik az antitestekkel fedett részecskéket és ezzel megindulhat a fagocitózis.

A ligand kapcsolódása után az összecsoportosuló receptorok tirozincsoportjait (tirozin alapú aktivációs motívum ITAM) az Src-kináz család tagjai foszforilálják. A foszforilálódott tirozinok számos enzim és adaptor fehérje kötéshelyéül szolgálnak, pl. a Syk-nek, ami egy PI3K. Aktiválódik a Rac és Cdc42, amelyek elengedhetetlen közreműködői az aktin polimerizációnak. A Wiskott-Aldrich-szindrómában sem a sejt, sem a humorális immunválasz nem megfelelő, mert hiányzik az a proteín, amelyen keresztül a Rac és a Cdc42 indukálja új aktinfilamentumok kialakulását, átrendeződését, az állabak képződését, amelyek segítségével a ligandot bekebelezi a sejt.

3.3.2.2.3. Fagocitózis komplementreceptorokon át

A phagocytasejtek jelentős számú komplementreceptorok (lásd 3.5.4. fejezet) révén is felvehetik a megfelelően opsonizált részecskéket. Itt a „megfelelően opsonizált” kifejezés azt jelenti, hogy a részecskék akár az általuk megkötött antitestek (pl. IgM) révén, akár közvetlenül is, képesek aktiválni a komplementrendszert. Előbbi esetben a klasszikus, utóbbinál az alternatív komplementkaskád aktivációja következik be, mely során a részecske felszínére kovalens kötéssel a C3-molekula fragmentje kerül. Ezt köti a komplementreceptorok egyike (CR1 vagy CR2) (lásd 12.4. fejezet).

Jól ismert, hogy az Fc γ - és komplementreceptorokon keresztül történő fagocitózis során adhéziós molekulák sora vesz részt még a phagocytasejt és a fagocitálandó partikulum kölcsönhatásában.

A CR3 (α M/ β 2 integrin) a legfőbb macrophagareceptorok számát, amellyel a C3bi komplementfragmentekkel opsonizált részecskéket veszik fel. A felvétel szintén aktinpolimerizációt igényel, de morfológiailag eltér az FcR-ral történő felvételtől, mivel a részecske inkább besüpped a sejtbe, és nem jellemző a nagy állabak képződése. A másik különbség, hogy nem a Rac és

Cdc42, hanem a Rho GTPáz a legfontosabb reguláló protein.

Ebben az esetben egy további aktivációra is szükség van, ahhoz hogy az integrinek megfelelő konformációs állapotba kerüljenek, azaz receptorklaszterek alakuljanak ki. Ezt is egy kis GTP-kötő fehérje a Rap1 regulálja, amely LPS, TNF α hatására emelkedik meg a sejtekben.

3.3.2.3. Membránaktiváció és fagocitózisiniciálás

A részecske kapcsolódása után a phagocytasejt plazmamembránja sajátos folyamatok sorozatán megy keresztül. A ma még csak részleteiben kevésbé ismert esemény sor alatt a plazmamembrán fluiditása megváltozik, a fagocitálható anyag egy begyűrődésbe, majd beöblösítésbe kerül, és bekövetkezik az endocitózis; a fagocitózisban érintett anyag egy, az eredetileg külső membránjával befelé fordult hólyagocskában bekerül a phagocytasejt citoplazmájába. Ennek során az aktin/miozin fehérjék aktivációja és a mikrofilamentáris hálózat reorganizációja is bekövetkezik.

3.3.2.4. Phagosoma-lysosoma állapot

A sejt belsejében a phagosoma sorozatos fúziók nyomán a lysosomák tartalmát veszi fel. Ennek során fehérje-, zsír-, nukleinsav- és szénhidráthasító enzimek kerülnek a phagosoma belsejébe. Az enzimek mellett kationos fehérjék és egyéb baktericid hatású anyagok bioszintézise is fokozódik. A phagosoma mikrokörnyezetében a pH csökken, ami további enzimek működésének megindítását eredményezi.

A kialakuló phagosoma mikrotubulusok közreműködésével a sejt periferiájáról a sejt belseje felé mozog és közben érési folyamaton megy keresztül. Számos különböző eredetű, pl. korai, késői endosoma, lysosoma, vezikulummal fuzionál.

A neutrophil granulocytákban a bekebelezés után kialakuló phagosomával az intracelluláris granulumok fuzionálnak, kialakítva a phagolysosomát, amelyben enzimek, antimikrobiális proteinek és reaktív oxigén speciesek (ROS) közreműködésével elpusztulnak a baktériumok.

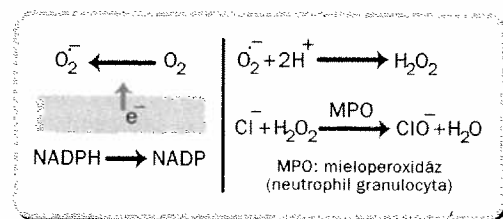
A baktériumok ártalmatlanítása oxigénfüggetlen és oxigénfüggő mechanizmusokkal történik. Az előbbi folyamatban, a három különböző neutrophil granulocytá granulum: az azurophil, a specifikus és a zselatináz vesz

részt. Ezek a granulumok antimikrobiális proteineket és enzimeket tartalmaznak. A neutrophil-elasztáz és a katepszin a bakteriális fehérjéket, mint pl. a virulencia fehérjét bontja le. Két ritka betegség a Chediak-Higashi-szindróma és a specifikus granulum deficiencia. Bizonyos granulumok, illetve fehérjék hiányában mindkét betegséget visszatérő fertőzések és rövidebb várható élet-tartam jellemzi.

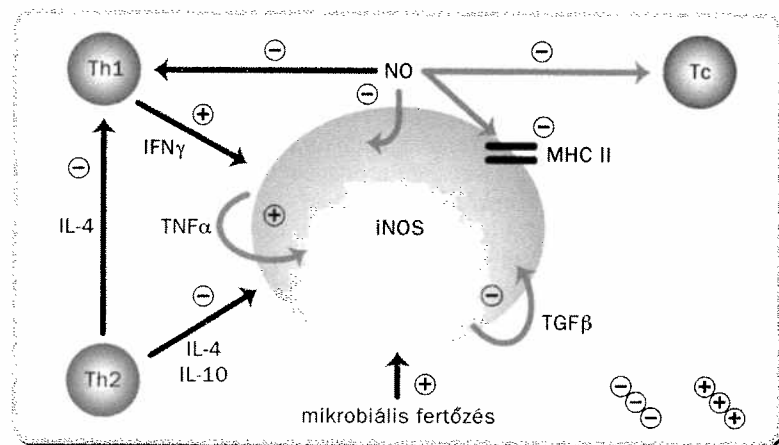
3.3.2.5. Intravezikuláris „killing”

A phagocytasejten belül megvalósuló ölés egyik legfontosabb útja a rövid életű oxigéngyökök képzése. Az oxigéngyökök létrehozásának kulcsenzime a NADPH oxidáz (3.3.2. ábra). A komplex kialakulásában a Rac GTPáz játszik szerepet. Hatására NADPH-ból NADP képződik és egy elektron felkerül a molekuláris oxigénre. Ez a rövid életű O-gyök protonnal (H⁺) H₂O₂-t képez, amely szintén jelentős oxidációs aktivitással járul hozzá a felvett partikulum (pl. baktérium) elpusztításához. A folyamatok biokémiai szabályozását az oxigéngyökökkel kapcsolatba lépő enzimek (szuperoxid-diszmutáz, kataláz stb.) végzik.

Neutrophil granulocytákban egy, erre a sejtre specifikus enzim, a myeloperoxidáz a H₂O₂ és Cl⁻-ionok reakcióját katalizálja. Ebben a lépésben hipoklorit (OCl⁻) gyök keletkezik, amelynek szintén jelentős sejtölő hatása van és egyúttal lehetővé teszi az antigének „klorinált” formáinak kialakulását. Emellett a myeloperoxidáz rendszer tűnik felelősnek az ún. „kloramin” út aktiválódásáért, melynek során pl. a taurin-kloramin fokozza az antigének immunogénitását az antigénfeldolgozás során. Az utóbbi időben az intracelluláris killing folyamatainak tanulmányozásakor egyre nagyobb figyelmet kap a NO, az L-arginin citrullinná alakulása során keletkező nitrogén-oxid gyök. A NO alacsony koncentrációban emeli a



3.3.2. ábra. A NADPH-oxidáz és a mieloperoxidáz enzimek működése



3.3.3. ábra

A nitrogén-monoxid (NO) szintéziséért az indukálható NO-szintetáz (iNOS) felelős, amely Th1/Th2 szabályozás alatt áll.

cGMP-szintet, az endothelsejteken az érfaltónusra hat, neurotranszmitterként szerepel és részt vesz a mononukleáris phagocytasejtek parazita, tumorsejt és intracelluláris baktériumok elleni védekezésében. Magasabb koncentrációban a NO kóros, sejtlegzésgátló és DNS-károsító hatású. Az NO-termeléséért felelős NO-szintetáz bonyolult immunológiai kontroll alatt áll, a Th1 típusú citokinek serkentik, a Th2-citokinek gátolják az NO-termelését (3.3.3. ábra). Pl. **kationos fehérjéket**, vaselvonásra képes **laktoterrint**, **katepszin-G-t** és a membránkárosító **defenzineket** (ciklikus peptidek).

Számos új adat utal arra, hogy a macrophagok által indukált „killing” folyamatában az apoptózisnak is markáns szerepe van.

3.3.2.6. A felvett anyag lebontása, az aktivációs és degradációs termékek kibocsátása

A keletkezett alkotóelemek (aminosavak, monoszaharidok stb.) a sejtekben újra felhasználásra kerülhetnek a makromolekuláris bioszintézisben, más részük degradációval kikerül a külső térbe.

A proteinázok és az O-gyökök aktivitása nemcsak a sejten belül érvényesül, de az extracelluláris térbe kikerülve szélsőséges esetben jelentős szövetdestrukciót okoznak, ami helyi gyulladásos és a folyamat krónikussá válásához vezet. Ezeket a károsító folyamatokat a májból származó akutfázis-fehérjék (lásd 13.3. fejezet) egy csoportja, a proteázinhibitorok és gyökfogó anyagok akadályozzák meg. A mononukleáris és polimorfonukleáris sejtek aktivációja számos, az immunválaszt és a hemosztázist befolyásoló anyag termelését és szecernálását is eredményezi (3.3.1. táblázat). A régebbi elképzeléssel szemben a neutrophil granulocyták parakrin, sőt autokrin úton jelentősen részt vesznek citokineik révén az immunológiai folyamatok szabályozásában.

3.3.1. táblázat

Aktivált phagocytasejtek néhány terméke és azok hatása

Mononukleáris phagocyták

FAKTOR	FUNKCIÓ
IL-1	Th-stimuláció, gyulladásserkentés, lázkeltés
komplementfehérjék	patogéneltávolítás, gyulladásserkentés
hidrolitikus enzimek	gyulladásserkentés
IFN α	antivirális, komplementtermelés
TNF α	citolízis, aktiváció
IL-6	gyulladásserkentés, hemopoiesis
GM-, G-, M-CSF	hemopoiesis, aktiváció

Neutrophil granulocyták

ENZIMEK: mieloperoxidáz lizozim, proteázok	antibakteriális (OCl ⁻ gyök)
CITOXIKUS ANYAGOK: defenzinek (HNP-1,2,3,4), katepszin G	antibakteriális, antitumor antibiotikus, peptidoglikánszintézis-gátló vaselvonás, antibakteriális kemotaxis, antibakteriális antibakteriális opszonizáció
laktoterrin CAP37/azurocidin BP/CAP57/BP fibronektin	
CITOKINEK: IL-1, IL-1ra, IL-6, G-CSF, GM-CSF, TNF α , IL-8, IFN α ,	gyulladás
EGYÉB: leukotrién LTC4, PGE2 plazminogénaktivátor	anafilatoxin, kemotaxis véralvadás, gyulladás

3.3.3. A FAGOCITÓZIS SZABÁLYOZÁSA

A phagocytarendszer szabályozásában autokrin, parakrin és endokrin folyamatok egyaránt részt vesznek.

A szabályozásban elsősorban szolubilis mediátorok, citokinek szerepelnek, ezek közül talán a legfontosabb az interferon- γ .

A Gram-negatív baktériumok által termelt lipopoliszaharid természetű endotoxinok (LPS) több más úton is aktiválják a phagocytasejteket. Hatásukat (pl. IL-6, TNF α -termelés fokozása) vagy közvetlenül, vagy egy **LPS-kötő fehérjén** át a phagocytasejtek **felszíni CD14-molekuláin** keresztül fejtik ki. A CD14-molekula szolubilis formában is előfordul, biológiai jelentőségének vizsgálata a fagocitózis kutatás egyik divatos területe.

A GM-CSF-nek, illetve a G- és M-CSF-nek nem csak a phagocytasejtek érésében, receptoraik (mannóz-, Fc- és komplementreceptorok) kifejeződésében, hanem a sejtek aktivációjában is kitüntetett szerepet játszanak. A glukokortikoidok jelentős gátló hatással vannak a fagocitózisra, illetve az azt követő bioszintetikus folyamatokra. A phagocytasejteken található catecholamin- és hisztaminreceptorok más neuroendokrin és gyulladásos mediátorok hatásáról tanúskodnak.

3.3.4 A patogének stratégiái a megsemmisítés elkerülésére

A patogének számos eltérő stratégiát dolgoztak ki, hogy elkerüljék az eliminációt. Némelyek vastag poliszaharid burkot alakítanak ki, hogy a receptorok ne ismerjék fel őket. A Mycobacteriumok meg tudják akadályozni, hogy a phagosoma fuzionáljon a lysosomával. Endotoxinokat termelő baktériumok megakadályozzák a leukocyták migrációját, azok nem képesek kilépni a vér-

áramból, ugyanakkor a keletkezett ROS-ok sérüléseket okoznak az erekben.

3.3.5. A PHAGOCYTARENDSZER KÓROS ÁLLAPOTAI (DEFEKTUSAI)

A defektusok okai mind elsődleges, mind másodlagos hiányok lehetnek. A fagocitózis előzőekben felsorolt lépései közül **migráció** csökkenését pl. a kemotaktikus faktorok receptorainak (C5aR, C3aR) hiánya okozhatja. Ez mind genetikai okokból, mind pedig másodlagosan kialakulhat, pl. AIDS-ben, diabetesben, illetve tartós kortikoszteroid-terápia következményeként.

A **felvétel** celluláris mechanizmusa gátolt egyes monocytás leukaemiákban, illetve SLE-ben. Számos vizsgálat bizonyítja ilyen esetekben a megfelelő receptorok (FcR, CR) csökkent működését.

Defektusok fordulhatnak elő az **intracelluláris ölés** szintjén is, tumorokban, X kromoszómához kötött Wiskott–Aldrich-szindrómában és chronicus granulomás betegségben (CGD) is, amelyet legtöbbször már gyerekkorban észlelnek.

Az előző lépésekhez hasonlóan, a kortikoszteroidok a folyamat e lépését is gátolják.

Végül a degranuláció mozzanatának defektusa is előfordulhat (pl. Chediak–Higashi-szindrómában).

A phagocytasejtbe endocitózissal bekerülő antigén lysosomákkal olvad össze, phagolysosoma keletkezik, ahol a különböző bontóenzimek hatására a fagocitált antigén alkotóelemeire esik szét. Előfordul azonban az, hogy az antigén egy része peptid formában megmarad, ekkor a sejt MHC-II molekuláival együtt kikerül a plazmamembránra és a phagocytasejt antigénbemutató (lásd 9. fejezet) sejtként viselkedik.

3.4. Citokinek, citokinreceptorok

Írta: Mándi Yvette, Falus András

A citokinek az immunválasz valamennyi szakaszában és mechanizmusában, valamint a gyulladásos folyamatok patomechanizmusában jelentős szabályozó szerepet betöltő intercelluláris kommunikációs molekulák. Így a természetes immunitás, az antigén prezentálás, a csontvelőben történő differenciálódás, az immunsejtek aktiválása, az adhéziós molekulák expressziójának fokozása elsősorban olyan funkciókat jelentenek, melyek a homeosztázis fenntartását biztosítják. A természetes immunválaszban elsősorban az aktivált macrophagok által termelt citokinek vesznek részt. A TNF α , az IL-1 és IL-6 a fertőzést követő gyulladást szabályozzák, a kemokinek a fehérvérsejteket vonzzák a gyulladás helyére, az IL-12 stimulálja a macrophagaktiváló IFN γ termelését, az IFN α korai antivirális hatású citokin, az IL-10 pedig már gátolja a macrophagok citokintermelését.

Az adaptív immunválasz effektor fázisát reguláló citokinek elsősorban az aktivált T-sejtekből (TH1, TH2, Treg) szabadulnak fel, és az ún. TH1- vagy TH2 immunválasz mediátorai. Az IL-2 alapvető T-sejt-növekedési faktor, az IFN α aktiválja a macrophagokat és elősegíti az antigénprezentációt; az IL-4 a TH2-sej-

tek aktivitását segíti elő, az IL-5 részt vesz az eosinophil sejtek aktiválásában, itt a negatív regulátor a TGF α .

A citokinek további csoportja a csontvelői progenitor sejtekre hatva a hemopoézisben vesz részt.

Egy adott citokint többféle sejt termelhet, és ugyanakkor maga a citokin többféle sejtre hat. Citokinek autokrin vagy parakrin módon fejtik ki hatásukat a célsejtekre.

A citokinek nagy affinitású receptorokhoz kötődnek a célsejteken, és speciális szignalizációs úton át fejtik ki hatásukat (pl. Jak/Stat).

3.4.1. A CITOKINEK ÁLTALÁNOS TULAJDONSÁGAI

A teljesen eltérő szerkezetű, viszonylag kis méretű molekulák jellegzetes közös sajátosságokat mutatnak:

1. A citokinek termelődése **gyorsan** lezajló folyamat. Általában nincsenek citoplazmatikusan raktározott előalakjaik, szecernálódásukat a megfelelő mRNS megjelenése, tehát transzkripció előzi meg. A citokinek hatásának **átmeneti** jellege részben mRNS-eik viszonylagos rövid féléletidejének is tulajdonítható.
2. Egy citokint általában **többféle sejt** is **termel** (ezért is célszerűbb a citokin, mint a lymphokin, monokin, leukokin stb. elnevezés).
3. A citokinek **hatása pleiotrop**, tehát többféle sejt és szövet többféle funkcióját is befolyásolják (példaként az interleukin-IL-6 hatásait mutatjuk be **(3.4.1. ábra)**).
4. Egy bizonyos sejt/szövet bizonyos funkciójára általában több citokin is hat, ez a citokinrendszer **funkcionális redundanciáját** jelzi. Ezt bizonyítja, hogy citokin gén hiányos („knock-out”, lásd Módszerek, 14. fejezet) egerekben a legtöbb eddig kiűtött citokin gyakorlatilag nem idéz elő lényeges funkciókieséseket, nyilvánvalóan más citokinek lépnek az eltávolított helyére. Más esetekben csak a kísérletes gyulladás, illetve fertőzés nyomán jelentkező reakció teszi láthatóvá a citokin hiányát.
5. A **citokinek** egy része a **többi citokin termelődésére** is **hat** negatív vagy pozitív irányban. Így másodlagos, harmadlagos hatásai is érvényesülnek és érthetővé válik a citokinek kiemelkedően jelentős szabályozó hatása az immunológiai-gyulladás folyamatok során.
6. A citokinek befolyásolják egymás hatását, esetenként **antagonista**, **additív**, illetve **szinergista** módon. Ez a jellegzetesség teszi gyakran igen problematikusá az in vitro hatások hasonló érvényesülését in vivo és jelentős nehézségeket jelent a citokinterápia során.
7. A citokinek **receptorokon** keresztül hatnak a célsejtekre. Ha az adott citokin receptora a termelő sejten is megtalálható, lehetőség nyílik az **autokrin** hatás érvényesülésére. Amennyiben a sejthez fizikailag közeli sejteken található citokinreceptor, a hatás **parakrin**. A viszonylag kis koncentrációban, rövid ideig termelődő citokinek leggyakrabban e két módon hatnak a célsejtekre. Ha a citokin nagyobb mennyiségben termelődik és a testnedvekkel viszonylag nagyobb távolságba is eljut, akkor **(ritkábban)** hor-

monszerű (**endokrin**) hatásról van szó. A **citokin-receptorok** általában **nagy affinitású** (10^{-10} – 10^{-12} M Kd) receptorok, melyek viszonylag **kis számban** (10^2 – 10^3 /sejt) fejeződnek ki. A citokinreceptorok genetikai „kiütése” már sokkal hatásosabb mint maguknak a citokineknek az eltávolítása. A citokinreceptorokhoz gyakran asszociált láncok kapcsolódnak (lásd később), ezek a jelátviteli folyamatok beindításával állnak kapcsolatban.

8. A citokinreceptorok kifejeződését különféle jelek, így maguk a citokinek is befolyásolják. Gyakran maga a **citokin hat** (negatív vagy pozitív irányban) **saját receptora kifejeződésére**.
9. A legtöbb citokin hatása lassú, új génexpressziót, fehérjeszintézist igénylő folyamat. Egyre több citokin esetében ismerik fel, hogy a hatás molekuláris lényege olyan **transzaktivációs/transzkripció** (nukleáris) **faktorok** termelődésének módosítása, amelyek a „célgén” enhancer elemeihez kötődve fejtik ki reguláló hatásukat. A **kemokinek sejtváándorlást előidéző hatásához nem szükséges új gén expresszió**. A **TNF sejtpusztulást okozó hatása sem jár új proteín szintézissel**.
10. Sok citokin mint **növekedési faktor**, a célsejtek osztódására hat. Ezek a citokinek tágabb értelemben tehát az epithelialis, mesenchymalis sejtekre ható **polipeptid szabályzó molekulák** csoportjához tartoznak.
11. A **kortikoszteroidok és az endokrin** rendszer egyéb hormonjai fontos **szabályozó** szerepet látnak el a citokinek termelődésében és hatásában (lásd még 9. fejezet). Ez a hatás kétoldalú, a citokinek is sok ponton hatnak a neuroendokrin rendszerre.

3.4.2. CITOKINEK SZERKEZETI FELOSZTÁSA

A citokinek csoportosítása nagyon nehéz feladat, nevezéktanuk meglehetősen következtelen, az elnevezések nem fedik a funkciót. Például a tumornekrózis-faktor (TNF) nevével ellentétben nem, vagy nem jelentősen rendelkezik anti-tumor hatással, ma inkább immunmoduláns és proinflammatorikus hatását tartják lényegesnek (lásd 13.3. fejezet). Az interleukin (IL) sorozat egyszerűen a felfedezés, azonosítás időbeli sorrendjét, semmint bármilyen tartalmi összetartozást fejez ki. Az IL-8 pl. egyértelműen a kemotaktikus hatású citokinek, a kemokinek közé tartozik, azokkal mutat szerkezeti homológiát, receptora ugyanolyan hét transzmembrán domént tartalmazó, a rodopszin géncsaládba tartozó molekula mint a többi kemokiné.

A rekombináns citokinek előállítása lehetőséget teremtett a röntgen és az NMR spektroszkópiás vizsgálatok elvégzésére. Így szerkezeti homológiák alapján, továbbá a gének csoportjai, valamint a receptorok felépítése alapján, ma legalább hat citokincsalád különböztethető meg **(3.4.1. táblázat)**.

3.4.3. A CITOKINEK FUNKCIÓI

A citokinek csoportba sorolása mindenképp nehézkes, erőltetett mivel éppen a pleiotrop hatásuk miatt nem lehet „beskatulyázni” őket. Mégis, a homeosztázis fenntartását, illetve az alapvető immunológiai funkciókat reguláló

hatásuk alapján megkülönböztetjük a természetes és adaptív immunválaszban részt vevő citokinek, ezzel együtt a sejt aktiválásban részt vevő citokinek, illetve a haematopoesisben szerepet játszó citokinek. A citokinek csoportosíthatók aszerint, hogy a celluláris vagy humorális immunválaszban vesznek-e részt, vagy éppen az allergiás reakciókban játszanak-e szerepet, illetve, hogy mely sejtek termelik őket. A citokinek pleiotrop hatása mellett a citokinek jellemző redundancia arra figyelmeztet, hogy a citokinek forrásaiként megjelölt sejtek listája korántsem lehet teljes, nap mint nap vagyunk tanúi újabb és újabb bizonyítékoknak, melyekkel a módszerek modernizálásának köszönhetően egyre több sejtről bizonyosodik be citokintermelő képességük, fiziológiás vagy patológiás körülmények között.

A teljesség igénye nélkül, néhány tipikus képviselőjüket ismertetjük, kiegészítve a szövegben nem említett citokinek magába foglaló táblázattal (lásd a Függelék 2. táblázata). A tankönyv egyes citokinek funkcióit több fejezetben is taglalja, a különböző immunológiai folyamatokban betöltött szerepük szerint.

3.4.3.1. Antigénprezentáló sejtek által termelt citokinek

A főként mononukleáris phagocytasejtek által termelt citokinek elsősorban *a gyulladásos folyamatokban* játszanak szerepet. Ugyanakkor a T-sejtek felé történő antigén prezentálás során is felszabadulnak. *A természetes immunválasz* során a mintázatfelismerő receptorok aktiválásának következtében hamarosan felszabadulnak a következő citokinek: tumornekrózis-faktor (TNF), az interleukinek közül az IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23, IL-27. Az IL-8 mint kemokin, CXCL8 néven is azonosítható.

Tumornekrózis-faktor (TNF), TNF-család

A TNF tipikus képviselője példája a pleiotrop hatású citokineknek. Korábbi neve a kachektin volt (súlyos tumoros, krónikus gyulladásos betegségeket követő cachexiára utalva). Később ezt azonosították a TNF α -val, megkülönböztetve a TNF β -tól, mely limfotoxin néven szerepel. Ma már egszemes nomenklatúrával az ún. TNF-család tagjait TNFSF-fel (TNF ligand superfamily member) és adott számmal jelölik. Így a TNF α TNFSF2. A TNF-család további legismertebb tagjai a Fas, CD40 ligand, OX40-ligand stb. Miként a ligandok, a TNF-receptorok is egy géncsaládhhoz tartoznak. Az ún. TNF/TNF receptor szupercsaládnak jelenleg több mint 40 tagját azonosították (lásd **3.4.2. táblázat** és **3.4.1A ábra**). Biológiai hatásuk részben hasonló lehet, de az egyes ligandok egyedi biológiai hatással is rendelkeznek. Mind a természetes, mind az adaptív immunválaszban fontos mediátor funkciót töltenek be, szerepük van az immunrendszer fejlődésében és a csontfejlődésben is.

TNF α

Alapvető mediátora az akut gyulladásos immunválasznak, elsősorban fertőző ágensek indukcióját követően. Egyben kulcsszerepe van a szisztémás gyulladásos immunválasz, illetve a citokinkaskád elindításában. Nemcsak a monocyták, hanem a neutrophil granulocyták, aktivált lymphocyták és NK-sejtek, valamint az endothelsejtek is termelik. Klasszikus inducere az LPS.

3.4.1. táblázat

Citokinek szerkezeti csoportosítása

Citokincsalád	Citokinek	Citokinreceptor-család
Hemopoetinek (4α helikális nyáláb)	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, G-CSF, GM-CSF, CNTF, OSM, LIF, Epo	haematopoeticus
	IL-10, IFNα, IFNβ, IFNγ	interferon
	M-CSF	tirozin-kináz
	EGF, TGFα	tirozin-kináz
EGF (β-lap)	EGF, TGFα	tirozin-kináz
β-„lóhere” alak	FGFα, FGFβ IL-1α, IL-1β, IL-1Ra	tirozin-kináz
TNF	TNFα, TNFβ, LTβ	NGF
Cisztein-„csomó”	NGF	NGF
	TGFβ1, β2, β3	szerin/treonin kináz
	PDGF, VEGF	tirozin-kináz
Kemokinek (három lánc, antiparallel β-lemez)	IL-8, MIP-1α, MIP-1β, MIP-2, PF-4, PBP, RANTES, I-309/TCA-3, MCP-1, MCP-2, MCP-3, γIP-10	rodopszin (G-protein-kötött)

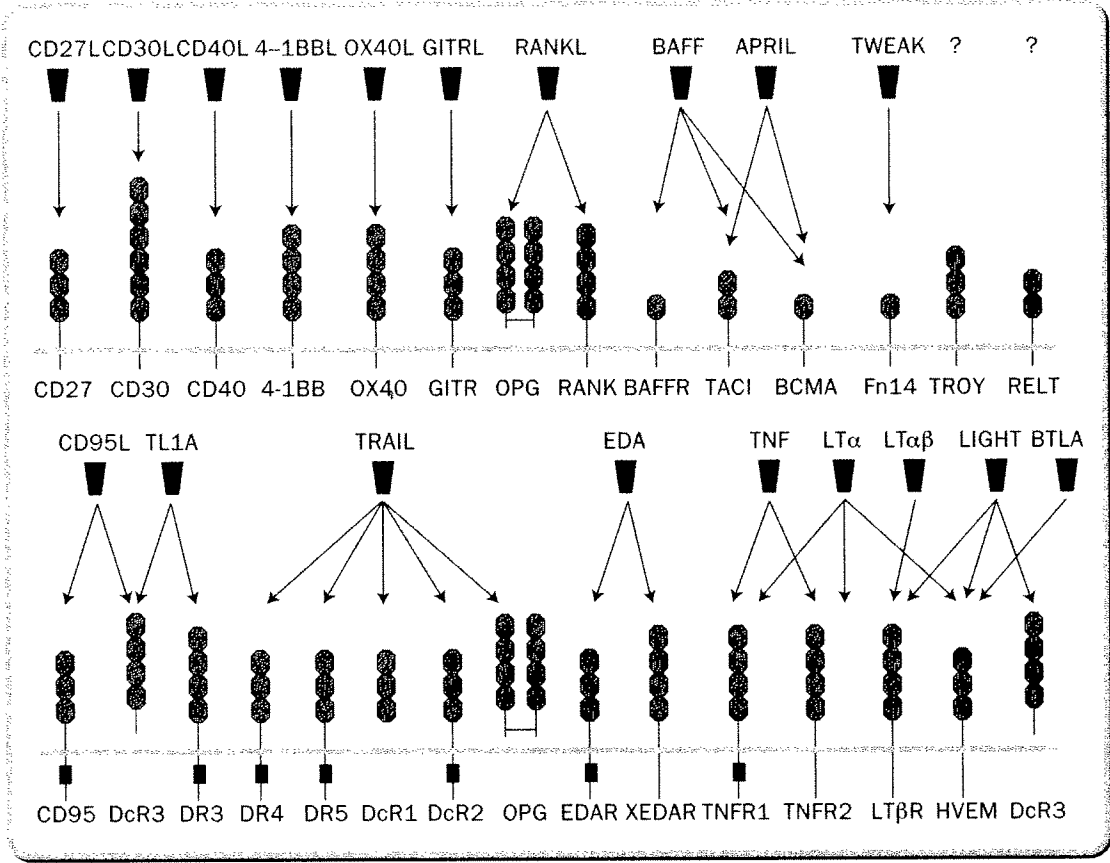
3.4.2. táblázat

A TNF/TNF receptor család fontosabb tagjai

Név	Receptor	Forrás	Hatás
TNFα (cachectin)	p55, p75 CD120a, CD120b	macrophagok NK-sejt, T-sejt	gyulladás, endothelaktiválás, apoptózis
TNFβ (limfotoxin, LT, LTα)	p55, p75 CD120a, CD120b	T-sejt, B-sejt	citotoxicitás, endothelaktiválás
LTβ	LTβR or HVEM	T-sejt, B-sejt	nyirokcsomók fejlődése
CD40 ligand (CD40L)	CD40	T-sejt, hízósejt	B-sejt-aktiváció, osztályváltás
Fas-ligand (FasL)	CD95 (Fas)	T-sejt, stroma?	apoptózis, Ca ²⁺ -independens citotoxicitás
CD27 ligand (CD27L)	CD27	T-sejt	T-sejt-proliferáció
CD30 ligand (CS30L)	CD30	T-sejt	T- és B-sejt-proliferáció
TRAIL	DR4, DR5, DCR1, DCR2 és OPG	T-sejt, monocyta	aktivált T-sejtek és tumorsejtek apoptózisa
OPG-L (RANK-L)	RANK/OPG	osteoblastok, T-sejtek	csontfejlődés, fogfejlődés
APRIL	TAC1 és BCMA		B-sejt-proliferáció
LIGHT	HVEM, LTβR	aktivált T-sejtek	malignus sejtek apoptózisa
TWEAK	TWEAKR (Fn14)		angiogenesis
BlyS	TAC1 and BCMA		B-sejt-proliferáció

Rövidítések:

RANK: acceptor activator of NFκB; RANKL: RANK ligand (TNFSF11A); OPG: osteoprotegerin; TWEAK: TNF-like weak inducer of apoptosis (TNFSF12); APRIL: a proliferation inducing ligand (TNFSF13); ITALL: TNF and Apo L related leukocyte expressed ligand 2; AITRL: activation inducible TNFR ligand (TNFSF18); VEGF: vascular endothelial growth factor (TNFSF15); BlyS: B lymphocyte stimulator (TNFSF 13A); TALL-1: TNF and Apo L related leukocyte expressed ligand-1; BlyS: B lymphocyte stimulator (TNFSF13); BCMA: B cell maturation antigen; TAC1: transmembran activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor; LIGHT: lymphotoxin, inducible, competes with HSV glycoprotein D for HVEM, a receptor expressed on T lymphocytes (TNFSF14); HVEM: Herpes virus entry mediator TRAIL: TNF related apoptosis inducing ligand receptor; OPG L: Osteoprotregerin ligand; DCR: decoy receptor; DR: death receptor



3.4.1A ábra. A TNF/TNFR szupercsalád

A receptorok szűrők, az ún. cisztein gazdag domének számát is reprezentálva. Az ún. halál domének a citoplazmatikus részben fekete színnel vannak ábrázolva. A többi receptor TRAF adaptert köt a jelátvitelhez.

A TNFα membránkötött formában jelenik meg, majd a TNF a konvertáló enzim hatására jut ki szolubilis formában. Kétféle TNFα-receptort különböztetünk meg; a TNFR-I 55kD és a 75 kD ún. II. típusú, TNFR-II-receptort. A kétféle receptor aktiválása kétféle jelátviteli utat indít el, melynek eredményeként egyrészt a transzkripciós faktorok aktiválódnak, másrészt a kaszpázaktiváción át apoptotikus hatások érvényesülnek (lásd jelátviteli mechanizmusok, 3.4.1B ábra).

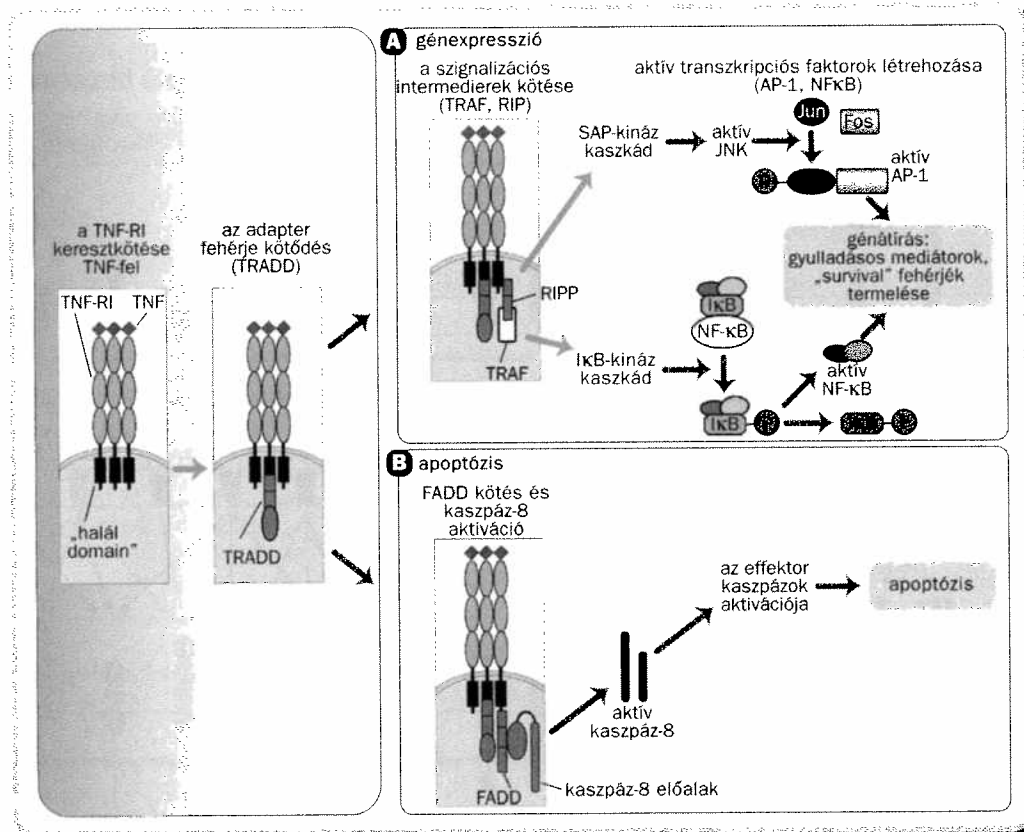
Számtalan – pleiotrop – hatása közül kiemelendők a következők (3.4.3A, B, C táblázatok):

- Granulocytaaktivátor: adherencia, kemotaxis, degranuláció, oxidatív metabolizmus fokozása.
- Endothelsejteken fokozódik az adhéziós molekulák expressziója. E két hatás együttesen segíti a fehérvérsejtek gyors aktiválását, antimikrobiális hatását a megfelelő helyen, akut gyulladás során.
- Mind a monocyták, mind az endothelsejtek citokin- és kemokintermelését stimulálja.
- Több sejtféleségben apoptózist indukál.
- Súlyos fertőzések esetében igen nagy mennyiségben termelődik, generalizált hatása nagyban hozzájárul a SIRS (szisztémás gyulladásos válaszreakció szindróma) patológiás következményeihez.

- A TNF antitumor hatását terápiásan megghiúsítja az a tény hogy generalizált citokin indukáló és gyulladást vagy akár sokkot kiváltó hatása.

3.4.3A táblázat

A TNF hatásai in vivo	
Szepszis-szindróma	
Malária:	kis mennyiségben protektív magas koncentrációban káros (cerebrális malária)
Protektív – egyes bakteriális fertőzésekben (Listeria, tbc)	
Parazitafertőzések –	protektív, de! cachexia, pl. Trypanosoma
Központi idegrendszer gyulladásos reakciói	
GVH és allograft rejekció	
Bőrreakciók, DTH	
Autoimmun diabetes	
Tumork haemorrhagiás nekrozisa	
Cachexia	
Fibrosis	
Általános katabolikus hatás	
Leukotriének és arachidonsav-metabolitok	



3.4.1B ábra. TNF-receptor és internalizációja

Az egyes TNF-családtagnak többféle receptort is használhatnak. A receptoraktiválás során intracelluláris adaptor molekulákat is mozgósítanak, melyek aztán részt vesznek a jelátvitelben. A TNFR-I, valamint a FAS és még néhány receptor ún. halál doméneket tartalmaznak a citoplazmatikus részükben. Ha ezek aktiválódnak (majd internalizálódnak), az adapter fehérjék kapcsolódását vonja maga után, mint pl. a FADD (FAS associated death domain), vagy TRADD (TNFR associated death domain). Ez utóbbiak funkciója a kaszpázaktiválás és a következményes apoptózis. (Meg kell azonban jegyezni, hogy a TNFR1 másik irányba is elindíthat jelátvitelt – RIP TRAF, NFκB útton át –, amely viszont gátolja az apoptózist és a gyulladásos mediátor gének átíródását segíti elő)

3.4.3B táblázat

A TNF hatásai in vitro

Macrophagaktiválás
Thymocytoproliferáció
NK-, LAK-stimuláció
B- és T-sejtek autokrin regulációja
Granulocytastimuláció
Endothel sejtek: IL-1-, IL-6-, IL-8-termelés
proliferáció, toxicitás
adhézió!
Véralvadás elősegítése
Adhéziós molekulák expressziója
MHC-expresszió
Fibroblast – citokintermelés
Kollagénszintézis ↓
Osteoclast → csontritkulás!
Idegsejtek – toxicitás
Adipocyták, izomsejtek – lipoproteináz, lipáz ↓
Sejtkultúrák, daganatsejtek
a) inszenzitívek
b) citotoxikus (apoptózis)
c) citosztatikus
d) proliferatív
Antivirális hatás
HIV-szaporodás
NOS → NO ↑

3.4.3C táblázat

TNF-hatások a SIRS (systemic inflammatory response syndrome) patogenezisében

Endothelfunkciókra gyakorolt hatások

Permeabilitás
Kapillárisrészülés
Alvadást elősegítő faktorok túlsúlya
Fehérvésejtek adhéziója az endothelhez ↑

Fehérvésejtekre gyakorolt hatások

Granulocyták aktiválása
Reaktív oxigéngyökök felszabadulása
Macrophagok aktiválása

Metabolikus hatások:

PAF
Gyulladásos mediátorok
Oxidatív folyamatok serkentése
NO

Az apoptózissal kapcsolatosan kiemelendő a FASL/FAS szignál szerepe, valamint a szintén TNF-családba tartozó TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand) funkciója (TNFSF10) a citotoxicitásban.

A TNF-család egyik különleges tagja (TNFSF14) a

LIGHT (Limfotoxin, inducible expression, competes with HSV glycoprotein D for HVEM, a receptor expressed on T lymphocytes), mely – mint nevéből is sejlik – a herpesvírus számára meglévő receptort is felhasználja az LTβ-receptorral együtt (lásd 3.4.1A ábra). Hatása elsősorban az apoptózis.

A receptorok másik csoportja – pl. TNFR-II, CD27, CD40 stb. – TRAF-fal (TNF-receptor associated factor) kötődő ún. TIM-motívumokat (TRAF interacting Motifs) tartalmaz. Ezek aktivációja azt eredményezi, hogy az NFκB és más jelátviteli utak beindulnak. Mindezeknek aktivációs, proliferációs vagy sejt differenciációt elősegítő folyamatok lesznek a következményei. A TRAF (TNF-receptor associated factor) tehát a sejtaktivációs folyamatokban kulcsszerepet játszik; eddigi tudásunk szerint legalább 6 féle létezik. (Így érthető pl. hogy a TNF-családba tartozó CD40-aktiváció miért stimulálja a B-sejteket!)

Érdekes receptor az oszteoprotegerin (OPG), melynek nincs citoplazmatikus része, ligandja a RANKL és a csontreszorpciót gátolja. Nem véletlen, hogy esetleges OPG terápiához nagy reményeket fűznek rheumatoid gyulladásokban.

A TNFR-I és TNFR-II. aktivációját követő eltérő jelátviteli folyamatok adják egyik magyarázatát a TNFα, illetve a TNF család tagjainak oly hihetetlenül gazdag és gyakran ellentétes előjelű hatásainak.

A **limfotoxin (LT)** elsősorban T-lymphocytákban termelődik, és 30%-os homológiát mutat a monocytá-eredetű TNFα-val. (Ezért nevezik TNFα-nak is.) A TNF-receptorokhoz kötődik. Endothelsejtekre és neutrophil granulocytákra kifejtett aktiváló hatása a gyulladásos válaszreakciókat segíti elő, így a T-sejt-aktiváció és a gyulladás között hozza létre a kapcsolatot. Lényegesen kisebb mértékben szabadul fel, mint a monocytá-eredetű TNFα, ezért generalizáltan nem, csak lokálisan játszik szerepet a gyulladásban.

Interleukin-1

Az **IL-1** az ún. citokín kaszkád következő tagja, melynek biológiai hatása sok tekintetben hasonló a TNFα-hoz. Sejtkárosító hatása azonban nincs. Az IL-1-családon belül ismeretes az IL-1α, IL-1β, az IL-1-receptor antagónista IL-1ra és az IL-18. Az IL-1α és az IL-1β hasonló biológiai aktivitással rendelkezik és két IL-1-receptorhoz kötődnek (IL-1Rs). Az I. típusú receptorokkal szemben az ún. II. típusú IL-1 receptorok nem rendelkeznek megfelelő intracelluláris doménnel. Ezért ezek tulajdonképpen gátló receptorként is felfoghatók. Az IL-1ra igazából citokínantagónista.

Az IL-1 elsősorban monocyták terméke, de endothelsejtek, keratinocyták, synovialis sejtek, neutrophil granulocyták, gliasejtek, és még számos más sejt is lehet forrása (lásd **Függelék 2. táblázata**). Akárcsak a TNF-nek, klasszikus inducere az LPS, de maga a TNF, illetve mikroorganizmusok és különféle antigének aktiválhatják szekrécióját. Az IL-1α és az IL-1β, csakúgy mint az IL-18, ún. szekréciós rendszer, leader szekvencia nélkül, tehát nem a konvencionális szekréciós rendszerrel termelődik. Az IL-1- és IL-18-szekréció az IL-1-konvertáló enzim (ICE), azaz kaszpáz segítségével megy végbe, mely a pro-citokint aktív, szekretált formává hasítja.

Az IL-1 legfontosabb biológiai hatásai: antigénprezentáció során aktiválja a T-sejteket, az IL-2-termelés fo-

kozása, valamint az IL-2-receptor-expresszió növelése révén.

Az IL-1 azért kapta az endogén pirogén nevet, mert a központi idegrendszerre való hatásával lázkeltő. A lethargia, anorexia, aluszékonyság egyrészt ugyancsak az IL-1 hatásának, másrészt a továbbiakban indukált HMGB-1-nek (lásd ott) is köszönhető, mely indirekt úton növeli a májban az AFP-k szintézisét.

A TNF-hez hasonlóan, az endothelsejteken való adhéziós molekulák expresszióját is növeli.

Az IL-1ra az IL-1 természetes antagónistája, mely a gyulladásos reakciók során negatív feedback mechanizmussal csökkenti az IL-1 patológiás hatásait.

Az IL-1 jelátviteli rendszere sokban hasonlít a TNF-éhez; talán ez is egyik magyarázat számos hasonló biológiai aktivitására. Az IL-1-IL-1R kötődés is adapter proteint mozgósít (MyD88), valamint az IL-1-receptor-asszociált kinázt (IRAK). Ez utóbbi később a TRAF6-hoz is kötődik. Az IRAK-TRAF6 komplex aztán NFκB-aktivációhoz vezet. Hasonló útonalvonul meg az IL-18 jelátvitel is. Megjegyzendő, hogy mindkét citokín receptora részben homológiát mutat egyes Toll-receptorokkal is (lásd Toll-receptorok).

Interleukin-12, -18, -23, -27

Az **IL-12** forrásai a monocyták, B-sejtek, dendritikus sejtek, neutrophil granulocyták, hízósejtek. Két alegységből áll (p40, p35), a biológiailag aktív forma heterodimer. Az IL-12 az egyik legfontosabb NK-sejt-stimulátor, nemcsak a citotoxikus aktivitást de a proliferációt, valamint citokín termelésüket is fokozza. Ezen kívül a T-helpersejtek proliferációját is elősegíti. Mint Th1 citokín, jelentős szerepe van az allergiás reakciók de-regulálásában.

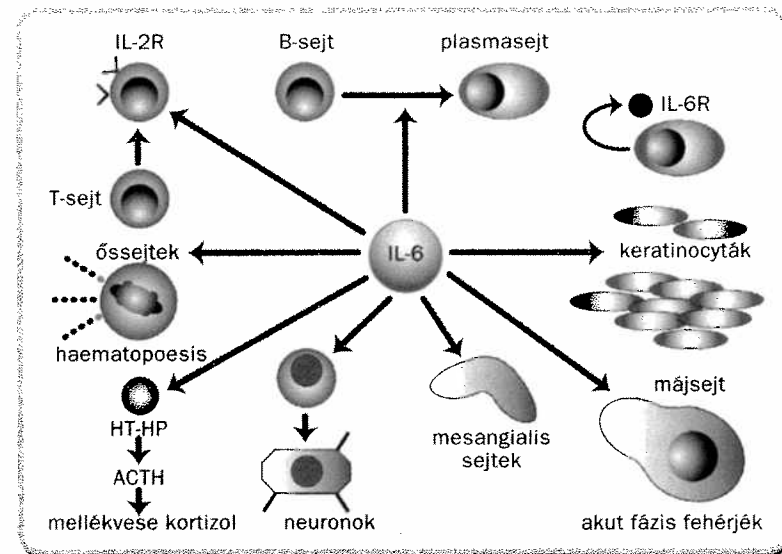
Az **IL-18** termelésére számos szöveti sejt – máj, vese, tüdő, pancreas – képesek, és általában nem lymphocytákból származik. Szekréciójához – az IL-1 szekréciójához hasonlóan – ICE szükséges. A TNF és az IL-1 hatásához csatlakozva emeli az endothelsejtek adhéziós készségét. Az IL-18 az IL-12-vel szinergizálva fokozza az IFNγ-termelést.

Az **IL-23** az aktivált dendritikus sejtek terméke. Heterodimer molekula, melynek egyik alegysége tulajdonképpen az IL-12 p40-es alegysége. Az IL-12-vel és az IL-18-cal szinergizálva fokozza az IFNγ-termelést, ezzel a Th1 irányba történő differenciálódásban vesz részt.

Az **IL-27** elsősorban monocyták és dendritikus sejtek terméke. Az IL-12-vel szinergizálva stimulálja az NK-sejtek IFNγ-termelését, és elősegíti a CD4⁺ T-sejtek Th1 fenotípus irányba való fejlődését. Az IL-27-receptornak – hasonlóan az IL-6-hoz – szintén része a gp130. Hatása antiinflammatorikus.

Interleukin-6

Alapvető jelentőségű, pleiotrop citokín, elsősorban monocyták, fibroblastok, keratinocyták, endothelsejtek és kisebb mértékben T-sejtek terméke. Központi szerepe van az akutfázis-válaszban, a B-sejt-érésben, a haematopoesisban és még sok más élettani funkcióban. Számos közös hatása van az IL-1-gyel; így pl. gyulladásos folyamatokban, bakteriális fertőzésekben a lázas reakcióban, és különösen az akutfázis-proteinek szintézisének indukciójában. Mindez azzal is magyarázható, hogy a TNF termelését követően az IL-1-felszabadulás után időben igen hamar bekövetkezik az IL-6-termelés is. Az IL-6 a legje-



3.4.2. ábra. Az interleukin-6 (IL-6) pleiotrop funkciói

lentősebb hepatocytastimuláló faktor. Ugyanakkor, már az akutfázis-protein szintézis stimulációjával is jelentős antiinflammatorikus hatást fejt ki. Ezen kívül mintegy negatív feedback szabályozásként már gátolja a további IL-1- és TNF-szintézist és fokozza az IL-1ra-termelést is. (3.4.2. ábra).

HMGB-1

A HMGB1, azaz high mobility group box 1 protein egy nukleáris, nonhisztion protein, melyről kiderült, hogy extracelluláris formája, mintegy késői mediátor a proinflammatorikus citokinek inducere. Aktív szekréciója LPS-del, TNF-fel stimulált monocytákból további TNF α -, IL-1-, IL-6- és IL-8-termelést vált ki, ami ilyen módon prolongálja a gyulladásos folyamatokat. Endotoxin bejuttatását követően a korai, inflammatorikus citokinek (TNF, IL-1) felszabadulását követően jóval később (16-32 órával) megemelkedik a szérumban HMGB1 koncentrációja. Ez az alacsony molekulású (30 kD) fehérje maga is citokinként viselkedik, ugyanis további TNF, IL-1, IL-6 és IL-8 felszabadulást indukál. A HMGB1 elsősorban monocyták aktiválásával indukálja a gyulladásos citokinek termelését, illetve az endothelsejtekre kifejtett hatása (pl. adhézis molekulák expressziója) is hozzájárul a proinflammatorikus kaskád gerjesztéséhez. A HMGB1 citokinszerű hatása elsősorban az ún. RAGE (receptor for advanced glycation end products) receptorhoz kötődve valósul meg, mely a MEK és MAPK kinázok aktiválásához, majd az NF κ B nukleáris transzlokációjához vezet, mindez proinflammatorikus mediátorok génjeinek transzkripcióját vonja maga után. Ezen kívül a TLR2- és TLR4-receptorokon keresztül is kiváltanak aktivációs szignálokat. Noha a HMGB1 szinte minden magvas sejtben megtalálható, *aktív szekrécióra* azonban csak korlátozott sejttypus képes, pl. monocyta/macrophagok, dendritikus sejtek, pituicyták, endothelsejtek. Kijuthat viszont a sejtekből passzív módon is, mégpedig nekrozis folyamán, mint ún. „danger szignál”. A kiszabadult HMGB1 azután további, proinflammatorikus hatást generál, elsősorban TNF- és IL-1-indukció révén. Apoptózis esetében viszont nem szabadul ki a HMGB1, mert az apoptotikus sejtekben a hisztionok hipoacetyláltak. Ez is egyik magyarázata, hogy a nekrozis miért indukál gyulladást, és az apoptózis miért nem. A HMGB1 aktív szekréciója az IL-1-szekrécióhoz ha-

sonló. Szekréciós szignál peptid hiányában nem a klasszikus, endoplazmás retikulum és Golgi-rendszert használja a kijutáshoz, hanem az endosomal lysosomákat.

A HMGB-1 felszabadulás gátlása reményteljes terápia lehetősége lehet a súlyos szepszis (lásd 13.4. fejezet) gyógyszeres kezelésének.

Interleukin-15

Monocyták és néhány más sejt terméke. Inducerei a természetes immunválaszt elindító bakteriális, vagy vírus komponensek. Strukturálisan hasonlít az IL-2-hez. Az IL-15 jellegzetes szerepe abban áll, hogy stimulálja az NK-sejteket, különösen vírusfertőzéseket követő korai stádiumban. Az IL-2-hez hasonlóan, T-sejt-növekedési faktor is, így tehát mind a természetes, mind az adaptív immunitásban részt vesz és kemotaktikus hatása a T-sejtekre, elősegíti az NK-sejtek differenciálódását.

3.4.3.2. Adaptív immunválaszra ható citokinek

3.4.3.2.1. Humorális immunválaszban részt vevő citokinek

A B-sejtek csontvelői érését befolyásoló két legfontosabb citokin az IL-7 és az IL-11.

Az IL-7 lymphoid stem sejt növekedési faktorként is ismert, mind a B-, mind a T-sejtek fejlődésében jelentős szerepe van. A csontvelőt elhagyó B-sejtek a későbbiek során, ellenanyag-termelő sejté válásukig és az izotípusváltásnál is T-sejtek befolyása alatt állnak. Az izotípusváltást jelentősen befolyásolják az IL-4, IL-13 (IgE-váltás irányába), a TGF β -IgA irányába, és igen fontos az IFN γ szerepe az IgG izotípus váltás megtörténéséhez. A B-sejtek érésében az IL-5, IL-6 és az IL-21 is részt vesznek.

3.4.3.2.2. Sejtközvetített immunválaszban részt vevő citokinek

Az IL-2 kulcsszerepét a T-sejtek stimulálásában, valamint a kostimulációs molekulák kulcsszerepét ebben a folyamatban, többek között a 6. fejezet tárgyalja. Az IL-2, mint T-sejt-növekedési faktor, ezen kívül az NK-sejtek aktiválásában is részt vesz.

Az IL-21 részben mutat homológiát az IL-2-vel és az IL-15-vel mind szerkezetét, mind biológiai hatásait tekintve. Elsősorban aktivált T-sejtek termelik; NK- és T-lymphocytaikat aktivál.

Interferon-gamma (IFN γ). A sejtközvetített immunitásban részt vevő egyik legfontosabb citokin. Elsősorban T-helpersejtek termelik, ezen kívül citotoxikus T-sejtek, valamint NK-sejtek. Fokozza az MHC-I és MHC-II molekulák expresszióját. A monocyták antigénprezentáló és citokintermelő képességét stimulálja. Számos monocyta effektor funkciót serkent: fagocitózis, nitrogén-oxid-termelés, a patogének intracelluláris elpusztítása. Növeli az NK-sejtek citotoxikus aktivitását, stimulálja a neutrophil granulocytaikat is. Az ICAM-1 expressziójának növelése révén a fehérvérsejtek adhézcióját segíti az endothelsejtekhez. Ezen kívül antivirális hatása is van. Az IL-4-gyel ellentétes hatása révén jelentős regulátora az allergiás folyamatoknak (lásd 13.2. fejezet). (Az IFN α leírását lásd. 13.4. fejezetben.)

IL-16 és IL-17. A T-helpersejtek által termelt további citokinek közé tartoznak. Az IL-16 kemotaktikus hatású, nemcsak a CD4+ sejtekre, hanem az eosinophil granulocytaikra és monocytákra is. Az IL-17 elsősorban a Th17 T-sejtek terméke, ezen kívül az eosinophilek is szekretálják. Az IL-17 macrophagokat, fibroblastokat és stromasejteket aktivál, fokozza az ICAM-1 molekulák expresszióját. Az IL-17 tulajdonképpen egy citokin családot reprezentál (IL-17 A-E). Az IL 17E azonos az IL-25-el, és Th2 típusú citokinek, IgE termelésének elősegítésével jelentős aktivátora az allergiás folyamatoknak. Az eosinophil sejtekre különösen az eotaxin (CCL11) indukció útján hat.

IL-31. T-sejtek által termelt citokin, strukturális és funkcionális homológiát mutat az IL-6-tal, valamint az onkosztatín-M-mel, kardiotropinnal. Nem véletlen tehát, hogy gp130-hoz hasonló receptort is felhasznál. Különösen gyulladásos bőrbetegségekben játszik szerepet.

IL-32. Microarray vizsgálatok során azonosítottak egy IL-18 által indukált gént, melynek termékét IL-32-ként azonosították. Főleg NK-sejtek és T-sejtek termelik. Maga az IL-32 több gyulladásos citokint indukál.

3.4.3.2.3. Allergiás reakciókat reguláló citokinek

Az I. típusú allergiás reakcióban kulcsszerepet játszó IgE termelését elsősorban az alábbi citokinek szabályozzák: IL-4, IL-13, IFN γ .

IL4-et a T-helper sejteken kívül az eosinophil, basophil granulocytaik és valószínűleg a hízósejtek is termelik. Eosinophil granulocytaikban, hízósejtekben preformáltan található a granulomokban, ahonnan gyorsan kiürülhet. Növeli a B-sejtek antigénprezentáló kapacitását (MHC-II expresszió, B7, CD40, felszíni IgM-expresszió növelése). Az izotípusváltást indukálja IgM/IgE irányba. Az IL-5, IL-6 és IL-9 ezen a téren szinergista hatásúak az IL-4-gyel. Az IL-4 kimutatható az asztmában szenvedő betegek szérumban, tüdőszövetében is. Az IL-4 a naív T0 sejtek fejlődését TH2 irányba elősegíti. Érdekes megfigyelés, hogy az IL-4-et szekretáló Th2-sejtek refrakter állapotba kerülnek a kortikoszteroidok antiinflammatorikus hatásával szemben. A hízósejteken növeli az IgE-receptor-expressziót. A leukotrién-szintetáz aktivi-

tásának fokozásával szintén elősegíti az allergiás gyulladásos folyamatokat. Ráadásul a mucinképzést is stimulálva, tovább fokozza az asthmaticus tüneteket. Számos közös hatását az IL-13-mal az magyarázza, hogy az IL-4-receptor alfa-láncát mindkét citokin használja, majd pedig a Stat6 szignalizációs utat ugyanúgy aktiválják.

IL-13 az IL-4 hez hasonlóan elősegíti az IgE osztályváltást.

IL-9 korábbi neve hízósejt-növekedési faktor. Stimulálja a hízósejtek proteáz enzimeit, valamint az IgE-receptorok expresszióját. Eosinophil granulocytaik és Th2 sejtek termelik. Allergiás gyulladásban betöltött szerepére utal az is, hogy az eotaxinexpressziót is fokozza.

Az IFN γ is lényegesen befolyásolja az IgE-szintézist, abban az értelemben, hogy gátolja az IL-4 által indukált IgE-receptorok expresszióját, és ugyancsak gátolja az IgE osztályváltást. Az IFN ezen hatásait közvetve az IL-12, IL-18 és IL-23 is elősegíti.

Az IL-5 jelentősége az I. típusú allergiás reakciókban elsősorban az, hogy a legjelentősebb eosinophilpoietin. Nemcsak eosinophiliát okoz, de az eosinophilek szekretoros mechanizmusát és citotoxicitását is serkenti. Gátolja az eosinophilek apoptózist. A helper lymphocytaikon kívül a hízósejtek is termelik.

IL-3 és GM-CSF az eosinophil granulocytaik aktiválásával vesznek részt az allergiás reakciókban. Az IL-3-mal és IL-5-tel együtt gátolják az eosinophilek apoptózist. Az IL-3 számos haematopoieticus sejt prekurzorát segíti, mint pl. a dendritikus sejtét, granulocytaikét (különösen a basophilekét), macrophagokét, hízósejtét.

A GM-CSF a neutrophil granulocytaik és monocyták stimuláló citokinje. Az IL-3-hoz és IL-5-höz hasonlóan prolongálja az eosinophilek működését, az apoptózist gátolva. Az eosinophil granulocytaik degranulációját is elősegíti.

IL-25 citokin stimulálja az IL-4-, IL-5- és IL-13-termelést. Az IL-25-öt Th2-lymphocytaik termelik. Az IL-5-termelésre kifejtett hatása magyarázza, hogy IL-25 hatására eosinophilia jelentkezik.

SCF (c-kit ligand – stem cell factor, őssejt faktor). A csontvelő stromasejtjeiből, endothel- és fibroblastsejtekből származó növekedési faktor a hízósejtek növekedésére is serkentőleg hat. Elősegíti a hízósejtek differenciálódását, és jelentős hatása, hogy fokozza a hisztaminfelszabadulást a hízósejtekből. Ezen kívül az SCF stimulálja a myeloid, lymphoid és erythroid progenitor sejtek fejlődését.

A hízósejtek proliferációját az SCF-en kívül számos más citokin is serkenti, IL-3, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-11 és az NGF (nerve growth factor). Több citokin és kemokin pedig a basophil granulocytaikból serkenti hisztaminfelszabadulást.

3.4.3.3. Antiinflammatorikus citokinek

Számos –az eddigiekben is ismertetett –citokin serkenti a sejt közvetített, humorális, citotoxikus és allergiás reakciókat. Ugyanakkor vannak úgynevezett antiinflam-

matorikus citokinek is, melyek a gyulladásos citokinek gátlásával jelentős reguláló szerepet töltenek be az immunválaszban. Nem véletlen, hogy a jellemzően TGFβ-t termelő T-sejtek újabb némenklatúra szerint a Treg-sejtek (lásd reguláló T-sejtek, 6. fejezet).

Transzformáló növekedési faktor (TGFβ – transforming growth factor)

A TGF egy egész családját képviseli azon reguláló funkcióval rendelkező peptideknek, amelyek rendkívül változatos módon, pozitív vagy negatív hatásúak a legkülönbözőbb sejtekre. A TGF-család tagjait különböző géntermékek képviselik, úgy mint a TGFβ1, TGF-β2, TGFβ3. Az immunsejtek főként a TGFβ1-et termelik.

Inaktív prekurzora hasítás után válik aktív citokinné. Legismertebb hatása a fibrózis elősegítése, mely befolyásolja a sebgyógyulást és hegesedést. Immunológiai hatásai közül kiemelendő a B-sejt-aktivitás, citotoxikus sejtek aktivitásának és az NK-sejtek aktivitásának gátlása. Sok sejttípus proliferációját is gátolja. Anti-inflammatorikus, azaz gyulladást gátló hatása van. Általánosan megállapítható, hogy immunológiai és gyulladásos folyamatokat gátol. A reguláló T-sejtek bizonyos típusainak [Treg- (Th3) sejtek] egyik jellemző funkciója a TGFβ-termelés.

IL-10-család. Az IL-10-et igen sokféle sejt termeli (monocyta, B-sejtek, T-sejtek, lásd **Függelék 2. táblázata**), mégis tipikus képviselői az IL-10 forrásnak a CD25⁺ Treg- (Treg1) sejtek. Az IL-10 gátolja az IFNγ- és IL-2-termelést, de ugyanígy negatív hatású az IL-4-, IL-5-termelésre, tehát egyfelől az ún. Th1-citokinek, másfelől a Th2-citokinek felszabadulását is szuppresszálja. Csökkenti ezen kívül a monocyta IL-1β-, IL-6-, IL-8-, IL-12- és TNFα-termelését, valamint az NK-sejtekből történő IFNβ- és TNFα-termelést. Gátolja továbbá a monocyta MHC-II expresszióját, a B7-expressziót, tehát az antigénprezentációt és T-sejt-aktiválást. Azáltal, hogy a CD80/CD86 expresszót csökkenti a dendritikus sejteken, szintén gátolja az antigénprezentáció során nélkülözhetetlen szignálokat a T-sejtek felé; mind a Th1-, mind a Th2-citokin-termelés csökkenhet. Az eosinophilek túlélését és az IL-4 által modulált IgE-szintézist is gátolja, jelentősége tehát asztmás allergiás betegségben sem elhanyagolható. A citokinkaskádót elindító TNFα az IL-10-szekréciót is stimulálja, ezzel egy fiziológiai feedback mechanizmust indul el gyulladásos folyamatokban.

Az Epstein–Barr-vírus az IL-10 génnel homológ gént hordoz, és a vírus eredetű IL-10 hasonló biológiai hatásokkal rendelkezik, mint az eukaryota eredetű citokin. A vírus az evolúció során valószínűleg gazdasejt eredetű géneket akvirált.

Az IL-10 család további tagjai az **IL-19**, **IL-20**, **IL-22**, **IL-24** és **IL-26** (lásd **Függelék 2. táblázata**). Különböző target-sejtekre hatva eltérő biológiai, illetve patológiai jelentőségük van, de a citokintermelés gátlása elsősorban az IL-10 sajátos tulajdonsága.

Molekuláris homológia alapján az IL-10-családba tartozik az **IL-28 (IL-28A, IL-28 B)** és az **IL-29** is. Ezek a nemrégiben azonosított citokinek inkább az α/β interferonhoz hasonlóak, abban az értelemben, hogy antivirális hatásúak.

3.4.3.4. Haematopoesisre ható citokinek

Más fejezetekben tárgyaljuk a **Stem cell Factor (c-Kit-ligand)**, **IL-3** (lásd 2. fejezet), **IL-7** (lásd 2. és 7. fejezet) citokineket.

GM-CSF, M-CSF. Aktivált T-sejtek, macrophagok, endothelsejtek, csontvelői stromasejtek termelik, és a csontvelői progenitor sejtekre hatva növelik a termelt sejtek számát. A GM-CSF a gyulladás helyén szabadul fel, és hormonszerű hatással mobilizálja a neutrophil granulocytaikat a csontvelőből. Mindkét citokin komoly terápiás hatással rendelkezik daganatos kemoterápiát követően, illetve csontvelő-transzplantáció esetében.

Az **IL-9** T-sejt-faktor, és a hízósejtek előalakjaira is hat (lásd 13.2 fejezet).

Az **IL-11**-et termelhetik a stromasejtek, fibroblastok, sőt osteoclastok is. Megjelenik a thymusban, kötőszövetben és a központi idegrendszerben is. Stimulálja a myeloid, erythroid progenitor sejteket és a megakaryocytaikat, tehát a trombocyta képződést is elősegíti.

3.4.3.5. T-helper lymphocyta eredetű citokinek

A helper lymphocytaikat az általuk termelt citokin természet szerint lehet ún. Th1- és Th2-lymphocytaik közé sorolni (lásd 6. fejezet és **Függelék 2. táblázata**).

Természetesen vannak „átfedések”, így a GM-CSF TNFα, IL-2, IL-3, IL-10 és IL-13 mindkét alcsoport terméke lehet. Fordított reláció figyelhető meg a Th1 és Th2 citokinek termelésében (lásd 6.5. ábra).

A T-helper differenciálódás alapvető kérdése a citokinkörnyezet, melyben aktiválódik. Így a Th2 irányba való differenciálódás fő mediátora az IL-4, a Th1 irányt pedig alapvetően az IL-12, IL-18 és IL-23 determinálják. Maga az IL-12 hatásos aktivátora az IFNγ-termelésnek, ami szintén részt vesz további Th1 immunválasz irányításában.

3.4.3.6. Kemokinek

A kemokinek kis molekulatömegű (8-12 kD) polipeptidek, melyek számos sejtre kemotaktikus hatásúak: neutrophil granulocyta, monocyta, lymphocyta, eosinophilek, fibroblastok, keratinocyta (lásd **Függelék 3. táblázata**). Bár a kemokinek alapvető funkciója a fehérvérsejtek kemotaktikus vándorlásának és adhéziojának irányítása, de számos más hatásuk is ismert. Elsősorban tehát fertőzőes, gyulladásos folyamatokban szabadulnak fel; az effektor sejteknek a behatolás helyére vonzása, majd aktiválása alapvető a fertőzés lokalizálásában, valamint a sebgyógyulásban. Ezen túl azonban az adaptív immunválaszban is közreműködnek, a lymphocyta migrációjának szabályozásával, és említést érdemel szerepük a haematopoesisben is. Feltételezik, hogy a kemokinek az ontogenezis korai szakaszában végbemenő sejtvándorlásban is irányító szerepet töltenek be.

Csoportosításuk elsősorban szerkezeti alapon történik. A molekulák nagy része jellemzően négy ciszteint tartalmaz; a csoportosítás alapját a molekula aminoterminális végén található két cisztein képezi. A kemokinek egyik csoportjában egy beékelődő aminosav foglal köztük helyet (CXC- vagy alfa-kemokinek), a másik nagy csoportban pedig a ciszteinek közvetlenül egymás mel-

lett helyezkednek el (CC- vagy béta-kemokinek). Fentiek mellett két kisebb csoportot is megkülönböztetünk. Egyikük az úgynevezett C- vagy gamma-kemokin: itt csupán egy aminoterminális cisztein található. Ide tartozik a T-lymphocyta-specifikus kemotaktikus peptid, a XCL1-limfotaktin. A másik csoportba az úgynevezett CX₃C-kemokinek tartoznak, ezekben a két aminoterminális ciszteint elválasztó aminosavak száma háromra nő; ide tartozik a fraktalkin, CX3CL1.

A CC-kemokinek jellemzően a monocyta, eosinophilek, basophilek és lymphocyta aktiválásában vesznek részt. A CXC-kemokinek pedig elsősorban a neutrophil granulocytaikra hatnak. A kemokinek termelésére számos sejt képes; így monocyta, alveolaris macrophagok, neutrophil és eosinophil granulocyta, hízósejtek, trombocyta, T-lymphocyta, NK-sejtek is termelik azokat, de keratinocyta, mesangialis sejtek, endymalis, endothelialis és mesothelialis sejtek, valamint májsejtek, fibroblastok és simaizomsejtek esetében is leírták egyes kemokinek felszabadulását. Közülük egyesek, mint például a macrophag-, monocyta- vagy endothelsejtek, egyaránt képesek CXC- és CC-kemokinek szintézisére is (**3.4.4. táblázat**).

3.4.4. táblázat

Kemokinek termelő sejtek

CXC-kemokinek	CC-kemokinek	CXC-kemokinek
monocyta lymphocyta endothel	monocyta fibroblast epithel endothel simaizom glioma melanoma	endothel microglia

Míg az úgynevezett proinflammatorikus citokinek (IL-1, IL-2, TNFα, valamint γ-interferon és leukotrién-B4) általános induktoroknak tűnnek, az IL-4, IL-10, GM-CSF, PDGF és egyes növényi mitogének szelektív CC-, azaz MCP- (monocyte chemotactic protein) induktorok. További, a termelés, illetve szekréció klinikai szempontból fontos általános induktorai a bakteriális (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*) eredetű anyagok, például endotoxinok és egyes vírusok (RSV) is. A kemokintermelés felfüggesztésében szintén citokinek (IL-4, IL-10, IL-13), a transzformáló növekedési faktor (TGFβ), valamint egyes glükokortikoszteroidok játszanak szerepet, más-más kemokin felszabadulását eredményezve.

IL-8. A neutrophil granulocyta legfontosabb kemotaktánsa a CXCL8, melyet elsősorban monocyta, endothel és epithelsejtek termelnek, de forrása lehet a T-sejt, fibroblast, keratinocyta, hepatocyta is. Indukálja az LPS, TNFα, IL-1. Nemcsak vonzza a neutrophileket, de a degranulációt, az oxidatív metabolizmust, valamint az endothelhez való adhéziojukat is stimulálja. Az IL-8 a fagocitózis és a szuperoxidképzés elősegítésével fokozza a neutrophilek mikroorganizmusokat elimináló aktivitá-

sát. Az egyes sejtek esetében eltérően hat a degranulációra: neutrophileknél annak induktora, basophileknél gátolja azt. Fentiek mellett az IL-8 a B-sejtekre kifejtett IL-4-hatást antagonizálja, és az IL-4 által indukált IgE-termelést is képes szelektíven gátolni. A TNFα-val együtt indirekt módon is képes a kemotaxist befolyásolni, mivel T-sejtekre ható kemoattraktánsok felszabadulását idézi elő a neutrophilekből.

Feltételezik, hogy a kemokinek az ontogenezis korai szakaszában végbemenő sejtvándorlásban is irányító szerepet töltenek be.

A kemokinek (például IL-8, MCP-1, MIP-1α, RANTES) szabályozó hatása összetett: indukálják a leukocytaikat a gyulladás helyén való összegyűjtését, irányított migrációját, a kemotaxist, továbbá a leukocytaikat aktiválásával számos effektor mechanizmust is előidéznek.

3.4.4. CITOKINRECEPTOROK, SZIGNÁL TRANSDUKCIÓ

3.4.4.1. Citokinreceptorok és asszociált molekulák

A citokinek felszíni receptorokkal reagálnak, melyek eloszlása igen eltérő. Vannak olyan citokinek (IL-1, TNF) melyek receptorai rendkívül sokféle sejten kimutathatók, míg mások (pl. IL-2, IL-4) sokkal kevesebb sejthez (elsősorban lymphocytaikhoz) képesek kötődni.

A **3.4.3. ábra** a leggyakoribb citokinreceptorok „modul”-szerű felépítését mutatja be. Az immunglobulin szupergénscsaládhoz tartozó, illetve az ún. „haematopoeticus citokinreceptor család”-hoz (B) sorolható (négy ciszteint és egy pentapeptid, a WSXWS, azaz a triptofán-szerin-X-triptofán-szerin motívumot tartalmazó) receptorok között átfedések is kimutathatók. Teljesen eltérő szerkezetű a hét transzmembrán régiót tartalmazó, a rodopszin gén családba sorolható IL-8-receptor és egyéb kemokinek „szerpentin”-szerű szerkezete. Ismét mások az extra- és intracelluláris részén nyolc, illetve négy ciszteint tartalmazó IFNγ és a négy extracelluláris doménben 6-6 ciszteint tartalmazó TNF-receptor I és II (ide tartozik az idegi növekedési faktor, az NGF receptora, az apoptózist indukáló sejteken levő Fas ligand, a CD27, CD30 és a CD40 is).

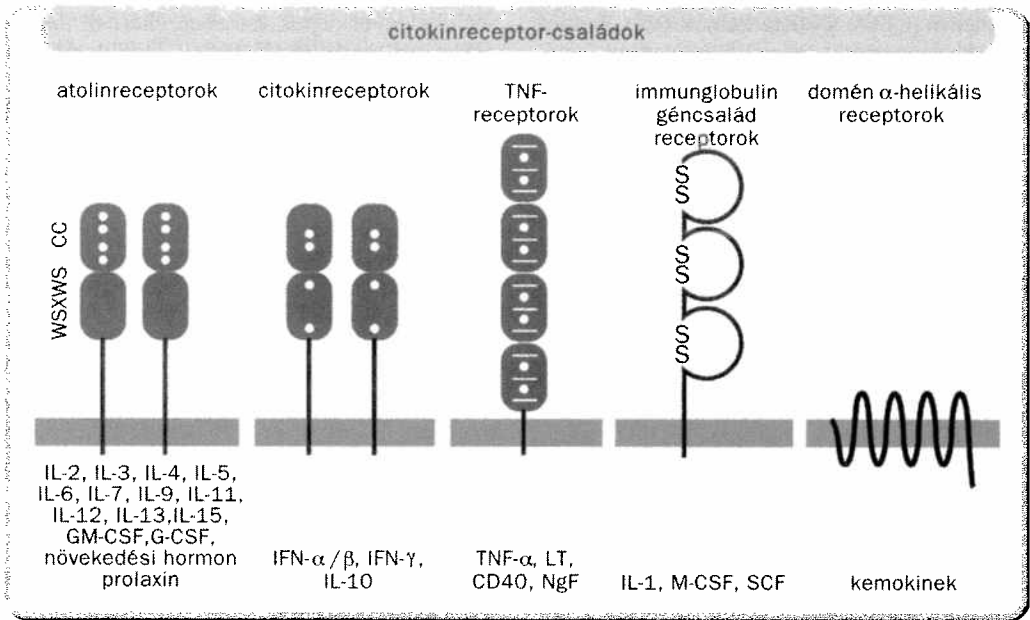
A citokinreceptorok szerkezeti szempontból „családokra” oszthatók, ezek az alábbiak.

3.4.4.1.1. Haematopoeticus citokinreceptor gén család

Kevert elemekből (fibronektin III típus, immunglobulin C₂) álló, a ma ismert legnagyobb csoport. Jellegzetes doméneket is tartalmaz, ezek kb. 100 aminosavból állnak és Cys-X-Try motívumokat, valamint 3 Cys aminosavat tartalmaznak. Jellegzetes elemük a WSXWS (triptofán-szerin-X-triptofán-szerin) motívum.

Ebben a citokinreceptor családban közös „β”-lánc is található (**3.4.5. táblázat**), ezek a gp130, a gp140 (KH-97) és az IL-2 receptor γ-lánc. A citokin kapcsolódása egyes esetekben eltérő a sztöchiometriájú receptor-komplexet hoz létre (pl. az IL-6 receptoroknál az IL-6 be-kötődése a gp130 homodimerizációját idézi elő).

Ezek a láncok (gp130, gp140, γ-lánc) maguk nem vagy csak kismértékben kötik a citokint, de jelentősen



3.4.3. ábra. Citokinreceptorok szerkezeti felosztása modulok alapján

emelik a ligand kötési affinitását, vagyis a citokinek biológiai hatását a sejtekre.

3.4.5. táblázat

Járulékos (β-) láncot tartalmazó citokinreceptor családok

β-lánc	Citokinreceptor
Gp130	IL-6 IL-11 oncostatin M LIF CNTF G-CSF (?) IL-12 (*) kardiotrofin-1 (***) IL-27 IL-31
γC	IL-2 IL-4 IL-7 IL-9 IL-13 IL-15(**)
Gp140	IL-3 IL-5 GM-CSF

?: vitatott,
*: az IL-12 receptor gp130 homológ molekula,
**: az IL-15 receptor T-lymphocytákon (egyéb sejteken nem) az IL-2 receptor két másik (β, γ) komponensét is tartalmazza;
***: még vitatott, hogy a gp130 mellett van-e másik receptorlánc

Az asszociált láncok döntő szerepére génkiütések eredmények utalnak. Gp130 hiányos egerek még embrionális korban elpusztulnak, a letalitás oka szív-elégtelenség, hiszen a kardiotrofin is a gp130-on át hat, annak hiányában a szívizom atrophíája következik be.

Ugyanerre utal, hogy a γ-lánc hiánya jelentősen csökkent T- és B-lymphocytá-fejlődést okoz.

Ebben a citokinreceptor családban szolubilis formában is előfordulnak (szerepüket lásd 3.4.6. alfejezet) receptorok, az IL-4-, IL-5-, IL-7-, IL-9-, GM-CSF-, G-CSF-, GH-, LIF-, IL-6-, CNTF- receptorok szolubilis formáját ismerjük.

3.4.4.1.2. Interferonreceptor-gén család

Ide tartoznak az IFN α/β, és IFNγ és IL-10 receptorok.

3.4.4.1.3. „Immunglobulin” receptor család

A legtöbb citokinreceptor tartalmaz Ig-domént (IL-1-, IL-6-, FGF-, PDGF-, M-CSF-, SCF-receptorok), de ezek a citokinreceptorok elsősorban ebbe a családba sorolhatók. Nyilvánvaló tehát, hogy egyes citokinreceptorok több családba is tartoznak.

3.4.4.1.4. Protein-tirozin-kináz receptor család

Ezek a receptorok citoplazmatikus részükön tirozin-kináz aktivitást hordoznak. Ide tartoznak az EGF-,NGF-, BDNF-receptorok.

3.4.4.1.5. NGF-receptor család

Szerkezetileg e citokin-receptor családra 3-4 cisztein-gazdag ismétlődés jellemző. Itt említhetők az NGF-, TNF- (receptor-I), CD27, CD30, CD40, OX-40, 4-1BB, Fas-receptorok, illetve egyéb molekulák (lásd 3.4.1. ábra).

3.4.4.1.6. G-protein-kapcsolt receptor család, kemokinreceptorok

Az ide sorolható citokinreceptorok a G-proteinekkel állnak közvetlen kapcsolatban. Ez a rodopszinszerű („szerpentin”) receptor család, hét transzmembrán domént tartalmaznak.

3.4.6. táblázat

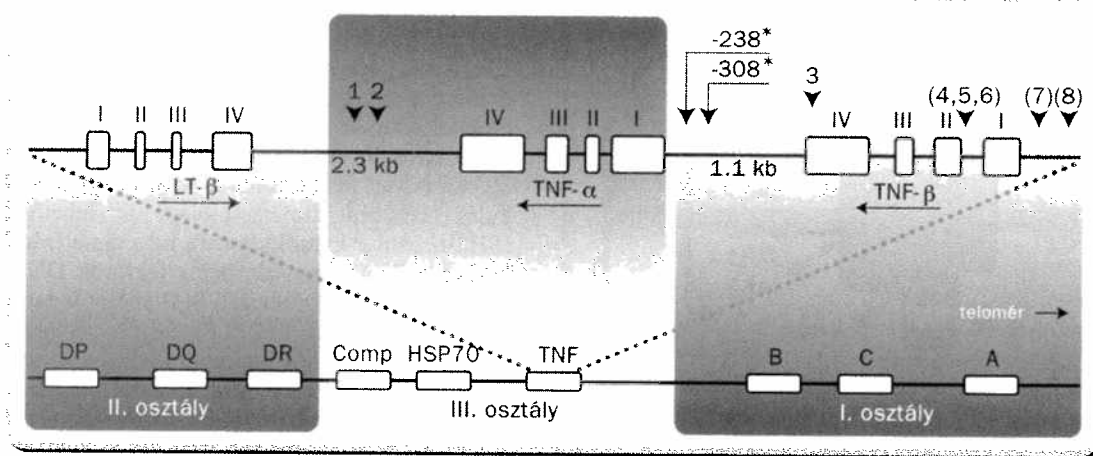
Legfontosabb kemokinreceptorok, ligandjaik és sejtspecificitásuk

Kemokinreceptor	Ligand	Sejt
CXCR 1	IL-8	neutrophil, NK-sejt
2	IL-8, GRO-α, NAP-2, ENA-78	neutrophil, NK-sejt
3	IP-10, MIG (IFNγ-stimulált)	T-sejt (Th1 > Th2)
4	SDF-1	monocyta, T-sejt, granulocyta, szöveti sejtek
5	BLC/BCA1	B-sejt, T-sejt
CCR 1	MIP-1α, RANTES, MCP-2, -3	monocyta, basophil eosinophil, T-sejt
2	MCP-1,-2, -3, -4,	monocyta, basophil, T-sejt
3	Eotaxin, RANTES, MCP 2, 3, 4	eosinophil, basophil, T (Th2 > Th1)
4	TARC	T-sejt (Th2 > Th1)
5	MIP-1α, MIP-1β, RANTES	Monocyta, T-sejt (Th1 > Th2)
6	LARC/MIP-3α	T-sejt, B-sejt
7	ELC	monocyta, dendritikus sejt, naív T-sejt
8	I-309	monocyta, T-sejt
CX ₃ CR 1	Fraktalkin	monocyta, aktivált T-sejt, NK-sejt
Duffy-antigén-receptor (DARC)	IL-8, GROα, NAP-2, ENA-78, RANTES, MCP-1, MCP-3	vörösvértest, posztkapillaris venulák endothelje
Virális* receptorok U528 ECRF-3	MIP-1α, RANTES, MCP, IL-8, GROα, NAP-2	

* A cytomegalovírus U28 kemokin receptora
* A herpesvírus saimiri ECRF3 CXC ligandok kötésére képes
BLC: B-lymphocytá kemokin; ELC: EBV (Epstein-Barr-vírus) ligand kemokin; IP10: IFN-inducible protein; LARC: liver and activation-regulated chemokine; MCP: monocyte chemoattractant protein; MIP: macrophage inflammatory protein; RANTES: regulated upon activation normal T cell expressed and secreted; SDF-1: stromal cell derived factor-1, TARC: thymus and activation-regulated chemokine.

Ezideig közel 50 kemokint (lásd Függelék 3. táblázat) azonosítottak, és csak 20 kemokinreceptort. Ez azt jelenti hogy számos közös aktivációs folyamatot indítanak el. A kemokinek kötődése a receptorokhoz azok homo-vagy heterodimerizációját indítja el. E receptorok általános jellemzője, hogy a sejtmembránban elhelyezkedő, hét transzmembrán doménből álló, úgynevezett szerpentinreceptorok csoportjába tartoznak (3.4.4. ábra). Az extracellularisan elhelyezkedő aminoterminalis lánc felelős a ligandkötés specificitásáért, ennek további stabilizálója a 6. és 7. transzmembrán domént összekötő extracellularis hurok. A kemokinreceptorok jelátvitel

jellemzően G-protein-kapcsolt folyamat. Az endothel-sejtek felszínén található a glükóz-aminoglikánok (GAG), melyek a kemokinekkel alakítanak ki kapcsolatot, míg ugyanezen kemokin aminoterminalis szakasza a leukocyták kemokinreceptorához kötődik. Ezzel megvalósul a leukocytáadhézió. A kemokinreceptorok megjelenése a lymphocyták érésének markere, így pl. a monocyták és éretlen dendritikus sejtek keringésből a szövetekbe vándorlása során fokozatosan expresszálják a CCR1, CCR2, CCR5, CCR6 és CXCR2 receptorokat. A legfontosabb kemokinreceptorokat, ligand- és sejtspecificitásukat a 3.4.6. táblázat mutatja.



3.4.8 ábra. A TNF-308-as G/A polimorfizmusa

A STAT-fehérjék biológiai jelentőségét ismét csak a géntütes kísérletek igazolják. STAT1-hiányos egerek sejtjei pl. nem képesek interferonokra reagálni.

A citokinek egyes jelátviteli útjaiban a Ras onkogén is résztvesz, itt a MAP-kináznak van központi jelentősége.

Egy adott citokin transzkripcióját általában 2-5 transzkripciós faktor egyidejű hatása alakítja ki. Az IL-4 esetén pl. 5, az IL-3/GM-CSF csoportban négy enhancer elemhez kapcsolódhat transzkripciós faktor. Az IL-2-szintézis szabályozásának kérdéseire a T-lymphocyták aktiválásával foglalkozó résznél (lásd 6. fejezet) is kitérünk. Hasonlóan a TCR (lásd 4.2. fejezet) és a BCR (lásd 4.3. fejezet) struktúrákon történő jelátvitelhez, a citokinreceptorokon át is több jelképzési rendszer aktiválódik. A STAT- és Src-kináz mellett mindenképpen ide kell sorolni a Ras-dependens MAP-kináz rendszert is.

A citokinreceptorok jelátviteli sémáját a 3.5.4. ábra mutatja be.

3.4.4.3. A jelátvitel negatív szabályozása

A JAK/STAT jelátviteli út jó célpontja a citokinválasz negatív regulációjának. A SOCS (suppressors of cytokine signalling) proteinek (jelenleg 8 félért ismerünk) pl. a JAK-hoz kapcsolódva többféle STAT aktivációját gátolhatják (3.4.7. ábra). Más proteinek, mint pl. a PIAS (protein inhibitors of activated STAT) pedig közvetlenül az egyes STAT-okhoz kötődve gátolják azok kapcsoló-

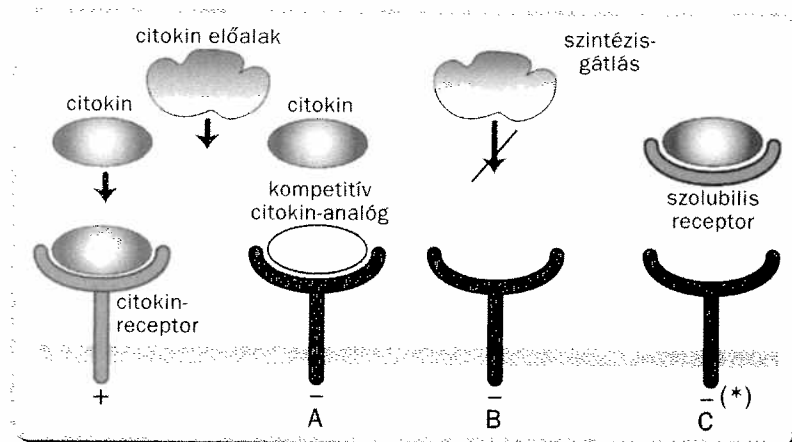
dását a DNS-hez. Nem véletlen, hogy pl. az IL-10 igen erős SOCS gén aktivátor, ami „anticitokin” hatását magyarázhatja.

3.4.5. CITOKIN GÉNPOLIMORFIZMUSOK

A citokintermelés mértéke ugyanarra az inducerre is igen nagy individuális különbségeket mutat. Az egyes citokin gének ún. SNP (egy nukleotidos polimorfizmus) polimorfizmusa (lásd 14.28. fejezet) meghatározó lehet az adott citokin termelésének intenzitását illetően (3.4.9. táblázat). Azt már régóta tudjuk, hogy a citokin és különösen a TNF-termelés mértéke és a HLA típusokkal is összefügg. Az még izgalmasabb, hogy maguknak a citokin géneknek a polimorfizmusa is meghatározhatja az egyén válaszadó képességét. A TNF genetikai térképén látható a promotor régióban pl. egy kiemelt hely a -308-as, melynek polimorfizmusát egyetlen bázis változása jelenti, amely egyből magasabb TNF-termelő képességgel jár együtt (lásd 3.4.8. ábra). Megfigyelték, hogy a TNFα G-A polimorfizmusa a -308 pozícióban a promotor régióban 6-7-szeres transzkripcióhoz vezet, és ez gyakrabban fordul elő súlyos szepszis betegek esetében, akár hetero-, akár homozigóták között, és különösen veszélyes lehet ez a genotípus cerebális malária esetében.

3.4.9. ábra. Citokinantagonisták működési elvei

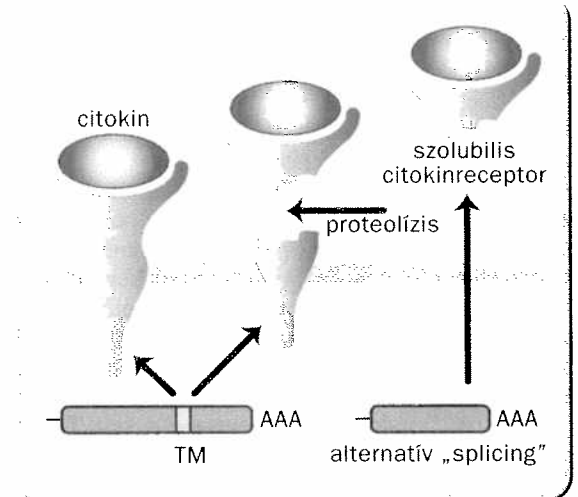
A ligandanalógok (A) antagonisták, a kötődés nem vált ki intracelluláris jelet, de kompetitíven gátolja a citokin kapcsolódását. A szintézisgátlók (B) valamilyen módon a citokin vagy aktív alakjának bioszintézisét akadályozzák meg. A szolubilis receptorok (C) megkötik a citokinligandot, így az nem tud a membránreceptorhoz kötődni. Bizonyos citokineknek azonban, ha második lánc is részt vesz a citokinreceptorban, a szolubilis receptor az eredetileg a citokinreceptor nem kifejező sejteken, serkentőleg is (*) hathat.



3.4.9. táblázat

TNFα IL-1β, IL-8 promotor génpolimorfizmusok

TNFα -308G→A	cerebális malária szepszis rheumoid arthritis IBD ±
TNFα -238G→A	krónikus aktív hepatitis-C sclerosis multiplex
IL-1β -511G→A	gyomorcarcinoma schizophrenia
IL-8-251T→A	RSV-fertőzés



3.4.10. ábra. Szolubilis citokinreceptorok keletkezése

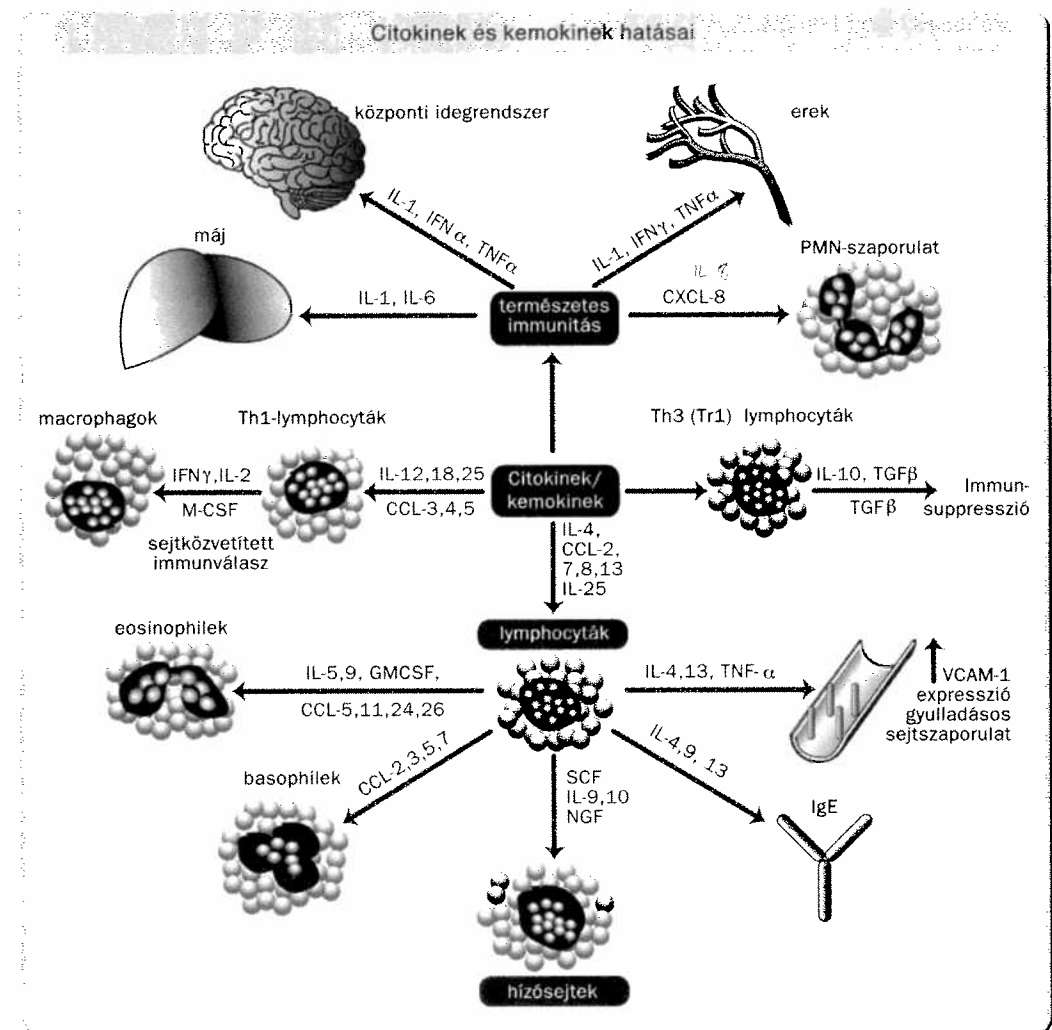
Szolubilis citokinreceptorok felszíni proteolízissel vagy a transzmembrán régiót nem tartalmazó mRNA-t eredményező alternatív „splicing”-gel alakulhatnak ki.

3.4.6. CITOKINANTAGONISTÁK ÉS INHIBITOROK

Elvileg háromféle citokingátlást ismerünk, az antagonistát, kompetitív citokinanalógokat, a szintézisgátlókat és a szolubilis receptor molekulákat (3.4.9. ábra).

Egyes természetes körülmények között előforduló citokinanalógok antagonisták hatásúak. Ilyen az IL-1α-val és IL-1β-val homológ szerkezetű IL-1ra, mely kötődik az IL-1 receptorokhoz, de nem képes jel indítására.

Szintézisgátló hatásúak az IL-1 bioszintézisében, az „érett” molekula kialakításában döntő szerepet játszó enzim (ICE: IL-1-converting enzyme) gátló anyagok is,



3.4.11. ábra. Citokinek és kemokinek immunológiai hatásának áttekintése

igly pl. egy ICE inhibitor aldehid. Érdekes, hogy az ICE azonosnak bizonyult egy az apoptózisban (programozott sejthalál) résztvevő fehérjével, a Ced-3-mal.

A legtöbb citokinantagonista a harmadik csoportba tartozik, hiszen a szolubilis, levedlett citokinreceptorok legtöbbször antagonisták hatásúak.

A **citokinreceptorok** csaknem mindegyike kimutatható **szolubilis** formában. Két folyamat, az alternatív „splicing”, illetve a felszíni proteolitikus emésztés egyaránt vezethet szolubilis citokinreceptorok képződéséhez (3.4.10. ábra). Ezek túlnyomó része – vetélkedvén a membránhoz kötött receptorral – gátló hatású (pl. szolubilis TNF α -receptor). A TNF α -val kapcsolatban igen lényeges, hogy az gyakran a sejtfelszínhez kötve fordul elő és „juxtakin” módon hat a szomszédos sejt TNF-receptorára. Néhány esetben azonban, a szolubilis IL-6 receptor és szolubilis LIF-receptor esetén serkentést, az IL-6, illetve a LIF hatásának jelentős emelését tapasztalták. Minthogy az IL-6- és LIF-receptor közös β -lánc, a gp130 gyakorlatilag minden sejten kimutatható, ez azt jelenti, hogy kellő mennyiségű IL-6/LIF és szolubilis IL-6/LIF receptor jelenlétében minden sejt képes IL-6/LIF kötésére. Hasonló érdekes szabályozást tételeznek fel a neuronális sejtekre ható CNTF esetében is.

A **szolubilis citokinreceptorok jelenléte** a sejt közvetlen közelében tehát egy igen **lényeges szabályozási rendszert** jelent, „lefekszik” a citokinek hatását olyan sejtekre nézve, amelyek maguk is kifejezik a citokinreceptor, ugyanakkor egyes esetekben (pl. IL-6/LIF) „érzékenyítik” a saját citokinreceptorral nem rendelkező sejteket a citokinek.

A citokinek és kemokinek hatásának vázlatos összefoglalása a 3.4.11. ábrán látható.

3.5. A komplementrendszer felépítése és aktivációja

Írta: Prohászka Zoltán

A komplementrendszert a vérplazmában és más testnedvekben található glikoproteinek alkotják. A rendszer alapvető jellemzője a gyulladás előmozdító és a kórokozók elleni védelmet nyújtó hatás. A komplementrendszer felfedezése a 19. sz. végére tehető, amikor felismerték, hogy a kórokozók ellen termelt antitestek sejtölő hatásához szükség van friss szérumra. A rendszer elnevezése is erre a jelenségre utal: eredetileg azt a szérumösszetevőt definiálták komplementként, ami kiegészítette (a komplementer jelentése kiegészítő) az antitestek védő hatását. A fehérjekémiai, immunológiai és molekuláris biológiai technikák fejlődésével nyilvánvalóvá vált, hogy egy összetett enzimrendszer képezi a komplementrendszert, mely működésében leginkább a véralvadás folyamatára emlékeztet. A komplement inaktív, egymást láncreakció szerűen aktiváló enzimek és szabályozó faktorok összessége.

A rendszer működésének alapvető célja az **immunhomeosztázis fenntartása**, melynek során a káros és veszélyes idegen valamint a megváltozott saját struktúráktól óvja, védi a gazdaszervezetet. A komplement aktiválódása nem antigénspecifikus. A védő hatást a rendszer három módon fejti ki, melyekkel alapvetően járul hozzá a hatásos immunválasz kialakulásához:

- képes sejteket feloldani (*lízis*);
- képes felületeket komplementfehérjékkel kovalens módon megjelölni és ezáltal a fagocitózis számára kijelölni (*opszonizáció*);
- képes a károsodás helyszínére gyulladási sejteket toborozni és azokat aktiválni (*gyulladásos reakció*).

A komplementrendszer a **veleszületett immunitás** része, működését antitestek és T-sejtek nélkül is képes kifejteni. Filogenetikai értelemben ősi rendszer, egyes elemei messze korábban megjelentek, mint az immunoglobulin-molekulák ősei. A komplement aktiválódása a veszélyes struktúrák megjelenésekor azonnal bekövetkezik, és a természetes immunitás humorális (testfolyadékokban oldott formában található) ágának legfőbb végrehajtó rendszerét jelenti. A komplement gyors aktiválódását az teszi lehetővé, hogy a rendszer elemei inaktív formában a keringésben, egyéb testfolyadékokban és nyálkahártyákon nagy mennyiségben jelen vannak. Az aktiválódást beindító struktúra megjelenésére a rendszer **kaskádszerű reakcióval** válaszol. A kaskádszerű reakció során egymást csupán egy peptidkötésnél hasítva (*limitált proteolízis*), megszabott sorrendben aktiváló proteáz enzimek keletkeznek. A reakció eredményeként az aktivációt beindító felszínen pórus keletkezik, melyet kovalensen kötődött komplementfehérjék és a környezetbe diffundáló gyulladást keltő molekulák vesznek körül. A rendszer szabályozott működését az aktivált termékek gátló szerepeinek (*komplementregulátor fehérjék*) jelenléte biztosítja. A rendszer működésének elvét a 3.5.1. ábra mutatja, az útvonalak és biológiai hatások áttekintése a 3.5.2. ábrán, míg a részletes aktivációs mechanizmusok a 3.5.3. ábrán láthatók. Az utóbbi években nyilvánvalóvá vált, hogy a komplementrendszer a kórokozókkal szemben nyújtott hasznos (direkt és indirekt) védelem túlmenően igen sokféle folyamatban vesz részt.

3.5.1. NEVEZÉKTAN

A komplementfehérjék nevezéktana két elvet követ. Történeti okokból nyomtatott C betűvel és 1-től 9-ig terjedő számozással az ún. *klasszikus reakcióút* komponenseit jelezzük, ahol a C a komplementhez tartozásra, a szám pedig a kaskádszerű reakcióban elfoglalt helyre utal (tehát a reakció a C1 aktiválódásával indul). Megjegyzendő, hogy van kivétel a szabály alól: az aktiváció során a C4 megelőzi a C2-t és C3-at, lásd később. Az ún. *alternatív reakcióút* komponenseit nagybetűvel jelöljük és faktornak nevezzük (pl. B-faktor, D-faktor). A kaskádszerű alapvető jelle gzetessége, hogy az inaktív proteázok aktiváció után a kaskád következő elemét hasítják, melynek során egy kisebb („a”-val) és egy nagyobb („b”-vel) jelölt rész keletkezik, tehát a C4 az aktivált C1 hatására C4a-ra és C4b-re hasad. Szinte természetes, hogy ez alól a szabály alól is van kivétel: a C2 hasadása után a C2a-val jelölt termék nagyobb a C2b-nél (és előbbi nyeri az enzimfunkciót). Ha egy fragmens tovább hasad, akkor azt további betűkkel jelöljük (pl. a C3b-ből C3c és C3d keletkezik). Az enzimatis funkciókat nyert aktív fragmentek jelölése a név fölötti vonással vagy csillaggal történik. Az enzimatis funkciójukat veszített fragmensek elé „i” betűt helyezünk (pl. iC3b). A legutóbb feltárt *lektin-útvonal* komponenseit a fehérjék elnevezéséből képzett betűszavakkal jelöljük (pl. mannan binding lecitin – MBL). A komplement szabályozásában részt vevő oldott és membránhoz kötött regulátoros fehérjék elnevezése leíró jellegű, és az utóbbiak a CD nevezéktanban is szerepel-

nek (pl. membrane cofactor protein – MCP, CD46). A komplementreceptorokat CR betűkkel és számozással (pl. CR1, ami azonos a CD35-tel) jelöljük. Ha több molekula vagy fragmens egy komplexet hoz létre, akkor ezeknek jeleit egybeolvastva írjuk (pl. C3bBbP*), és a többször előforduló elem számát alsó indexbe tesszük (tehát a C1qr-s₂ komplex egy C1q, két C1r és két C1s alegységet tartalmaz).

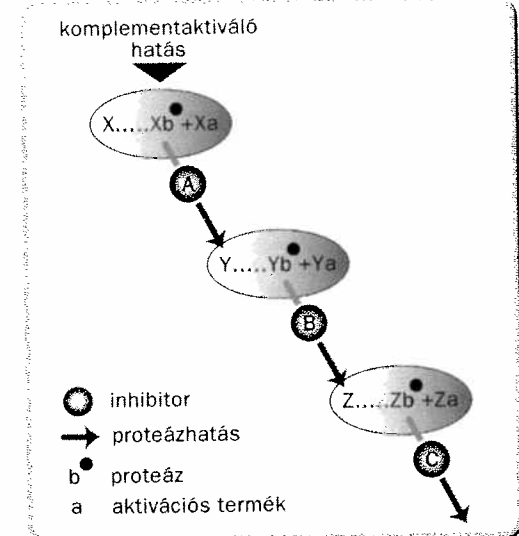
3.5.2. KOMPLEMENTAKTIVÁCIÓ

3.5.2.1. A komplementaktivációs útvonalak központi molekulája: a C3

A komplementrendszer működésének megértéséhez alapvető a C3-nak nevezett molekula aktivációjának és hatásmechanizmusának megértése, ugyanis mindhárom komplementaktivációs útvonalnak (alternatív, lektin- és klasszikus) a C3 a központi szereplője (3.5.1A táblázat).

A C3-molekulát többféle sejt is szintetizálja, alapvetően azonban a máj termeli pro-C3 formájában. A pro-C3 érése során két láncra (alfa és béta) hasad, melyeket diszulfidhidak és hidrofób kölcsönhatások tartanak egyben (3.5.4. ábra). Az érett C3 alfa-láncának 988-as pozíciójában található cisztein aminosav szulfhidrilcsoportja egy töle 3 aminosavnyira található glutaminnal tioészterkötést alakít ki. Ez a belső, hidrofób környezetbe rejtett tioészterkötés instabillá teszi az érett C3-molekulát. A tioésztercsoport felhasadása akkor következik be, ha vízmolekula jut a C3 hidrofób magjába. A felhasadás kinetikája nagyságrendekkel növekszik azonban, ha a C3 alfa-lánc *limitált proteolitikus* hasítás áldozata lesz, és leszakad a C3a fragmens (3.5.4. ábra, A és B). Ha ekkor a felnyílt tioészterkötés környezetében egy nukleofil csoportot tartalmazó molekula van (*akceptor*), az *aktivált C3* kovalensen (amid- vagy észterkötéssel keresztlül) kötődik az akceptor helyetbemutató felszínhez.

Ez a momentum alapvető hatású a komplementaktiváció későbbi eseményei szempontjából. A C3 aktivált formája (C3b*) konformációs változást szenved, és képes lesz ezáltal kölcsönhatásba lépni a *komplementreceptorokkal* (legfőképpen a CR1-gyel). A C3b akceptor felszínhez való kovalens kötődése molekuláris és biológiai értelemben is mintegy *megjelöli* az adott felszínt. A komplementaktiváció a továbbiakban ezen a *felszínen zajlik le*, és az aktiváció végeredménye a *felszín bevonása*

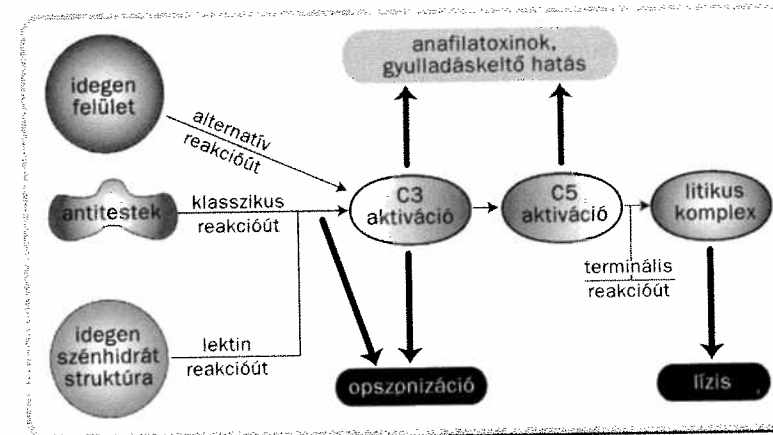


3.5.1. ábra. A komplementkaskád működésének általános sémája.

Az inaktív (zymogén) formában keringő komponensek egy peptidkötés felhasadása után proteázaktivitást nyernek, és a kaskád következő tagját kétféle (b*-gal jelölt enzimatisan aktív nagyobb fragmensre és a-val jelölt kisebb aktivációs terméké) hasítják. A rendszer túlzott aktivációjától proteázinhibitorok védnek.

C3b-fragmensekkel és egyes esetekben *pórus* keletkezése is. Továbbá az aktiválódott C3 (C3b) képes a B-faktor aktiválása által (C3bBb*) újabb C3-molekulákat aktiválni (az aktiváció felerősödése vagy *amplifikáció*), ami a rendszernek igen hatékony működést kölcsönöz.

A C3 spontán aktivációja utáni eseményeket két tényező szabályozza, melyek a rendelkezésre álló felszín tulajdonságai és a regulátoros fehérjék. Amennyiben a C3 kezdeti spontán aktivációjának pillanatában („*nascens C3*”) nincs jelen megfelelő akceptor struktúra, a fehérje vízmolekulákkal egyesül és irreverzibilisen inaktívulódik. Ekkor az aktiváció nem halad tovább. Van azonban egy természetes szabályozó rendszer is, ami megakadályozza a C3 túlzott spontán aktivációját és ennek felerősödését: ez pedig a *komplement regulátoros fehérjék* rendszere. Az akceptor felszínhez kötött C3b* fragmens képessé válik a H faktor és az I faktor megkötésére is. Az I faktor proteáz működésű enzim, ami a C3b* hasítását katalizálja több lépésben, ennek kofaktora a H-faktor (3.5.4. ábra, C és D). Az akceptor felszínen az eredeti C3b-molekula egyre kisebb darabjai maradnak kovalensen kötve (iC3b, C3c és C3d), a C3 enzimatis aktivitá-



3.5.2. ábra. A komplementaktiváció folyamatának és biológiai hatásainak áttekintő ábrázolása.

A komplementrendszer működését idegen felületek, szénhidrátstruktúrák vagy antigén-antitest komplexek indítják be. A három aktivációs útvonal közös ponton, a C3 hasadásánál egyesül, és a litikus út bekapcsolódását eredményezi. A komplement három fő biológiai hatása (opszonizáció – gyulladás fokozása – lízis) is egymásra épülve jelenik meg.

3.5.1A táblázat

A komplementkaskád központi molekulája

Komponens	Jellemzők	Mi aktiválja?	Mit aktivál?	Szérum-koncentráció	Molekulasúly (kDa)	Kromoszóma-lokalizáció
C3	Mindhárom reakcióút közös komponense, inaktív szerin proteáz	Klasszikus- és lektin- (C4b2a) vagy alternatív- (C3bBbP) reakcióút C3-konvertázok	C5	1200-1300 mg/l	190	19p13.3-p13.2

3.5.1B táblázat

A komplement alternatív reakcióút komponensei

Komponens	Jellemzők	Mi aktiválja?	Mit aktivál?	Szérum-koncentráció (mg/l)	Molekulasúly (kDa)	Kromoszóma-lokalizáció
D-faktor	Aktív szerin-proteáz	C3bB komplexhez kötődve aktivása nagyságrendekkel nő	B	1	93	19p13.3
B-faktor	C3b-hez kötődik, és ekkor tudja a D-faktor hasítani	D-faktor	C3	200	25	6p21.3
Properdin	Enzimfunkcióval nem rendelkező tetramer molekula	Működése az alternatív reakcióút C3-konvertáz enzimkomplexének (C3bBb) stabilizálása	25	55 (monomer)	Xp11.4-p11.2	

sát elveszti és ismét megváltozik térszerkezete, melynek nyomán újabb receptorokkal lesz képes kölcsönhatásba lépni (CR3, majd CR2).

A C3 kezdeti aktivációja tehát spontán is bekövetkezhet, ám ezt a lassú folyamatot a C3 alfa-láncát hasítani képes enzimek (C3-konvertáz) felgyorsítják. C3-konver-

táz-aktivitás létrejöhet a C3 spontán aktiválódása és felszínhez kötődése által (lásd fent), ekkor a folyamatot *alternatív aktivációnak* nevezzük. Ez az útvonal csak akkor indulhat be, ha megfelelő struktúrákat bemutató („idegen”) felszín van jelen. A C3-konvertáz-aktivitás kialakulásának van még két további útja is: *klasszikus reak-*

3.5.1C táblázat

A komplement klasszikus reakcióút komponensei

Komponens	Jellemzők	Mi aktiválja?	Mit aktivál?	Szérum-koncentráció (mg/l)	Molekulasúly (kDa)	Kromoszóma-lokalizáció
C1q	18 láncból felépülő (6x[ABC]) makromolekula, enzimfunkciója nincs	IgG- és IgM-tartalmú immunkomplexek; C-reaktív fehérje, vírus fehérjék, kardiolipin, LPS, polianionok stb.	C1r	100–180	460	1p34.1-p36.3
C1r	inaktív szerin-proteáz	C1q	C1s	50	85	12p13
C1s	inaktív szerin-proteáz	C1r ₂	C4	50	85	12p13
C4	inaktív szerin-proteáz	C1r ₂ S ₂	C2	300–600	210	6p21.3
C2	inaktív szerin-proteáz	C1r ₂ S ₂ .C4b	C3	20-25	110	6p21.3

3. TERMÉSZETES IMMUNITÁS

3.5.1D táblázat

A komplement lektin reakcióút komponensei

Komponens	Jellemzők	Mi aktiválja?	Mit aktivál?	Szérum-koncentráció (mg/l)	Molekulasúly (kDa)	Kromoszóma-lokalizáció
MBL	Kollektincsaládba tartozó szénhidrát-kötő makromolekula; 3 láncból álló egységekből képzett dimer-hexamer formájában kering	Szénhidrátstruktúrák (mannóz > N-acetil glükózamin > L-fukóz > N-acetil mannózamin > glükóz)	MASP-1	0,002–10	96 (három láncból álló egység)	10q11.2-q21
MASP-1	Inaktív szerin-proteáz	MBL	MASP-2, C3	1,5–13	93	3q27-q28
MASP-2	Inaktív szerin-proteáz	MASP-1	C4	0,5	76	1p36.3-p36.2

3.5.1E táblázat

A komplement terminális reakcióút komponensei

Komponens	Jellemzők	Mi aktiválja?	Mit aktivál?	Szérum-koncentráció (mg/l)	Molekulasúly (kDa)	Kromoszóma-lokalizáció
C5	C6-ot köt	A klasszikus és lektin- (C4b2a3b) vagy az alternatív (C3bBbC3b) reakcióút C5-konvertázok	A terminális reakcióút komponenseinek enzimaktivitása nincs, az egymást sorban követő kapcsolódások nyomán a kialakuló komplex konformációja változik.	70	190	9q33
C6	C7-et köt			60	110	5p13
C7	C8-at köt			55	10	5p13
C8	C9-et köt			55	150	1p32 (α- és β-láncok) 9q22.3-q32 (γ-lánc)
C9	Polimerizálódik, pórust képez			60	70	5p13

cióútnak akkor nevezzük a folyamatot, ha antitestekkel bevont felszín indítja el az aktivációt. Ennek legismertebb példája az antigénhez kapcsolt antitestek útján indított aktiváció, pl. baktériumokhoz kötődött IgM esetben. A *lektin-út aktivációja* pedig akkor történik, ha mannózkötő lektinnel (MBL) bevont felszín indítja el a folyamatot. A következő fejezetekben ezeknek az aktivációs utaknak a részletes ismertetése található.

3.5.2.2. A komplementaktiváció alternatív útja

Az alternatív aktiváció evolúciós értelemben a legősibb módja a komplementrendszer aktiválódásának, melynek megértéséhez a fentiekben ismertetett spontán C3-aktiváció ismerete szükséges (3.5.1B táblázat).

A szervezetben spontán aktiválódott C3 ugyanis akkor tudja elindítani az alternatív reakcióutat, ha a tioésztercsoport felhasadásának pillanatában nukleofil csoportokat bemutató felszín található a naszcens C3 környezetében. Az alternatív komplement reakcióút tehát a természetes immunitásnak az „idegen felszín” érzékelésére szolgáló rendszere. Ezáltal válik érthetővé, hogy evolúciós értelemben miért lehetett ennyire sikeres ez a rendszer: alkalmas ugyanis (a hidegvérű élőlények alacsony testhőmérsékletén is!) az „idegenek” legkülönbözőbb változatait felismerni. A komplement szempontjából mindazon felszín idegen, melyet „valami” nem tesz kifejezetten „sajáttá”. Az emberi szervezetben a komplement számára a „sajátot” a felszín gazdag szialsavborítása jelenti. A szialsav ugyanis képes a komplement regulátoros

3.5.1F táblázat

A komplementaktivációt szabályozó szérumkomponensek

Kompo-nens	Jellemzők	Mihez kötődik?	Mit gátol?	Szérum-koncentráció (mg/l)	Molekula-súly (kDa)	Kromoszóma-lokalizáció
C1-inhibitor	Szerin proteáz inhi-bitor (Serpin)	C1 ₂ S ₂ és MASP	A C1 (vagy MBL-MASP) komple-xet disszociáltja és a proteázokat megköti	200–240	105	11q11-q13.1
C4b-kötő fehérje	SCR doméneket tartalmazó 7 lánc-ból álló molekula-komplex	C4b, heparin	A klasszikus reakcióút C3 konvertázát gátol-ja, az I faktor kofak-tora	150–300		1q32
H faktor	SCR doméneket tartalmazó egylán-cú fehérje	Sziálsav, C-reaktív fehérje, C3b, heparin	Az alternatív reakció-út C3 konvertázát gá-tolja, az I faktor kofaktora	200–600	150	1q32
I faktor	Aktív szerin pro-teáz	C3b és C4b	A C3b és C4b alfa lán-cát hasítja kofaktor je-lenlétében	30–50	90	4q25
S protein (vitronectin)	Multifunkcionális, multidomén mole-kula, szerepet ját-szik az alvadás, a fibrinolízis és a komplementkasz-kád szabályozásá-ban	C5, C6, C7, C8 C9 és béta-1 integrinek, heparin	A MAC komplex ki-alakulását és memb-ránhoz való kötődé-sét gátolja, a C9 poli-merizációját blokkolja	300–500	85	17q11
Clusterin (SP-40, apoJ)	5 diszulfid hidat tartalmazó, rendki-vül konzervált htrdimer	C7, C8 és C9	A MAC komplex ki-alakulását gátolja	50-100	80	8p21
Anafilatoxin inaktívátor (karboxi-peptidáz N)	Szérum metalloproteáz	C3a, C4a, C5a	A terminálisan talál-ható bázikus amino-savak lehasításával inaktíválja az anafila-toxinokat és kinineket	35	310	10q24.2

fehérjék közül a H-faktort megkötni, és ezáltal a „saját” felszíneken kialakuló *alternatív C3-konvertáz enzim-komplexe*k elhasadását, inaktíválódását elősegíteni az I-faktor által (lásd később). Összefoglalva tehát a komplement alternatív aktivációját nem védett, nukleofil csoportokat bemutató felszínnek okozhatják.

Az alternatív *C3 konvertáz enzimkomplex* az aktivált C3 (C3b*), a D-faktor és B-faktor részvételével alakul ki (3.5.3. ábra). Első lépésben a C3b *magnéziumionok* jelenlétében inaktív *B-faktort* köt, ami ezután érzékennyé válik a *D-faktor* általi hasításra (Bb keletkezik). A D-faktor az egyetlen komplementfehérje (szintén szerin-proteáz), amely aktív formában kering. A C3bB komplexhez való kötődés után azonban konformációja megváltozik, és aktivitása nagyságrendekkel megnövekszik. A D-faktor az alternatív reakcióút működését limitáló faktor, kicserélődése a plazmában igen gyors, 60% egy óra alatt. A D-faktor hatására kialakuló C3bBb* komplex képes további C3-molekulákat hasítani az alfa-láncon (minek nyomán a tioészterkötések felhasadása fokozódik) és újabb C3-ak hidrolizálnak. Ezt az öngerősítő folyamatot az *alternatív út amplifikálódásának* nevezzük. Az

amplifikálódáshoz az is hozzájárul, hogy a C3Bb* komplexhez a properdinnek nevezett faktor is hozzákötődik (C3BbP*), ami stabilizálja a struktúrát és megnöveli a C3-konvertáz élettartamát. Az alternatív út túlzott aktivációjától a korábban említett regulátor fehérjék (H- és I-faktorok, melyek szintén a folyadék fázisból kötődnek az aktivátor felszínhez) védenek. A saját felszínüket a sziálsavborításon kívül az ún. *membrane cofactor protein* (MCP, CD46) is védi, mely egy H-faktorról homológ működésű sejt felszíni fehérje.

Az alternatív reakcióutat aktiváló felszíneket összefoglalva a 3.5.2. táblázat mutatja be.

3.5.2.3. A komplementaktiváció klasszikus útja

A komplementrendszer aktiválódásának legkorábban, az 1900-as évek elején leírt módját klasszikus aktivációnak nevezzük. Ennek az aktivációs rendszernek a létezését akkor figyelték meg, amikor kórokozók ellen termelt specifikus immunszérumok baktériumölő hatása hőkezelés (56 °C) hatására megszűnt. A friss szérumban kimutatható, hőérzékeny faktort neveztek el komplementnek,

3.5.1G táblázat

A komplementaktivációt szabályozó sejt felszíni fehérjék

Kompo-nens	Jellemzők	Mihez kötődik?	Hogyan működik?	Szérum-koncentráció	Molekulasúly (kDa)	Kromoszóma-lokalizáció
CR1 (CD35)	SCR doméneket tartalmazó egyláncú fehérje	C3b, C4b	Kofaktor aktivitásával az I-faktor működését teszi lehetővé	Sejthez kötött	190–260	1q32
Membrane cofactor protein (MCP, CD46)	SCR doméneket tartalmazó egyláncú fehérje	C3b, (C4b)	Kofaktor aktivitásával az I-faktor működését teszi lehetővé	Sejthez kötött	45–70	1q32?
Decay-accelerating faktor (DAF, CD55)	GPI-horgonyzott, egyláncú fehérje	C3bBb és C4b2a	A C3- és C5-konvertáz komplexek szétesését okozza	Sejthez kötött	70	1q32
CD59 (Protectin, homológ restriktív faktor, MIRL)	GPI-horgonyzott, egyláncú fehérje	C8, C9	A MAC komplex kialakulását gátolja; az „ártatlan szomszéd” sejteket védi a lízistől	Sejthez kötött	18	11p13

amiről csak később derült ki, hogy egy összetett enzimrendszer. A klasszikus reakcióút komponenseit C1-től C9-ig jelöljük számozással (3.5.1C táblázat).

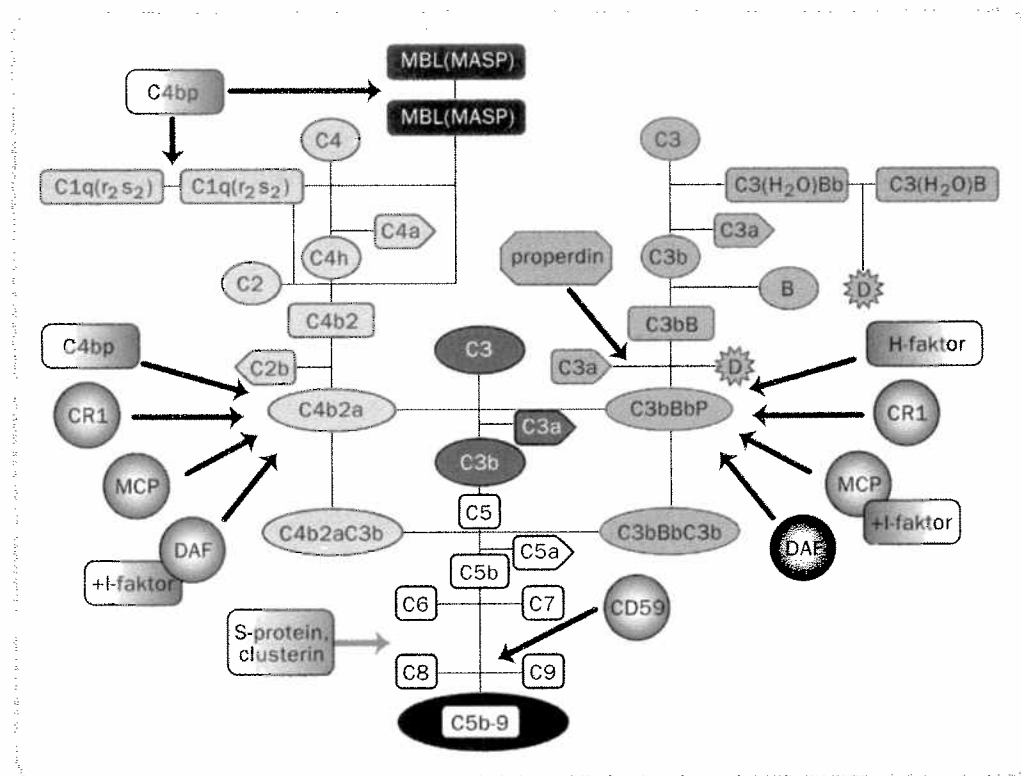
A klasszikus reakcióút beindításának legismertebb példája a C1 komplex antitestek által történő aktivációja. Emberben az *IgM és IgG izotípusú antitestek képesek kötni és aktiválni a C1 komplexet*, ám ez a folyamat teljes egészében még ma sem ismert. A C1 komplex C1q alegysége egy 6 szálból álló tulipáncokhoz hasonlítható (minden szála 3 láncból áll, így összesen 1 C1q alegységet 18 lánc alkot, 3.5.5. ábra). A csokor „nyaka” körül mintegy gallért képez egy 4 alegységből álló, az enzimátikus funkciót hordozó rész, a C1r₂-C1s₂ komplex, melyet kalciumionok stabilizálnak. A „tulipánok” feje kötődik az antitestek konstans régiójához, és ha ez a kapcsolat elég szoros (azaz több antitest helyezkedik el egymás mellett,

és a C1q molekula több fejrésze kötődött), akkor a tulipánok „szárjai” (melyek kollagénszerű struktúrát mutatnak) konformációs átalakulást szenvednek. Ennek az átalakulásnak eredményeként elsőként a C1r aktiválódik és hasítja a C1s-t, ez utóbbit nevezzük *C1-észteráz* enzimnek. A klasszikus reakcióút aktiválódásának folyamatát a C1q_{r2}-C1s₂* komplex C1s* alegysége viszi tovább. Az antitesteken kívül számos további molekula is ismert, melyek direkt módon képesek a C1q kötődésére és a klasszikus reakcióút beindítására. Ezek közül talán a legfontosabb az apoptotikus testek C1q kötése, hiszen ezen testek eltávolítása alapvetően a komplementmediált folyamat. C1q kötésre képes továbbá a C-reaktív fehérje, a szérum amiloid-P, egyes vírusok (pl. HIV), mycoplas-mák, Gram-negatív baktériumok és intracelluláris komponensek, mint pl. DNS, hisztonok és mitokondriumok.

3.5.2. táblázat

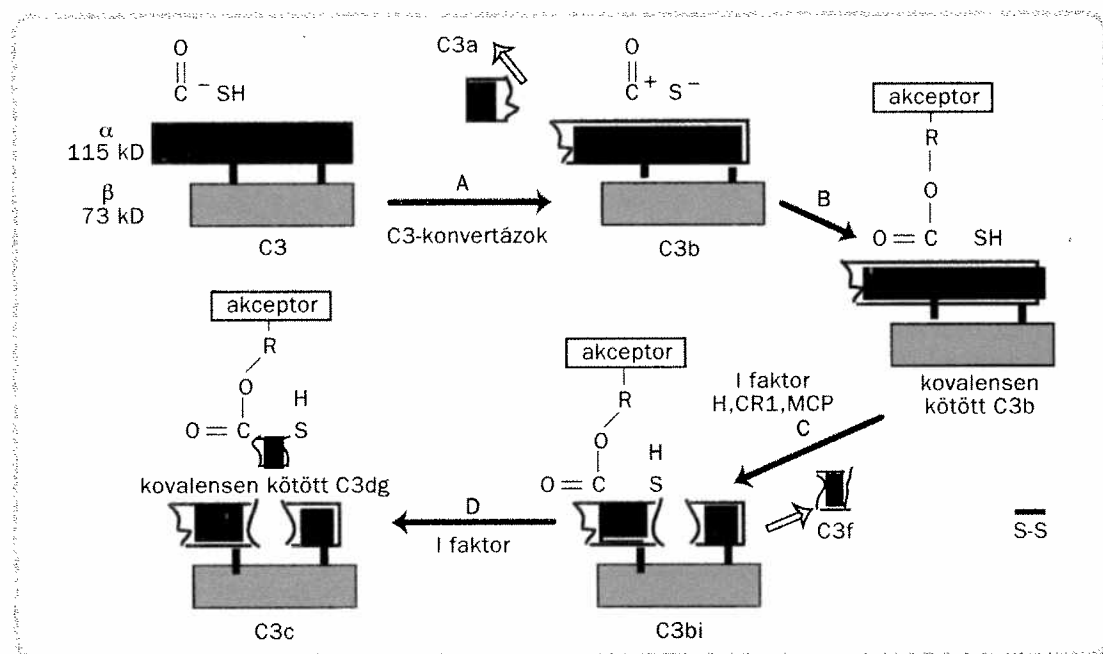
A komplementrendszer alternatív reakcióútját aktiváló felszínek

Megváltozott saját	Mikrobiális eredetű	Idegen eredetű/egyéb
Sziálsavtól megfosztott felszín	Gram-negatív baktériumok (endotoxin, lipid A)	Liposomák
Vírusfertőzött sejtek	Gram-pozitív baktériumok sejtalkomponensei (lipoteikolsav, peptidoglikán)	Műanyag felszínek (katéterek, dialízis membránok, extrakorporális keringéshez használt csövek), kontrasztanyagok
Malignusan transzformálódott sejtek	Gombák és anyagaik (pl. zimozán)	Xenotranszplantátum
		Kobraméreg faktor



3.5.3. ábra. A komplementaktiváció mechanizmusának részletes áttekintése

A klasszikus aktiváció során az antigén–antitest komplexhez kapcsolódó C1 komplex C4-et és C2-t hasít, és ezek együttese aktiválja a C3-at. Ehhez hasonló módon történik az aktiváció a lektin-úton, csak a C1-komplex helyett az idegen szénhidrátokhoz kötődő MBL–MASP komplex hasítja a C4-et majd a C2-t. Az alternatív reakcióúton az aktív B-faktor köti az állandóan (spontan) keletkező C3b-t, és ez a komplex hasítja a C3-at. A C3-konvertázok továbbá C3b-t kötnek, és így alakul ki a C5-konvertáz, ami beindítja a terminális reakcióutat a C5 hasításával. A C5b során megkötői a C6, C7 és C8 komponenseket, majd több C9-et, és kialakul a membránkárosító komplex, a MAC. Az aktiváció során ugyanakkor a peptidok keletkeznek. A rendszer működését több ponton regulátoros fehérék szabályozzák.



3.5.4. ábra. A C3 spontán aktivációjának és lebomlásának mechanizmusa

A C3 aktivációja spontán (lassú kinetikával) és C3-konvertázok hatására (gyors kinetikával) következhet be. A C3 aktivációja során a rejtett tioészterkötés felhasad, és a naszcens C3 a környezetében található nukleofil csoportokhoz kötődik észter- vagy amidkötéssel. A keletkező C3b-molekulát az I-faktor hasítja (kiszakad a C3f), melynek nyomán iC3b marad a felszínhez kötve, ami tovább bomlik C3c-vé és C3d-vé.

A klasszikus reakcióút aktivációja során a saját, illetve nem saját megkülönböztetése az antitestek vagy akut-fázis-fehérjék általi felismerés alapján biztosított.

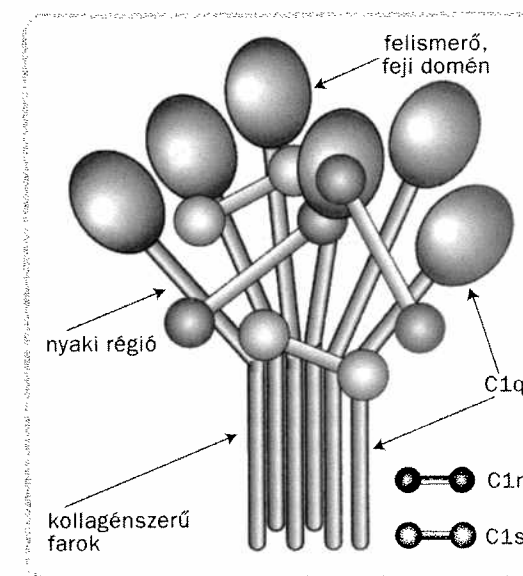
Függelendül attól, hogy egy antigén antitestekken, akutfázis-féhérvérjéken keresztül vagy direkt módon kötődik és aktiválta a C1-komplexet, a C4-féhérvérjé hasad el a következő lépésben. A nagyobb fragmentum (C4b*) kötődik az aktivátor felszínéhez, míg a kisebb C4a a keringéssel tovaszóródik. Magnéziumionok jelenlétében az aktiv C1qr₂s₂C4b* komplex képes a C2 kötésére és a C1s* alagság elhasítja a C2-t. Ennek nyomán a keletkező nagyobb fragmentum (C2a) kötődik a komplexhez. Ezzel létre is jött a klasszikus reakcióút C3-konvertáz enzimkomplexe (C4b2a*), ami instabil, félélet-ideje percekben mérhető. A komplex bomlása a C2a leválásával indul meg. Fontos hangsúlyozni, hogy akár néhány immunoglobulin-molekula is nagyszámú C3-konvertáz komplex kialakulását eredményezheti a kötődés környezetében, még akkor is, ha figyelembe vesszük, hogy a keletkező C4b és C2a fragmenteknek csak töredéke kötődik a felszínhez. A C3-konvertáz komplex működésének lényege a C3 hasítása, melynek nyomán a C3b ismét a felszínhez kötődik, és a komplex újabb enzimátikus funkciót nyer: képes lesz a C5 hasítására (C5-konvertáz, azaz C14b2a3b*), ami elindítja a terminális, vagy lítikus reakcióutat. A lehasadó kisebb fragmens (C5a) igen hatásos gyulladáskeltő molekula fontos szabályozó szerepet, ami az aktiváció helyéről továbbszóródik, és távolabb fejt ki hatását.

3.5.2.4. A komplementaktiváció lektin-útja

Mielőtt azonban ismertetésre kerülne a terminális (vagy litikus) reakcióút, meg kell említeni a komplexaktiváció harmadik, legutóbb felfedezett (és evolúciós értelemben is legfiatalabb) ágát, a lektin-utat (**3.5.1D táblázat**). Ennek a reakcióútnak az aktivációja a *mannózkötő fehérje* (mannan binding lectin – MBL) működésén alapul. Az MBL szénhidrátstruktúrák felismerésére szakosodott makromolekula és a *kollektinek* családjába tartozik. Kollektineknek szénhidrátkötő fehérjéket nevezünk, ebbe a csoportba tartoznak, pl. a tüdőben lévő surfactant fehérjék is (SP-A és SP-D). Az MBL felépítésében és működésében rendkívül *hasonlít* a *C1q*-hoz, azaz a különbséggel, hogy a molekula feji doménjei olyan polisacharidokat ismernek fel immunglobulinok helyett, melyek a szénhidrátláncok végén mannózt, N-acetil-glükózaminat vagy fukózt tartalmaznak. Az MBL képes a szénhidrátokat bemutató felülethez (pl. baktériumok és gombák felszíne) való kötődés után a konformációs változás segítségével aktiválni a vele kapcsolatban lévő inaktív *szérin-proteázokat* (MBL-associated serin protease 1 és 2; MASP-1, MASP-2, melyek közül az utóbbi működése fontosabb). A MASP fehérjék a C1s és C1r molekulákkal homológ felépítésűek és működésük (**3.5.5, ábra**). Az MBL a humán glikoproteinek terminális állású szialsav és galaktóz egységeihez egyáltalán nem kötődnek, vagyis az MBL szintjén a saját nem-saját elkülönítés a szénhidrátok felismerésén alapul. Az aktiválódott MASP* enzimek a C4 hasítását katalizálják és innenél kezdve az aktiváció a klasszikus reakcióútnál ismertetett komponensekkel és mechanizmussal zajlik. A lektin út tehát a klasszikus reakcióút működésével rokon kaskád, a kettő csupán a kezdeti felismerési és aktivációs lépésben tér el egymástól.

3.5.2.5. A komplementaktiváció terminális (vagy litikus) útja

Függetlenül attól, hogy a C3 molekula hasítását az alternatív (C3bBbP*)₂ a klasszikus (C1-4b2a*) vagy a lektin (MBL-MASP2-C4b2a*) úton kialakult C3-konvertáz katalizálja, a három reakcióút ettől a ponttól kezdve közös útra, a terminális kaszkádra terelődik **(3.5.1E táblázat)**. A terminális kaszkád során az ún. *membránkárosító komplex* (membrane attack complex – MAC) alakul ki az aktivációnak helyet adó felszínen. Az első lépés a C5-konvertázban található C3b* és a C5 kapcsolata, melyet egyetlen peptidkötés hasítása követ. Ekkor hasad le a C5a fragmentum, melynek jelentős gyulladáskeltő és immunválaszt szabályozó szerepe van. A terminális út következő lépése során az igen labilis C5b molekula sorban megköti a C6, C7, C8 fehérjéket, majd végül akár 10-16 C9 molekulát **(3.5.1E táblázat)**. A MAC komplex (C5b6789_n) kialakulása során proteolitikus hasítás nincs a növekvő molekulakomplex tagjainak konformációja fokozatosan változik, elvész a hidrofíljelleg és nő a hidrofobicitás. Ezzel párhuzamosan a komplex egyre erősebben kötődik a membrán mélyebb rétegeihez, mintegy besüpped a foszfolipid rétegbe. Kulcsfontosságú a C8 kötődése, ugyanis ekkor a molekulakomplex (C5b678) közepén egy kb. 10 Å átmérőjű pórus jelenik meg. A C9 (ami nagyon hasonlít a perforin nevű molekulához) kötődésével és polimerizációjával a pórus tágul, és eléri a 70-100 Å átmérőt, ami nagymértékben rontja a károsított sejt ozmotikus stabilitását és végül a sejtek kipukkadhatnak. A saját felszíneket komplement szabályozó fehérjék védik a MAC károsító hatásától (lásd később). Amennyiben a polimerizálódó C5b-9 komplex nem tud sorosan a felszínhez kötődni leválk, és a keringésből mint szolubilis C5b-9 komplex mutatható ki. Ismertek to-



3.5.5. ábra. A C1-komplex felépítése

A C1q komplex leginkább egy 6 szálból álló „tulipáncskorhoz” hasonlít (C1q), melynek szárai körül „gallért” képez a C1r2-C1s2 komplex. A C1q feji doménjei kötődnek az antitestek konstans régióhoz, melyet a kollagén-szerű motívumokat tartalmazó fark („szár”) régió konformációváltoztatása és a C1r2-C1s2 aktivációja követ. A C1-komplex felépítésében és működésében nagyfokú hasonlóságot mutat az MBL-MASP komplexszel. A különbség annyi, hogy az MBL változó számú (2-6) alegységből állhat, és szérum-szintje igen nagy tartományban mozoghat.

vábbi védekezési mechanizmusok is a sejtek lízisének meggátolására, mint. pl a MAC komplex levedlése, vagy endocitózis útján történő eltávolítása. Ilyen védelmi mechanizmusokat előszeretettel alkalmaznak baktériumok is.

3.5.3. A KOMPLEMENTAKTIVÁCIÓT SZABÁLYOZÓ MECHANIZMUSOK

A komplementrendszer biológiai értelemben igen hatékony szövetkárosító rendszer és különös veszélyeket rejt magában az aktiváció önmagát felerősítő jellege. Elengedhetetlen ezek miatt a rendszer aktiválódásának igen precíz szabályozása, hiszen a nemkívánatos (vagy túlzott) komplementaktiváció, ami túlméretezett gyulladásos válaszreakciót, a saját sejtek károsodását és a túlzott aktiváció miatt a rendszer kimerülését okozhatja, rendkívül káros lehet a gazdaszervezet számára. Mindhárom aktivációs út során szabályozott a C3-konvertáz enzim kialakulása, ehhez hasonlóan a C5-konvertáz komplex működése és a MAC kialakulása is kontroll alatt áll. A komplementrendszer működésének szabályozását a *komplement regulátoros fehérjék* végzik, melyeket két csoportra oszthatunk előfordulásuk szerint: folyékony fázisban található (**3.5.1F táblázat**) és sejtmembránhoz kapcsolt molekulákra (**3.5.1G táblázat**). A regulátoros fehérjéken kívül fontos szabályozó szerep jut annak a felszínnek, melyen az aktiváció zajlik, ugyanis a legtöbb enzimaktivitás aktív komplementfehérje oldott állapotban labilis és lebomlik. A felszín szabályozó szerepe úgy érvényesül, hogy a naszcens C3 nem tud lekötni (akceptor hely hiánya) és oldatban marad, vagy a felszín a C3 mellett a regulátoros fehérjét is köti jelentős mennyiségben. Mindkét folyamat hatására a C3b féléletideje jelentősen csökken.

3.5.3.1. A C3-konvertáz komplex kialakulásának és működésének szabályozása

A klasszikus és lektin reakcióutakon kialakult C3-konvertáz enzim alapvetően a *C1-észteráz inhibitor molekula* (C1-INH) szabályozása alatt áll. A C1-INH fehérje szerin-proteáz gátló működésű, és képes az aktivált C1 (és MBL-MASP) komplex disszociációját okozni. Ún. öngyilkos működésű molekula, vagyis az enzimaktivitás aktív C1r és C1s (és MASP) molekulákat magához köti, majd elhasad és kivonódik a keringésből. A C1-INH képes mind a folyékony fázisban (pl. immunkomplexek), mind az aktivátor felületeken történő C1 aktivációt fékezni. A C1-INH molekula fontos további tulajdonsága a más plazma enzimrendszerekben szereplő molekulák, pl. a véralvadás aktivált XII-es faktorának és a kallikrein enzimnek a gátlása is. Ez részben magyarázza a komplement-kinin-alvadás rendszer közötti horizontális szabályozó kapcsolatokat is.

Mindhárom aktivációs út kulcslépése a C3 aktiválódása, és ezen a ponton a rendszer működésében egy önmagát felerősítő visszacsatolást találhatunk. Érthető, hogy ez a pont a szabályozásban többszörösen is biztosított (**3.5.3. ábra**). A C3-konvertáz működését gátló molekulák közös szerkezeti tulajdonsága az ún. *SCR-domének* (short consensus repeats, amit szoktak „sushi” doménnek is nevezni, az ismert japán ételhez hasonló molekulaszervezete miatt) előfordulása, az ilyen fehérjéket kódoló gé-

nek az 1-es kromoszóma hosszú karján a q32-es régióban egymás mellett találhatók a *regulators of complement activation* (RCA) doménben. Feltételezhető, hogy ezek a molekulák génduplikációval egy közös ősből alakultak ki és diverzifikálódtak. Az RCA családba tartoznak a *H-faktor* (alternatív C3-konvertáz-gátló kofaktora) és a *C4b-kötő fehérje* (C4bBP, a klasszikus és lektin-út C3-konvertázok gátló kofaktora), melyek oldott molekulák, valamint a *decay-accelerating factor* (DAF, CD55), az *MCP* és a *CR1* receptorok (mindkét út gátlói), melyek a sejtek felszínén található membránfehérjék. A HF-, a C4bBP-, a CR1- és az MCP-molekulák *kofaktorként* működnek, és az I-faktor lekötnését biztosítják. Az *I-faktor* egy proteáz enzim, ami a kofaktorok jelenlétében a C3b és a C4b hasítására és ezáltal inaktíválására képes. A HF-IF rendszer működése sok vonásában emlékeztet a véralvadás VIII-as és X-es (és V-ös és II-es) faktorainak aktivációs mechanizmusára, amennyiben egy segédfehérje kötődése után fellépő konformációs változás teszi lehetővé a további hasítást. A DAF eltérő, a C3bBb* és C4b2a* komplexek szétesését elősegítő aktivitással bír, ezáltal szabályozza a komplementaktivációt a C3 szintjén.

3.5.3.2. A litikus utat szabályozó mechanizmusok

A litikus út során kialakuló molekulakomplexet több szabályozó fehérje is gátolja. A plazmában oldott faktorkok közül az *S-protein* (más néven vitronektin, ami nem azonos a K-vitamin-függő véralvadási faktor protein-S-sel) kötődik a C5b-7 komplexhez és megakadályozza annak lipid membránba süppedését majd a C9 polimerizációját. Az S-protein működésével azonos a clusterin (SP-40 vagy apolipoprotein-J) funkciója.

A humán sejtek membránjában egy glikozil-foszfátidilinozitol (GPI)-horgonyzott fehérje biztosítja a MAC komplexszel szembeni védelmet, melyet *protektinnak* neveznek, de újabban inkább a CD59 elnevezés terjedt el. Ennek a molekulának köszönhető, hogy a saját komplement a saját sejteket nem oldja fel. A CD59 a legtöbb sejtben megtalálható C8-kötő fehérje, működése a C5b-8 komplex és a C9 közötti kapcsolat kialakulásának gátlása és ezáltal a formálódó transzmembrán porus növekedésének fékezése.

3.5.4. A KOMPLEMENTRECEPTOROK

Az aktiválódott komplementkomponensek receptorait (CR) a legkülönbözőbb sejtípusokon mutatták már ki. A komplementreceptor-molekulák két alapvető működéssel jellemezhetők: egyrészt felelősek a biológiailag aktív komplementkomponensek hatásainak nagy részéért, másrészt biztosítják a funkciójukat betöltött molekulák eltakarítását. A legjobban ismert komplementreceptorok a C3 lebomlási termékeinek (lásd **3.5.4. ábra**) és az anafilatoxinoknak (C3a és C5a) a receptorai.

Az *I-es típusú komplementreceptor* (CR1, CD35, C3b/C4b receptor) egy láncú, 30 SCR-doménből felépülő molekula, melynek előfordulását vörösvértesteken, mononukleáris phagocytákon, eosinophil granulocytákon, B-lymphocytákon, bizonyos T-lymphocytákon, glomerularis podocytákon, follicularis dendritikus sejteken és astrocytákon is leírták. A receptor leginkább a C3b és

C4b molekulákat ismeri fel, de köti az iC3b-t és a C1q-t is. A CR1 kofaktor működésű, vagyis magához köti az I-faktort is, ami hasítja és inaktíválja a szintén a receptorhoz kötött ligandokat. A CR1 fiziológias szerepei közül egyik legfontosabb a komplement által megjelölt felszínnek, partikulumok hatékony eliminációjának biztosítása. Ebben a folyamatban leginkább a phagocyták játszanak szerepet. További jól ismert példája a CR1 működésének a C3b-vel (és kisebb mértékben iC3b-vel) megjelölt immunkomplexek szállítása, majd eltávolítása a keringésből, melyben alapvető szereppel a vörösvértesteken kifejeződő CR1 receptorok bírnak nagy mennyiségük által. A vörösvértestek felszínükhöz kötik CR1-en keresztül az immunkomplexeket és a lépbe szállítják azokat. Az egyéb sejteken kifejeződő CR1-receptoroknak a szerzett immunitás szabályozásában (antigénprezentáció folyamata során) jut fontos funkció.

A C3d fragmens receptorát *II-es típusú komplementreceptor*nak nevezzük (CR2, CD21) és B-lymphocyták, follicularis dendritikus sejtek, egyes T-sejtek, thymocyták és astrocyták fejezik ki. A CR2 egy láncú, transzmembrán glikoprotein, melynek a CR1-hez hasonlóan kofaktor működése van (köti a C3d, C3dg és iC3b fragmenteket majd a proteáz működésű I faktort). Mai ismereteink szerint a CR2 legfontosabb szerepe a B-sejtek aktivációjának és az antitestválsz folyamatának szabályozása.

A *CR3* (Mac-1, CD11b/CD18) és *CR4* (CD11c/CD18) receptorok hasonló felépítésű, a fehérvérsejtek béta-2-integrin családjába tartozó transzmembrán glikoproteinek. A CR3 ligandjai az iC3b, C3b, C3d; kifejeződését mononukleáris phagocytákon, granulocytákon, természetes ölüsejteken (NK) és microglisejteken mutatták ki. A CR3 működése kettős: hatékonyan beindítja a C3-mal és immunglobulinnal fedett partikulumok fagocitózist, valamint a fehérvérsejtek adhézióját biztosítja endothelsejtekhez (ebben az endothelen az intracelluláris adhesión molecula-1 [ICAM-1] a partnere).

A *CR4*-es receptort myeloid sejteken, aktivált B- és T-lymphocytákon, dendritikus sejteken, NK-sejteken, vérlemezkéken és microglián találjuk, ligandjai az iC3b és kisebb affinitással a C3b. A komplementreceptorok közül ennek a molekulának a működéséről tudunk legkevesebbet, szerepet játszik a fagocitózis és az adhéziós folyamatok szabályozásában.

A C3 alfa-láncának hasadása során egy 9 kDa-os fragmens a C3a, míg a C5 hasadásakor egy hasonló, 11 kDa-os peptid (C5a) keletkezik (*anafilatoxinok*), melyeknek receptorai a hét transzmembrán domént tartalmazó, G-fehérjével kapcsolt receptor családba tartoznak. A *C3aR* és *C5aR* (CD88) molekulákat macrophag sejtek, eosinophil, neutrophil és basophil granulocyták és vérlemezkék fejezik ki, és működésük alapvetően ezen sejtek toborzását jelenti. A komplementaktiváció helyére vonzott sejtek aktiválódnak, degranulálódnak és fokozzák, erősítik a gyulladást. A C5aR-t még simaizom-, endothel- és epithelsejtek is kifejezik, ami hozzájárulhat az erekre és elválasztó membránokra kifejtett hatásokhoz, melyek során a fehérvérsejtek letapadnak és a szövetek közé vándorolnak. A C5a-nak fontos szerepe van a szisztémás akutfázis-reakció beindításában és a citokin-, illetve antitesttermelés fokozásában.

Egyéb, komplementkomponenseket (C1q, H-faktor, B-faktor) felismerő receptorok is ismertek, melyek ismertetése kizárólag feladata.

3.5.5. A KOMPLEMENTFEHÉRJÉK TERMELÉSE

A plazmában található komplementfehérjék túlnyomó többségét a *máj parenchyma sejtjei termelik*, a termelés citokinek (elsősorban IFN γ , IL-6, IL-1 α és TNF α) szabályozása alatt áll. Jó néhány komplementfehérje *akut fázis reaktánsként* működik, legjellemzőbb példák a C3, a C9, a C1-inhibitor és a B-faktor. Igen lényeges azonban figyelembe venni az ún. *komplementkonszumpció* jelenségét is, amikor egy adott komplementfehérje mennyiségét megítéljük: nagyon sok esetben a kóros állapotokban (pl. egy szisztémás gyulladás során) egyszerre jelentkezik a fokozott termelés és a megtermelt fehérjék gyors elfogyása. Ilyen esetekben egyéb akutfázis-fehérjék, illetve aktivációs komplementtermékek (pl. C5a, szolubilis C5b-9) meghatározása segíthet az eligazodásban.

Lényeges további szempont, hogy *komplementfehérje-szintézis a májon kívül is történik*, elsősorban a gyulladás, szöveti károsodás helyén. Ilyen helyeken az adott környezet szabja meg, milyen fehérjék termelése indul be. Monocyták és macrophagok, valamint astrocyta sejtek esetében az összes ismert komplementfehérje szintézisét leírták már, ugyanakkor egy-két komponens termelését igen sokféle sejtben mutatták már ki (pl. keratinocyták, T- és B-lymphocyták, neutrophilek, endothelsejtek, vérlemezkék, simaizomsejtek, epithelsejtek). Érdekessé, hogy a D-faktor termelésére kizárólag adipocyták képesek. A komplementfehérjék májon kívüli helyeken történő bioszintézise lehetőséget teremt a gyulladás *szövetspecifikus szabályozásának* megteremtésére.

3.5.6. KOMPLEMENTGENETIKA

A komplementfehérjéket, szabályozó molekulákat és receptorokat kódoló gének pontosan ismertek és klónoztak (lásd **3.5.1A-F táblázat**). Igen érdekes, hogy a komplementrendszer számos tagjának génje csoportosan helyezkedik el a genomon. Ennek legismertebb példája a 6-os kromoszóma rövid karján az ún. *centrális MHC-régióban* (ezt a régiót III-as osztályú MHC-nak is nevezik) található géncsoport, amely magában foglalja a C2-, a C4A-, C4B- és a B-faktor génjeit. A gének fehérjetermékei felépítés- és működésbeli hasonlóságot mutatnak. A C4A és a C4B például csupán néhány aminosavban tér el egymástól, ennek azonban fontos szerepe van a hemolitikus aktivitásban. Ez a géncsoport igen szoros kapcsoltságot (szoros együttes öröklődést) mutat a szomszédos génekkel és az I. és II. osztályú MHC-génekkal. A centrális MHC-régióban a sejtek és a szervezet elemi működéseit (pl. stresszválasz, szteroidhormon-szintézis, immunológiai működések, vasanyagcsere) szabályozó géneket találunk. Az MHC-I, -II, -III gének nagyfokú változatosságot mutatnak, és alapvető jellegzetességük a „befagyott” haplotípusokban történő öröklődés. Ez azt jelenti, hogy az MHC-régióban a crossing-over kisebb valószínűséggel fordul elő, mint a genom többi részében, vagyis az itt található gének közösen öröklődnek tovább, ezekben változékonyság nem mutatható ki (*kiterjesztett, ősi haplotípusok*).

Egy további érdekes komplementgén-csoport található az 1-es kromoszóma hosszú karján (*1q32*), ahol számos *komplementregulátoros fehérje* egymással homológia mutató génje található (pl. H-faktor, 5 H-faktor-szerű molekula, C4b-kötő fehérje, CR1, MCP, DAF és további

pseudogének). Ezek a molekulák felépítésükben (short consensus repeats [SCR] doménekből épülnek fel) és működésükben (kofaktor aktivitással rendelkeznek) hasonlóak. Feltételezhető, hogy az egy géncsoportban található homológ gének egy közös génősből duplikálódással és diverzifikálódással alakultak ki.

A membránkárosító komplex génjeit (C6, C7 és C9, melyek a perforinnal mutatnak hasonlóságot) is egy csoportban találjuk az 5-ös kromoszómán.

Általánosságban elmondható, hogy a komplementfehérjék *polimorf* molekulák, allélikus variációik különböző gyakorisággal fordulnak elő az egyes populációkban. Vörösvértesteken egyes komplementfehérjék eltérő allélikus változatait mint minor vércsoportantigént is azonosították (pl. a C4A és a C4B a Rodgers és a Chido vércsoportantigént, míg a DAF hiánya a Cromer rendszerben ismert Inab fenotípust jelenti). A komplementfehérjék polimorf formáinak vizsgálata immunserológiai módszerekkel lehetséges, azonban ezeket a technikákat az elmúlt időben egyre inkább az eltérések nukleinsav szintű meghatározása váltotta fel.

3.5.7. A KOMPLEMENTRENDSZER MŰKÖDÉSÉNEK BIOLÓGIAI HATÁSAI

Az eddigiekben elemeiben ismertetett komplementrendszer biológiai működését nehéz egységében, „előre” „oldalt” és „vissza” mutató kapcsolataival ábrázolni. Didaktikai célból leegyszerűsítésekkel élve a **3.5.6. ábra** kísérletet tesz két szituációban bemutatni a komplement működésének célját. Az egyik helyzet egy *akut fertőzés kezdetét* mutatja, a hangsúlyt a komplementkaskád beindulására és a gyulladásos válaszreakció/immunválasz serkentésére helyezve. Az ábra jobb oldali része az *akut fertőzés lezajlása utáni helyzetet* mutatja, ahol a komplement helyreállítási és szabályozó funkciót nyer. Az akut-fázis-reakció során termelődő fehérjék biztosítják, hogy komplement regulátoros fehérjék kötődjenek a gyulladásos területhez, és védjék a még ép („ártatlan szemlélő-

dő”) szomszédos sejteket a lizistól és gyulladás kóros kiterjedésétől. Tehát a helyreállító folyamatokban a komplement opszonizáló és regulátoros aktivitása játssza a fő szerepet, míg a litikus út gátolt.

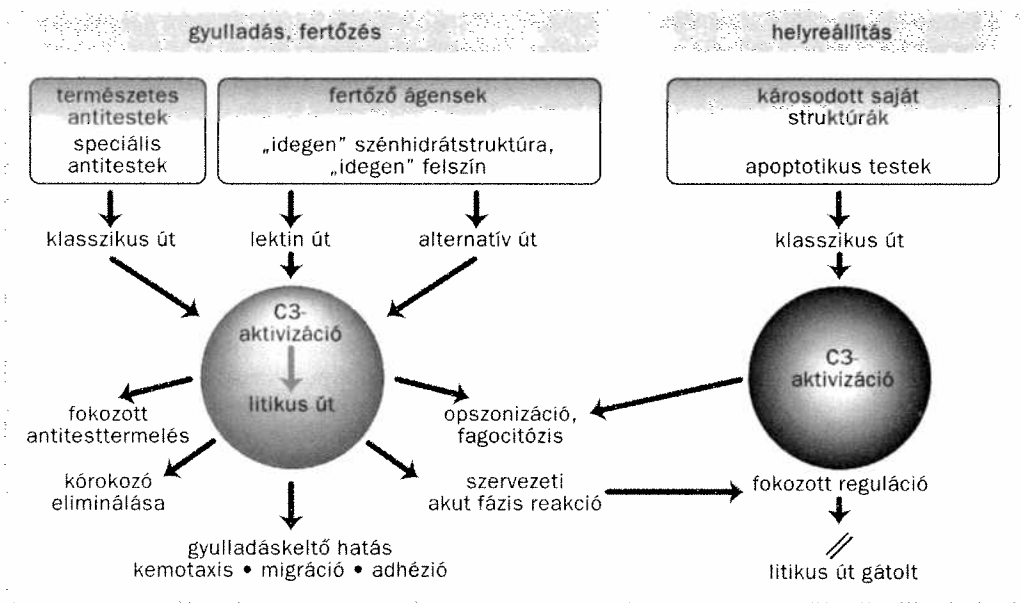
3.5.7.1. Fertőzésekkel szemben nyújtott védelem

A komplementrendszer a behatoló fertőző ágensek ellen beinduló azonnali immunválasz fő tényezője. A természetes immunitás végrehajtó részeként a komplement *fajlagos immunitás hiányában* is biztosítani tudja a kórokozók elleni védelmet. Minden testfolyadékban kimutathatók komplementfehérjék, továbbá gyulladásos területeken helyi szintézisük fokozódik. Lényeges, hogy szervezeti akutfázis-reakció során a rendszer több eleme is fokozott mértékben fejeződik ki és termelődik a májban, ami tovább erősíti a hatásválaszt. A kórokozó elleni védelemben a komplement opszonizáló, gyulladáskeltő és direkt litikus hatásai is részt vesznek.

3.5.7.2. Opszonizáció és a fagocitózis fokozása komplement által

Opszoninok azok az anyagok, melyek a fagocitózist fokozzák. *Opszonizációnak* ennek értelmében azt a jelenséget nevezzük, amikor egy idegen vagy károsodott saját struktúra fagocitózisa nagyságrendekkel növekszik, ha az adott struktúrát előzetesen vészérummal kezeljük. A legfontosabb opszoninok a C3b, iC3b, C4b komplementfehérjék (partnereik a fagocitákon a CR2 és CR3 receptorok), a C1q és MBL, de lényeges az antitestek működése is (Fc-receptorok aktiválásával). Az opszoninokat felismerő receptorok együtműködése jelentősen fokozza a phagocytasejtek aktivációját.

Lényeges hangsúlyozni, hogy az *opszonizáció alapvető biológiai működés*, szerepe nem korlátozódik a kórokozók elleni védekezésre. Minden megváltozott saját (pl. apoptotikus test) vagy testidegen (tehát nem-humán szénhidrátstruktúrát hordozó) anyag megköthet opszoninokat és fokozhatja a fagocitózist. Ez jelentős problé-



3.5.6. ábra. A komplementrendszer funkciója akut fertőzés kezdetén (bal oldal) és az akut fertőzés lezajlása utáni helyzetben (jobb oldal)

mát okozhat liposomák, műanyag eszközök, membránok, kontrasztanyagok, xenotranszplantátumok esetében, amikor a phagocyták tartós, inefektív serkentése súlyos kórképek kialakulását eredményezheti.

3.5.7.3. A gyulladásos válasz szabályozása a komplement révén

A komplementaktivációs termékeknek alapvető hatása van a gyulladásos válaszban részt vevő sejtekre. A gyulladás kritikus lépése a fehérvérsejtek kivándorlása a szövetek közé, mely folyamatnak számos mediátora ismert. Ezek a mediátorok sok esetben egymással szinergista módon működnek, ebben a részben azonban csak a komplementrendszerrel kapcsolatos molekulákat tekintjük át.

A komplement aktiválódása során lehasadó C4a, C3a és C5a peptideket *anafilatoxinként* is szokták nevezni, hiszen hisztamin, prosztaglandin és leukotrién felszabadulást képesek előidézni. Ezek a klasszikus jelenségeken túlmenően újabb mechanizmusok is felfedezésre kerültek, mint pl. érpermeabilitás-növekedés, simaizomsejt proliferáció. Fontos *kemotaktikus* hatása is van ezeknek a peptideknek, továbbá szerepet játszanak a *citokinválasz* szabályozásában és a hepatikus *akut-fázis-reakció* kialakításában. Ezeknek a folyamatoknak a biológiai jelentősége a hatásos helyi és szisztémás immunválasz kialakításához szükséges feltételek megteremtése.

A felszínhez kötött aktivációs termékek (C3b és iC3b) fontos adherenciafaktort jelentenek fehérvérsejtek számára, fokozzák a lymphocyták proliferációját és növelik az antitesttermelést. A MAC komplex leközdő, szolubilis formája (sC5b-9) kemotaktikus hatású, a macrophagok működését (citokin- és enzimtermelés, arachidonsav-kaskád) fokozó hatású. Sok esetben gyulladást követően (vagy annak tartósan fennálló formájában) kialakuló kóros folyamatokban figyelhető meg kifejezett emelkedése.

3.5.7.4. Komplementmediált lízis

A direkt litikus hatás (MAC komplex keletkezése a behatoló membránjában) kialakulására az ad lehetőséget, hogy a kórokozó sejtfala vagy membránja alkalmas felületet biztosít a teljes komplementkaskád lezajlására. Ez főként az alternatív és lektin-utak beindulásának köszönhető, az immunválasz későbbi szakaszában azonban a kórokozók elleni antitestek megjelenésével a klasszikus út dominál. A MAC kialakulása után megszűnik a target sejt ozmotikus stabilitása, ami a sejt feloldódásához vezet. Lényeges megemlíteni, hogy az ugyanahhoz a fajhoz tartozó apatogén és patogén mikroorganizmusok között sok esetben az a különbség, hogy a patogének komplementszabályozó molekulákat „szereznek” (részletesen lásd a mikrobiológia megfelelő, patogenitási szigetek kialakulásáról írott fejezetében). Két módja lehetséges ennek: a kórokozó saját génje által a gazda regulátoros fehérjéjével homológ molekulát fejez ki (pl. MCP, CR1 vagy DAF szerű molekulák, *molekuláris mimikri*), vagy a baktérium felszínén olyan fehérjét találunk, amely köti a gazda saját komplementaktivációt fékező molekuláját (pl. a Streptococcusok M-proteinje a H-faktort, *immunológiai sabotázs*).

3.5.7.5. Az antitestválasz beindításában játszott szerep

A komplement alapvető szerepet játszik a szerzett immunitás kialakításában. Ennek legismertebb példája az antigénekre adott antitestválasz drámai csökkenése komplementhiányos állatokban (knock-out) vagy komplementdeficiens betegekben. A jelenség molekuláris alapját az képezi, hogy a B-sejtek membránjukon kifejezik a CR1- és CR2-es receptorokat szoros fizikai közelében a CD19 és TAPA-1 fehérjékkel. Amennyiben a B-sejtek antigénreceptora és a CR2-es receptor kereszt-kötött állapotba kerül (pl. C3d fragmenst kovalensen kötött antigénnel), a *B-sejtek nagyságrendekkel erősebb aktiváltsági állapotba kerülnek*, mint csak antigénnel való stimuláció után, ami növeli a későbbi termelt antitestek mennyiségét is. Fontos továbbá az is, hogy a follicularis dendritikus sejtek szintén kifejezik felszínükön a CR2-es receptort, ami lehetővé teszi, hogy ezeken a hálózaton képező sejteken az antigén-komplement komplexek megkötésre kerüljenek. Ezáltal a szervezetbe került antigén féléletideje megnövekszik, és erőteljesen alakulhatnak ki a B-sejt memória kialakításában kulcsszerepet játszó germinális centrumok. A korai komplementfehérjék (C1q, C4, C2) hiánya sok esetben együtt jár csökkent antitestválasszal és károsodott immunológiai memóriával.

Fontos további szerepe van a C3 fehérjének az antigénfeldolgozás és bemutatás során is. Kimutatták, hogy az antigénprezentáló sejtek termelnek C3-at, és a C3 fragmensek kifejezetten erősítik az antigének felvételét és egyidejűleg aktiválják az APC-sejteket. A hatékony antigénfeldolgozás és bemutatás képezi alapját a további immunológiai reakcióknak és a T-sejt-válasznak.

3.5.7.6. A megváltozott saját védelme: A komplement hatása az immunkomplexek méretére és az apoptotikus testekre

A klasszikus ismeretek és felfogás szerint a komplementrendszer fő feladata a kórokozók elleni védekezés. Az elmúlt évtizedek során azonban nyilvánvalóvá vált, hogy a komplement másik fő feladata a megváltozott saját struktúrák gyulladáskeltő hatása elleni védelem. Az immunkomplexek méretének szabályozásával és az apoptotikus testek eltakarításával kapcsolatban történt a legtöbb ilyen irányú vizsgálat.

A keringésben az antitestek precipitátumokat vagy antigénekké alkotott immunkomplexeket hozhatnak létre, és ha ezek nem kerülnek kivonásra, akkor az erek falában vagy a szövetekben lerakódva tartós gyulladást, különféle immunkomplex-betegséget hozhatnak létre. Az immunkomplexek méretnövekedését a komplement által szabályozza, hogy a C3 kovalens kapcsolódásával megakadályozza a komplexek méretnövekedését, mintegy szétfeszíti a nagyobb precipitátumokat. Ugyanakkor a C3 ezzel ki is jelöli eltakarításra (*clearance*) a „túlkoros”, túl nagy struktúrákat. Az eltakarítás oly módon következik be, hogy a C3-mal kapcsolt immunkomplexeket vörösvértestek kötik meg a felszínükön található CR1-receptorral, és a máj, illetve lép phagocytasejtjeihez szállítják azokat. Ha ez a rendszer sérül (pl. csökken a vörösvértesteken kifejezett CR1-receptorok száma, vagy valamely korai komplementfehérje genetikai okból hiány-

zik), akkor fokozott hajlam jelentkezik immunkomplex-betegségek kialakulására, pl. systemás lupus erythematosusra.

Az *apoptózis* lényege az elhalt saját sejtek kivonása az ép sejtek közül oly módon, hogy az a legkevesebb saját sejtanyag kibocsátásával és a legkisebb gyulladásos reakcióval járjon. Ezt a folyamatot a természetes immunrendszer koordinálja és szabályozza akutfázis-fehérjék, komplementkomponensek és phagocytasejtek által. A pentraxin családba tartozó C-reaktív fehérje jelöli ki az apoptotikus sejteket első lépésben, majd megköti a klasszikus reakcióút első komponensét, a C1q-t. Ezt követően az aktiváció a C3 szintjéig halad csak, ugyanis a CRP képes a H-faktort is megkötni, és ezáltal az aktivációt lefékezni. Ez igen fontos szabályozó lépés a rendszer működésében, emiatt nem alakul ki erős gyulladás (nem keletkezik C5a és a szolubilis C5b-9 komplex) az apoptotikus sejtek környezetében. Ezzel szemben a C4b és C3b molekulák igen erős aktivátorai a fagocitózisnak, tehát a CRP-vel és komplementtel burkolt apoptotikus testek gyorsan eliminálódnak a szöveti makrofágok által.

3.5.7.7. A komplementrendszer és más plazma-enzimrendszerek hálózati kapcsolatai

A vérplazmában négy, kaszkádszerűen működő, inaktív proteázokból és szabályozó fehérjékből felépülő rendszer található. Ezek a *komplement*, az *alvadási*, a *fibrinolitikus* és a *kininrendszerek*. Mind a négy rendszer a szervezet védekezését szolgálja a vérvesztés megakadályozása és a korokozók behatolásának gátlása által. Az alvadási és a komplementrendszer feltehetően közös ősi rendszerből származik, míg a fibrinolitikus rendszer proteázai az emésztőnedvek proteázaival mutatnak hasonlóságot (azzal a különbséggel, hogy a fibrinolitikus enzimek szabályozott működést lehetővé tevő regulátoros doméneket is tartalmaznak). A rendszerek működésének alapvonalai (inaktív proteázok aktiválódása, majd további tagok aktiválása limitált proteolízissal, precíz szabályozási lépések a főbb pontokon) igencsak hasonlóak, ami miatt a következő kölcsönhatások léphetnek fel a rendszerek egyes tagjai között:

- Az egyik rendszer proteáza hasítja a másik rendszer inaktív molekuláját is, melynek eredménye egyaránt lehet keresztaktiváció vagy gátlás.
- Az egyik rendszer inhibitora gátolhatja a másik rendszer aktív komponenseit.
- Az egyik rendszer működése során keletkező termék bekapcsolja a másik rendszer működését (vagy a károsító tényező egyszerre több rendszert aktivál).
- A rendszerek működésében részt vevő sejtek összekapcsolhatnak folyamatokat (pl. phagocyták, thrombocyták). Ennek mechanizmusa lehet a megfelelő felszín biztosítása, és bizonyos fehérjék kifejezése vagy szekretálása. A legjobb példa az ilyen együttműködésre a macrophagok aktiválódása proinflammatorikus stimulusok hatására (pl. C5a), melynek nyomán mind a négy rendszerhez tartozó molekulák lokális termelése beindul.

Hálásan köszönöm Dr. Füst György, Papp Diána és Makó Veronika tanácsait és hasznos észrevételeit!

3.6. Fő hisztokompatibilitási génkomplex (MHC)

Írta: Rajnavölgyi Éva, Falus András

A fő hisztokompatibilitási génkomplex (MHC) klasszikus génjeinek termékei genetikailag polimorf membrán fehérjék. Az MHC-I osztályba tartozó emberi HLA-A, -B, -C gének által kódolt polimorf α -láncból és a nem kovalensen kapcsolódó konszonsz β 2-mikroglobulin láncból épülnek fel és bár eltérő mértékben, de minden magvas sejt felszínén megjelennek. Az MHC-II osztályba tartozó emberi HLA-DR, -DP, -DQ fehérjék az A- és B-gének által kódolt polimorf α - és β -láncokból állnak, és csak az immunválaszban fontos szerepet játszó hivatásos antigénprezentáló sejtek felszínén mutathatók ki.

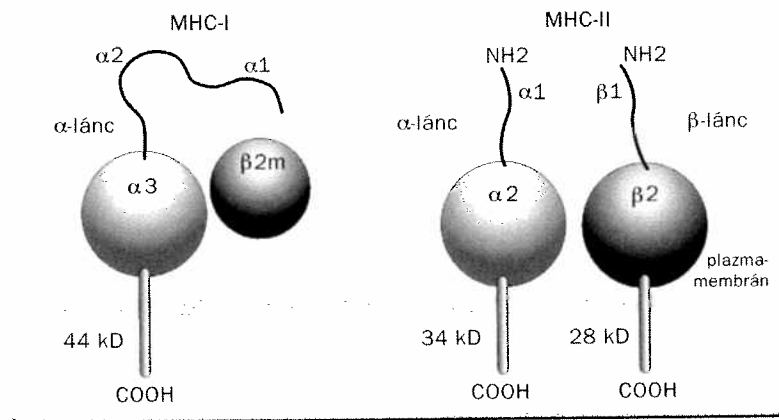
A több gén által kódolt, genetikailag sokféle MHC-molekulák intracelluláris peptidreceptorként működnek, legfontosabb immunbiológiai feladatuk a saját és az idegen fehérjék lebontása során képződő peptidok folytonos bemutatása a T-lymphocyták számára, amelyek csak az MHC-molekulák által prezentált peptidok felismerésére képesek.

Az MHC-gének megőrzött elrendeződése és a törzsejlődés során rögzült fehérje szerkezet ezeknek a fehérjéknek az immunológiai védekezés és a fajfenntartás folyamataiban betöltött kiemelt szerepét jelzik. Az MHC-molekulák nagyfokú genetikai sokfélesége a külvilághoz való alkalmazkodás lehetőségére utal és a populáció védelmét szolgálja.

3.6.1. A FŐ HISZTOKOMPATIBILITÁSI GÉNKOMPLEX ÉS FEHÉRJE TERMÉKEINEK ÁLTALÁNOS JELLEMZŐI

Az 1936-ban egérben felfedezett **fő hisztokompatibilitási komplex** (major histocompatibility complex, MHC) a gerincesek genomjának legintenzívebben kutatott régiója, amelynek génjei alapvető szerepet játszanak a természetes és az adaptív immunitás szabályozásában. Az 1999-ben közzétett első, szekvencia alapú klasszikus MHC-géntérkép 3,6 Mb méretűnek bizonyult, ami klasszikus genetikai mércével hozzávetőlegesen 4 cMorgannak felel meg (tehát meiózisonként 4%-os valószínűséggel történik kereszteződés („crossover”). Ez a régió az emberi genom mintegy ezred részét teszi ki, méretében megfelel az *E. coli* teljes genomjának, összesen 224 gén lókuszt foglal magában. Az emberi genom program keretében feltérképezett 6. kromoszóma rövid karján azonban – új gének felfedezésével és bevonásával – 2003-ban egy 7,6 Mb hosszúságú, ún. **kiterjesztett MHC-régiót** (extended, xMHC) határoltak körül, amelyen belül konzervált és nem konzervált génszakaszok mozaikszerű elrendeződését igazolták.

Az MHC-gének által meghatározott első fehérjetermék az 1940-es években a szervkilöködés törvényszerűségeinek tanulmányozása során emberi fehérvérsejtek (leukocyták) membránjában azonosították. A klasszikus MHC-gének által kódolt fehérjékről először az derült ki, hogy ezek a plazmamembránban kimutatható glükoproteinek az emberi populációban egyedenként eltérőek és különbözőségük a más egyedből származó beültetett szövet kilöködését eredményezi. Ebben a mesterséges szituációban ezek a fehérjék antigénként viselkednek, innen



3.6.1. ábra. A fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) klasszikus génjei által kódolt membrán fehérjék felépítése

Az MHC-I osztályba tartozó molekulák egy genetikailag polimorf α -láncból és egy állandó, immunoglobulin-szerű alegységből, a β 2-mikroglobulinból épülnek fel. Az MHC-II osztályba tartozó molekulák felépítésében két genetikailag polimorf α - és β -lánc vesz részt. A két membránfehérje harmadlagos szerkezete eltérő felépítése ellenére nagyon hasonló.

származik a „humán leukocytá antigén” (HLA) elnevezés. Az MHC-fehérjék tényleges biológiai szerepét csak a hatvanas években kezdték felderíteni, amikor az MHC-géneket már összefüggésbe hozták az immunválaszadási képességgel és később mint immunválaszt szabályozó (**immune response – Ir**) géneket írták le. *Rolph Zinkernagel* és *Peter Doherty* 1976-ban közölt felfedezése a továbbiakban azt igazolta, hogy a vírussal fertőzött sejtek T-lymphocyták által történő elpusztítása szintén az MHC-molekulák azonosságától függ. Az MHC-fehérjék fiziológias funkcióinak molekuláris hátterét és immunválaszt szabályozó szerepét azonban csak 1989 után ismerték fel. **Mai tudásunk szerint a klasszikus MHC-molekulák elsődleges biológiai funkciója a fehérjék folyamatos lebomlása során képződő peptidok sejten belüli megkötése és az MHC-peptid komplexek sejt felszíni megjelenítése.** Ezt a T-lymphocyták jelenlétéből függetlenül, állandóan zajló fiziológias folyamatot antigénbemutatásnak nevezzük, amely elengedhetetlen előfeltétele a T-lymphocyták antigénspecifikus aktivációjának. Az MHC régióban nem polimorf, speciális funkciókat ellátó MHC-fehérjéket kódoló gének is találhatók, amelyeket **nem klasszikus MHC-molekulák**nak neveznek. Ezek a fehérjék általában nem az antigénprezentáció folyamatában vesznek részt. Olyan **MHC-szerű** fehérjék is léteznek, amelyek szerkezetükben hasonlóak a klasszikus MHC-molekulákhoz, de az őket kódoló gének az MHC-régió kívül találhatók.

3.6.2. A KLASSZIKUS MHC-FEHÉRJÉK JELLEGZETESSÉGEI

1. A klasszikus MHC-molekulák szerkezeti felépítésük, biológiai szerepük, és szöveti megjelenésük alapján MHC-I és MHC-II osztályba tartozó membrán fehérjéként csoportosíthatók (**3.6.1. ábra**). A két molekula közös funkciója a sejten belüli fehérje lebontás során képződő peptidok megkötése, amit a hasonló háromdimenziós szerkezet tesz lehetővé. Az MHC-molekulák nem tesznek különbséget a saját és idegen fehérjékből származó peptidok között, de a különböző antigén specifitással rendelkező T-lymphocyták el tudják különíteni a sejtmembránon megjelenő saját és idegen peptidokkal együtt megjelenő MHC-molekulákat. Az MHC-I membránfehérjék minden magvas sejt felszínén megtalálhatók, így potenciálisan minden szöveti sejt képes antigénből

származó peptideket a T-sejtek számára bemutatni, azaz antigénbemutató (prezentáló) sejt (antigen presenting cell – APC) működni. Ezzel ellentétben az MHC-II fehérjéket csak bizonyos, elsősorban az immunrendszer működésében résztvevő sejtek (macrophagok, B-lymphocyták, dendritikus sejtek) fejezik ki. Mivel ezek a sejtek az MHC-I és az MHC-II molekulák által megkötött peptidok bemutatására is képesek, hivatásos APC-eknek nevezzük őket. Az MHC-molekulák által bemutatott peptidok és a T-sejtek kapcsolata az immunválasz kognitív, felismerő szakaszának döntő mozzanata, amelyet az 5. fejezetben részletezünk.

2. Az MHC-molekulák egy peptidkötő hellyel rendelkező, intracelluláris peptidreceptorként működnek. Egy adott allotípusú MHC-molekula kötőhelye többféle peptid befogadására képes, de adott időpontban csak egy peptid kötődhet. A saját fehérjékből vagy antigénekből származó peptidok a sejten belül eltérő típusú MHC-molekulák peptidkötő helyébe illeszkehetnek. Az MHC-I molekulák a fehérjeszintézis helyén, az endoplazmatikus retikulumban kötik meg a sejten szintetizálódó, **endogén** fehérjékből képződő peptideket, a sejt felszínre jutó MHC – peptid komplexeket a **CD8⁺ citotoxikus T-sejtek ismerik fel. Az MHC-II molekulák a külső térből bekerülő exogén fehérjék** lebontási termékeit az intracelluláris vezikuláris rendszerben kötik, a sejt felszíni MHC-peptid komplexeket a **CD4⁺ segítő (helper) T-lymphocyták** ismerik fel.
3. Az MHC-molekulák konzervatív alapszerkezettel rendelkező stabil fehérjék, de az MHC-gének nagymértékű **genetikai polimorfizmusa** jelentősen módosítja az egyes MHC-molekulák peptid kötő helyének szerkezetét és így befolyásolja a köthető peptidok számát és típusait. Az MHC-gének tehát a peptidkötés meghatározása révén szabályozzák egy adott egyed immunválaszadási képességét, aminek eredményeként bizonyos antigénekkal szemben kialakulhat az immunválasz, másokkal szemben pedig nem. Az MHC-gének sokfélesége az adott faj immunológiai változatosságát eredményezi, kedvez a külső környezeti hatásokkal szemben ellenálló egyedek szelekciójának, miközben elősegíti a populáció fennmaradását.
4. Az MHC-fehérjéknek döntő szerepük van a **felnőtt T-sejt-készlet kialakításában** is, hiszen a csecsemőmirigyben képződő nagyszámú T-sejt közül egy

adott szervezet csak azokat tudja hasznosítani, amelyek az öröklött MHC-fehérjékkel kölcsönhatásba lépnek és a thymusban szelektálódnak (pozitív szelekció). Mivel az öröklött MHC-molekulák által bemutatott saját fehérjékből származó peptideket felismerő T-sejtek veszélyt jelenthetnek a szervezet egészére, ezek nagy része a thymusban történő negatív szelekció eredményeként apoptózissal elpusztul vagy inaktiválódik (lásd 6. fejezet). Ezek a szelekciós lépések fontos szerepet játszanak az általánosan előforduló saját fehérjékkel szembeni immunológiai tolerancia kialakításában.

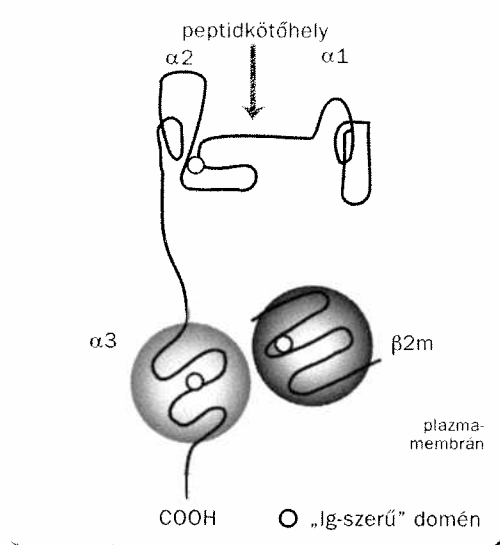
3.6.2.1. Az MHC-I molekulák szerkezete

Az MHC-I molekulák két, nem kovalens kötéssel kapcsolt láncból épülnek fel: a 44 kDa (egérben 47 kDa) tömegű genetikailag polimorf α -láncból, és a 12 kDa tömegű, kevés allotípus sokféleséggel jellemezhető β 2-mikroglobulinból, melyet a 15. kromoszómán elhelyezkedő β 2-mikroglobulint gén kódol (3.6.2. ábra). Az α -lánc három szerkezeti egységre osztható: a membránhoz közeli, az immunoglobulinok (Ig) konstans doménjeivel homológ szerkezettel rendelkező α 3-domén, valamint a hőssokk fehérjékhez hasonló konformációval jellemezhető, kb. 90 aminosavból álló α 2- és α 3-domének, amelyek jellegzetes háromdimenziós térszerkezetet alakítanak ki. Az α -láncban emberben egy, egérben két N-kapcsolt szénhidrátlánc kapcsolódik.

Az α 3-szakasz szerkezete konzervatív, nem kovalens kapcsolatba lép a szintén Ig-szerű monomer β 2-mikroglobulinnal és ehhez a doménhez kötődik a citotoxikus T-sejteken megjelenő, szintén Ig-doménből álló CD8-dimer. A β 2-mikroglobulin egérben csekély polimorfizmust mutat és egyike a minor hisztokompatibilitási antigéneknek. Biológiai feladata az MHC-I molekulák konformációjának stabilizálása, a fehérje hiánya vagy metasztatizáló tumorsejtekben kimutatott mutációja a peptidkötő hely instabilitását eredményezi, aminek következtében az MHC-I molekulák a proteolitikus enzimek célpontjává válik és nem juthat el a sejtfelszínre. A transzmembrán régió α -helixet formál, a bázikus aminosavak közvetlen kapcsolatát teremtenek a membrán foszfolipidek feji csoportjaival. A citoplazmatikus szakasz számos intracelluláris enzim szubsztrátja, a cAMP-függő kinázok foszforilálják, a glutamin-oldalláncok pedig a transzglutaminázok célpontja. E folyamatoknak feltehetően a sejtfelszíni MHC-I molekulák és a citoskeleton fehérjéinek összekapcsolásában és a receptor internalizációban van szerepe.

Az extracelluláris szakasz N-terminális α 2 és α 3 szerkezeti egységei a molekula külső felszínén egy árokszerű, oldalt két antiparallel α -hélixekkel, alul pedig 8 hajlatból álló β -lemezekkel határolt bemélyedést képeznek. A molekula felszínén kialakuló, kb. $25 \times 10 \times 11$ Å méretű „vályat” 8–10 aminosavból álló peptidek befogadására képes (3.6.2. ábra). A plazmamembránon egy kb. 25 aminosavból álló hidrofób rész halad át, intracellulárisan egy kb. 30 aminosav hosszúságú szakasz képezi az α -lánc C-terminális végét.

Az MHC-I molekulák genetikai polimorfizmusát biztosító aminosavcserék az α -hélikális szakaszokon és a molekuláris horpadás „padlóját” kialakító β -lemezekben találhatóak. E szerkezeti sajátságokból következően az MHC-I molekulák nem képesek kapcsolódni nagy mole-

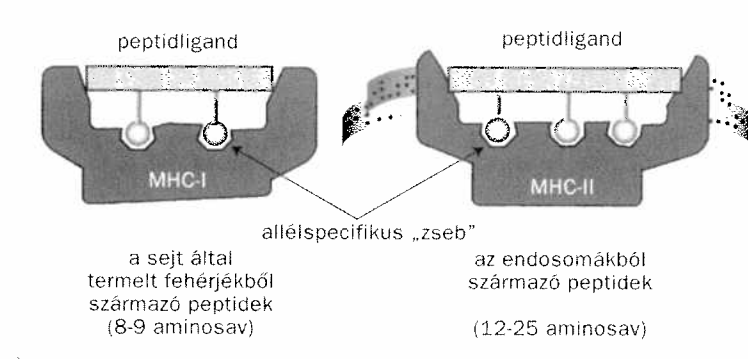


3.6.2. ábra. Az MHC-I fehérje szerkezete

Az α -lánc két, a β 2-mikroglobulin egy diszulfidhidat tartalmaz. A genetikailag polimorf, peptidek befogadására képes molekuláris felületet az α 1 és az α 2 láncszakaszok alakítják ki. A polimorf α -lánc membránhoz közeli doménje a β 2-mikroglobulinhoz hasonlóan az immunoglobulin szupergén család tagja.

kulatömegű, natív konformációval rendelkező fehérje antigénekhez, csak azok degradációs termékeivel, azaz a lebontott fehérjék egyes szakaszait magában foglaló peptidekkel. Az különböző MHC-I gének alléljai eltérő aminosav-szekvenciával rendelkező α 2- és α 3-doméneket kódolnak, melyek eltérő peptidek megkötését teszik lehetővé. Egy adott MHC-I molekula – eltérően pl. a peptidhormonokat kötő nagy specificitású receptoroktól – nem csak egy adott szekvenciával rendelkező peptid megkötésére képes, hanem kb. 100–300 eltérő aminosav-szekvenciával rendelkező, de hasonló méretű és aminosav motívumokat tartalmazó peptidek illeszkedését teszi lehetővé. A peptidek megkötését nem kovalens kölcsönhatások biztosítják, az MHC-I molekulák hidrofób vagy töltéssel rendelkező peptid kötő „zsebei” fogadják be az illeszkedő peptid aminosav oldalláncait. Az MHC-I molekulák különböző allotípusaihoz kötődő 8 – 10 aminosavból álló peptidek szigorú méret korlátozását a kötőhely két végét lezáró konzervatív aminosavak és a peptidek N- és C-terminális aminosav-oldalláncait befogadó nagyméretű „zsebek” határozzák meg (3.6.3A, B ábra). A „degenerált” peptidkötő képesség ellenére adott időpontban egy adott MHC-I molekula csak egyetlen peptiddel teremthet kapcsolatot, de a sejten belül a kötött peptidek még lecserélhetők a nagyobb mennyiségben megjelenő és/vagy erősebb kölcsönhatás kialakítására képes peptidekkel.

Az MHC-I molekulák endoplazmatikus retikulumban való maradását és a laza, sokféle peptid megkötésére képes konformáció fenntartását a szénhidrátkötő, Ca-függő, membránba ágyazott lektin, a **kálnexin** támogatja. A β 2-mikroglobulinnal létrejövő kapcsolat hatására a kálnexin leválik és szerepét az oldott kalretikulin- és tapazinmolekulák veszik át. A tapazin a TAP-1 transzporter fehérjével teremt kapcsolatot és a peptidek befogadására alkalmas nyitott szerkezetű α -láncot a peptid beáramlás felé irányítja. Az adott kötőhelybe jól illeszkedő peptidek stabilizálják az MHC-I dimer szerkezetét, aminek eredményként a peptidkötő hely mintegy bezárul és a



3.6.3A ábra

Az MHC fehérjék peptidkötő régiójának felépítése (oldalnézet)

Az MHC allotípus által genetikailag meghatározott peptidkötő molekuláris „zseb” MHC-I molekula esetén 8-9, MHC-II molekulánál 12-23 aminosavból álló peptideket köt meg.

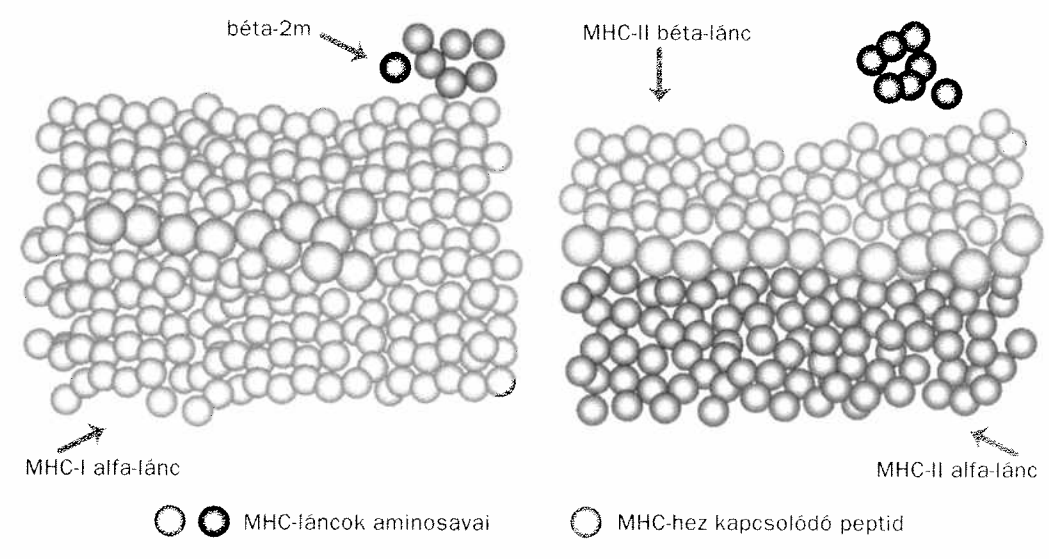
stabil komplex vezikulákba zárva a Golgi-rendszeren át a sejtmembránba transzportálódik, ahol a peptidkötő hely már nem hozzáférhető a külső térben található peptidek számára. Így a sejtfelszínen megjelenő MHC-I membránfehérjék mindig telítve vannak endogén eredetű, az MHC-I molekula stabilitását biztosító peptidekkel, jelenlétüket a kristályosított MHC-I fehérjékben is kimutatták. A különböző MHC-I allotípusok egy adott fehérje különböző peptidszakaszait kötik meg, de előfordulhat hogy ugyanazzal a peptiddel több eltérő MHC-molekula is kapcsolatba lép, de ilyenkor a kötés erőssége jelentősen különbözhet. Ezek a különbségek képezik az összetett fehérje antigénekre adott immunválasz („high vagy low responder”) genetikai meghatározottságának molekuláris alapját.

3.6.2.2. Az MHC-II molekulák szerkezete

Az MHC-II molekulák két, nem kovalensen kapcsolt, polimorf MHC-gének által kódolt láncból állnak (3.6.4. ábra). A két lánc mérete hasonló, az α -lánc 32-34 kDa, a β -lánc pedig 29-32 kDa (az N-glikoziláció eltérő mértéke mindkét esetben módosíthatja a molekulatömeget). Az α - és a β -láncok membránhoz közeli konzervatív doménjei

az MHC-I α -lánc szerkezetéhez hasonlóan az Ig-szuper-gén családba tartoznak. Ez a régió, bár nem polimorf, jelentősen eltér az egyes MHC-II lokuszok (DR, DP, DQ) által kódolt fehérjék között. A molekulának ez a szakasza vesz részt a segítő T-sejteken kifejeződő CD4-lánccal kialakított kölcsönhatásban. Ugyancsak ez a régió felelős az α - és β -lánc között létrejövő nem kovalens kapcsolódásért, amely jelentősen stabilabb egy adott izotípus láncai (pl. DR α és DR β) között, mint az eltérő MHC-II lokuszok által kódolt „hibrid” (pl. DR α /DQ β) lánc kombinációk esetén, ami bizonyos esetekben a sokféleséget növelve létrejöhet. A két lánc transzmembrán része kb. 25 aminosavból áll, amelyet egy rövid intracelluláris szakasz követ.

A peptidkötő régiót az MHC-II molekulákban az α és a β -lánc N-terminális régiói (α 1- és β 1-szakaszok) együttesen alakítják ki. Az MHC-I molekulák peptidkötő helyéhez hasonló térszerkezettel rendelkező felszíni mélyedés két oldalát a két lánc α -hélikális szakaszai, alját nyolc hajlatú β -lemezek alakítják ki. Ellentétben az MHC-I molekula peptideket befogadó molekuláris felszínével, az MHC-II fehérjék peptidkötését lehetővé tevő felszíni árok a két végén nyitott és így hosszabb, 13-25 aminosavból álló peptidek megkötésére is képes. A peptidek oldal-



3.6.3B ábra

Az MHC fehérjék peptiddel alkotott komplexeinek felülnézeti képe

A TCR az MHC fehérje peptidkötő helyébe illeszkedő peptiddel együtt kialakított molekuláris felszínt ismeri fel. Az MHC-I kötő helyébe illeszkedő peptidnek csak a középső szakasza, míg az MHC-II kötő helyébe illeszkedő peptidnek jelentős felülete vesz részt a kölcsönhatásban.

láncait az MHC-II molekula kötőhelyében elhelyezkedő négy – öt „zseb” fogadja be, a genetikai polimorfizmust előidéző aminosav cserék – amelyek meghatározzák az adott molekula peptidkötő képességét – elsősorban a β -lánc szekvenciában halmozódnak (3.6.3 A, B).

Az MHC-II láncokhoz az ER-ben egy harmadik, az ún. invariáns lánc (Ii) is kapcsolódik, amely megvédi a molekulát az endogén peptidek kötődésétől és a trimereket a vezikuláris rendszerbe irányítja. Az endo- és lysosoma rendszerre jellemző savas pH hatására aktiválódó proteázok az Ii-láncot lebontják, de a kötőhelyben visszamaradó Ii-lánc eredetű CLIP peptid tovább védi a kötőhelyet. Ebben a degradáló környezetben a CLIP peptidet az exogén fehérjékből helyileg képződő peptidek leszoríthatják. Ezt a folyamatot segítik elő az intracelluláris, szintén MHC-gének által kódolt HLA-DM és HLA-DO fehérjék, aminek eredményeként a stabil MHC-II molekulák a sejtfelszínen exogén peptidekkel „feltöltve” jelennek meg (lásd 5. fejezet). Így az MHC-II molekulák nyitott, peptidek befogadására alkalmas konformációja az endo- és lysosoma környezetben, az Ii-lánc lehasadását követően válik hozzáférhetővé a lokálisan képződő peptidek számára, a végleges konformációt a legjobban kötődő peptidek illeszkedése stabilizálja. Röntgenkristallográfiai adatok szerint az $\alpha\beta$ -dimerekből felépülő MHC-II molekulák párt képezve (a „dimer dimerjeként”) jelennek meg a sejt felszínén.

3.6.2.3. A klasszikus MHC-fehérjék biológiai funkciói

A rendkívüli genetikai polimorfizmussal jellemezhető klasszikus MHC-fehérjék a szervezetben többféle funkciót látnak el. Mint ubikviter sejtfelszíni molekulák az immunrendszer kialakulása és működése során részt vesznek a természetes és az adaptív immunválasz szabá-

lyozásában, emellett fontos szerepet játszanak az egyed és a teljes populáció túlélésének biztosításában. Az MHC-I molekulák

- intracelluláris peptid kötő receptorként és sejtfelszíni antigén prezentáló molekulaként működnek,
- a thymusban elősegítik és irányítják a T-lymphocyták differenciálódását és szelekcióját,
- a fejlődő és érett T-lymphocyták számára a thymusban és a perifériás szövetekben jelzik a fiziológiásan működő saját sejteket, miközben folyamatosan bemutatják a tolerálható „immunológiai sajátot”,
- a perifériás nyirokszervekben a citotoxikus T-lymphocyták számára bemutatják a sejten belül képződő (endogén) fehérje antigénekből származó peptideket, amelyekkel szemben immunválasz alakulhat ki,
- a természetes öltő sejtek (NK-sejtek) bizonyos gátló receptorainak természetes ligandumai,
- allogén vagy xenogén szövetátültetés során fő szövet-összeférhetőségi (hisztokompatibilitási) antigénként viselkednek és intenzív T-sejtes immunválaszt provokálnak,
- az MHC-II molekulák funkciói részben átfednek az MHC-I molekulákéval, de korlátozott szöveti megjelenésükből következően elsősorban az immunrendszer sejtjeinek együttműködését segítik elő,
- a hivatásos antigén prezentáló sejteken intracelluláris peptid kötő receptorként és sejtfelszíni antigén prezentáló molekulaként működnek,
- a thymusban elősegítik és irányítják a T-lymphocyták differenciálódását és szelekcióját,
- a fejlődő és az érett T-lymphocyták számára a thymusban és a perifériás szövetekben folyamatosan bemutatják a szöveti környezetből felvett, tolerálható saját fehérjéket,
- a perifériás nyirokszervekben a segítő T-lymphocyták számára bemutatják az exogén (kis mértékben az endogén) fehérje antigénekből származó peptideket, amelyekkel szemben immunválasz alakulhat ki,
- allogén vagy xenogén szövetátültetés során fő szövet-összeférhetőségi (hisztokompatibilitási) antigénként viselkednek és intenzív T-sejtes immunválaszt provokálnak.

3.6.3. AZ MHC-GÉNEK SZERVEZŐDÉSE

A kiterjesztett emberi MHC-régió gén duplikációval létrejött „klaszterek”-ből épül fel, amelyeken belül fizikailag kapcsolódó vagy funkcionálisan együttműködő fehérjéket kódoló gének találhatók. Ennek az elrendezésnek feltételezhető előnye a koordinált expressziós szabályozás, a periodikus génexpanszió és -kontrakció, valamint a rokon szekvenciák kicserélődésének lehetősége (3.6.1. táblázat).

Az elhelyezkedés alapján azonosított génklaszterek mellett az immunrendszer működésében részt vevő MHC-gének funkcionális alapon is csoportosíthatók, mint pl. az antigén prezentációban (MHC-I, MHC-II, TAP transzporter és LMP proteaszóma alegységek), gyulladásos folyamatokban (TNF, LT), leukocita érésben (Ly6), komplementaktivációban (B-faktor, C2, C4A, C4B), stresszválaszban (MICA, MICB, HSP) részt vevő gének.

3.6.1. táblázat

Az emberi kiterjesztett MHC-régió génjeinek szuperklaszterei és klaszterei

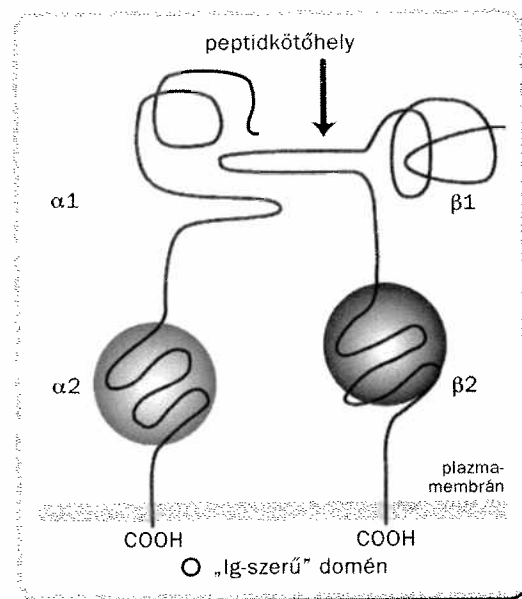
Klasztertípus	Lókuszek száma	Fehérjét kódoló/nem kódoló lókuszek száma	Jellegzetességek
Gén-szuperklaszterek			
Hiszton	66	55/11	Bázikus fehérjék, nukleoszóma 6H1 12H2A, 15H2B, 10H3, 12H4
MHC-I	26	9/17	Klasszikus HLA-A, -B, -C Nem klasszikus HLA-E, -F, -G HFE (vas anyagcsere), MICA, MICB
tRNA	157	15/16	75-90 bázis párból álló kis gének Fehérje szintézis molekuláris adaptorai
Butyrophilin	8	8/0	BTN gének, Ig szupergén család
Szagló receptorok	34	14/20	Szerepet játszanak a párvalasztásban
Cinkujj fehérjék	36	26/10	Transzkripció faktorok
Génklaszterek			
Oldat szállító molekulák 17A	4	4/0	Solute carrier (SLC17A) Nátrium és foszfát transzport
Vomeronazális receptor	5	0/5	VNR – feromon receptor
Tumornekrózis faktor (TNF)	3	3/0	TNF, limfotoxin (LT) LTA, LTB
Lymphocita antigén-6	5	5/0	LY6 – MHC-III régió
Hő sokk fehérjék	3	3/0	HSP70 – MHC-III dajka fehérje
MHC II	24	15/9	HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ

3.6.3.1. Az emberi MHC-I gének

Az MHC-I és az MHC-II régiókban elhelyezkedő HLA-lókuszek a humán genom **legpolimorfabb** génjeit kódolják, a legnagyobb változatosság (mintegy 370 allél) a HLA-B lókuszból található. Az MHC-gének egy adott egyedben mindkét kromoszómán, kodominánsan fejeződnek ki. Egy adott kromoszómán jelen lévő MHC-allélkészlet az **MHC-haplotípus**. Bizonyos, eltérő humán lókuszekon elhelyezkedő HLA-allélek a véletlen egybeesésnél nagyobb valószínűséggel együtt öröklődnek, ezt a jelenséget kapcsolási eltolódásnak (linkage disequilibrium) nevezik. A genetikai polimorfizmus az emberi populáció nagyfokú genetikai sokféleségét eredményezi, amely leggyakrabban egyetlen kódoló nukleotid polimorfizmusában (Single Nucleotide Polymorphism, SNP, lásd 14.28. fejezet) nyilvánul meg. Az MHC-régió emellett igen gazdag a delécióval és inszercióval létrejött változatokban is. Az MHC-I és az MHC-II gének poligenitása, polimorfizmusa és gyors evolúciós képessége az immunológiai védelem szolgáltatásban áll és mind a természetes, mind az adaptív immunitás folyamatait érinti. Ennek következtében az MHC régióban elhelyezkedő gének több mint 100 különböző betegséggel, köztük szinte az összes autoimmun kórképpel asszociációt mutatnak. Az autoimmun betegségek közös

jellemzője, hogy kialakulásuk a genetikai hatások mellett epigenetikai és környezeti tényezőktől egyaránt függ, öröklődésük pedig poligén és nem egyszerű genetikai szabályok szerint történik.

A 6. kromoszóma rövid karján a telomerhez legközelebb helyezkedik el a nagy kiterjedésű klasszikus MHC-I génklaszter (3.6.2. táblázat), amelyen belül három polimorf lókuszból álló HLA-A, -B, és -C membrán fehérjék α -láncát (3.6.5A ábra). A három lókuszból polimorf változatai (alléljai) Mendeli szabályok szerint kodominánsan öröklődnek, így egy adott egyed maximálisan 6 eltérő szerkezetű HLA-I. molekulát fejezhet ki. Amennyiben az apai és az anyai kromoszómák egyik lókuszában azonos allélek fordulnak elő – aminek kicsi a valószínűsége – akkor a különböző HLA allélek száma ötre csökken, más allél azonosságok tovább szűkítik az egyedre jellemző sejtfelszíni MHC-I molekulák típusait. Az HLA-A-, B- és C- lókuszból egyedre jellemző variánsait arab számokkal jelölik (pl. HLA-A24, HLA-B27, HLA-C4). A HLA-A gének előtt és után az MHC régióban több, nem polimorf gént azonosítottak, amelyek termékei vagy különleges funkciókra szakosodtak, vagy a klasszikus MHC-I gének „tartalékaiként” génkonverziók (nagyobb DNS-szakaszok beépülése) révén kerültek a polimorf gének közé.



3.6.4. ábra. Az MHC-II fehérje szerkezete

A α - és β -láncok α 1- és β 1-szakasza által kialakított, felszíni peptidek befogadására képes kötőhely térszerkezete hasonló az MHC-I molekuláéhoz. A membránhoz közeli α 2- és β 2-domének az immunglobulin-szupergén családba tartoznak.

3.6.3.2. Az emberi MHC-II gének

A 6. kromoszóma centromér részéhez legközelebb eső HLA-DP és HLA-DQ, valamint a HLA-DR al régiókban több funkcionális A és B gén található, melyek az MHC-II molekulák α - és β -láncait kódolják (3.6.5B ábra). Az egyes allotípusokat ebben az esetben a polimorf gének betűivel és a csillag után négyjegyű kóddal jelölik (pl. HLA-A*0101/HLA-B*0401). Bár a HLA-II gének DNS szintű analízisekor több HLA-II A gént is találtak, ezek között nem csak funkcionális, hanem több nem átiródó pszeudogént is azonosítottak. Így előfordulhat, hogy a HLA-DRA gén terméke a sejtfelszínen többféle HLA-DRB gén termékével együtt jelenik meg. A HLA-II. molekulák sokfélesége annak a következménye is lehet, hogy a különböző HLA-II. lokuszok által kódolt fehérje láncok egymással is képesek funkcionális dimereket alkotni. A HLA-II. régióban további lokuszok is azonosíthatók, ezek pszeudogének vagy nem ismert funkciójú fehérjéket kódolnak.

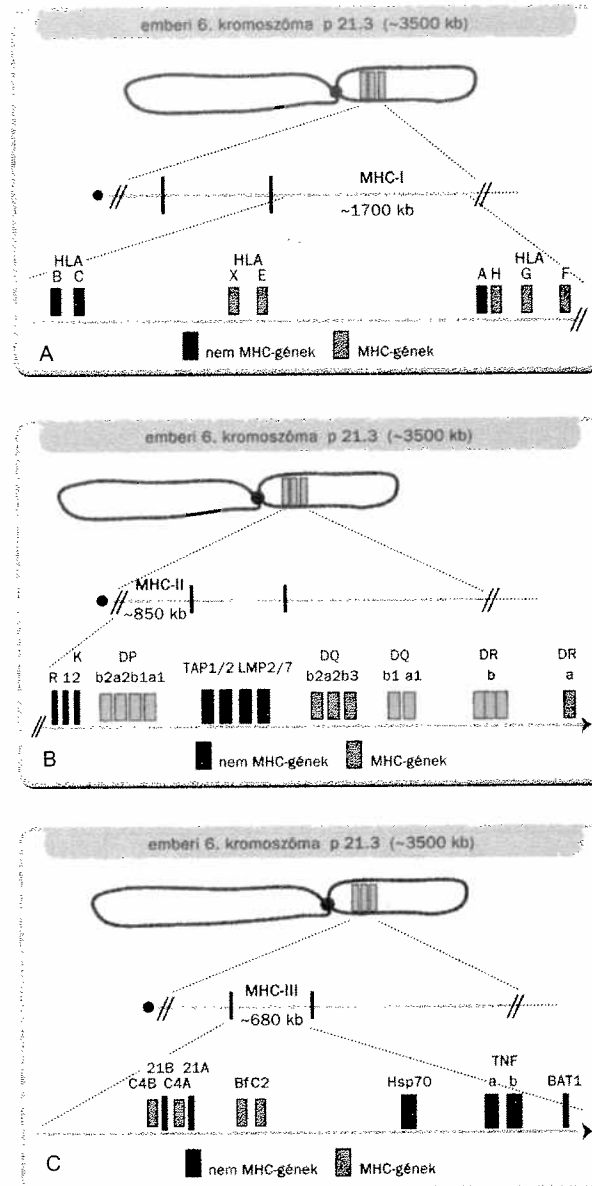
3.6.3.3. Az emberi MHC-III gének

Az MHC-II és az MHC-I régiók között helyezkedik el az MHC-III régió, ahol egyes komplement (C4A, C4B, B faktor és C2) fehérjéket és a szteroid-anyagszere egyik kulcs enzimjét, a 21 β -hidroxilázt kódoló gének helyezkednek el (3.6.5B ábra). A telomer irányában ezt két citokin gén követi, amelyek a tumornekrozis faktor-alfa (TNF α) és a TNF β /limfotoksin- α (LT α) kódolásáért felelősek. A két gén szerkezete hasonló, de fehérje termékeik kifejeződése eltérő. Míg a TNF α a monocytákban, macrophagokban és dendritikus sejtekben kifejeződő monokinn, a LT α a T-lymphocyták terméke.

3.6.3.4. A klasszikus MHC-gének sokféleségének mértéke és jelentősége

Egy adott egyedre jellemző genetikailag meghatározott allélmintázatot MHC-genotípusnak nevezzük. Az emberi populációban az egyes lokuszokon előforduló allélikus változatok fehérjetermékeinek különbözőségét kezdetben szerológiai módszerekkel mutatták ki, amelyekhez többszörösen terhes vagy sokszor transzfundált egyedek szérumban jelenlévő poliklonális ellenanyagokat alkalmaztak. Ma a szerológiai reakciókhoz monoklonális ellenanyag reagensek állnak rendelkezésre, valamint az egy nukleotid cserék (SNP) kimutatására alkalmas módszerek rohamos fejlődésével egyre több új allélgénetikai módszerekkel történő azonosítására kerül sor (részletesebben lásd 14. fejezet). A HLA tipizálás módszereit és reagenseit, valamint az újonnan azonosított alléleket nemzetközi workshopok keretében rendszerezik és osztályozzák. Az egyedi allotípus-mintázatok meghatározásának nagy jelentősége van az igazságügyi és apasági vizsgálatokban, valamint számos betegség esetén a fogékonyság kimutatásában is. Az emberi populációban az egyes MHC-lokuszokon ezidáig azonosított HLA-allélok számát az 3.6.2. táblázat mutatja be.

Amennyiben a fenti variánsokból kalkulálható mintegy 1250 allél bármely másik alléllal kombinálódhatna, az elméletileg feltételezhető kombinációk szám 6×10^{15} nagyságrendű lenne. Ez egy milliószor több, mint a Föld jelenlegi $6,23 \times 10^9$ számra becsült lakossága. Annak ellenére, hogy az MHC allélek nem teljesen korlátlanul kom-



3.6.5. ábra. A klasszikus MHC-gének elhelyezkedése a humán genomon

A mintegy 3500 kb méretű MHC-régió az emberi 6. kromoszóma rövid karján (p21.3) található és a centromer felől haladva MHC-II (B), MHC-III (C) és MHC-I (A) szakaszokra osztható. Az MHC régióban a klasszikus MHC-I gének mellett számos, nem klasszikus MHC-gén is található. A DP és DQ lokuszok között helyezkednek el az endogén antigén feldolgozási útvonal működésében fontos szerepet játszó TAP1/2 transzporterek és a proteaszóma proteolitikus LMP2/7 alegységeit kódoló gének, valamint az exogén antigén feldolgozásban közreműködő DM és DO fehérjék láncait kódoló gének (lásd 5. fejezet) (A). Az MHC-III szakaszon belül azonosították a Hsp70 hő sokk fehérje, a tumornekrozis-faktor (TNF), és a 21-hidroxiláz enzim géneit (C).

binálódnak, hanem kapcsolt génekből felépülő haplotípusokban öröklődnek, az MHC-gének nagyfokú genetikai polimorfizmusa az emberi populációban (és más fajok egyedei között) mégis óriási sokféleséget eredményez. A több polimorf gén által kódolt MHC-I fehérjék sokfélesége a populáció egyedeinek immunológiai identitását határozza meg, ami befolyásolja a külső környezeti tényezőkkel, elsősorban a patogénekkal szembeni ellenálló képességet. Az MHC-allélek kialakulása és szelekciója változatlanul folyik és az emberiség fejlődésének késői szakaszában a környezeti változások, az embe-

3.6.2. táblázat

A jelenleg ismert és azonosított HLA allélek száma

HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DRA/B	HLA-DPA/B	HLA-DPA/B
185	381	91	2/312	19/89	20/45

ri populáció számának növekedése, az életforma, és a fertőző betegségek okozta szelekció eredményeként felgyorsult. Ez a folyamat a teljes populáció védelmét szolgálja és egyedileg meghatározza a populáció tagjainak immunológiai esélyeit.

3.6.3.5. Az egér MHC-gének

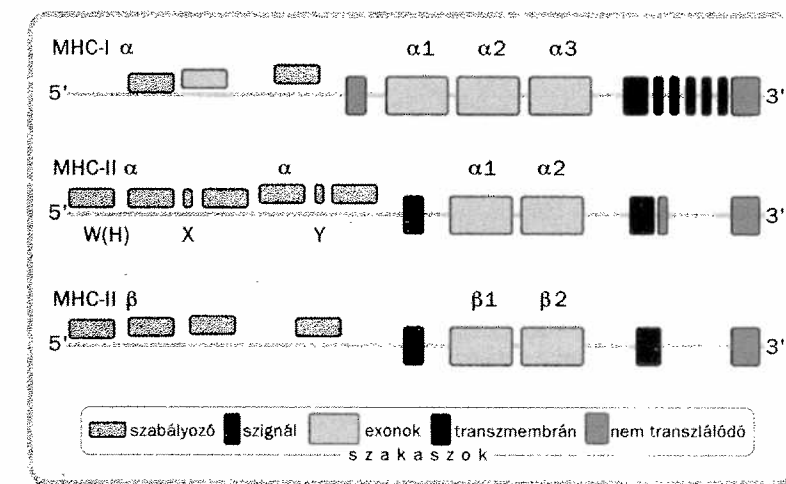
Az egér hisztokompatibilitási régió (H-2) a 17. kromoszómán található, az emberi MHC-szakasznál valamivel kisebb méretű és kis mértékben eltérő elrendezésű. A régió belül a K, D és L MHC-I lokuszok és az I-E és I-A MHC-II lokuszok különíthetők el. Az egér MHC-I és MHC-II gének allotípusait felső indexben használt kis betűvel (H-2^d, I-E^k) jelöljük. Az egér MHC-ben a centromerhez legközelebb a H-2K lokusz található, a telomer irányában az MHC-II régió, ezen belül az I-A szakasz következik három B- és egy A-génnel. Az I-E régió két rendkívül polimorf B gént tartalmaz, míg a két A-gén (melyből az egyik az MHC-III szakaszon belül található) kevésbé változékony.

Az egér MHC-régióban is található nem klasszikus MHC-molekulákat kódoló lokuszok, mint a H-2M, H-2Q és a H-2T gének. Az MHC-III szakaszban (egérben S régió) a C4 gén (megfelel az emberi C4B génnek) és egy hemolitikusan inaktív, csak hím egerekben kifejeződő C4-szerű fehérjét, az SIp (sex-limited protein) fehérjét kódoló géneket mutatták ki. A telomer irányában az S régióban is a B faktor és a C2 következik. A TNF és az LT géneket követően egérben két MHC-II gén, a H-2D és a H-2L helyezkedik el.

Emberben és egérben (sőt számos adat szerint az összes emlős és madár esetében is) az MHC lokuszok filogenetikailag konzerváltak, amit a HLA-A, B, C és a H-2K, H-2D és H-2L gének, valamint a HLA-DP, DQ, DR és az I-A és I-E gének hasonlósága is mutat. Az ebben a régióban kódolt több fehérje szerepe még kérdéses, pl. a Tla gének által kódolt MHC-I-szerű polipeptideket

leukaemiás sejteken és thymocytákon mutatták ki. Az emberi és az egér MHC-gének hasonlósága feltehetően annak a filogenetikai eseménynek a következménye, amely az emlősök MHC régiójának kialakulása a rácsálók és a főemlősök szétválása előtt következett be.

Az egyedi MHC-gének szerveződése (3.6.6. ábra) nagyon hasonlít egymásra. A szabályozó szakaszok után az első 5' exon a szignálpeptidet kódolja, majd az MHC-I géneknél az α -lánc 1,2 és 3 régiójának ~90 aminosavból álló szakaszát meghatározó exonok következnek. Külön exonok felelnek meg a transzmembrán és a citoplazmatikus szakasznak. Az MHC-II A- és B-gének 2-2 extracelluláris exont, transzmembrán és citoplazmatikus szakaszokat kódolnak. Minden MHC-gén esetében a 3' végén nem transzlálódó szakasz(ok) található(k), az 5' vég reguláló elemei, az enhancerek pozitív vagy negatív irányba ható transzaktivációs fehérjéket kötnek, ezek körül legismertebb az interferon- γ (IFN γ) által szabályozott CIITA transzaktivátor. Szabályozó szerepük eredményeként az MHC-I molekulák sejtfelszíni mennyisége a különböző sejtekben jelentős eltéréseket mutat, de egy sejt-típuson belül is függ a sejt aktiváltsági állapotától. Tumorsejteken pl. gyakran csökken az MHC-fehérjék megjelenése a sejtmembránban. Az MHC-gének 5' végén külön regulációs szakaszok felelősek a citokinek, pl. az interferonok által kiváltott szabályozó hatásokért. Az MHC-II gének régiójában még három, az MHC-II osztályú molekulák expresszióját szabályozó W (H), X és Y box elem is kimutatható. Az MHC-gének különleges sajátossága, hogy a legtöbb eukarióta génnel ellentétben az exon szintű genetikai polimorfizmus legalább olyan mértékű, mint az intronokban. Ez a filogenetikailag általánosnak nevezhető jelenség is alátámasztja azt a nézetet, hogy az MHC-gének és termékeik genetikai sokfélesége populációgenetikai szempontból nagy biológiai jelentőséggel bír. Az MHC allotípusok fehérje- és DNS-szintű vizsgálatával lényeges genetikai-antropológiai kutatási irány bontakozott ki. Az MHC régióban molekuláris ge-



3.6.6. ábra. A klasszikus MHC-gének felépítése

Az MHC-I α -, illetve az MHC-II α - és β -láncokat kódoló gének 5' végükön regulátor elemeket tartalmaznak, a szignálpeptidet (L) kódoló exont követően az extracelluláris szakaszoknak megfelelő exonok következnek. Az MHC-I α -lánc transzmembrán részét több minixon kódolja. Mindhárom génlökusz 3' végén nem átirható DNS-szakaszok találhatók.

netikai eljárásokkal sikerült néhány evolúciósan is rögzült ún. „szupermotívumot” felismerni, ezek etnikai eloszlása további populációs genetikai markerként használható.

3.6.3.6. Az MHC-gének bioszintézise és szabályozása

A bioszintézis során az mRNS átíródását követően az MHC polipeptidláncot a szignál peptid irányítja az endoplazmatikus retikulum (ER) felé. A szignálpeptid leválása után a láncok glikozilálódnak, a végleges fehérje szerkezet a Golgi-apparátusban alakul ki. Az ER-ben kapcsolódnak össze az MHC-I molekulák a koordináltan és feleslegben termelődő β 2-mikroglobulinnal, amely stabilizálja a molekulát és lehetővé teszi az endogén peptidek megkötését. β 2-mikroglobulin hiányában ez a funkció gátolt (pl. Daudi-sejt) és a sejtfelületen nem jelennek meg stabil MHC-I molekulák. Bár az MHC-I osztályba tartozó molekulák minden magvas sejt membránjában kifejeződnek, az expresszió mértéke jelentős eltéréseket mutat: legmagasabb a lymphocytákon, de a sejtenként 10^4 - 10^5 számú molekula tömege még itt sem éri el a plazmamembrán szárazanyag-tartalmának 1%-át. Más (pl. szívizom) sejteken a membrán MHC-I mennyisége igen kevés, a magzat trophoblast sejtjein pedig csak nyomokban fordul elő.

Az MHC-II dimer láncainak szintézise koordinált, a stabil szerkezet kialakításához mindkét lánc szükséges. Az MHC-II láncokhoz az ER-ben egy harmadik, az ún. invariáns lánc (Ii) is kapcsolódik. Ez a nem az MHC-ben kódolt, 30 kDa molekulatömegű polipeptid lánc többszörös feladatot lát el az antigénbemutatásban (lásd 5. fejezet): elősegíti a dimerek kialakulását, megakadályozza az endogén peptidek kötődését, és „beléptetni” az MHC-II molekulát a vezikuláris rendszerbe, ahol intenzív fehérje lebontás zajlik.

Az MHC-II osztályba tartozó molekulák elsősorban az immunválaszban jelentős szerepet játszó hivatásos antigénbemutató sejtek, a B-lymphocyták, macrophagok, dendritikus sejtek plazmamembránjának alkotóelemei. A sejtfelületi expressziót az MHC-molekulák bioszintézise, a sejt differenciálódás foka és egyéb immunológiai valamint hormonális tényezők is befolyásolják. Az MHC-I és MHC-II molekulák konstitutív és indukálható bioszintézisét különböző összetételű transzkripciósfaktor komplexek szabályozzák, amelyek kialakulását gyulladásos citokinek (interferonok, TNF és a LT) váltják ki. A különböző hivatásos APC-kben eltérő promotor régiók irányítják az MHC-II molekulák sejtfelületi megjelenését, de a folyamatot a transzkripciószabályozás mellett a sejten belüli események is korlátozhatják, ami számos vírussal fertőzött vagy tumorsejt esetében tapasztalható.

Az utóbbi időben ismérték fel azt a lehetőséget, hogy a HLA-B27 allotípusú egyénekben az MHC-I molekula sejten belüli transzportjának zavara miatt (aminek több oka lehet, pl. az alacsony β 2-mikroglobulin-szint) az α -láncok nagy része a sejt belsejében reked és lebontásra kerül. A képződő peptidek a saját MHC (akár HLA-B27) molekulákhöz kötődve (lásd 5. fejezet) autoimmun reakció elindítását tehetik lehetővé. Az alacsony sejtfelületi MHC-szint a thymusban zajló szelekciós folyamatok (6. fejezet) súlyos zavarához is vezethet, aminek eredményeként nem alakul ki a központi tolerancia. Ezek a mechanizmusok szerepet játszhatnak a HLA-B27

allotípusához asszociált betegségek patomechanizmusában is.

Az MHC-fehérjék oldott formában is előfordulnak és immunmoduláló hatással rendelkeznek. A szervátültetési gyakorlatban lényeges minor transzplantációs antigén a TLX (CD46/MCP-membrán kofaktor fehérje, lásd még 13.6. fejezet) allotípusainak feltárása és az anti-TLX alloantitestek funkcionális hatásának vizsgálata nemrég vált az MHC tipizálás lényeges kiegészítőjévé (3.6.3. és 14.3. fejezetek).

A klasszikus MHC-molekulákhoz hasonló szerkezeti felépítésű **nem klasszikus MHC-gének** egérben a H-2Q, -T és -M lókuszon, emberben a HLA-E, -F, -G, -J, -X és a HFE („high in iron”) fehérjét kódoló HLA-H lókuszon helyezkednek el (3.6.5C ábra). A felsorolt gének egy része pszeudogén, mások fehérje termékei a sejtmembránban (pl. a thymusban és a bélben kifejeződő Tla), vagy szekretált fehérje formájában (pl. a májban termelődő Q10 és a glikozil-foszfatidil-inositol horgonnyal kötött Qa-2 fehérjék) fordulnak elő, oligo- vagy monomorfak, korlátozott szöveti megjelenéssel jellemezhetők, és sok esetben nem az antigén prezentáció folyamatában vesznek részt. Egérben a Q és bizonyos T-gének hiánya nem jár immunológiai károsodással, míg bizonyos T-gén-termékek – hasonlóan a humán HLA-E és HLA-F fehérjékhez – a $\gamma\delta$ T-sejtek számára történő antigén prezentációban vesznek részt. A mitochondriális expressziót mutató H-2M3 molekula a prokarióta fehérjékre jellemző N-terminális formilált metioinnal kezdődő peptidek bemutatására szakosodott.

A HLA-G a trophoblastok felszínén mutatható ki és fontos szerepet játszik az anya és a magzat eltérő MHC-I alléljai közti különbségek „maszkírozásában”, ami védi a magzatot a kilököstől (13.7. fejezet). A HFE gén defektusa autoszomális, recesszív, öröklött haemochromatosis betegséget vált ki, ami a vas fokozott szöveti lerakódásával jár. A humán HLA-E (egérben a H-2Qa1^b) és a HLA-G molekulák az MHC-I fehérjék lehasított „leader” szekvenciáit prezentálják, ezek a komplexek az NK-sejtek felszínén kifejeződő, gátló receptorként működő CD94-NKG2A lektinszerű dimer ligandumai. A TNF és a HLA-B lókuszt között elhelyezkedő human MICA és MICB gének stresszfehérjeként működnek, β 2-mikroglobulin és peptid közreműködése nélkül kerülnek ki a bél epithelsejtek és a tumorsejtek felszínére. A MICA fehérje szintén az NK- és $\gamma\delta$ T-sejteken megjelenő speciális receptorokkal lép kölcsönhatásba. A humán HLA-DM és a HLA-DO és egér ortológjai oligomorf fehérjék. Mindkét intracelluláris fehérje az MHC-II molekulák peptid kötő funkcióját segíti elő (5. fejezet).

3.6.3.7. Az MHC és KIR molekulák polimorfizmusának genetikai és funkcionális összefüggése

A humán NK-sejtek nagyszámú (9–14) Ig-szerű gátló receptorait (killer inhibitory receptor, KIR) szintén genetikailag polimorf gének kódolják. Ezek a molekulák nem polimorf lektin receptor komplexekkel (a gátló CD94-NKG2A és az aktiváló CD94-NKG2C) működnek együtt és klasszikus vagy nem klasszikus MHC-I molekulákat ismernek fel. Érdekes módon a ma független két polimorf géncsalád az ősi emlősökben közeli régiókban helyezkedett el. Az MHC-I és a KIR molekulák egymástól függetlenül kialakuló nagyfokú genetikai polimorfiz-

musa az NK-sejtek eltérő mértékű gátlásához és/vagy aktivációjához vezethet, így számos immunológiai folyamatra lehet hatással. Új eredmények igazolták, hogy az MHC-I és KIR-variánsok különböző kombinációi befolyásolják a fertőzős betegségek (hepatitis-C) lefolyását, az autoimmun betegségekkel szembeni fogékonyságot, a terhesség kimenetelét és a csontvelő-átültetés sikerét. Ez az összefüggés felveti annak lehetőségét, hogy az MHC-I és KIR-molekulák sokféleségének kölcsönhatása a járványszerű fertőzések során elősegíti a reprodukciót és populációnövelő hatású.

3.6.3.8. Az MHC komplexen kívül kódolt MHC-szerű gének és molekulák

A neonatalis Fc γ -receptor olyan „MHC-I-szerű” fehérje, amely aminosav-sorrendjében kismértékű, de felépítésében jelentős homológiát mutat a klasszikus MHC-I molekulákkal, β 2-mikroglobulinnal együtt jelenik meg a sejtmembránban, de peptidek bemutatása helyett az IgG-molekulával teremt kapcsolatot és annak transzportját és lebomlását szabályozza (3.2. fejezet). A CD1 molekulák az 1. kromoszómán elhelyezkedő monomorf gének termékei, amelyek szintén β 2-mikroglobulinnal asszociált formában jelennek meg a sejtmembránban. Ellentétben a klasszikus MHC-I fehérjék peptidkötő helyével, ezek a fehérjék hosszú láncú módosított lipidek prezentálására képesek. Emberben öt típusuk van: a sejtmembránon kifejeződő CD1a, -b, -c, -d molekulák és az intracellulárisan megjelenő CD1e. Egérben egyetlen funkcionális gén terméke (CD1d2) fejeződik ki. Szerkezeti sajátosságai alapján a humán CD1b molekula rokonságot mutat az egér CD1d fehérjével. A CD1 molekulák antigénbemutatásban végzett funkcióit az 5. fejezetben ismertetjük.

3.7. A természetes immunválasz

Írta: Buzás Edit

A környezetünkben élő mikroorganizmusokkal szemben a szervezet első védelmi vonalát a természetes immunitás jelenti. A természetes, veleszületett immunitás szerepét az immunológia az elmúlt évekig alulbecsülte: Gyarapodó ismereteink szerint a természetes immunitásnak nem csak a kórokozókkal szembeni időleges, a szerzett immunitás kialakulásáig tartó védelem a szerepe, hanem alapvető fontosságú a kialakuló adaptív immunválasz elemeinek aktiválásában és az adaptív immunitás jellegének meghatározásában. A természetes immunitás elemei részben a „fertőző nem sajátot” különböztetik meg a „nem fertőző sajátot”. Ugyanakkor a veszély hipotézis értelmében a természetes immunitás elsődleges feladata nem is annyira a saját-idegen megkülönböztetése, mint inkább a veszélyt jelző antigének megkülönböztetése a veszélytelenektől (legyenek azok saját vagy mikroorganizmus eredetűek). A természetes immunitás fontos részei a barrierek (bőr, nyálkahártyák), melyek a külső és belső felszíneket borítják. Amennyiben patogén mikroorganizmusok átlépik ezeket a barriereket, a természetes immunitás sejt és molekulás elemeivel kell felvenniük a harcot. A természetes immunitás sejt és molekulás elemei közé soroljuk a neutro-

phil, eosinophil és basophil granulocytákat, a monocytákat/macrophagokat, a dendritikus sejteket, a hízósejteket, valamint az NK-sejteket.

A lymphocyták egy csoportját újabban *természetes lymphocytáknak* nevezzük, ezek a sejtek átmenetet képeznek a természetes és szerzett immunitás között. Közéjük soroljuk a B1 B-sejteket, a $\gamma\delta$ T-sejteket és az NKT-sejteket.

A természetes immunitás molekulás elemei közül kiemelt fontosságú a komplementrendszer, mellyel külön fejezet foglalkozik.

Az elmúlt években a legnagyobb figyelem a mikroorganizmusok molekuláit (pathogen associated molecular pattern-PAMP) felismerő mintázattal felismerő receptorokra irányult. Számos szecernált mintázattal felismerő molekulát ismerünk (pl. a legősibb α - és β -defenzineket), azonban a sejtfelületi Toll-like receptorok (TLR) a mintázattal felismerő receptorok legismertebb típusai. Az általuk felismert mikrobiális peptidoglikánok, a ketősszalú RNS, a metilálatlan CpG nukleotidok, vagy a flagellin a TLR-t hordozó sejtben jelátviteli utakat indít, melynek következtében NF κ B transzlokálódik a magba, a sejtek kostimulációs molekula expressziója, valamint citokintermelése indukálódik. Ezáltal a mikrobiális jelek végső soron az adaptív immunitás fontos elemeinek aktiválásával meghatározzák a kialakuló szerzett immunitás jellegét.

Az intracelluláris mintázattal felismerő molekulák (így pl. a NOD) a mikrobiális jelek sejtben belüli detektálására képesek, közelmúltban felfedezett receptorok.

A természetes immunitásban az NF κ B aktiválása jelent egy szinten univerzális központi *jelátviteli utat*, mely révén számos immunválaszban kiemelt jelentőségű gén aktiválódik.

3.7.1. A TERMÉSZETES ÉS AZ ADAPTÍV IMMUNITÁS ÖSSZEFONÓDÁSA

A veleszületett, azonnali védekezést biztosító természetes és a lassabban kifejlődő szerzett immunitás éles különválasztása ma kevésbé tűnik indokoltnak, mint azt korábban gondolták. Az immunvédekezés kimenetelét tekintve ugyanis a két rendszer közötti együttműködés elengedhetetlen, a két rendszer különválása nem abszolút.

A két rendszer között intenzív kommunikáció zajlik, reciprok kölcsönhatások szabályozzák őket. A veleszületett immunitás sejtjei és molekulái mozgósítják az adaptív immunitás elemeit, miközben a szerzett immunitás mintegy „felpörgeti” a természetes immunitás mechanizmusait.

A veleszületett immunitás a soksejtű élőlényekben evolúciósan konzervált első védelmi rendszert jelenti. Ennek gyors aktivációja nyomán proinflammatorikus citokinek termelődnek, és az MHC- és kostimulációs molekulák expressziójának fokozása révén (pl. CD40, CD80 vagy CD86) végső soron mindkét immunrendszer aktivációja bekövetkezik.

Számos sejt típus jelent átmenetet a természetes és szerzett immunitás között.

Ezek közé sorolhatók a „természes lymphocyták”, azaz a B1 B-sejtek, a $\gamma\delta$ T-sejtek és az NKT-sejtek. Ezek a sejtek sokkal kevésbé variábilis T- és B-sejt-receptor szerkezettel rendelkeznek, mint a hagyományos T- és B-sejtek.

A természetes immunitás macrophagjai a szerzett immunitásban mint professzionális antigénbemutató sejtek vesznek részt.

Végül a természetes és szerzett immunitás közötti talán legfontosabb közvetítő elemként kell említenünk a dendritikus sejteket. Mint „örsemsejtek” a periférián, a patogének lehetséges behatolási kapuinak közelében fagocitózissal veszik fel a mikrobákat vagy azok molekuláit, miközben mintázatfelismerő receptoraik révén a fertőzésre utaló „vészjelzéseket” érzékelik. A regionális nyirokcsomóba vándorolnak, és mint érett dendritikus sejtek, az adaptív T-sejt-választ indítják el. Az adaptív immunválasz indukálásához olyan jelekre van szükség, melyek utalnak az antigén eredetére és egyben a végrehajtó mechanizmus jellegét is meghatározzák. Ezeket a jeleket a természetes immunitás biztosítja a patogénnel való kölcsönhatás eredményeként.

3.7.2. A TERMÉSZETES ÉS AZ ADAPTÍV IMMUNRENDSZER JELLEMZŐI

1. A veleszületett immunitás receptorainak genetikai kódja csíravonalban rögzítettek, esetükben nem kerül sor a gének szomatikus átrendeződésére, mint azt majd a szerzett immunitás sejteinek (T- és B-lymphocyták) receptorainak esetében látjuk. A T- és B-lymphocyták szomatikus génátrendeződés révén létrejött receptorai az antigénfelismerő molekulák szinte végtelen variációs tárházát nyújtják.
2. A veleszületett immunitás elemei azért képesek azonnali reakcióra, mert a patogénnel való találkozást megelőzően készen állnak a természetes immunitás sejtselemei a végleges szerkezetű mintázatfelismerő receptorokkal.
3. Konzervált molekuláris mintázatot ismernek fel korlátozott specifitással (pl. lipopoliszacharidot, glikánt) szemben a szerzett immunitás sejteinek receptorai által felismert peptid, szénhidrát- és lipid antigénnel.
4. A veleszületett immunitás biztonsággal megkülönbözteti a sajátot a nem sajáttól, szemben a szerzett immunitás antigén felismerésével.
5. Azonnal aktiválódnak végrehajtó funkciói.
6. A természetes immunitás elemeinek aktiválódása következtében stimulációs molekulák expresszálódnak, citokinek (pl. IL-1 β , TNF α) és kemokinek (IL-8) termelődnek.

3.7.3. A TERMÉSZETES IMMUNITÁSBAN SZEREPET JÁTSZÓ BARRIEREK

Életünk során szervezetünk nagyszámú mikroorganizmussal találkozik, hiszen a belégzett levegő, az elfogyasztott táplálék, az ivóvíz, a környezetünkben előforduló használati tárgyaink nem sterilek. Ráadásul nem szabad megfeledkeznünk a normál bélflóráról sem, mellyel életünk végéig együtt élünk. Miközben szervezetünk kb. 10^{13} sejtől áll, addig az ugyanitt található, normál flórát képező baktériumsejtek száma ennél egy nagyságrenddel nagyobb, hozzávetőlegesen 10^{14} . Ezeknek a baktériumoknak a többsége a vastagbélben található. Azonban bőrünk minden cm²-én is 10^3 – 10^4 mikroorganizmus él, és pl. és pubertást követően a hüvelyben is megtalálható a Lactobacillus aerophilus nevű baktérium, mely fontos szerepet játszik a glikogén fermentációja ré-

vén a hüvely savas pH-jának fenntartásában. A mikroorganizmusok akkor jelentenek veszélyt szervezetünkre, ha átlépik a szervezetünk védelmi vonalát képező barriereket.

3.7.3.1. Mechanikai barrierék

Ilyen funkciót lát el testünk határfelületein a bőr több-rétegű elszarusodó laphámja, valamint a belső felszínek nyálkahártya borítása. A bőr és a nyálkahártyák folyamatos megújulása (a felső sejtrétegek pusztulása és a stratum germinativum sejtei felől történő folyamatos pótlása) szintén hozzájárul a mechanikai védelemhez.

Ugyancsak szerepet játszik a mikroorganizmusok behatolásának megakadályozásában a nyálkahártya felszíneket borító nyák (pl. ornyálkahártya, a tracheobronchialis, gastrointestinalis és cervicovaginalis nyák). A nyák fő alkotóeleme a mucin, mely szerinben, treoninban és prolinban gazdag tandem ismétlődési szakaszokat tartalmazó, O-glikozilált glikoprotein, melynek hozzávetőlegesen 20 típusa ismert.

Mechanikai védelmet jelent a gégefedő záródási reflexe, szemünk pislogási reflexe, a peritoneum letapadása bélperforációt követően, mely megakadályozza a bélbaktériumok szétterjedését a hasüregben.

A folyamatos könnytermelés, a légutakon keresztüli légáramlás, a húgyutak és a gastrointestinalis traktus tartalmának folyamatos ürítése szintén hozzájárul szervezetünk mikroorganizmusokkal szembeni védelméhez, gondoljunk csak arra, hogy a folyadék- vagy légáramlás akadályozottsága, a pangás mennyire kedvez mikroorganizmusok elszaporodásának a szervezetben.

3.7.3.2. Kémiai barrierék szerepe a természetes immunitásban

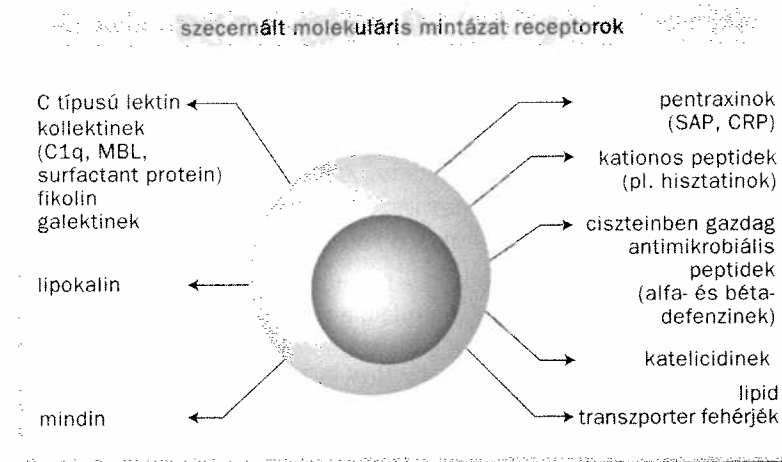
Kémiai tényezőként szerepel a szervezet természetes immunvédelmében a savas pH. A bőrfelszín és a verejték pH-ja ~ 5,5, a gyomornedv pH-értéke ~ 1,2–3, a hüvelyben a Lactobacillus acidophilusnak köszönhetően a pH értéke 4,5, a genny pH-ja 5,5–6, a vizelet pH 4,5–7, ezzel szemben a pancreasnedv lúgos (pH 8) vegyhatásával járul hozzá a szervezet mikroorganizmusoktól való védelméhez.

A faggyú telítetlen zsírsavtartalma, az epe és a prosztata nedvben található Zn²⁺ ionok szintén a mikroorganizmusokkal szembeni kémiai védelemhez járulnak hozzá.

Kiemelt szerepet játszanak a természetes immunitásban a reaktív oxigénfajták (reactive oxygen species, ROS) / reactive oxygen intermediates (ROIs): ilyen a szuperoxid-anion, a hidrogén-peroxid, hipoklórossav (HOCl), a szingletoxigén. A professzionális phagocytasejtek szuperoxidot előállító multikomponens NADPH phagocytase-oxidáz-rendszere (Phox) jelentős mennyiségű hidrogen peroxidot állít elő.

Az aktivált neutrophilekben és monocytákban/macrophagokban található mieloperoxidáz (MPO) enzim kulcsszerepet játszik a baktériumok reaktív oxigénfajták általi elpusztításában.

Reaktív nitrogén intermediereket [nitrit, S-nitrozo-glutation (GSNO)] az indukálható nitrogén-oxid-szintáz (iNOS) expresszáló macrophagok állítanak elő. A reaktív nitrogénintermedierek baktericid hatásúak az aktivált macrophagok phagosomáinak pH-értéke mellett.



3.7.1 ábra. A természetes immunitásban szerepet játszó szecernált mintázatfelismerő receptorok

3.7.3.3. Biológiai tényezők szerepe a barrierék fenntartásában

A vérárvadás szerepet játszik a mikroorganizmusok terjedésének megakadályozásában.

Számos enzimet ismerünk, mely hatékony antimikrobiális védő funkciót lát el. Ilyen a **laktoperoxidáz** (a nyálban és a kolosztrumban), a **xantin-dehidrogenáz/oxidáz** (neutrophilekben és a colostrumban), a **lizozim** (a könnyben, nyálban, verejtékben, colostrumban, orrváladékban, vérplazmában, a neutrophilek és a Paneth-sejtek granulumaiban). A lizozim a bakteriális sejtfal peptidoglikánjának (β 1-4) glikozidos kötését bontja a MurNAc és a GlcNAc között. Önmagában baktericid a Gram-pozitív baktériumokkal szemben, de laktoferrinnel együtt (mely az exokrin szekréciókban található (pl. anyatej, könny, orrváladék, nyál, bronchialis, gastrointestinalis és cervicovaginalis nyák), a Gram-negatív baktériumokra is baktericid. Itt említhetjük a szekretoros foszfolipáz A2-t (mely a Paneth-sejtek és a neutrophilek egyes granulumaiban található, a savas emlős kitináz, a kitotrioizidáz, melynek forrása mind a neutrophil, mind a macrophag lehet.

Időlegesen veleszületett védekezést biztosítanak a terhesség alatt placentaris transzplacéntális átjutott anyai eredetű IgG1, IgG3 és IgG4 ellenanyagok, illetve a szoptatás útján felvett **anyai IgG** antitestek.

Természetes IgM antitesteket termelnek a B-1 B-sejtek és a marginális zóna B-sejtek (lásd később) a normál bakteriális flóra antigéneivel szemben (pl. a vércsoport antigénnel szemben jelenlevő antitestek, vagy a Gal- α -1,3-Gal epitóppal szembeni antitestek). Az utóbbi epitóp a fő xenoantigén, mely miatt hiperakut kilökődés következik be, ha pl. sertés eredetű szöveteket ültetünk az emberi szervezetbe.

Itt említhetjük a **poliaminokat**, melyek a prostata-váladékban és hasnyáiban, leukocytákban és a kolosztrumban találhatók (pl. spermin, spermidin), melyek egyes baktériumok szaporodását gátolják

3.7.4. MINTÁZATFELISMERŐ RECEPTOROK

3.7.4.1. Szecernált mintázatfelismerő receptorok (szecernált PRR)

A természetes immunitás legősibb védekező mechanizmusa az antimikrobiális peptidok termelése, mely a növényi és állati fejlődés szétválása előtt megjelent.

A szecernált mintázatfelismerő receptorok kis molekulatömegű antimikrobiális peptidok (<100 aminosavból állnak) (3.7.1. ábra, 3.7.1. táblázat).

A **mindin/spondin 2** (SPON2): erősen konzervált szecernált ECM fehérje, közvetlenül kötődik mind Gram

3.7.1. táblázat

C-típusú lektinek	ECM-fehérje	Lipokalinok	Pentraxinok	Kationos peptidok	Lipidtranszfer proteinek	Szolubilis CD14
Kollektinek: conglutinin, collectin surfactant, pulmonary-associated proteinek (SP-A, SP-A2, SP-D), C1q, MBL, Fikolinok, Galektinek, Szolubilis mannóz receptor (sMMR)	Mindin	Lipocalinok, Glycodelin, γ 8 retinol-kötő fehérje (RBP), bilin-kötő fehérje (BBP)	Rövid pentraxinok: serum amyloid P component (SAP), C-reaktív protein (CRP) Hosszú pentraxinok: neuronális pentraxinok, PTX3, surfactant, pulmonary-associated protein B (SP-B, C), angiogenin, dermicidin, Clara cell secretory protein (CCSP) /	savas Pro-gazdag proteinek (PRPs) azurocidin-1 hisztatinok ciszteinben gazdag antimikrobiális peptidok: hepcidin, defenzinek (α , β) katelicidinek: major basic protein (MBP) eosinophil-derived neurotoxin (EDNT) eosinophil cationic protein (ECP)	Apolipoproteinek LPS-kötő fehérje (LBP) cholesteryl ester transfer protein, plasma (CETP) lecitin cholesterol acyl transferase (LCAT) saposinok (A, B, C és D) microsomal triglyceride-transfer protein (MTP)	

pozitív, mind Gram negatív baktériumokhoz, opszonin-ként működhet. Számos típusuk ismert.

A **lipokalinok** kémiai jeleket közvetítenek, nem csak emberben, hanem baktériumokban is megtalálhatóak.

C-típusú lektinek

Kollektinek (kollagényszerű lektinek) a C-típusú (azaz Ca^{2+} -függő) állati lektinek alcsoportja, melyeket kollagényszerű szekvenciák jellemeznek (Gly-X aminosav-Y aminosav). Terminális nem redukáló monoszacharidokhoz (pl. mannóz, N-acetil glukózamin) kötődnek. A kollektinek 3-6 azonos szerkezeti elemből épülnek fel, melyeket az N-terminális végüknél diszulfidhidak kötnek virágcsokorszerű vagy X-alakú tetramereket alkotnak (pl. konglutinin).

Ide soroljuk a **konglutinint** vagy pl. a komplement-rendszer olyan fontos fehérjét, mint a **C1q** és az **MBL**. Szintén a C-típusú lektinekhez tartoznak a **fikolinok** (melyek a klasszikus komplementaktivációban játszanak szerepet).

A C-típusú lektinek csoportjának további tagjai a **galektinek** (emberben Gal-1-13), melyek β -galaktozid-felismerő fehérjék. Ezek az általában a citoplazmában és sejttagban található szabályozó fehérjék a sejtben rezervoárt képeznek, és sejtsejtsérülés (nekrózis) vagy sejtaktiváció hatására jutnak ki a sejtől veszélyt jelezve (danger signal), illetőleg szabályozva az immunrendszer számos sejtjét.

Szulubilis mannózeceptor (sMMR), mely mobilis antigénreceptorként fehérjét juttat el a lép marginális zónájába és a nyirokcsomók sinus marginalisába, illetőleg a nyiroktüszökbe.

Pentraxinok (PT/PTX): 5 azonos egységből felépülő, Ca^{2+} -függő ligandkötést mutató fehérjék. Megkülönböztetünk rövid pentraxinokat, mint amilyen pl. a C-reaktív protein (CRP), mely ismert akutfázis-fehérje, s amely a sejtekből felszabaduló foszfatidil-kolint és OxLDL-t köti. A hosszú pentraxinok közé tartozik többek között a PTX3 vagy a dermicidin (mely a verejtékben található, negatív töltésű) vagy az angiogenin, mely akutfázis-reakció során jelenik meg a keringésben és mikrobicid aktivitású.

Kationos peptidek (Arg-ben és Lys-ben gazdag peptidek)

A kationos peptidekhez soroljuk a Pro-ban gazdag proteinek (Pro-rich proteins (PRPs) (melyek a nyálban és colostrumban fordulnak elő, pl. staterin).

Az **azuroidin-1** a neutrophilek azurofil granulumai-ban fordul elő, a hisztatinok a nyálban található hisztidin-gazdag fehérjék, melyek antibakteriális és antifungális aktivitásúak.

A ciszteinben gazdag antimikrobiális peptidek közé tartozik a **hepcidin**, mely akutfázis-fehérje. A vékonybél vasfelszívódásának fő inhibitora (antibakteriális és antifungális hatású).

A ciszteinben gazdag antimikrobiális peptidek közé tartozik a **hepcidin**, mely akutfázis-fehérje. A vékonybél vasfelszívódásának fő inhibitora (antibakteriális és antifungális hatású).

A **katelicidinek** (N-terminális katelin doménjükről = „katepszin-L inhibitor” kapták a nevüket. Közéjük tartozik az eosinophil-derived neurotoxin (EDNT és az eosinophil cationic protein (ECP).

Végül meg kell említenünk a lipidszállító (**lipid-transzfer**) **proteineket** (LTP): közéjük tartoznak többek között az apolipoproteinek.

A szulubilis CD14 (sCD14) szintén szekretált molekuláris mintázat receptornak tekinthető.

3.7.4.2. Sejtmembránhoz kötött mintázatfelismerő molekulák

Az elmúlt évtized immunológiai kutatásainak egyik legizgalmasabb területe a természetes immunitás szerepének újraértékelése és az adaptív immunrendszer működésének szabályozásában betöltött szerepe volt.

Ennek a munkának legkiemelkedőbb alakjai a 2003-ban 60 éves korában elhunyt *Charles Janeway* és munkatársa, *Ruslan Medzhitoff*, akiknek a nevéhez a mintázatfelismerő receptorok természetének, jelentőségének és a Toll-like-receptoroknak a felfedezése fűződik.

1. Toll-like-receptorok (3.7.2. táblázat)

3.7.2. táblázat

Toll-szerű receptor ligandok

Toll-szerű receptor-család	Ligandjaik
TLR1	triacil-lipopeptid (baktérium, Mycobacterium) szulubilis faktorok (Neisseria meningitidis)
TLR2	peptidoglikánok (Gram-pozitív baktériumok) lipoprotein-lipopeptidok (számos patogén) lipoarabinomannan (Mycobacterium) zymosan (gombák) porinok (Neisseria) stb.
TLR3	kettős szálú RNS (vírus)
TLR4	LPS (Gram-negatív baktériumok) taxol (növényi) Hsp60, Hsp 70 (gazdaszervezet) a gazdaszervezet hialuronsav oligoszacharid fragmentumai a gazdaszervezet heparánszulfát poliszacharid fragmentumai fibrinogén (gazdaszervezet) stb.
TLR5	flagellin
TLR6	diacil lipopeptidok (mycoplasma)
TLR7	imidazoquinoline (szintetikus)
TLR8	?
TLR9	CpG DNS (baktériumok)

Az ecetmuslicában a Toll-fehérjét eredetileg mint az embrió dorsoventrális tengelyének kialakulásában fontos szerepet játszó molekulát írták le. Később ismertté vált, hogy a felnőtt ecetmuslicában, melynek nincs adaptív immunrendszere, a Toll-fehérje központi szerepet játszik a patogénnel szembeni rezisztenciában.

1997-ben találták meg az ecetmuslica Toll-fehérjéjéhez hasonló aminosav sorrendű első emlősféhrjét, az

úgynevezett **Toll-like-receptor**, **TLR** (Toll-szerű receptor) fehérjét.

A Toll-like-receptorok erősen konzervált, patogénnel asszociált molekuláris mintázatot (PAMP – pathogen associated molecular pattern) felismerő receptorok, melyek vírus, baktérium, gomba és parazita eredetű mintázatokat ismernek fel jelentős targetspecifitást mutatva. A TIR [Toll/interleukin-1 (IL-1) receptor] szupercsaládba tartoznak (3.7.2. ábra).

A Toll-like-receptorok I-es típusú transzmembrán-receptorok, melyek aktiválni képesek az adaptív immunrendszert, így képesek összekapcsolni a természetes és szerzett immunitást. A defenzinek után a humán immunrendszer legősibb elemeinek tekinthetők. Feltehetőleg mintegy 500 millió évvel ezelőtt nyerték el proinflammatorikus szerepet. Az emlősök TLR1 és TLR 6 génje egy közös emlősgénből kb. 95 millió éve vált szét. A TLR4, mely az emlősök endotoxin érzékelő receptora, mintegy 180 millió éve jelent meg. A TLR3 és TLR5 is mintegy 150 millió éve különült el egy közös génből, csakúgy, mint a TLR7 és a TLR8 génje.

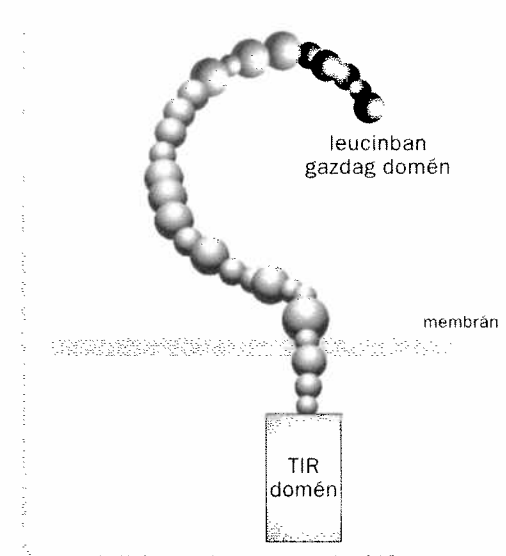
A Toll-like-receptorok különböző immunrendszerei sejteken különböző kombinációban fordulnak elő. Gyakran egymással is kapcsolódnak (pl. TLR1-TLR2, TLR2-TLR6, TLR4-TLR4).

Egyes Toll-like-receptorok intracellulárisan, az endosomák falában is megtalálhatók (TLR3, 7, 8, 9) (3.7.3. ábra).

A bakteriális és gomba sejtalkomponenseket kötő TLR-ok jelátviteli folyamatok után elsősorban IL-2, TNF α és IL-8 citokinek termelődését serkentik, míg a vírusokra jellemző molekuláris mintázatot kötő TLR-ek elsősorban interferonok termelődését indukálják.

Emberben 10 Toll-like-receptort ismerünk, a 11-est pszeudogén képviseli a genomban. A TLR2 internalizálódik is, és MHC-II antigén antigénprezentálási útvonalra juttatja a megkötött ligandját.

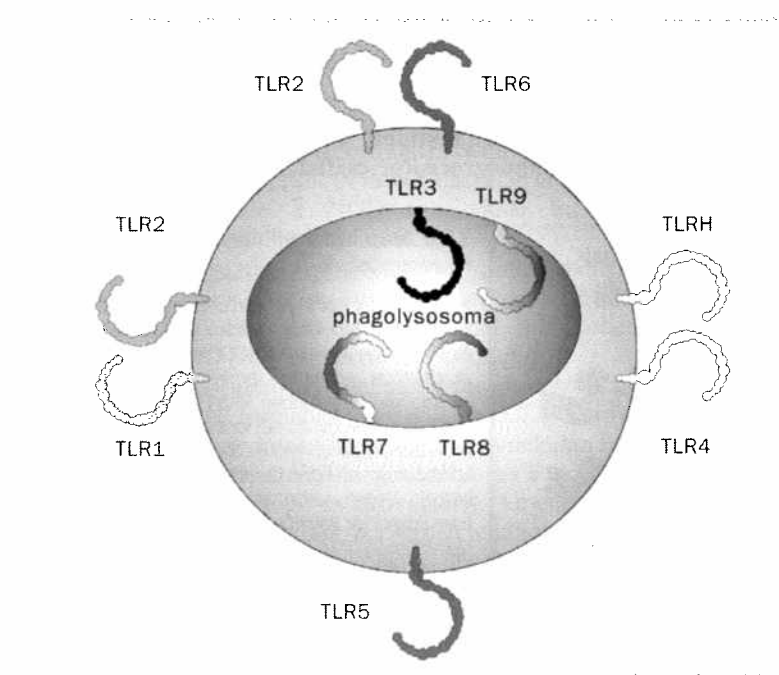
A **TLR-ek és a rajtuk keresztül megvalósuló jelátvitel**. A TLR-ek extracelluláris, patogéneket felismerő része patkó alakú, leucinben gazdag motívumot tartal-



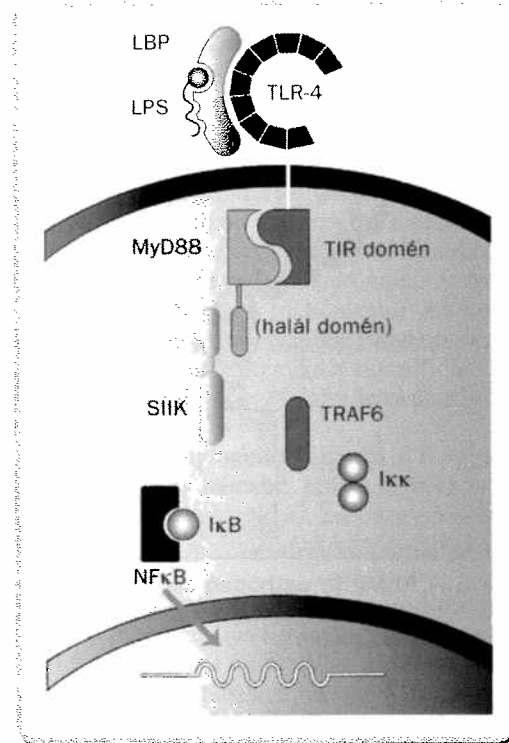
3.7.2 ábra. A PAMP (a pathogen associated molecular pattern) receptorokhoz tartozó Toll-szerű receptorok (TLR) általános felépítése

maz. Ez utóbbi ismétlődő szakaszokból áll, melyek mindegyike kb. 24-29 aminosav hosszú (XXLXLXX). A TLR-ek az IL-1receptorhoz hasonlóan rendelkeznek egy citoplazmatikus, konzervált, kb. 200 aminosavból álló Toll/IL-1R (TIR) doménnel is.

A TLR ligandkötését követően a citoplazmatikus domén kölcsönhatásba lép további TIR doménnel, mint amilyen a MyD88 adapter molekulában található (3.7.4. ábra). A MyD88 tartalmaz haláldomént is, melynek segítségével más haláldomént tartalmazó SIKK kinázokkal (serine/threonine innate immunity kinase) kapcsolódik. Ezek végül a TRAF6-ot [tumornekrózis faktor (TNF) receptor asszociált faktor 6] aktiválják. A TRAF6 aktiválja az I κ B-kináz α -át és az I κ B-kináz β -át, melyek létrehozzák az I κ B-dimert. Az I κ B foszforilálja az I κ B-t, azt a citoszol fehérjét, mely az NF κ B transzkripci-



3.7.3 ábra Toll-szerű receptorok (TLR) sejt felszíni kombinációi és endosomán belüli előfordulása



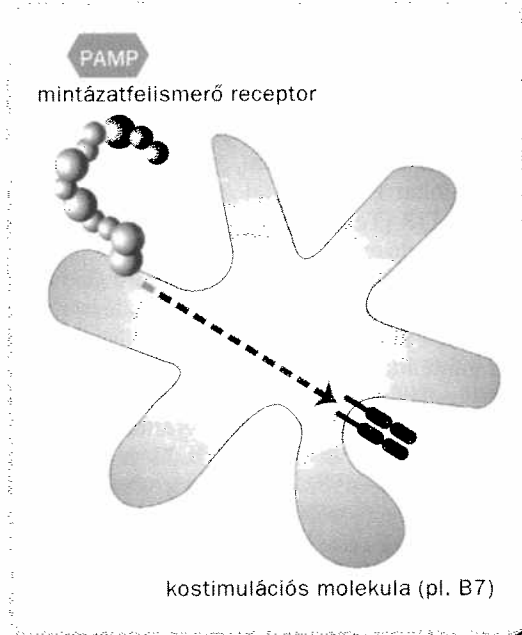
3.7.4 A Toll-szerű receptorokon (TLR) keresztüli jelátvitel

Először a megfelelő ligand kötődik a TLR-hez (pl. a bakteriális lipopoliszacharid (LPS) és az LPS-kötő fehérje (LBP) komplexe a TLR4-hez). Ezt követően a TLR TIR doménje köti a MyD88 adapter fehérjét. A kötődő MyD88 aktiválja a SIIR-t és elindítja a TRAF6 és az IKK kaskádját. Az IKK foszforilálja az IκB-t, mely lebomlik, és az ezáltal felszabaduló NFκB a magba transzlokálódik és számos gén transzkripcióját aktiválja.

ős faktort a citoplazmában tartja. Miután foszforilálódott, az IκB leválik az NFκB-vel képzett komplexről, így az utóbbi a magba transzlokálódhat és géneket aktiválhat (pl. TNFα, IL-1, IL-6, kostimulációs molekulák) **3.7.5. ábra.** A levált IκB ubikvitinmediált proteozomális lebontásra kerül.

2. A CD1 molekulacsalád tagjai nem polimorf, nem klasszikus MHC-I molekulák, melyek β₂-mikroglobulinhoz kapcsolódnak az endoplazmás retikulumban, majd a sejtfelszínre szállítódnak és lipid, valamint glikolipid antigéneket mutatnak be T-sejteknek.

A lipid antigéneket az apolipoprotein-E köti meg, és a



3.7.5 ábra A Toll-szerű receptorok által érzékelt „veszjelzések” (danger signals) kostimulációs molekula expressziót okoznak

A Toll-szerű receptorok ligandkötése (PAMP ligandok) a receptort expresszáló sejtek felszínén kostimulációs molekulák megjelenését indukálja

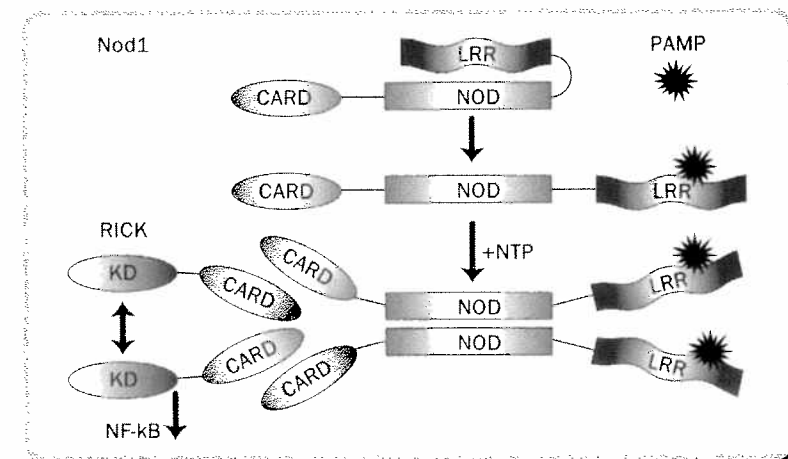
segítségével kerülnek a lipid antigének receptormediált endocitózis útján az antigénbemutató sejtek CD1-et tartalmazó endoszomális kompartmentjébe. I. csoportjukba tartozik a CD1a, CD1b, CD1c és az intracelluláris CD1e, míg a II. csoportjukba tartozó CD1d-molekula NKT-sejtek számára mutat be antigéneket.

3. Peptidoglikán felismerő fehérjék (1-4). Már az ecetmuslicában is megtalálhatók, az egyik Drosophila peptidoglikán felismerő fehérjét kódoló gént Semmelweis Ignác emlékére *semmelweis* génnek nevezték el.

4. A CD14 leucinben gazdag ismétlődéseket (LRR) tartalmaz, köti az LPS-t (a TLR4 koreceptoraként) és peptidoglikánokat is.

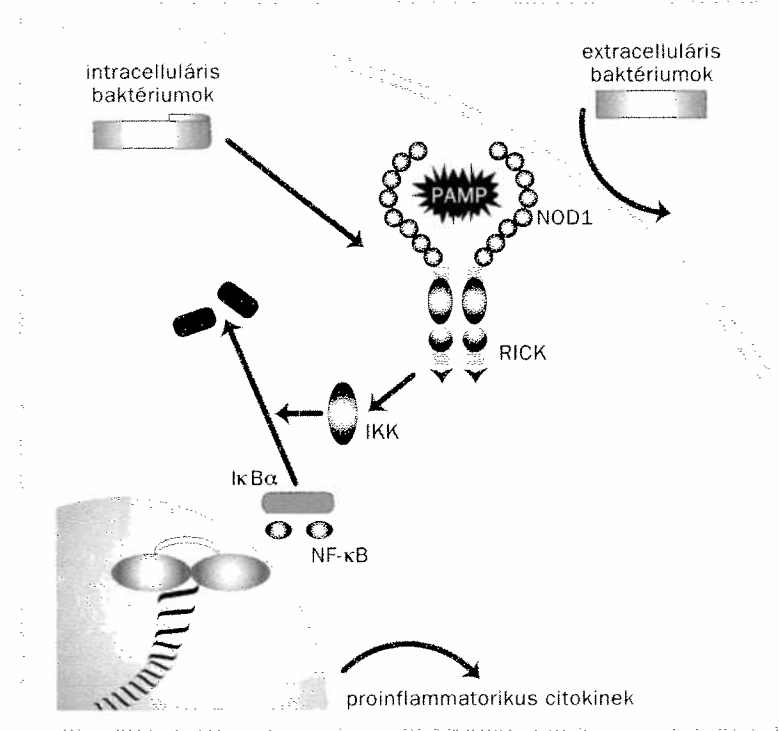
5. C-típusú lektinek

A **mannózeceptor-család** számos tagja sejtfelszíni



3.7.6 ábra Intracelluláris mintázatfelismerő receptorok

A sejten belül inaktív, autorepresszált formában vannak jelen. A leucinben gazdag domén visszahajlik a molekulán belül a Nacht/NOD doménre, ezáltal megakadályozza a receptor spontán oligomerizációját és aktivációját. Amennyiben PAMP kötődik a receptorhoz, konformációváltozást idéz elő, hozzáférhetővé válik a Nacht/NOD domén és oligomerizáció történik. Ezt követően az effektor domének további molekulákat kötnek. Végül az NFκB sejtmagba történő transzlokációját követően pl. citokin gének aktivációjára kerül sor.



3.7.7 ábra. Az intracelluláris mintázatfelismerő receptorok által közvetített szignál

Amennyiben a sejten belül található mintázatfelismerő receptorok (pl. NOD1) PAMP-ot kötnek, úgy végső soron az NFκB a sejtmagba transzlokálódik, és ennek következményeként pl. citokin gének aktiválódnak.

mintázatfelismerő receptor, pl. a CD205/DC-SIGN, CD206/macrophag-mannózeceptor (MMR). A receptorcsoalád számos tagja dendritikus sejtek felszínén található, pl. a CD20/lanigerin, a dectin-1.

A molekulacsalád tagjaként sejtfelszíni mintázatfelismerő receptor még többek között a CD23 / FcεRII.

Scavenger receptorok (A-H) olyan fagocitózist segítő receptorok, melyek ligandjai anionos polimerek, acetilált és oxidált LDL, AGE (advanced glycation end products), szérumamiloid-A. Szerepet játszanak az előregedett, felszíni szilársavburkukat elvesztett vörösvértestek eltávolításában is.

3.7.4.3. Intracelluláris mintázatfelismerő receptorok

A természetes immunitás nemcsak az extracelluláris patogéneket képes érzékelni a TLR-ek segítségével.

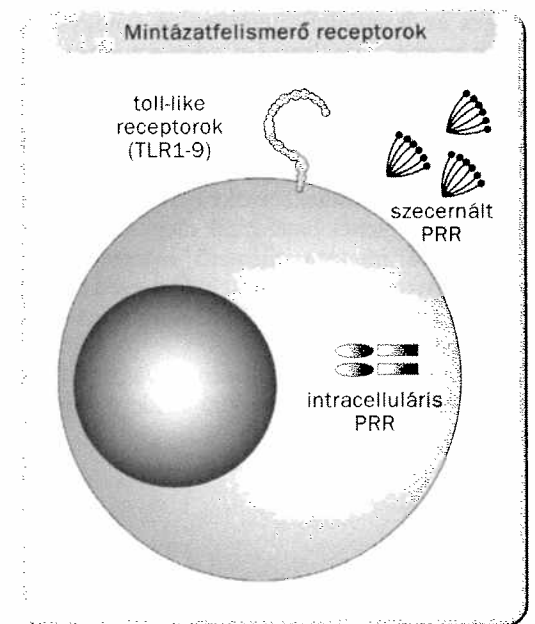
A közelmúltban felfedezett intracelluláris mintázatfelismerő receptoroknak (NLR) a sejten belüli patogének és „veszjelzések” érzékelői. A molekulacsalád tagjainak alternatív elnevezése a NOD (nucleotide binding domain) vagy Caterpillar molekulák.

A leucinben gazdag ligandfelismerő domén mellett rendelkeznek a receptorok oligomerizációjaért felelős Nacht doménnel és egy effektor doménnel, mely lehet PYD vagy CARD (caspase recruitment domain).

A mintázatfelismerő intracelluláris receptorok inaktív, autorepresszált formában vannak jelen (**3.7.6. ábra**). A leucinben gazdag domén visszahajlik a molekulán belül a Nacht doménre, ezáltal megakadályozza a receptor spontán oligomerizációját és aktivációját. Amennyiben PAMP kötődik a receptorhoz, konformációváltozást idéz elő, hozzáférhetővé válik a Nacht domén és oligomerizáció történik. Ezt követően az effektor domének CARD- és PYD-molekulákat kötnek. Végül az NFκB sejtmagba történő transzlokációját követően pl. citokin gének aktivációjára kerül sor (**3.7.7. ábra**).

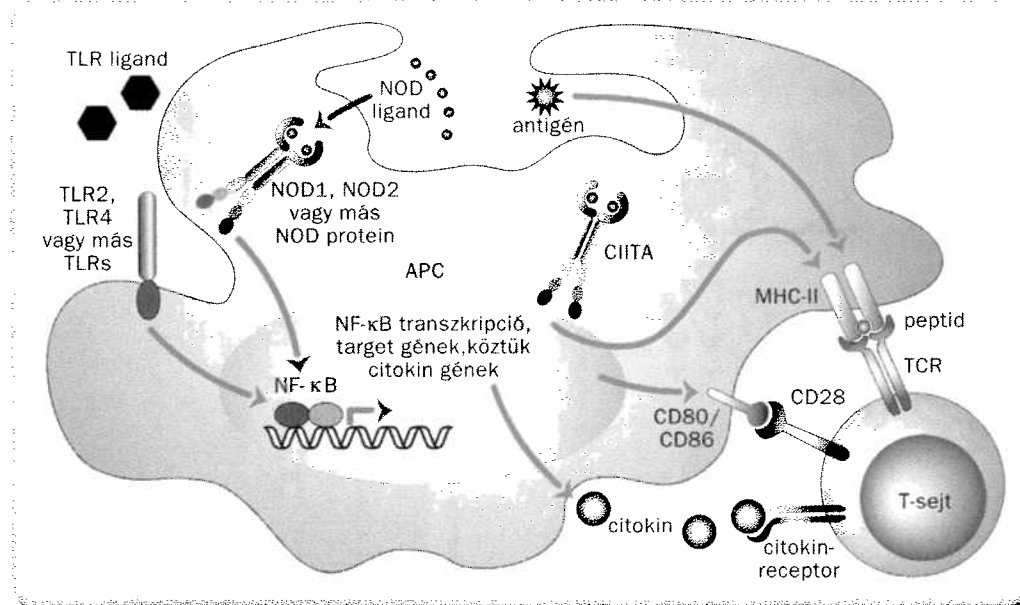
A NOD2, intracelluláris endotoxint kötő, elsősorban monocytákban expresszáldó molekula.

A vatagbél gyulladásával járó Crohn-betegségre fokozott kockázatot jelentenek a receptor génjének funkcióvesztéses polimorfizmusai, melyek a NOD2 LRR régióját érintik. A NOD2 szabályozza az α-defensinek szekrécióját. A NOD2 negatív szabályozó hatása a TLR-2 által közvetített Th1 válaszra, mely arra utal, hogy létezik párbeszéd (crosstalk) a TLR és az NLR rendszer között.



3.7.8. ábra A „veszjeleket” érzékelni képes mintázatfelismerő receptorok főbb típusai

A membránhoz kötött receptorok legismertebb képviselői a Toll-szerű receptorok (TLR). A sejtek jelentős számú mintázatfelismerő receptort szecernálnak (pl. pentraxinok, kationos peptidok stb). A mintázatfelismerő receptorok harmadik fő típusa intracelluláris elhelyezkedésű (pl. NOD1).



3.7.9. ábra. A természetes immunitás receptorai aktiválják az adaptív immunrendszert

A mintázatfelismerő receptorok ligandkötése az MHC-II molekulák, a kostimulációs molekulák és citokinek génexpresszióját fokozva aktiválja az adaptív immunválaszt

A mintázatfelismerő receptorok három fő típusa (membránhoz kötött, intracelluláris és szecernált) (3.7.8. ábra) véső soron tehát a fertőzés tényére hívják fel a figyelmet és megteremtik az alapját az adaptív immunrendszer aktiválásához (3.7.9. ábra).

3.7.5. A VESZÉLY HIPOTÉZIS (DANGER HYPOTHESIS)

Az immunrendszer működésére vonatkozó korábbi alapvető elképzelés szerint a saját-idegen elkülönítése az elsődleges az immunfelismerésben. Az, hogy reagál-e vagy sem az immunrendszer egy adott antigénre, ennek a modellnek megfelelően a specifikus lymphocyták szintjén dől el.

Ezt az elképzelést követte időben a fertőző-idegen (infectious nonself) modell. Ennek a modellnek az értelmében az immunrendszer reakcióját végső soron az antigénbemutató sejtek határozzák meg. A fertőző ágensekre jellemző mintázatfelismerő receptorokhoz (pl. Toll-receptorokhoz) való kapcsolódása eredményezi az antigén bemutató sejtek jelentős kostimulációs molekula expresszióját.

Az immunrendszer működésének veszély (*danger*) hipotézise értelmében nem annyira az idegen-saját, mint

inkább a veszélyes-ártalmatlan antigének megkülönböztetése az elsődleges az immunrendszerben. Az antigén bemutató sejtek felé vészjelzések a fertőzött, toxinhatásnak kitett vagy mechanikai károsodást szenvedett sejtek felől érkeznek. Ezek a vészjelzések lehetnek intracelluláris eredetűek vagy szecernáltak, sőt érkezhettek a károsodott, degradálódott extracelluláris mátrixból. A veszély hipotézist az endogén saját vészjelzéseknek (pl. emlős DNS, RNS, hősokk fehérjék, interferon- α , IL-1 β , CD40L, hialuronsav lebontási termékek azonosítása támasztotta alá.

Ártalmatlan „idegennek” tekinthető az anyaméhben fejlődő, apai gének által kódolt fehérjékkel is rendelkező magzat, míg pl. mutációkat követően a saját antigén is veszélyforrásnak tekinthető. A veszélyhipotézis továbbfejlesztett változatának értelmében az immunrendszer reakcióját nem a specifikus receptorral rendelkező lymphocyták, nem is az antigén bemutató sejtek határozzák meg, hanem maguk a szövetek. Az egészséges szövetekkel szemben tolerancia alakul ki, míg a sérült szövetek immunválaszt indukálnak. Ebben a modellben kulcsszerepet játszanak a szövetekben található, korlátozott receptor repertoárral rendelkező γ/δ T-sejtek vagy az NKT-sejtek. Ez a modell állandó „párbeszédet” feltételez az immunrendszer és a szövetek között.

A szerzett/adaptív immunválasz

4. SZERZETT IMMUNITÁS

Írta: Berki Timea, Buzás Edit, Kacs Kovics Imre, Németh Péter

4.1. Ellenanyagok

Írta: Kacs Kovics Imre

A szervezet szerzett (adaptív) immunválasz az idegennek felismert anyagok, antigének ellen sejtközvetített és humorális mechanizmusra osztható. Míg a sejtközvetített immunitás legfontosabb antigénspecifikus elemei a T-lymphocyták, addig a humorális immunválasz a B-lymphocyták aktiválásának eredményeképpen ellenanyagok (antitestek) termelődéséhez vezet.

Az ellenanyagok (4.1.1. ábra) funkcionális különlegessége az, hogy két különböző típusú kapcsolat kialakítására képesek, azaz egyfelől specifikusan megkötik az antigént és az ún. immunkomplexet alkotják. Legalább ilyen fontos azonban a molekula másik részén kialakuló kapcsolat, amelynek során az ellenanyag biológiailag hatékony funkciókat (komplement-kötés és aktiváció, celluláris receptorokhoz való kötődés) vált ki. Ezeknek a kapcsolatoknak egy része csak az antigén megkötést követően jön létre, azaz a folyamat feltétele, hogy az antigén-kötés az ellenanyag másik részén térszerkezeti változással járjon, és bizonyos addig rejtett molekularészek felnyíljanak. Más részük azonban a szabadon keringő ellenanyagok esetén is kialakul. Ez utóbbi kapcsolatok során az ellenanyag olyan receptorokhoz kötődik, amelyek főként a szervezeten belüli megoszlását szabályozzák. Ilyen receptorokhoz köthető mechanizmus biztosítja többek között azt, hogy az ellenanyag az anya keringéséből a placentán keresztül a magzatba jusson, vagy azt, hogy a nyálkahártya felszínére szekretálódjék.

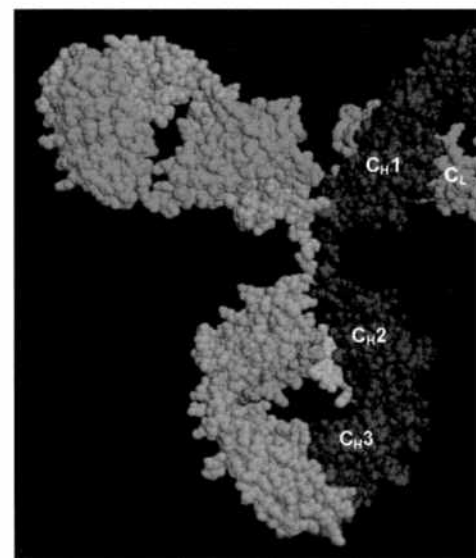
Az ellenanyagok a szervezet szinte minden részében megtalálhatók, akár a biológiai váladékokban, akár egyes sejtek felszínéhez kötve. A vérplazma immunglobulin tartalma véralvadék képzése során a szérumban marad. Antiszérumnak hívjuk azt a terméket, amelynek ellenanyag tartalma bizonyos kórokozókhoz specifikusan kapcsolódik. A szérum egy bizonyos antigénre specifikus ellenanyag tartalmát sok esetben a szérum sorozat hígításával és a hígított minta antigénnel mutatott reakciójával jellemzik. Titernek nevezzük azt a hígítási értéket, amelynél látható antigén-antiszérum reakció már nem alakul ki. Ha egy szérumban nagy mennyiségben van jelen a kórokozóra specifikus ellenanyag, akkor magas titerű antiszérumnak nevezzük.

Egy egészséges 70 kg testsúlyú ember naponta mintegy 3 gramm ellenanyagot termel. Ennek a mennyiségnek mintegy két-harmad része IgA típusú molekula, amelyet a nyálkahártyában (légzőrendszer, bélcsatorna, húgy- és nemi utak) található B-lymphocytákból differenciálódó plazmasejtek termelnek, és amelyek az epithelsejtek aktív szekréciós tevékenységével a nyálkahártya felszínére kerülnek. Ennek a jelentős mennyiségű ellenanyagnak a termelése és szekretálása egyben az említett szervek nyálkahártya felületeinek hatalmas méretét is tükrözi. A vérben és a szövetek között az IgG molekula mutatható ki a legjelentősebb mennyiségben. E molekula gyors lebomlását, az albuminhoz hasonlóan, egy endothel sejtben expresszálandó receptor (FcRn) akadályozza meg, és ezért felezési idejük kimagaslóan hosszú a vérplazma többi proteinjéhez képest (kb. 3 hét). Megjegyzendő, hogy az ellenanyag termelés mértéke függ az egyént körülvevő mikrobiális környezettől. Hosszú ideig tartó szélsőségesen tiszta, esetleg steril környezet hatására az ellenanyag termelés jelentősen csökken. Ezt a jelenséget sterilen tartott kísérleti állatokban figyelték meg, amelyekben a vér ellenanyag mennyisége töredéke a normál környezetben tartott állatokhoz viszonyítva.

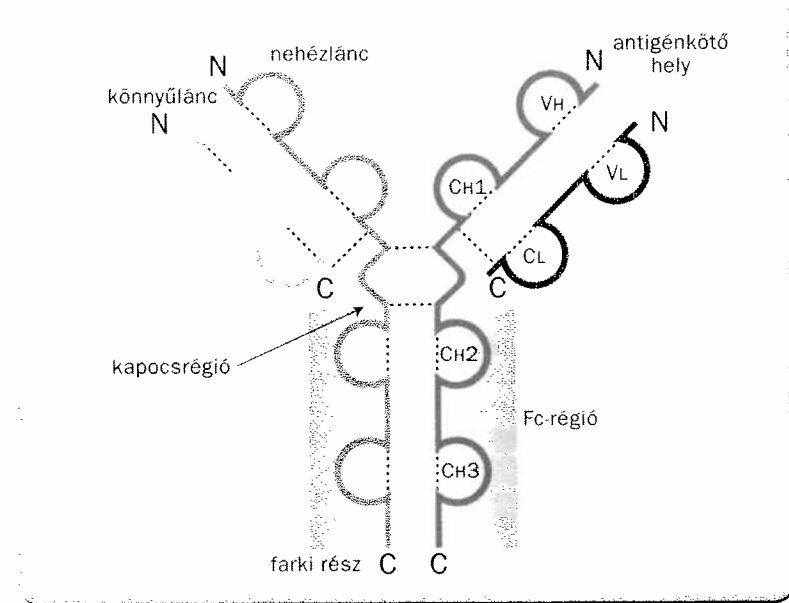
4.1.1. AZ IMMUNGLOBULINOK MOLEKULÁRIS SZERKEZETE

Az immunológiai kutatások során viszonylag kiderült, hogy az ellenanyagok globulin teherhártyák (immunglobulinok), amelyhez szénhidrát lánc is kapcsolódik, azaz glükoproteinek. Minthogy a szervezetben keringő immunglobulinok nagyszámú antigénnel szemben nem rendelkeznek pontos elemzési adatokkal, bizonyult a rendkívüli változatosságuk. bizonyos kóros esetekben azonban a betegek szervezetéből egy-egy plazmasejtből kiinduló rosszindulatú daganatok alakulnak ki, amelyek tökéletesen egy-egy immunglobulinokat termelnek. A nagy mennyiségű homogén immunglobulin-molekula aminosav-szerkezetének vizsgálata forradalmat hozott. Klinikai és diagnosztikai célból mesterségesen is elő lehet állítani azonos szerkezetű immunglobulinokat (monoklonálisok). A technika kidolgozásáért Georges Köhler és César Milstein 1984-ben orvosi Nobel díjat kapott. Ezek jelentős fejlődéshez vezettek a géntechnológiában is, és ma már értékes immunológiai és molekuláris biológiai módszert jelentenek.

Az immunglobulinok két formában termelődnek: ún. naív B-lymphocytákban (antigénrel meg nem érintett sejtek) és a memória B-lymphocytákban (antigénrel megérintett sejtek). A naív B-lymphocytákban az immunglobulinok a sejtmembránba ágyazottan találhatók (B-cel receptorok, BCR). Az aktivált B-lymphocyták proliferációját követően plazma- és memóriasejtté differenciálódnak.



4.1.1. ábra. Az immunglobulin (szekretált) szerkezete. Zölddel a könnyűláncokat, kékkel a nehéz láncot ábrázoljuk. Sárga és piros színűek a diszulfid láncok.



4.1.2. ábra. Az immunoglobulin sematikus szerkezete (az ábra magyarázata a szövegben olvasható)

A plazmasejtek olyan immunoglobulint termelnek, amelyek nem integrálódnak a membránba, hanem exocitózissal az extracelluláris térbe kerülnek.

A géntechnológia fejlődésével feltárult az immunoglobulinok antigénspecifitásának molekuláris háttere, azaz az immunoglobulin bioszintézis szabályozásának pontos mechanizmusa.

4.1.1.1. Általános szerkezeti elvek

1. Az összes antitestmolekula alapvetően hasonló alapszerkezettel jellemezhető, a molekulákat két könnyű (L) (kb. 24 kDa) és két nehéz (H) (55-70 kDa) lánc építi fel (4.1.1. ábra). Egy könnyűlánc egy nehézláncához kapcsolódik és két ilyen komplexum a nehézláncokon át kapcsolódik egymáshoz. A láncokat egymáshoz diszulfidhidak rögzítik (4.1.2. ábra).
2. Mind az L-, mind a H-láncok ismétlődő, szerkezeti-egységekből, doménekből (kb. 110 aminosav) állnak. A globuláris szerkezetű immunoglobulin domének három vagy négy antiparallel polipeptidlánc által képzett két β -síkot tartalmaznak.
3. Az immunoglobulinok nehézláncának mérete, aminosav összetétele, fizikokémiai és biológiai tulajdonságai alapján osztályokra, illetve alosztályokra oszthatók (4.1 táblázat). Ezeket a molekulákat önálló gének kódolják, és ezért mindegyiket önálló izotípusnak nevezzük. A nehézláncok kifejeződését a T-lymphocyták szabályozzák. Valójában ez a mechanizmus biztosítja, hogy egy adott kórokozó semlegesítésére a leginkább megfelelő immunoglobulin izotípus termelődjék.
4. Minden egyénben óriási számú (egyes vélemények szerint a különböző molekulák száma akár a 10^9 nagyságrendet is elérheti), az antigeénkötőhelyben különböző immunoglobulin-molekula mutatható ki. Ezt a sokféleséget az egyén ellenanyagkészletének (immunoglobulin-repertoár) nevezzük. Ez az óriási változékonyság (variabilitás) az antigeénnel való kapcsolódás finom specifikitásának molekuláris hordozója. Az L- és a H-lánc N-terminális végeit variábilis régióknak nevezzük, ami egy antigeénkötő egységet („zsebet”) alkot, míg a láncok többi része (C-ter-

minális) jóval kisebb mértékű különbözőséget mutat (lásd 3. pont – izotípusok).

4.1.1.2. A könnyűlánc

A két könnyű (L) lánc izotípus (κ és λ) kifejeződésének aránya emberben a B-sejtek felszínén vizsgálva hozzávetőleg azonos, de a szekretált és a plazmában jelenlévő immunoglobulinok esetén jelentős κ -lánc túlsúly mutatható ki. Az L-láncokat két domén, az N-terminális variábilis (V_L) és a C-terminális konstans (C_L) domén alkotja. A variábilis domén heterogenitását valójában a régió három rövid, különlegesen változékonny elem biztosítja; ezeket hipervariábilis régióknak nevezzük (4.1.3. ábra). Ezek a régiók kb. 10-10 aminosavból állnak és a nehézlánc hasonló régióival együtt alkotják azokat a kapcsolódási pontokat, amellyel az immunoglobulin az antigeénhez kötődik. Tekintettel arra, hogy az antigeén egy specifikus egységének (epitópjának) ellenoldali párjaként is értelmezhetőek e szakaszokat más néven az ellenanyag komplementaritást meghatározó régióiként (CDR1, CDR2 és CDR3) is nevezzük (4.1.4. ábra).

CDR-régiók közötti szakaszok, bár a variábilis régióhoz tartoznak, meglepően kis változatosságot mutatnak, feladatuk valójában a molekuláris struktúra biztosítása, egyfajta keret kialakítása és az antigeén megkötésében közvetlenül nem, vagy csak kismértékben vesznek részt. A CDR-régiók közül a CDR3 a legváltozékonnyabb, amit a molekulát kódoló DNS-szakasz rendkívül specifikus kialakulása (lásd később) magyaráz. Az L-lánc C-doménje a κ - és a λ -láncokban eltér, de jelentős homológiát mutat.

4.1.1.3. A nehézlánc

A könnyűláncokhoz hasonlóan, a nehézláncok N-terminális, variábilis régiójában is három kb. 10 aminosav hosszúságú hipervariábilis szakasz (CDR1, CDR2 és CDR3) található. Ahogy azt a könnyűlánc esetén hangsúlyoztuk, a könnyűlánc és a nehézlánc hipervariábilis régiói egymással egy jellegzetes antigeénkötő „zsebet” alkotnak (4.1.5. ábra).

A nehézlánc C-terminális részén kifejeződő struktúra-

4.1. táblázat

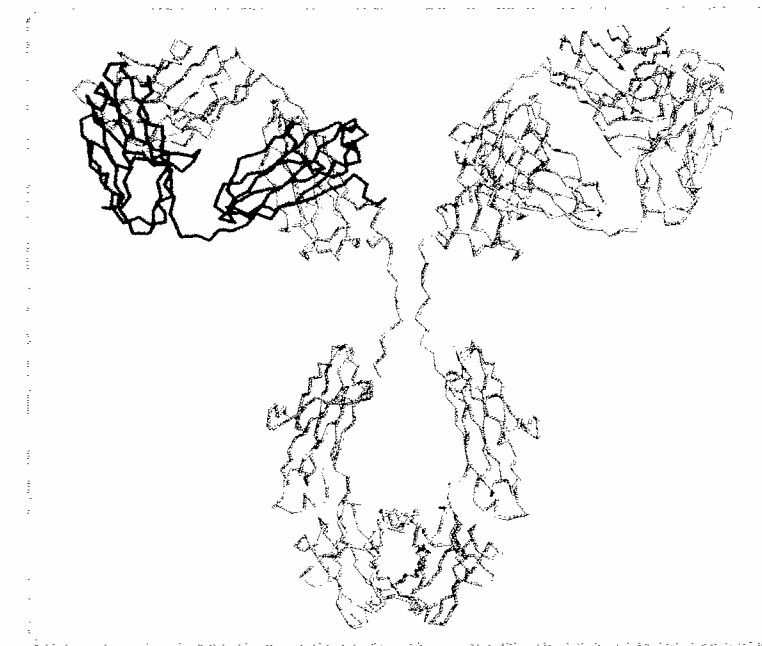
Immunoglobulin-izotípusok, szubtípusok fontosabb tulajdonságai

Immunoglobulin izotípus	Szubtípus	H-lánc	Méret (kDa)	Szérum-koncentráció (mg/ml)	Szérum felezési idő(nap)	Szekretált forma	Funkció
IgM	nincs	μ	970	1,5	5	pentamer (plgM)	naív B-sejt antigeénreceptor, komplement aktiválás
IgD	nincs	δ	184	nyomokban	3	nincs	naív B-sejt antigeénreceptor
IgG	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	$\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3, \gamma 4$	146 (IgG3: 165)	13,5 (IgG1: 9, IgG2: 3, IgG3: 1, IgG4: 0,5)	23 (IgG3: 7)	monomer	opszonizáció, komplement aktiválás (erősség: IgG3>IgG1>IgG2), ellenanyag függő sejt által kiváltott citotoxicitás (ADCC), maternális immunitás (placentális transzport: IgG1>IgG3>IgG2>IgG4), a B-sejtek visszacsatolósó gátlása
IgA	IgA1, IgA2	$\alpha 1$ vagy $\alpha 2$	160	3,5 (IgA1: 3, IgA2: 0,5)	6	monomer, dimer (dlgA) és trimer (plgA)	nyálkahártya immunitás
IgE	nincs	ϵ	188	0,05	2	monomer	azonnali hiperszenzitivitás

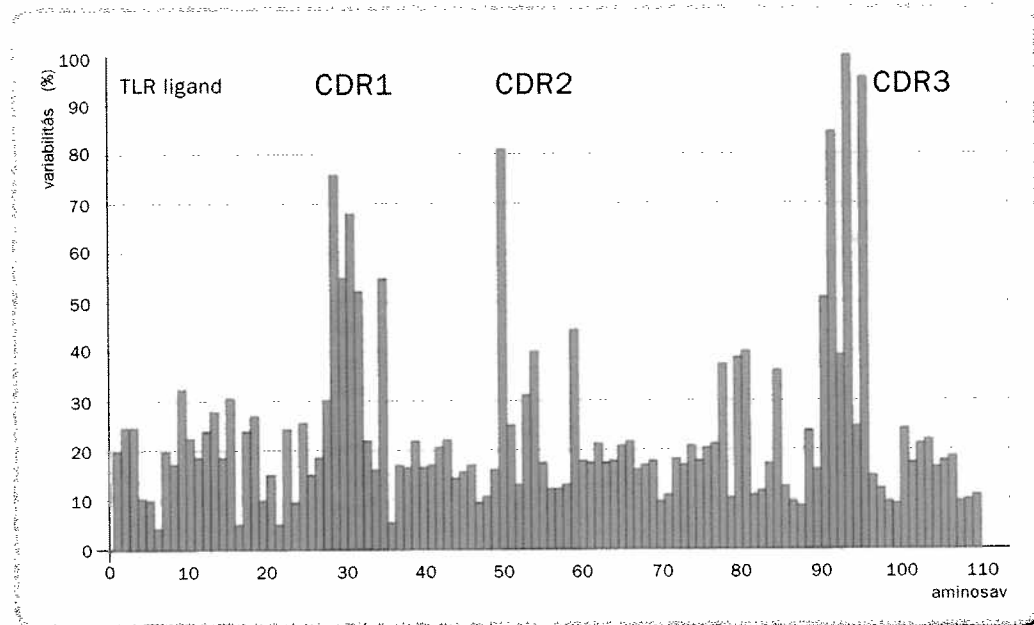
lis különbségek alapján az ellenanyagok osztályokba, illetve alosztályokba sorolhatók. Az immunoglobulin alosztályokat izotípusnak is nevezik és ember esetén az IgM, IgD, IgG, IgA és IgE molekulák tartoznak ebbe a kategóriába. Az egyes osztályokba több esetben egymáshoz nagyobb hasonlóságot mutató alosztályok vagy szubtípusok tartoznak: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, valamint az IgA1 és IgA2. (Hangsúlyozzuk, hogy bár az egyes emlősfajokban hasonló nevű alosztályokat találunk, ez a nevezéktan abból a szempontból megtévesztő, hogy az egyes alosztályok nem tekinthetők strukturálisan vagy biológiai hatásukat tekintve azonosnak. Így pl. az emberi IgG1- és az

egér IgG1-alosztályok egymástól eltérő struktúrával és immunológiai szereppel bírnak. Az immunoglobulin alosztályok elnevezése sokszor a felfedezés sorrendjét, nem pedig a strukturális homológiát tükrözi.) Az összesen kilenc emberi nehézláncból mindkét könnyűlánc típus (κ és λ) kapcsolódhat (mely utóbbiak C-terminális régiójához nem köthető egyedi biológiai funkció). A nehézláncokat az izotípusnak megfelelő görög abc betűivel jelöljük: így az IgM a μ , az IgD a δ , az IgG1 a $\gamma 1$, az IgG2 a $\gamma 2$, az IgG3 a $\gamma 3$, az IgG4 a $\gamma 4$, az IgA1 a $\alpha 1$, az IgA2 a $\alpha 2$, az IgE pedig az ϵ nehézláncot tartalmazza.

A nehézlánc izotípusok különbözőségét az aminosav



4.1.3. ábra. Az egyik könnyűláncot zölddel, a hipervariábilis régiókat (CDR1, CDR2, CDR3) pirossal emeltük ki (az ábra magyarázata a szövegben olvasható).

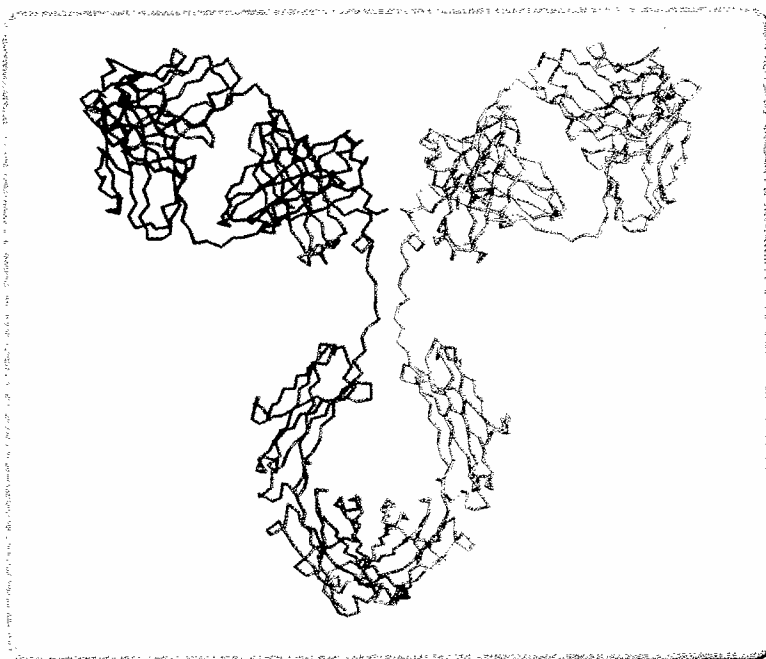


4.1.4. ábra. A könnyűláncok egymáshoz viszonyított variabilitása. Az ábra kialakításában számos könnyűlánc aminosav-szekvenciáját hasonlították össze. Pirossal a hipervariábilis régiókat (CDR1, CDR2, CDR3) emeltük ki.

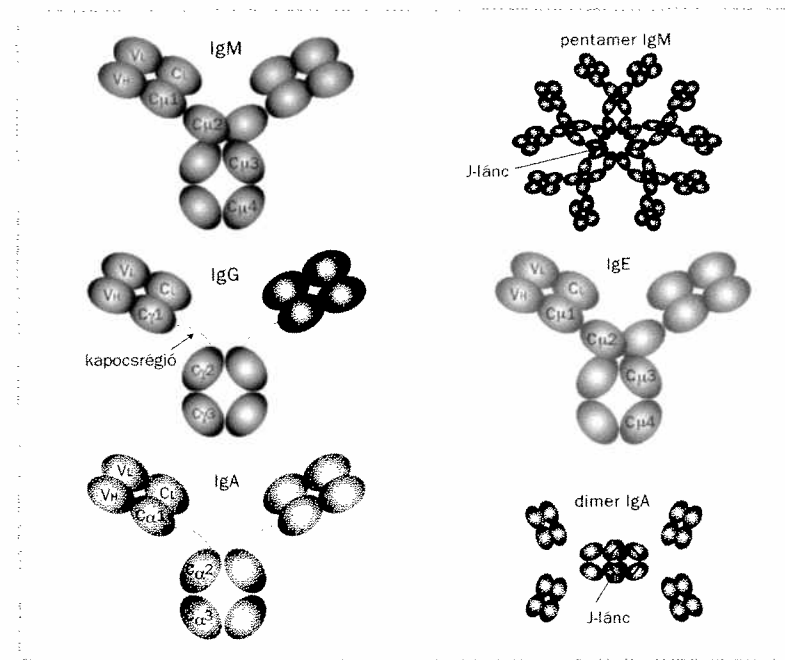
összetételén túl, a C-terminális szakaszok hossza is meghatározza. IgM és IgE molekulában a C régió 4-4, az IgG, IgA és IgD immunglobulinok 3-3 domént tartalmaznak. Ezeket a doméneket C_H rövidítéssel valamint az N-terminálisról a C-terminális felé növekvő számmal jelöljük (IgM és IgE: C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} és C_{H4} ; IgD, IgG, IgA: C_{H1} , C_{H2} és C_{H3}). Ezeket a doméneket az izotípusnak megfelelő módon is azonosíthatjuk (pl. IgG esetén: $C_{\gamma1}$, $C_{\gamma2}$ és $C_{\gamma3}$).

Az izotípusok és szubizotípusok biológiai szerepe eltérő, aminek oka az aminosav összetételben jelentkező különbség. Ezzel magyarázható, pl. hogy bizonyos sejtek felszínén kifejeződő, az immunglobulinok C-régióját kötő receptorok (Fc-receptorok) kapcsolódása az egyes izotípusoktól függő folyamat.

Az IgG, IgA és IgD nehézláncbaiban az első és a második C-domén között 10-60, domént nem alkotó aminosav található. Ez a pálcikaszerű szakasz mozgékony, random és flexibilis pozíciókat vehet fel. Ezt a szakaszt kapocs (hinge) régióknak nevezzük (4.1.6. ábra). Az IgG-osztály alosztályai közötti legjelentősebb eltérések e szakaszon belül mutathatók ki. A rugalmasabb kapocscsal rendelkező IgG-alosztályok jobban tudják „használni” a két antigénkötő régiójukat, hiszen nemcsak egy, hanem akár két azonos antigént tudnak kötni a kórokozó felszínén (pl. sejtfelszínén) viszonylag távol helyezkednek el egymástól, akkor csak a rugalmas kapocs régióval rendelkező immunglobulin molekula képes mindkét antigén kötőhelyét használni, a „rugalmatlanabb” kapocscsal ren-



4.1.5. ábra. Az egyik nehézláncot kékre színeztük, a hipervariábilis régiókat (CDR1, CDR2, CDR3) pirossal hangsúlyoztuk (az ábra magyarázata a szövegben olvasható).



4.1.6. ábra. Az egyes immunglobulin-izotípusok sematikus szerkezete

delkező ellenanyag csak az egyiket. Előbbi esetben az immunkomplex stabilitását kialakító kötések erősségének (affinitás) összege (aviditása) nagyobb lesz.

Az immunglobulinok két formában termelődnek. Az ún. naív B-lymphocytákban (antigénnel még nem aktivált sejtek) az immunglobulinok a sejtmembránba ágyazottan találhatók és a sejt antigénreceptoraként foghatók fel (B-sejt receptorok, BCR). Az aktivált B-lymphocyták proliferációjukat követően plazmasejté differenciálódnak. Ezek a sejtek olyan immunglobulint termelnek, amelyek nem képesek a membránba integrálódni és exocitózissal az extracelluláris térbe kerülnek. A szolubilis, szecernált immunglobulinok utolsó aminosavai a nehézlánc C-terminális végén mindig töltéssel rendelkező hidrofíli aminosavak, míg a B-sejtek plazmamembránjához kötött felszíni immunglobulinok esetén 26 hidrofób (a helikális transzmembrán rész), majd változó számú hidrofíli (a belső foszfolipidek poláros részével kölcsönhatásban levő citoplazmatikus szakasz) aminosav képi a nehézláncok C-terminális végét. Utóbbiak hossza izotípusonként eltér (ez a szakasz 3 aminosavat tartalmaz az IgD és az IgM, illetve 30 aminosav hosszúságú is lehet az IgG és IgE esetén).

Valamennyi membránkötött immunglobulin az izotípustól függetlenül, valamint a szekretált IgG- és az IgE-immunglobulinok mindig négyláncúak (vagyis két L és két H láncból állnak), ún. monomer szerkezetűek (ezt tekintjük az immunglobulinok alapszerkezetének). Ezzel szemben a szekretált IgM- és IgA-molekuláknál az utolsó C_H -domén után még egy ún. „farki” szakasz is kimutatható. Ezek a szakaszok feltehetően csak a szekretált formák között előforduló multimerképződését, IgM-nél a pentamer (tehát 5x a négyláncú), IgA-nál elsősorban a dimer létrejöttét teszik lehetővé. A „farki” részt híd-ként kapcsolja össze egy 15 kDa méretű ún. „kapcsoló” (joining, J) J-lánc, mely diszulfid-kötéssel stabilizálja a multimer.

A több monomerből álló polimer IgA- és IgM-molekulák különleges tulajdonsága, hogy más izotípusoktól eltérően a vérből a nyálkahártyák epithelsejtjeinek felszínére, a szervek lumenébe kerülhetnek. E folyamat során a

dimer IgA (dIgA), a polimer IgA és IgM (pIgA, pIgM) egy specifikus Fc-receptor-funkciójú fehérjéhez kapcsolódik (poli-Ig receptor, lásd 3.7. fejezet), melynek extracelluláris darabja a receptor-immunglobulin komplex lumenbe jutását követően lehasad a receptorról és az immunglobulin C-régiójához kapcsolódik. Ezt a fehérjét „szekretoros” fragmentnek nevezik. A nyálkahártyák felszínén ettől kezdve a dIgA, pIgA és pIgM ezzel a levált szekretoros komponenssel együtt fordul elő (sIgA, sIgM).

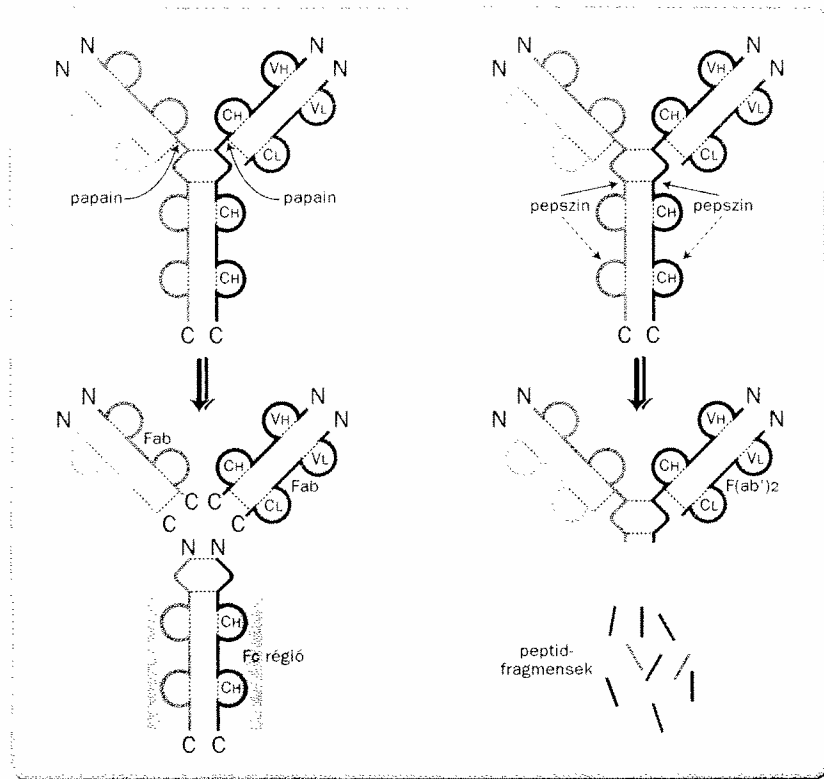
A nehézláncok jellegzetes módon és mértékben glikoziláltak, bár az ily módon kialakult szénhidrát oldallánc minőségét számos élettani és életkori tényező módosíthatja.

4.1.1.4. A könnyű- és nehézlánc kapcsolódása

Az immunglobulinok négyláncú monomere két L-H párból, a H-láncokon át történő kapcsolódás útján alakul ki. A nehéz- és a könnyűláncot összekapcsoló kovalens diszulfidkötés az L-lánc C-terminálisán, illetve a variábilis H- vagy az első konstans H-domén (izotípusonként eltér) C-terminálisán levő ciszteinek között jön létre. A C_L - és a C_{H1} -domének között nemkovalens kapcsolódások is kialakulnak. Ezek fő feladata az, hogy a V_L - és a V_H -domének egymáshoz közel kerülve kialakíthassák az antigénkötő zsebet.

A két „félmolekulát” (L-H) is kovalens és nemkovalens kötések kapcsolják össze. A diszulfidhidak, melyek száma alosztályonként eltérő, IgG-ben pl. a kapocsrégió C-terminális részén találhatók. A legtöbb nemkovalens kölcsönhatás a H-lánc C_{H3} -doménjeit fűzi egybe. A C_{H2} -domének másodlagos, nemkovalens kapcsolódását az itt viszonylag jelentős mértékű N-glikoziláció akadályozza meg.

Az immunglobulin-kutatás egyik jelentős biokémiai lépése volt annak felismerése, hogy különböző proteolitikus enzimek limitált emésztése nyomán különböző immunglobulin-fragmentumok állíthatók elő. Ezek a kutatások zömmel IgG-re (és ezen belül is először nyúl IgG-re) vonatkoztak.



4.1.7. ábra. Az IgG papainos és pepszines emésztése során keletkező fehérjefragmensek

Papainnal a C_H1 - és C_H2 -domén közti kapocs szakasz „vágható” el, melynek eredményeképpen az immunglobulin-molekula három darabban jelenik meg. Ebből kettő a hasítási ponttól N-terminálisan elhelyezkedő molekularészeket reprezentáló ún. antigénkötő fragment (Fab – fragment antigen binding), a harmadik a vágási ponttól C-terminálisan lévő, a diszulfiddal kapcsolt, C_H2 - C_H3 domének, fragmentumot sikerült kristályosítani, innen ered a neve (fragment, crystallizable). Az Fc-régió az intakt molekulában térben jelentősen elkülönül a CDR-eket hordozó specifikus antigénkötő variábilis elemektől. Ez a fragmentum felelős tehát az immunglobulin-molekula legtöbb biológiai (effektor) funkciójáért. Ezen effektor funkciók közé tartozik a komplementkötés és aktiválás (IgM, IgG1, IgG3) (3.5. fejezet), a phagocytasejtek (3.3. fejezet) Fc-receptoraihoz (3.2. fejezet) való kötődés (IgG1, IgG3, IgG2), a placéntán való átlépés, B-lymphocytákon az immunválasz negatív szabályozása (7., 8. fejezetek), a hiszösejtek és a basophil granulocyták nagyaffinitású Fc-receptoraihoz való kötődés (IgE, IgG4) és ezzel azok degranulációjában (13.2. fejezet) való részvétel. Ha pepszint használnak az immunglobulin-molekula emésztésére, a vágási pont a kapocs régió (és a diszulfid hidak) területétől C-terminálisan, a C_H2 -doménban van, ekkor a bivalens IgG-molekula két független antigénkötő szakaszai ($F(ab')_2$) és kisebb méretű (gyakran teljesen leemészthető) Fc fragmentumokat tartalmazó származékok keletkeznek (4.1.7. ábra).

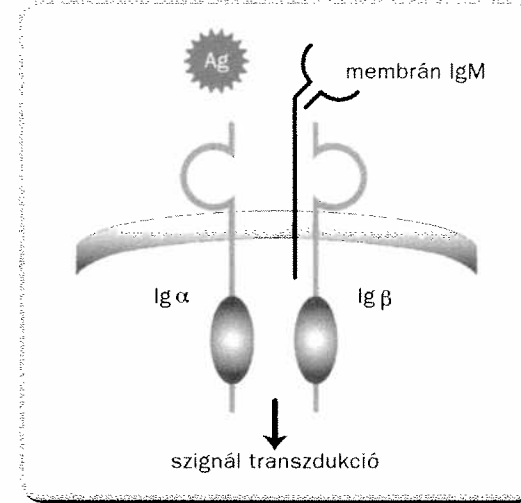
4.1.1.5. A sejtfelszíni immunglobulin komplex (BCR)

A B-sejt-érés korai stádiumában gyakran tapasztalható a plazmamembrán az IgM- és az IgD-molekulák együttes kifejeződése. Ezen molekulák variábilis régiója teljesen megegyezik, tehát antigénspecifitásuk is azonos. Az sejtek aktiválódása, érése során az eredetileg ki-

fejeződő immunglobulin nehézláncának C-terminális része anélkül cserélődik le, hogy az antigénspecifitás módosulna (lásd később: izotípusváltás). Az így kialakult IgG-, IgA- vagy IgE-molekulák szintén a sejtmembránba integráltak fejeződnek ki. A felszíni immunglobulinok a B-sejtek antigénreceptorai és újabban a felszíni immunglobulin komplexet a T-sejt-receptor (TCR) analógiájá-ként B-sejt-receptornak (BCR) is nevezik.

A B-lymphocyták felszínén, nagyszámú, mintegy 10^4 – 10^5 felszíni immunglobulin mutatható ki, ezek C terminális részén, a szecernált immunglobulinokkal ellentétben, transzmembrán és citoplazmikus régió található. Minthogy a membránba ágyazott IgM-immunglobulinok citoplazmikus szakaszai csupán néhány aminosavból állnak, további „horgonyfehérjék” vesznek részt a felszíni immunglobulinokon keresztül létrejövő intracelluláris jelkeltésében. Két ilyen membránba integrált fehérjét ismerünk, az egyik az $Ig\alpha$, a másik pedig az $Ig\beta$, amelyek másodlagos kötőerőkkel kapcsolódnak a B-sejt-receptor citoplazmatikus szakaszához (4.1.8. ábra).

A felszíni IgD-komplex kissé más összetételű, itt az $Ig\alpha$ -nál kissé nagyobb komponens, az $IgD-\alpha$ kapcsolódik az $Ig\beta$ -hoz, illetve kisebb gyakorisággal az $Ig\gamma$ -láncához. Szerkezeti homológia adatok arra utalnak, hogy az $Ig\alpha$ és az $IgD\alpha$ egyaránt az mb-1 gén alternatív splicinggal létrejött termékei. Molekuláris genetikai analízissel kapott adatok szerint ezek a fehérjék extracelluláris domén-szerű szerkezeti részeik miatt szintén az immunglobulin szupergén család tagjainak tekinthetők. A két lánc intracelluláris részeinek szerkezeti vizsgálata jelentős homológiára derített fényt a T-sejt antigénreceptorok (TCR) „membránhorgonyának”, a CD3-komplexnek (4.2. és 6. fejezetek) egyes láncával. A BCR jelátvitelben betöltött szerepéről a 7. fejezetben lesz részletesen szó. Keveset tudunk a láncok defoszforilációjáról és ennek sejtelettani jelentőségéről, annyi azonban valószínű, hogy a hiperfoszforiláció a B-sejt deszenzitizálódásával



4.1.8. ábra. A B-sejt-receptor (BCR) sematikus szerkezete

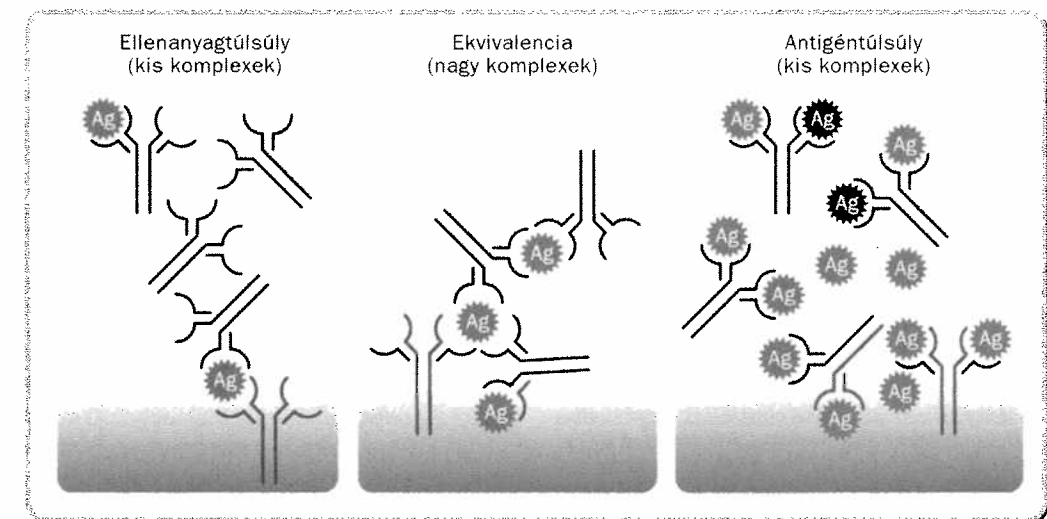
jár. Valószínűleg a defoszforilációban a CD45 felszíni tirozinfoszfátáz is részt vesz. Egyes B-sejt-komponensek (Egr-1) demetilációja is szerepet játszik a B-sejt-aktiváció és osztódás megindulásában. Jelenleg arról is keveset tudunk, hogy milyen szerkezeti, biokémiai (jelképzési) sajátosságok magyarázzák azt az empirikus tény, hogy az először megjelenő BCR-en, azaz felszíni IgM-komplexen át negatív, majd az IgD-komplexen át pedig pozitív hatású jelek keletkeznek.

4.1.2. AZ ANTIGÉN KÖTŐDÉSE AZ IMMUNGLOBULINOK CDR-SZAKASZAIHOZ

A hipervariábilis és a köztük húzódozó kevésbé variábilis szakaszok számos ponton kötődnek az antigén molekulához. Míg a kisméretű haptének, antigéndeterminánsok feltehetően beillenek az immunglobulinok CDR-jei által kialakított „zsebekbe”, a nagyobb, natív antigének az elméleti modellek szerint inkább a „síkszerűbb” hipervariábilis felszínekkal lépnek kölcsönhatásba. Jelentős tehát az eltérés az ellenanyag-antigén, illetve a T-lymphocyták antigénreceptorai által, a fő hisztokompatibilitási antigénnel (MHC) együtt „látott” kis-

méretű peptidek felismerésében. Az antigén-ellenanyag kölcsönhatás összes molekuláris részletének termodinamikai leírása még közel sem teljes. A kapcsolódás reverzibilis, másodlagos kémiai kötőerőkkel (elektrosztatikus kölcsönhatások, hidrogénhid-kötések, van der Waals-erők és hidrofób kapcsolatok) történik. Egy immunglobulin és egy antigén epitópja közötti kötési erősségét, azaz az affinitást, az ún. egyensúlyi dialízissel lehet megállapítani. Ezt az értéket, vagyis a két molekula disszociációs konstansát (K_d) úgy kapjuk meg, ha a hőmérséklet és egyéb tényezők állandó szinten tartása mellett, az ellenanyag molekulák kötőhelyeinek felét elfoglaló antigén koncentrációját M fejezzük ki. Nyilvánvaló, hogy minél kisebb a K_d értéke, annál erősebb a kötési mértéke, hiszen már alacsony antigén koncentráció mellett is telítődnek a kötőhelyek. Az ellenanyagok affinitása 10^{-7} és 10^{-11} M K_d értékek közé esik. A B-sejtek érése és a mesterséges aktív immunizálás során az antitestpopuláció affinitása nő (affinitásérés, 7. fejezet), azaz egyre nagyobb a magas affinitással kötő antitestek aránya. A különböző izotípusú antitestek antigénkötő helyeinek száma különböző (pl. IgG 2 kötőhellyel, míg a pentamer IgM 10 kötőhellyel rendelkezik). Tekintettel arra, hogy az antigénen egy antigéndetermináns több példányban is előfordulhat, és az immunglobulinok kötésben részt vevő „karjai” a kapocsrégió miatt többé-kevésbé flexibilisek, egy immunglobulin akár több ponton is kapcsolódhat az antigénnel. A kötési erősségek így összeadódnak, és ekkor aviditásról beszélünk. Az aviditás mértékét inkább az egyes affinitásértékek szorzatának, nem pedig összegének tekintik.

Az antigén-antitest komplexekben, a moláris ekvivalencia tartományában, oldhatatlan precipitátum jön létre. Itt az antigén-CDR kölcsönhatások mellett Fc-Fc kölcsönhatások is fokozzák az oldhatatlan térháló kialakulását. Az immunkomplexek jelentősége az, hogy számos esetben csak ezek képesek hatékonyan a sejtek Fc-receptorához kapcsolódni és a sejtet aktiválni, illetve gátolni. Ha nő az antigén vagy az antitest koncentráció, akkor a precipitátum kisebb aggregátumokra eshet szét, hiszen csökken a kereszt-kötés mértéke és fellazul az Fc-Fc kölcsönhatások által stabilizált térháló (4.1.9. ábra). Az Fc-Fc kötések, a precipitátum méretére a komplementrendszer aktivációja is hat (3.5. fejezet).

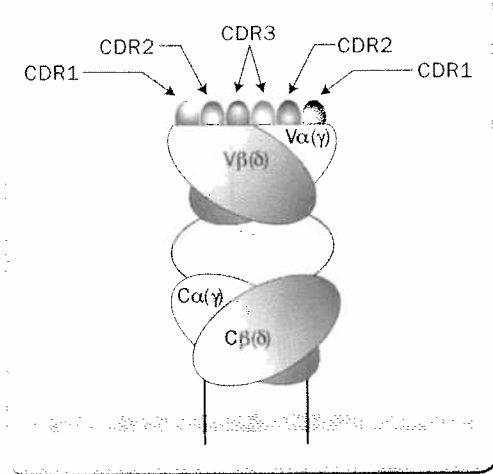


4.1.9. ábra. Az antigén-ellenanyag komplexek kialakulása a komponensek koncentrációjától függ

4.2. T-sejt-receptor (TCR)

Írta: Buzás Edit

A T-lymphocyták kétféle antigénreceptorral (TCR) rendelkezhetnek: $\alpha\beta$, illetve a $\gamma\delta$ receptorral, ennek megfelelően $\alpha\beta$ és $\gamma\delta$ T-sejtekről beszélünk. A T-sejtek többsége $\alpha\beta$ -sejt-receptorral rendelkezik a periférián. A T-sejt-receptor láncai igen rövid citoplazmatikus szakaszt tartalmaznak, elsődleges feladatuk az antigén kötése. A CD3 komplex CD3 γ , CD3 δ és CD3 ϵ , valamint a ζ -láncok képviselik a T-sejt-receptor komplex jelátviteli egységeit. A T-sejt-receptor az MHC-molekulához kötött peptidpéptopokat ismeri fel. A legvariábilisabb szerkezetű CDR3-hurkok a peptideitópához kapcsolódnak, míg a T-sejt-receptor CDR1 és CDR2 hurkai elsődlegesen az MHC-molekula peptidkötő zsebet határoló α -hélixekhez kötődnek.



4.2.2. ábra. A TCR $\alpha\beta$ láncainak szerkezete

A CDR3-hurkok mutatják a legnagyobb fokú variabilitást és ezek kapcsolódnak a peptidpéptophoz, míg a CDR1 és CDR2 hurkai elsődlegesen az MHC-molekulához való kapcsolódásért felelősek.

4.2.1. AZ α -, β -, γ - ÉS δ -LÁNCOK SZERKEZETE

Az α - és β -, valamint γ - és δ -láncok domén szerkezetűek és szintén az immunglobulin szupergénscsaládba tartoznak. Az $\alpha\beta$ TCR-ek (4.2.1. ábra) és a $\gamma\delta$ TCR-ek egy része S-S hídval kovalensen kapcsolt heterodimer (a $\gamma\delta$ TCR-ek nemkovalensen kapcsolt formái is előfordulnak). A TCR-láncok konstans részét a karboxiterminálison a C gének, variábilis szakaszukat a V, D, J (β és δ), illetve a V, J (α és γ) variábilis gének kódolják. A TCR láncok, az immunglobulinok H-láncjaival ellentétben, nem mennek át izotípus (osztály) váltáson, a megfelelő C-gén terméke a sejt élete során végigkíséri a V-régiót.

A szénhidráttartalom nélkül a TCR-láncok mérete és szerkezeti felépítése igen hasonló (4.2.1. ábra). Érdekes, hogy a heterodimerben mindig két olyan polipeptid párosodik, amelyek közül az egyik tartalmaz D-régiót, a másik nem. Minden TCR-lánc jelentősen glikozilált, sokkal jobban mint, az immunglobulinok láncai. Szintén közös

jellegzetesség, hogy mind a négy TCR-lánc az igen konzervatív szerkezetű transzmembrán részen egy lizint (α - és δ -láncnál emellett egy arginint is) tartalmaz. A pozitív töltésű aminosav(ak)nak feltehetően az aszparaginsav tartalmú, negatív töltésű CD3-láncok megkötésében van szerepe. Mind a négy láncban „kapocsrégió-szerű” (H) szerkezeti elem is előfordul.

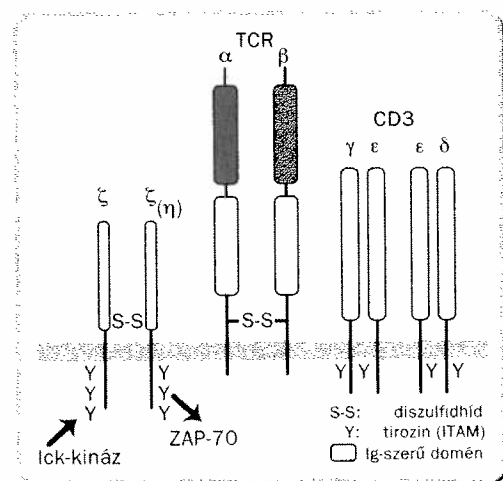
Az igen rövid citoplazmatikus farok (5-12 aminosav) ugyancsak közös sajátosság.

4.2.2. A CD3-KOMPLEX ÉS A ζ -LÁNCOK

Az $\alpha\beta$, illetve $\gamma\delta$ TCR-láncok igen rövid citoplazmatikus farka már sejti, hogy az intracelluláris jelátvitel csak más molekulák segítségével történhet. A TCR-komplex általános jellegzetessége, hogy egy CD3 nevű molekula komplexszel és a ζ -láncokkal van „lehorgonyozva” a T-sejtek plazmamebránjához. A CD3 γ -, δ -láncai csak „névrokonai” a TCR $\gamma\delta$ -láncoknak. A γ és a δ CD3-lánc glikozilált, az ϵ nem. A feltehetően génduplikációval létrejött CD3 γ -, CD3 δ - és CD3 ϵ -láncok szerkezete nagy homológiát mutat, extracellulárisan egy-egy immunglobulin doménszerű elemet tartalmaznak (az immunglobulin szupergénscsalád tagjai), génjük a 11. kromoszómán található. Mindhármuk citoplazmatikus részén megtalálható a negatív töltést biztosító aszparaginsav, mellyel a TCR-láncok pozitív töltésű aminosavjához kapcsolódnak. A fenti láncokhoz kapcsolódik még a nagyrészt citoplazmatikus ζ -láncokból álló homodimer egészen rövid extracelluláris szakasszal (9 aminosav).

A ζ -láncok különlegessége, hogy más sejteken, illetve receptorokban így pl. az NK-sejtek Fc γ receptoraiban is kimutathatók. Ugyanakkor nem található ζ -lánc a B-sejtek antigénreceptor komplexében a felszíni immunglobulinhoz kapcsolódó molekulák között, sőt a bélben található sajátos T-sejtek (IEL) CD3 komplexében helyette az Fc ϵ R1 γ -polipeptidjei foglalnak helyet.

A CD3 komplex komponensei gyűrűszerűen veszik körül az $\alpha\beta$ -láncot, jelenlegi ismereteink alapján két α/β heterodimer kapcsolódik a sejt felszínén egy CD3 γ , egy CD3 δ - és két CD3 ϵ -láncsal, valamint egy ζ -lánc homodimerrel.



4.2.1. ábra A T-sejt-receptor (TCR) és a CD3 szerkezete

A TCR egy, az immunglobulin szupergénscsaládba tartozó, domén szerkezetű α - és egy β -lánc diszulfidhídval összekötött heterodimerje. A CD3 γ -, δ - és 2 ϵ -láncokból áll, emellett egy diszulfid hídval összekapcsolt ζ - ζ dimer is található. A γ - és a δ -láncon foszforilálható szerin, a ζ -láncban tirozin aminosavak találhatók. A komplex intracellulárisan lck típusú tirozin-kinázzal kapcsolódik és feladata egy a tirozin-kinázokon (ITAM) megkötött kináz (ZAP-70) aktivációja.

A CD3 komplex láncainak és a ζ -láncoknak néhány biokémiai és funkcionális adatát a 4.2.1. táblázat mutatja be.

4.2.1. táblázat

Az emberi CD3-komplex összetevői

CD3-lánc	Funkció	kDa	Foszforiláció	Multimer alak
CD3 γ	jelátvitel	25-28	P-Ser	-
CD3 δ	jelátvitel	20	P-Ser	-
CD3 ϵ	jelátvitel	20	P-Tyr	-
ζ	jelátvitel	16	P-Tyr	ζ_2 *

* TCR-ek 90%-ában a CD3 $\zeta\zeta$ dimert tartalmaz

4.2.3. A TCR ÉS A CD3 KOMPLEX EXPRESSZIÓJA

A TCR és a CD3-komplex elemeinek kifejeződése kölcsönösen feltételezi egymást. Az éretlen thymocytákban a CD3 γ -, δ - és ϵ -gének átírása megelőzi a TCR β - és α -láncok kifejeződését. Ezt követően a γ -, δ -, ϵ -láncok glikozilálódnak, majd az endoplazmatikus reticulumban asszociálódnak az időközben szintén megjelenő TCR $\alpha\beta$ heterodimerrel. Mind az öt lánc nagy feleslegben termelődik, sokkal nagyobb mennyiségben mint amennyi a plazmamebránon megjelenik. A ζ -lánc viszont csak limitált mennyiségben keletkezik és bizonyítható, hogy a $\zeta\zeta$ dimerek asszociációja feltétele a TCR $\alpha\beta$ - $\gamma\delta\epsilon$ komplex sejt felszínre kerülésének. A ζ -lánc működésében egy intracelluláris tirozinkináznak, a ZAP-70-nek kiemelt jelentőséget tulajdonítanak.

Mai ismereteink lényegében hasonló mechanizmusra utalnak a $\gamma\delta$ TCR és a CD3-komplex kapcsolódása esetében.

4.3. Immunglobulin és T-sejt-receptor (TCR) gének

Írta: Kacs Kovics Imre, Buzás Edit

A B-sejt-receptorok (BCR), illetve azok alternatív formájaként a plazmasejtek által termelt immunglobulinok és a T-sejt-receptorok (TCR) közös tulajdonsága, hogy a környezetükben lévő antigéneket képesek specifikusan megkötni. Minden lymphocyta egyedi antigénreceptort fejez ki, amelynek egyediségét a molekula antigénkötő, N-terminális régiója biztosítja. Tekintettel arra, hogy minden egyénben több milliárd lymphocyta termelődik, ezek összességükben biztosítják az egyénnek azt a képességét, hogy az antigének óriási variációjával képesek kapcsolódni. Az antigénreceptorok rendkívüli variabilitást mutató N-terminálisához (vagy V-régiójához), ehhez képest viszonylag azonosnak tekinthető konstans- vagy C-régióval kapcsolódik, amely az effektor vagy jeltovábbító funkcióért felelős. Ez utóbbi régió nagyfokú hasonlósága és állandósága indokolt, hiszen a szervezetben mindig azonos struktúrákhoz, receptorokhoz vagy adapter molekulához kell, hogy kapcsolódjon. Számítások szerint amennyiben ezt a milliárdnál is nagyobb számú fehérje-

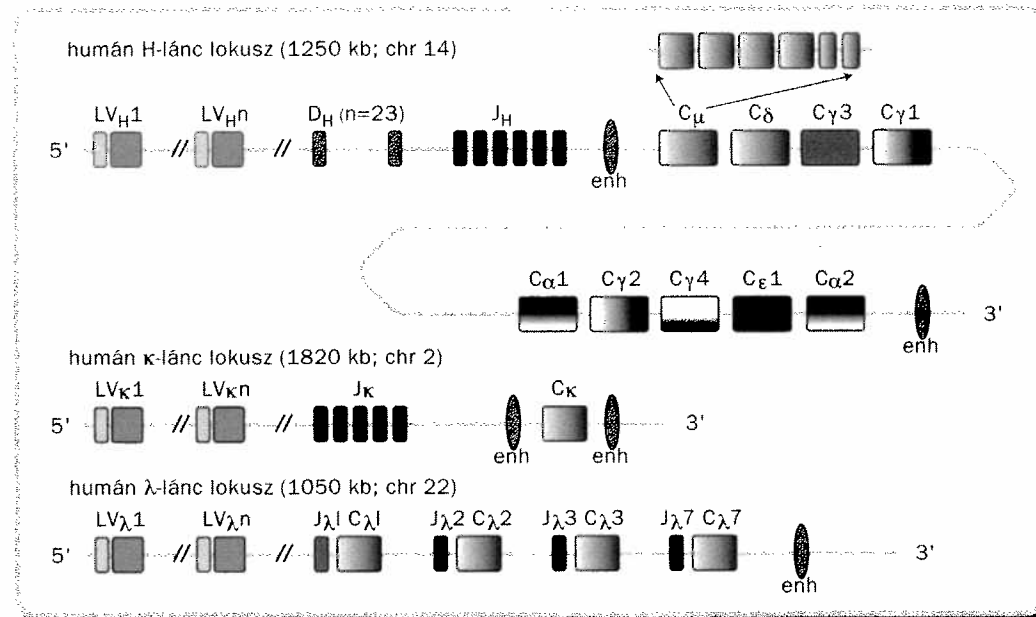
molekulát egy-egy gén kódolná, az a teljes kromoszómaállomány közel kétharmadát tenné ki. Ez természetesen elképzelhetetlen volt, mégis a jelenség magyarázata nem csak az immunológusokat, de a genetikusokat is meglepte. Többek között ennek a felfedezésnek az érdeme, hogy azt az alaptételt, miszerint egy polipeptidláncot egy gén kódolja, legalábbis az eukaryota szervezetekben revidálni kellett. Kiderült, hogy egyes sejtek differenciálódásakor bizonyos fehérjék expressziója során különböző, a csírasejtekben (germline) még aránylag távoli génszakaszok kapcsolódnak össze. Az így módon – „génrekombinációval” – létrejött egységekről készül az a mRNS, amelyről a polipeptid lánc a riboszómák felszínén transzlálódik. Ezt a jelenséget mutatta ki Tonegawa és munkacsoportja a B-sejtek csírasejtekből történő érése során, még mielőtt a sejtek antigénnel találkoznak. Felfedezésüket 1974-ben közzétették. E mechanizmus ismeretében értelmezhetővé vált az immunglobulinok nagyfokú variabilitása, más szóval genetikai diverzitása. Felfedezésükért 1987-ben orvosi Nobel-díjat kaptak. Hamarosan hasonló bizonyítékok láttak napvilágot a TCR-génekre és termékeikre vonatkozóan is. Minthogy az immunglobulin és TCR-gének szerveződése, átrendeződése és diverzitása nagyfokú hasonlóságot mutat, a 4.3. fejezetben számos, ezzel kapcsolatos kérdést együtt tárgyalunk.

4.3.1. AZ IMMUNGLOBULIN GÉNEK GENOMIKUS SZERVEZŐDÉSE

Az emberi csírasejtekben az immunglobulin nehéz-lánc és két könnyűlánc (k és λ) három különböző kromoszóma meghatározott lokuszán, a 4.3.1. ábra alapján szerveződik. (Az ábrán láthatóhoz nagyon hasonló a többi emlős immunglobulin génjeinek szerveződése, habár a kromoszómális elrendeződés, és az egyes génszegmensek száma eltérő.)

Az immunglobulin génregiókban variábilis (V), konstans (C) és az ezeket összekötő kapcsoló (J) gének találhatóak. A nehéz-lánc esetén egy további típus, a diverzitás (D) régió is lokalizálódik. Az egyes kódoló géneket nem kódoló DNS szakaszok választják el egymástól. Az immunglobulin lokuszok 5' végén helyezkedik el a V-gének csoportja, hosszuk kb. 300 bázispár (bp). A V-gének száma az egyes láncok esetén eltérő, a nehéz-lánc lokuszán kb. 45, a könnyű-lánc lokuszán mintegy 35, és a λ -lokuszon csaknem 30 V-gén található. A V gének jelentős méretet ölelnek fel az egyes lokuszokon (közel 2000 kilobázis). Bár a V-gének mindegyike eltér egymástól, vannak közöttük egymással nagyobb homológiát mutatók. A szekvencia hasonlóság alapján a V-géneket családokba sorolták. Ezeknek a családoknak a tagjai 70–80%-os homológiát mutatnak egymással, és feltehetően egy közös ősgénből, egymást követő génduplikációk révén jöttek létre. Az egyes V gének elején nagyjából 90 bp hosszúságban 20–30 aminosavat kódoló hidrofób ún. szignálszekvenciák (L) mutathatók ki. Ezek a szakaszok felelősek azért, hogy a transzlálódó fehérje az endoplazmatikus retikulumba kerüljön, ahol a fehérjék érése során lehasadnak.

A V-génektől 3' irányban találjuk a konstans (C) géneket. A k-lánc esetében egy, az emberi λ -nál négy funkcionális C-gén található. Míg a könnyű-láncok C-génjei egy exont kódolnak, addig az emberi nehéz-lánc esetén kilenc C-gént azonosítottak, amelyek az izotípusokat és szub-típusokat kódolják. A C-gének egymást követő (tandem) elrendeződést mutatnak. Minden C-regió gén 3–4 hozzátartozólagosan 300 bp méretű exont tartalmaz (ezek kódol-



4.3.1 ábra. A humán immunglobulin nehéz- és könnyűláncok szerveződése

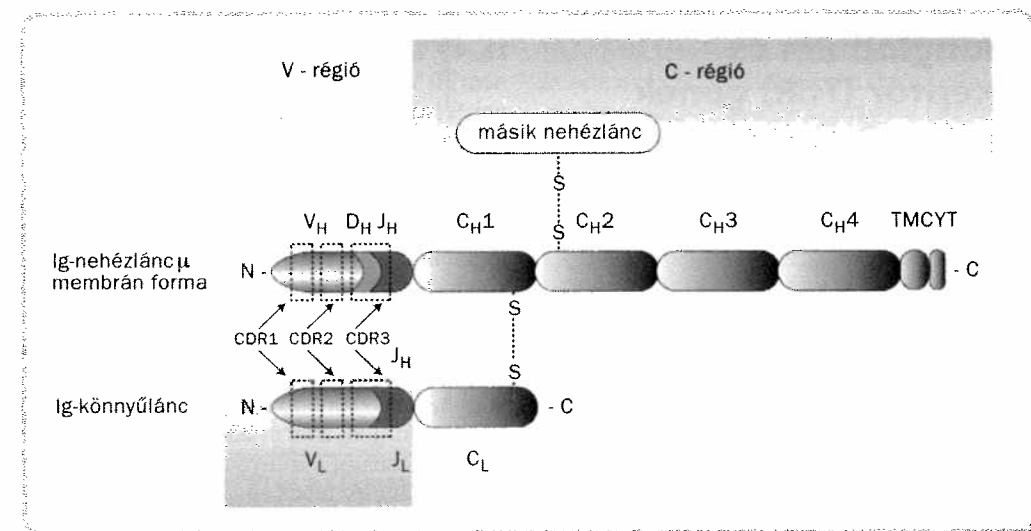
Az egyszerűség kedvéért csak a valódi, kifejeződő géneket tüntettük fel (a pszeudogéneket nem). A C_{μ} géneket csupán egy blokkal jelöltük, a doméneket kódoló exonokat és a közöttük lévő intronokat csak a C_{μ} esetén tüntettük fel. L – szignál, V – variábilis, D – diverzitás, J – kapcsoló szakaszok; C – konstans, enh – enhanszer régió.

ják a nehézlánc doménjeit, 4.3.2. ábra). Emellett minden C gén 3' végén kisebb, az immunglobulin nehézláncok karboxi-terminális részét (transzmembrán és a citoplazmikus szakaszokat) kódoló exonok is kimutathatók.

A V- és a C-régió között, kisebb-nagyobb nem-kódoló DNS szegmensekkel elválasztva, 30-50 bp hosszúságú J (joining; kapcsoló) és csak a nehézláncokban D (diverzitás) génszegmensek is találhatóak. Az emberi nehézlánc lokuszán, a C-génekhez közel, egy 6 génből álló J-család; a J- és a V-gének között pedig egy 20 D génből álló család lokalizálódik. A κ lokuszán öt J-szegmens, a λ -lokuszán pedig minden egyes C-gén előtt áll egy J-szegmens. A későbbiekben részletezett rekombinációs mechanizmus összekapcsol egy-egy V-, D- és J-szegmenst (a

könnyűláncok esetén csak egy V és egy J szegmens kapcsolódik) és létrehozza az immunglobulin variábilis részét kódoló genomikus elemet. Míg a V génekben kódolva vannak a CDR1 és CDR2 szakaszok, addig a D-J (könnyűláncok esetén csak a J) szegmensek a V-régió karboxiterminális végeihez kapcsolódva hozzák létre a variábilis régió harmadik hipervariábilis részét, a CDR3-at.

A könnyűláncok meghatározását tehát a V- és a J-régiók, illetve a (transzmembrán és citoplazmatikus rész nélküli) C-szakasz teszi lehetővé. A nehézláncokban a CDR-t a V-, J- és D-régió együtt alakítja ki, majd többszörös C régiók következnek, melyek 3' végein mindig jelen vannak a plazmamembránhoz való kötést biztosító



4.3.2. ábra. Az immunglobulin domáinak szerkezete

Az ábrán az egyes domáineket kódoló génszakaszokat is feltüntettük. Mind a variábilis (V), mind pedig a konstans (C) régiókat különálló génszegmensek kódolják. A szaggatott keretek a hipervariábilis régiókat jelölik. Látható, hogy a CDR1 és CDR2 elemeket a V-gén, míg a CDR3 elemet a nehézlánc esetén V-, D- és J-gének, a könnyűlánc esetén a V- és J-gének együttesen kódolják. Az IgM nehézláncának membrán formájában a transzmembrán (TM) és citoplazmikus (CYT) szegmenseket önálló exonok kódolják.

fehérjeszakaszt kódoló DNS elemek. A nehézlánc C-gének „hozzárendeződnek” a VDJ régióhoz, ennek szabályozása a B-lymphocytá érése során valósul meg.

Bár a V-, D-, J- és C-gének egyes szakaszai közti DNS szegmensek nem vesznek részt az immunglobulin fehérje kódolásában, fontos szerepet töltenek be az antigén receptorok kialakulásában. Amint a továbbiakban látni fogjuk, ezek a szakaszok a rekombinációs mechanizmusát biztosító enzimek fontos felismerő pontjait tartalmazzák, illetve bizonyos transzkripció faktorok kötésével a génexpressziót szabályozó (promoter, enhancer és silencer) tulajdonságokkal is rendelkeznek.

Nagyon valószínű, hogy az immunglobulin szupercsaládba tartozó V- és C-gének a filogenezis során sorozatos génduplikációk eredményeképpen alakultak ki. Ez a szerkezeti motívum az immunglobulin-molekulákon kívül még számos molekula jellegzetes eleme, mely molekulákat ezért összességükben immunglobulin szupercsaládnak nevezték el.

4.3.2. A TCR-GÉNEK GENOMIKUS SZERVEZŐDÉSE

Emberben az α - és a δ -lánc génje a 14., a β - és a γ -láncé a 7. kromoszómán található. Az immunglobulin génekhez hasonlóan, minden TCR-gén is V- (variábilis), J- (joining) és C- (konstans) régióból áll.

A β - és δ -lánc génje ezen felül még D- (diverzitás) génszegmenseket is tartalmaz. A β - és γ -lánc génszakaszán két konstans gént találunk (4.3.3. ábra). A konstans β -gének 7-7 J 1-1 D génszegmenst is tartalmaznak. Ezekhez képest 5' orientációban található a nukleotid homológiák alapján több családba sorolható V β -génszegmensek.

Az α -lánc génszakaszán egyetlen C-gént azonosítottak, ettől 5' irányban ~60 J szakaszt írtak le. Az 5' irányban talált 70-80 V α -génszegmensek szintén több (legalább 10) családba sorolhatók.

Míg az ellenanyagok esetében az effektor funkciók a nehézlánc C-régiójától függenek, addig a T-sejtek esetében az effektor funkciók közvetlen sejt-sejt kapcsolaton múlnak. A TCR csak antigén felismerő szereppel rendelkezik, ez a magyarázata annak, hogy a TCR α - és TCR β -lokuszok C-régiói jóval egyszerűbbek, mint az immunglobulin nehézláncok esetében, mindössze a transzmembrán polipeptidet kódolják.

Különleges beékelődés tapasztalható a δ -lánc génjeit illetően, hiszen ezek esetében az α -lánc génrégióján belül található a δ -lánc génszakaszai a V α - és a J α -régió között. A sajátos elhelyezkedés filogenetikailag konzervált,

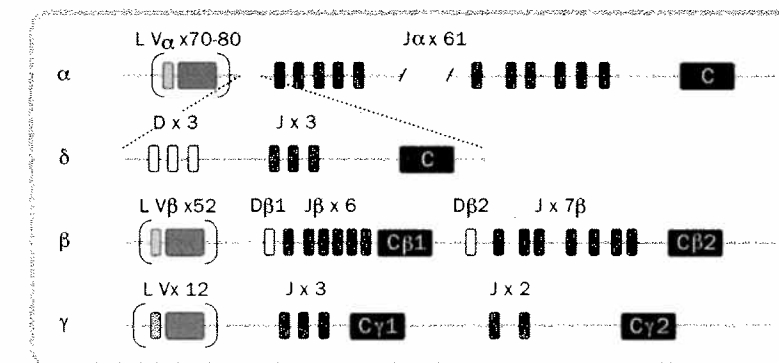
egérben hasonló genomiai elrendezés mutatható ki. A δ -lánc génszakaszán 4 V δ -, 3 J-, 3 D- és 1 C-génszegmens található. A γ láncot kódoló génszakasz felépítése hasonlít a β -gén-régióhoz a 12 V γ -szegmens mellett két JC-szakaszt találtak, ezek összesen 5 J- és 2 C-gént tartalmaznak. Szemben a C α - és C β -génekkel tapasztaltakkal, a C γ -gének funkcionális következményekkel járó sajátossága, hogy a két C γ -gén jelentősen eltér egymástól.

Lényegesen kevesebb V-génszegmens van a TCR γ - és TCR δ -lokuszok esetében, mint a TCR α és a TCR β , vagy bármelyik Ig-gén lokusza esetén. A δ -lánc fokozott junkcionális (kapcsolódási) variabilitása kompenzálja a kevesebb V-génszegmens-számot.

4.3.3. AZ IMMUNGLOBULIN GÉNEK ÁTRENDEZŐDÉSE

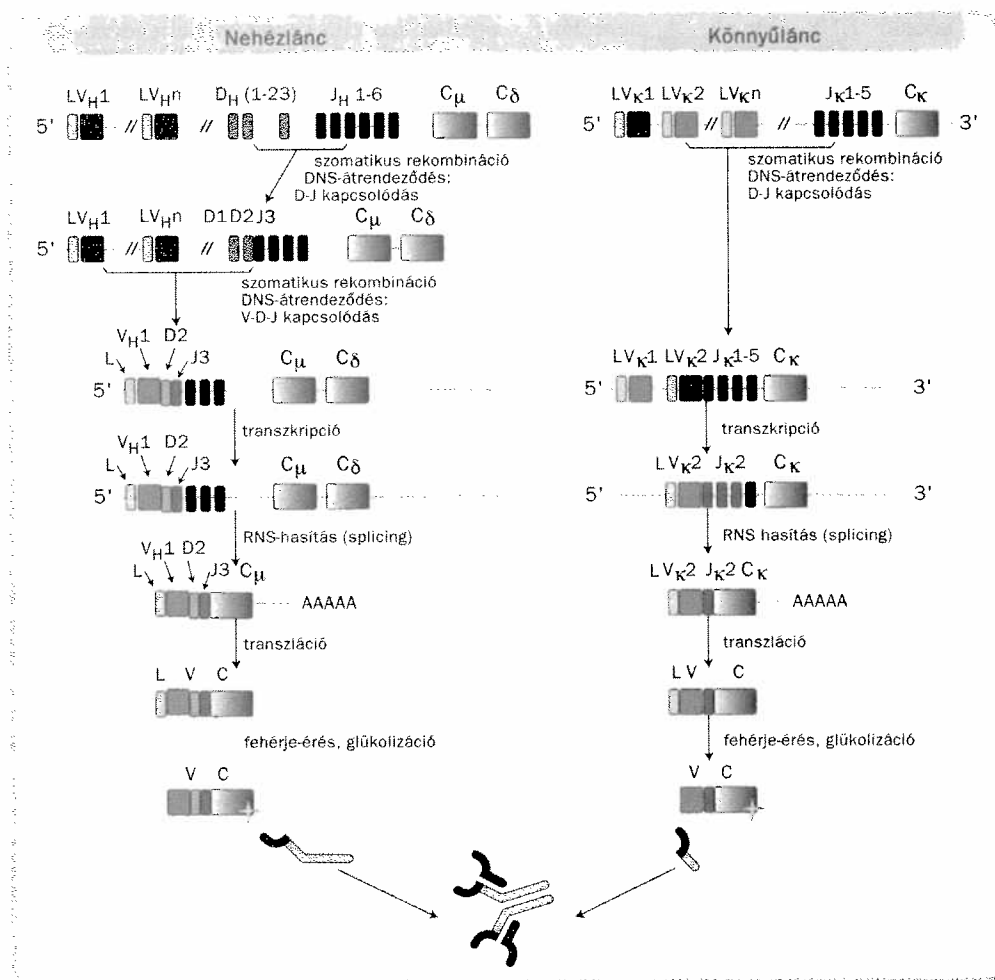
Az érett B-, illetve T-lymphocyták kivételével minden magvas sejtünk a variábilis immunglobulin-, illetve TCR-géneket az előzőekben ismertetett csírasejt konfigurációban tartalmazza. A funkcionálisan aktív immunglobulin- és TCR-molekulák szintézise csak a géntárendeződés szigorúan állandó sorrendű eseménysora után valósulhat meg, és ez mai tudásunk szerint csakis a B-, illetve T-lymphocytákban, azok sajátos egyedfejlődése során, B-sejteknél a csontvelőben, T-lymphocytákban a csecsemőmirigyben jöhet létre.

Az immunglobulin géntárendeződés (4.3.4. ábra) első lépése a nehézlánc génekben zajlik le, az egyik D-régió közel kerül egy J-génhez (ezek kiválasztódása esetleges) és a közöttük levő DNS-szakasz deléciót szenved. Ezt követi valamely V-gén véletlenszerű kapcsolódása a már kialakult DJ-génkomplexhez. Ez a (magában is kétféle) VDJ-rekombináció alapvető feltétele az immunglobulin H-lánc mRNS átírásának. Ekkor még az átrendeződött VDJ-szakaszt intron(ok) választják el a C-gének régiójától, és a primer RNS ezeket az elemeket is tartalmazza. A primer RNS-ben a VDJ-szegmenshez a C- (μ) gén van legközelebb, a mRNS létrejöttkor (az intronok kihasadásakor; splicing) ez a szakasz érvényesül és a μ lánc mRNS-e alakul ki. A μ mRNS 3' végének több poliadenilációs helyéhez poli-adenin farkak adódnak és így alakul ki az „érett” μ mRNS-molekula és az először csak a citoplazmában megjelenő μ -fehérjelánc. Bár a könnyűlánc V-J átrendeződése is elkezdődött, ekkor még csak a nem-variábilis, a B-lymphocytá felszínén csak rövid ideig látható ún. „pótkönnyűlánc” jelenik meg (4.3.5 ábra). A H-lánc és a nem variábilis pseudo-L-lánc komplexe a feltételezések szerint fontos szerepet játszik a B-sejt érésében. Ezután következik a κ -, majd a λ -könnyűláncnál a



4.3.3. ábra. A TCR-láncok lokuszainak csírvonalbeli (germline) szerveződése

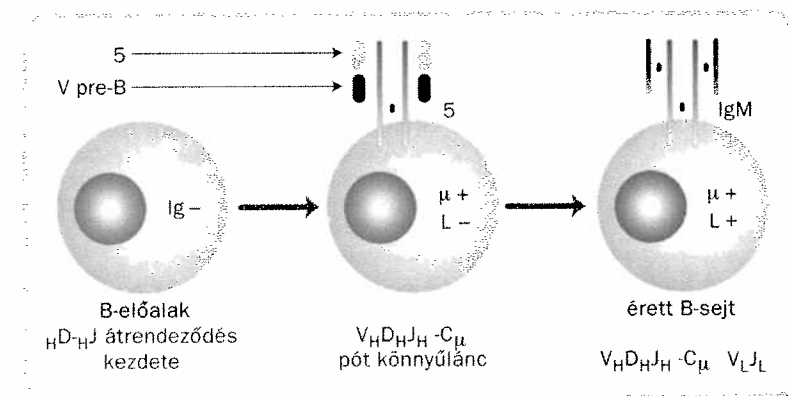
V: variábilis szegmensek, D: diverzitás szegmensek, J: kapcsolódási (joining) szegmensek, C: konstans szegmens. Minden V génszegmens megelőz egy exon, mely a „leader” szegmenst (L) kódolja. A δ -lánc lokusza az α -lánc lokuszába beékelődve található.



4.3.4. ábra. Az immunoglobulin nehéz- (A) és könnyűlánc (B) génjeinek rekombinációja és expressziója

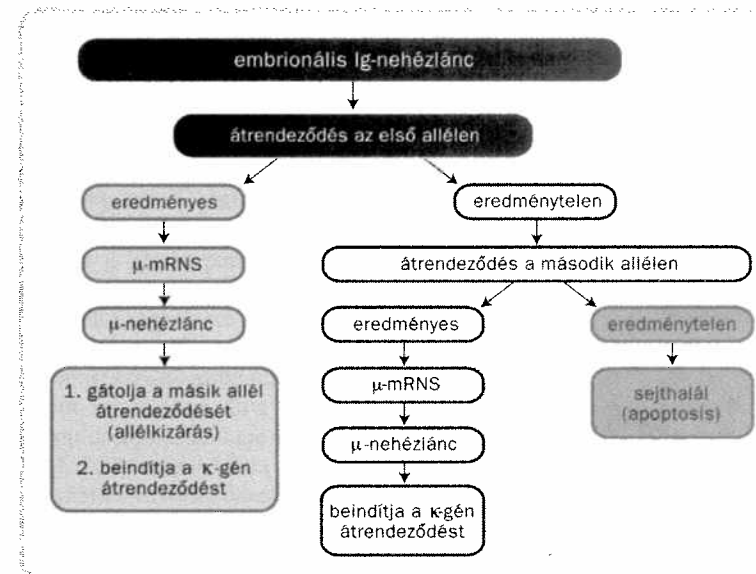
V-J génátrendeződés egy V-génsegmens egy J-segmenshez kerül közel. A C-régiótól ekkor még intronnal elválasztott, átrendeződött elem mRNS átiratából „érik ki” a végleges mRNS és transzlálódik a könnyűlánc. A μ -nehézlánc és a könnyűlánc citoplazmatikus kapcsolódása után, a B-lymphocytá plazmamembránján is megjelenik a teljes IgM-molekula. A nehéz- és a könnyűlánc esetében ismertett génrekombinációs mechanizmusokat együttesen V(D)J rekombinációnak is szokták nevezni, ahol a zárójelben álló D utal arra, hogy ez a lépés csak a nehézlánc esetén zajlik le. Az immunoglobulin génátrendeződés során a μ -lánc két molekuláris lépést szabályoz (4.3.6. ábra):

1. Az egyik kromoszóma eredményes, funkcionális μ láncot eredményező génátrendeződése irreverzibilisen megakadályozza, hogy a génátrendeződés a másik kromoszómán is végbemenjen. Ezt a folyamatot allélkizárásnak nevezzük, és létrejöttéhez a membránhoz kötődni képes IgM-molekula szükséges. Az allélkizárási pontos szuppressziós mechanizmusa még nem ismert, bár az újabb elképzelések szerint a H-pszédo-L membránkomplexhez kapcsolódó antigének hatására gátolódik a H-lánc további génátrendeződése. Az allélkizárási egyik eredménye, hogy egy B-lymphocytá mindig csak egyféle immunoglobulin nehéz- és könnyűláncot állít elő, azaz a sejt



4.3.5 ábra. Pót- (pszédo-) könnyűlánc B-sejt felszínén

Először a μ -lánc génátrendeződése zajlik le, ekkor egy rövid ideig a B-sejt felszínén a μ lánc mellett egy monomorf, két elemből álló ($\lambda 5$ és V preB) álló lánc, a pótkönnyűlánc jelenik meg. A pótkönnyűlánc génátrendeződését követően alakul ki a felszíni IgM-molekula.



4.3.6. ábra. Az immunoglobulin nehézlánc génjeinek rekombinációja és expressziójának sorrendje

antigénreceptora minden esetben csak egyféle antigént képes felismerni.

2. A μ -protein közvetlenül serkenti a könnyűlánc gének átrendeződését. A B-sejten belüli funkcionálisan eredményes κ -átrendeződés megakadályozza a λ -lánc V-J, illetve C génjeinek átrendeződését. A λ -lánc génjének átrendeződésére akkor kerül sor, ha a κ átrendeződés mindkét kromoszómán eredménytelen, vagy ha a κ gén deletálódott (4.3.7. ábra).

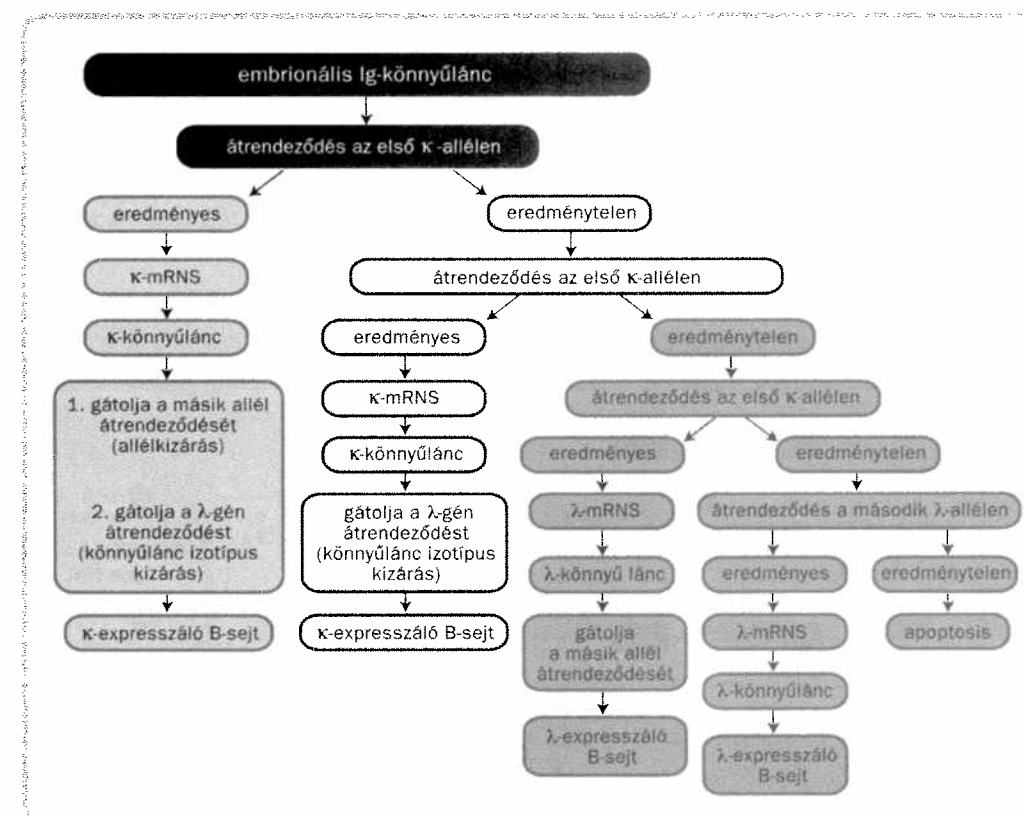
antigén megkötésének elmaradása miatt hamarosan a B-lymphocytá pusztulásához vezet. (A folyamat egyes celluláris részleteit és a diverzitás további fokozására szolgáló mechanizmusokat egy későbbi fejezet ismerteti.)

4.3.4. A TCR-GÉNEK ÁTRENDEZŐDÉSE

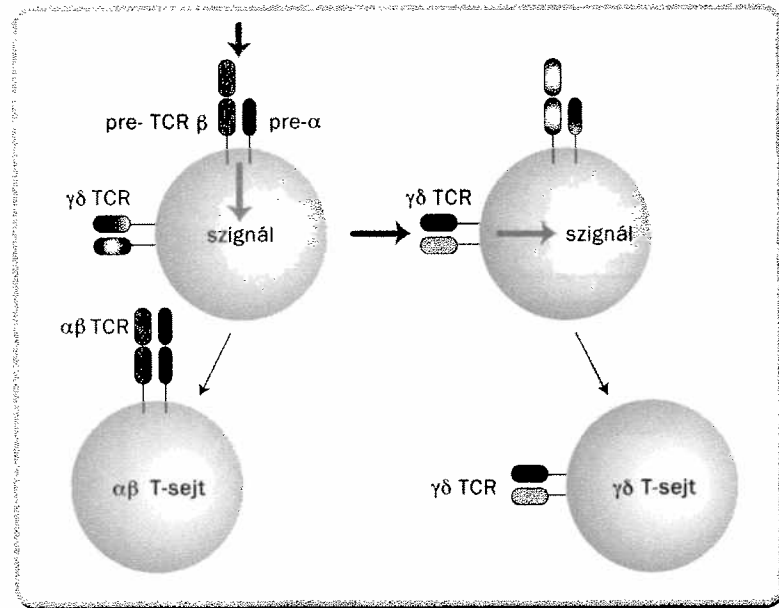
Az immunoglobulin-gének kifejeződéséhez hasonlóan, a TCR-gének kifejeződésének is előfeltétele a szomatikus átrendeződés.

A TCR-génszögmensek az Ig-génszögmensekhez ha-

Ha mindkét kromoszómán funkcionálisan eredménytelen a H-, illetve az L-gének átrendeződése, a B-sejten nem szintetizálódik immunoglobulin. Ez a pozitív ható



4.3.7. ábra. Az immunoglobulin könnyűlánc génjeinek rekombinációja és expressziójának sorrendje



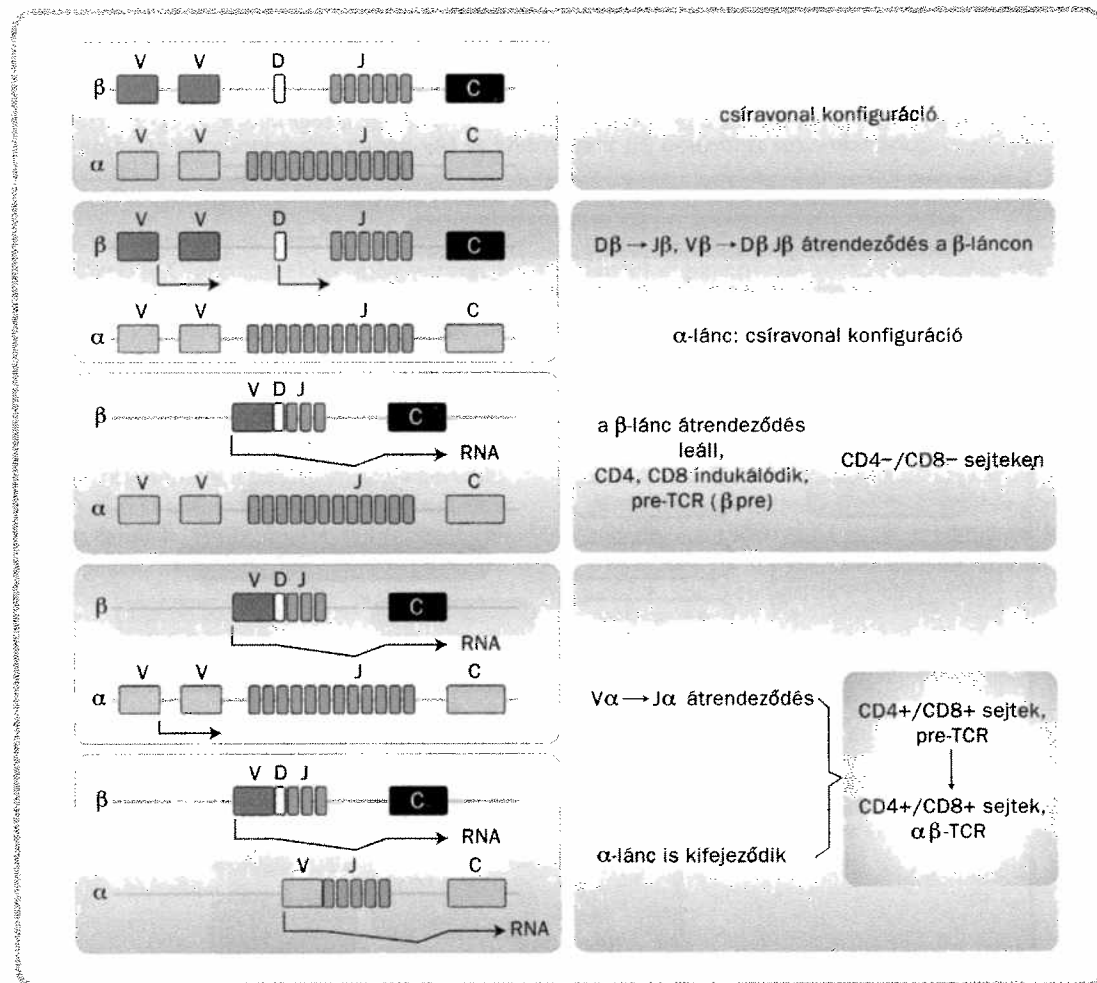
4.3.8. ábra. A pre-TCR-en és a γδ TCR-en érkező jelek hatása egymással versengve határozzák meg a thymocyták sorsát

Az elsőként a γδ TCR-en át érkező szignálok megszüntetik a β-lánc kifejeződését és a sejt γδ T-sejtté alakul. Az elsőként a pre-TCR felől érkező szignálok a thymocytákban megszüntik a γδ TCR-láncok kifejeződését, a sejtek átrendezik az α T-sejt-receptor lánc génjét és a sejt αβ T-sejtté alakul.

sonló csírvonalbeli szerveződésben fordulnak elő, és ugyanazon enzimek játszanak szerepet a TCR szomatikus génátrendeződésében.

Az érésben levő thymocytákban először a γ-, a δ- és a β-lókusztok átrendeződésére kerül sor, a folyamat lényegében mind a három lókuszt esetén egyidejűleg veszi kez-

detét. Amennyiben a kettős negatív (CD4⁻/CD8⁻) thymocytában mind a γ-, mind a δ-lókuszon sikeres átrendeződés történt, a létrejött funkcionális γδ-receptoron keresztül érkező szignál eredményeképpen érett γδ T-sejtek jönnek létre (a β-lánc génjének expressziója megszüntik), és az így létrejött T-sejtek elsőként hagyják el a thymust



4.3.9. ábra. Az αβ TCR-génátrendeződés eseményei

(4.3.8. ábra). Amennyiben a β-lókusztok átrendeződése végbemegy még mielőtt mind a γ-, mind a δ-lókuszon megtörtént volna a génátrendeződés, a funkcionális β-láncból és egy pre-α láncból álló preTCR-en keresztül érkező jel az érésben levő T-sejtet proliferációra, a β-lánc génátrendeződésének befejezésére, a CD4 és CD8 molekulák expressziójára, és végül az α-lánc génátrendeződésére serkenti. Az α-lánc génátrendeződése mindaddig folytatódik a kettős pozitív thymocytákban, míg a pozitív szelekció lehetőségét nem teremti meg az egyszerűen pozitív T-sejtek megérésére (4.3.9. ábra).

Mindkét α-lánc lókuszon lehetőség nyílik számos egymást követő átrendeződésre. Ez lényegében garanciát jelent arra nézve, hogy minden egyes erőfőlben levő T-sejt esetében funkcionális α-lánc jöhet létre.

A TCR α- és β-lánc esetén is érvényesül a másik kromoszóma átrendeződését gátló allélikus exklúzió jelensége, tehát a T-sejtek nagy része esetében igaz, hogy egy T-sejtben mindig csak egy α- és egy β-lánc rendeződik át és áll össze funkcionális TCR-é. Azonban a perifériás T-sejtek mintegy 30%-a esetében kimutatták, hogy két sikeresen átrendeződött α-lánc kapcsolódik a β-láncához. Ugyanakkor általában csak az egyik αβ TCR fordul elő nagyobb mennyiségben a sejtek felszínén.

4.3.5. RAG-1, RAG-2-REKOMBINÁZOK

A T-lymphocyták antigénspecifikus receptoraihoz hasonlóan, az immunoglobulin génátrendeződés molekulárisan az egymás mellé került génszegmentek közötti DNS szakaszok kivágásával, majd a közel került elemek ligációjával történik. A folyamatot számos enzim katalizálja, amelyek közül néhány csak a lymphoid sejtekre jellemző, míg mások, így a DNS-javító enzimek szinte minden sejtben kifejeződnek. Ezeket az enzimeket együttesen V(D)J rekombináznak nevezik. A V(D)J rekombináznak lymphocytaspecifikus komponensei specifikus DNS szekvenciákat ismernek fel, amelyek rekombinációs szignál szekvenciáknak neveznek. Ezek valamennyi V gén 3'-végén, a J gének 5'-végén, illetve a D-génszakaszok mindkét végén találhatók (4.3.10. ábra).

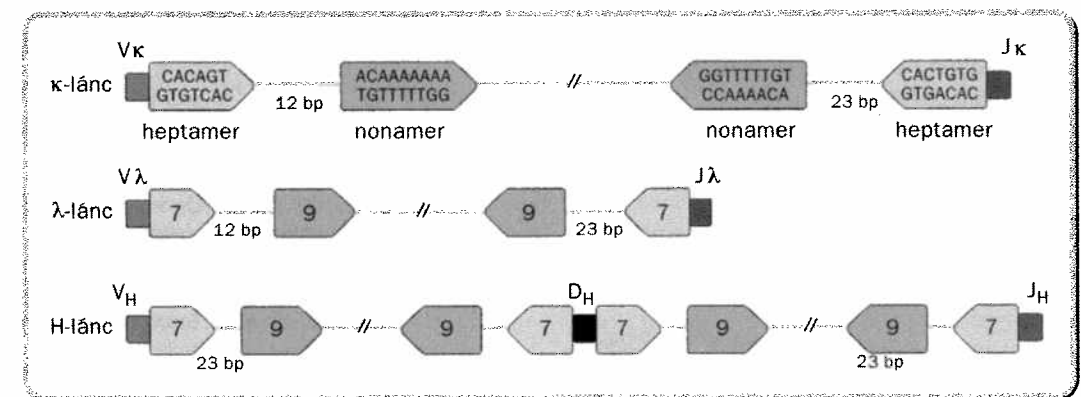
A rekombinációs szignálszekvenciák rendkívüli mó-

don konzerválódott 7 és 9 bp hosszúságú DNS-szekvenciákból állnak (heptamer és nonamer). A heptamer a kódoló génszakaszokhoz kapcsolódik és 12 vagy 23 bp távolságban tőle található a nonamer. A 12 és a 23 bp hosszúságú szakasz („spacer”) egy vagy két csavart jelent a DNS kettős spirál vonatkozásában, és feltehetően az a szerepe, hogy a heptamer és a nonamer olyan pozícióba hozza, hogy azokhoz a rekombináz enzimek egyszerűen hozzáférhessenek. A V(D)J rekombináznak a DNS-száll mindkét tagjában törést idéznek elő a szignál szekvenciák és a D-, J-gének közötti szakaszon. A könnyűláncok esetén ez a törés a V gén 3'- és a J-gén 5'-végén következik be. Ezt követően egy ideiglenes hajlított struktúra formálódik, amely a DNS párhuzamos szálait köti össze a törések mindkét oldalán. A köztes DNS szakasz egy kör formában összekapcsolva eltávolítódik. Ezt követi a két elvágott szál összekapcsolódása, így a V- és J-gének csatlakoznak (deléciós mechanizmus) (4.3.11A ábra).

Az Ig κ-lókuszon, néhány V-gén irányultsága fordított és ezáltal a V-gén 5'-vége azonos irányba néz mint a J-gén 3' vége. Ezekben az esetekben a közbülső DNS-szakasz is fordított irányú és a V-, J-gének az egyik oldaluknál olvadnak egybe (inverziós mechanizmus) (4.3.11B. ábra). A legtöbb Ig és TCR rekombináció a géndeléciós mechanizmussal zajlik, de a κ-lókuszon a rekombináció mintegy 50%-a történik inverzióval.

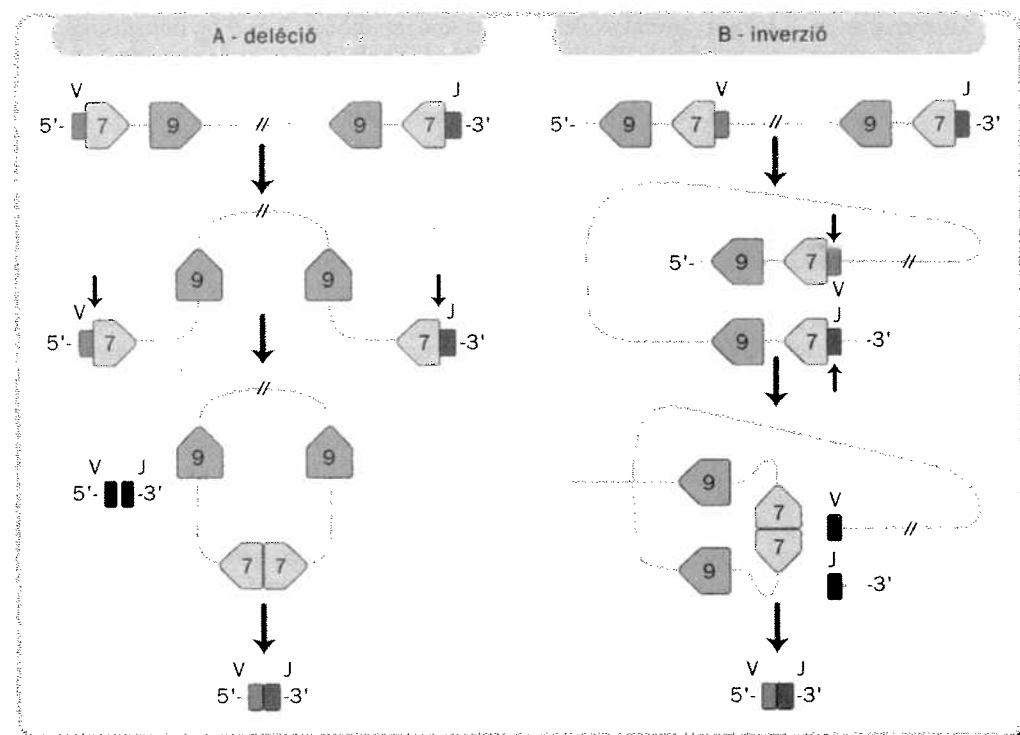
A rekombináció csak akkor valósul meg két DNS-szegmens között, ha az egyik szegmenshez egy 12 bp „spacer”, a másikhoz pedig egy 23 bp „spacer” csatlakozik – ezt a 12/23 bp szabálynak is nevezik. A „spacer”-ek lokalizációja biztosítja, hogy a megfelelő génszakaszok kapcsolódjanak egymáshoz.

A V(D)J rekombináznak lymphocytaspecifikus komponense egy két enzimből kialakuló komplex. A két enzim kódoló gén elnevezése: rekombináció-aktiváló gén-1 (RAG1), illetve rekombináció-aktiváló gén-2 (RAG2). Ezek az enzimek csak az érés alatt lévő sejtekben (B-, T-sejt alakokban) fordulnak elő, és sosem expresszálódnak a már érett sejtekben. Ez magyarázza azt, hogy azok a sejtek amelyek már rendelkeznek BCR-, illetve TCR-struktúrákkal, nem termelnek további, új típusú antigén-receptorokat. A rekombináznak genetikai hiánya illetve károsodása az érett B- és T-sejtek hiányához vezet.



4.3.10. ábra. A V(D)J rekombináznak lymphocytaspecifikus komponensei specifikus DNS-szekvenciákat ismernek fel, amelyek rekombinációs szignál szekvenciáknak neveznek

Konzerválódott heptamer (7 bp) és nonamer (9 bp) szekvenciák, amelyeket 12, illetve 23 bp hosszúságú szegmensek választanak el, találhatók a V- és a J-gének (a κ- és λ-láncok esetén), illetve a V-, a D- és a J-gének (nehézláncok esetén) mentén. A V(D)J rekombináznak ezeket a szignál szekvenciákat ismerik fel, ezek mentén hasítanak és hozzák az egyes génszakaszokat egymás közelébe, majd kapcsolják össze azokat.



4.3.11. ábra. A V- és J-gének rekombinációja delécióval (A), illetve inverzióval (B) valósul meg

A sötétebb nyílak az enzimatiság vágás és összekapcsolás pontjait mutatják.

A mechanizmusban részt vevő többi enzim számos egyéb sejttypusban expresszálódik és alapvetően a DNS hibajavításában vesz részt. Feladatuk, hogy a rekombináció által létrejött dupla szálú DNS-töréseket kijavítsák. Ezek közül az egyiket DNS-függő protein-kináznak nevezik, amelynek hiánya fordul elő a SCID („severe combined immunodeficiency syndrome”) egerek esetében is, amelyek szintén nem termelnek immunoglobulin, illetve TCR molekulákat.

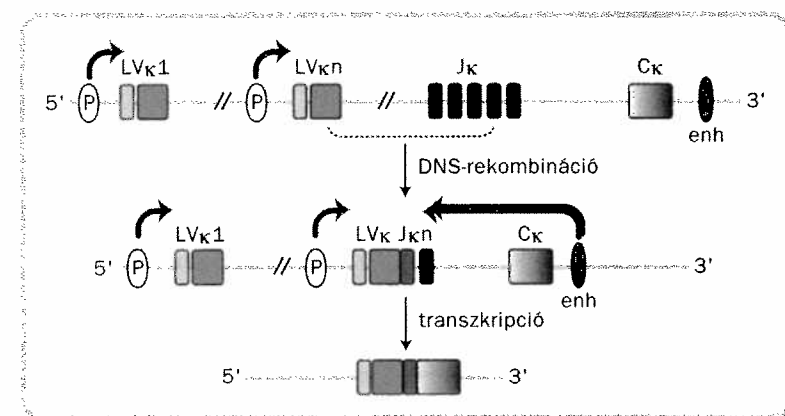
Mai tudásunk az Ig és a TCR-gének kivül nem ismer más olyan géneket, amelyek szomatikusan átrendeződnek és ez a folyamat feltétele a gének működésének. Evolúciós elemzések szerint egy ősi transzpozonszerű mobilis genetikai elem volt a filogenetikai őse a mai átrendeződési folyamatoknak. Napjainkban a porcos halaktól (pl. cápa) kezdve minden magasabb rendű élőlényben sikerült igazolni az antigénreceptorok (Ig, TCR) szomatikus géntárendeződését.

A V(D)J rekombináció egyik következménye, hogy

V-gén 5' végén lévő promotor szakasz közel kerül a V és C gének közötti szakaszon, illetve a C gének 3' végénél található enhancer régiókhoz. Ezeknek a szabályozó elemeknek az így megvalósuló térbeli közelsége hozzájárul, hogy a V-géneknél álló promoterek hatása maximális mértékben megvalósuljon és az antigénreceptorok transzkripciója hatékonyan bekövetkezzék (4.3.12. ábra).

4.3.6. AZ IMMUNGLOBULIN ÉS TCR-GÉNDIVERZITÁS EREDETE, T- ÉS B-SEJT-REPERTOÁR

Az adaptív immunválaszra jellemző immunoglobulin sokféleség kialakulása során alapvető jelentőségű a V(D)J rekombináció, mely során random és pontatlan módon szerelődik össze a funkcionális Ig- és TCR-gén, így jön létre a primer antigén receptor repertoár.



4.3.12. ábra. Az immunoglobulin gének transzkripció szabályozása

A V(D)J rekombináció egymás közelébe hozza a promotor szakaszt (P) és a C régió közelében lévő ún. enhanszer régiókat. Ennek hatására a transzkripció fel erősödik.

4.3.1. táblázat

Az antitest és a T-sejt-repertoár kialakításában részt vevő génszegmensek száma

MECHANIZMUS	Imunglobulin		TCR $\alpha\beta$	
	H	$\kappa+\lambda$	α	β
V-szegmens	40	70	~70	52
D-szegmens	25	0	0	2
D „nyitott leolvasási ablak”	ritka	0	0	gyakori
N- és P -nukleotidokat tartalmazó kapcsolódások száma	2	a kapcsolódások 50%-a	1	2
J	6	5 (κ) 4 (λ)	61	13
V-génpárok száma	$1,9 \times 10^6$		$5,8 \times 10^6$	
Junkcionális diverzitás	$\sim 3 \times 10^7$		$\sim 2 \times 10^{11}$	

A primer antigénreceptor repertoárt kialakító VDJ rekombináció során három tényezőtől adódik a felismerő struktúrák diverzitása:

- Csíravonal (germline) diverzitás:** az immunoglobulinok variábilis régióit kódoló (a nehézlánc esetében a V, D, J, a könnyűlánc esetében a V és J) génszegmensek nagy számából következik, mely fajonként eltérő. Bár a V-génszegmensek száma a TCR α - és β -láncain kevesebb, mint a megfelelő immunoglobulin génszegmensekén, de a J-gének jóval magasabb száma ellensúlyozza ezt a különbséget.
- Kombinatorikus diverzitás:** a V-, D- és J-gének száma által meghatározott érték, a hipervariábilis régiók lehetséges variációnak számát jelenti ($V \times [D] \times J$) (H $\times$ L) (4.3. 1. táblázat).
- Junkcionális (kapcsolódási) diverzitás:** a RAG enzimek által elvágott DNS-szakaszok pontatlan összeillesztéséből ered. Ez a jelenség az alábbi tényezők-ből adódik:

- Nukleotidok **addíciója** az elvágott végekhez:
 - a terminális deoxiribonukleotidil transzferáz, a TdT enzim aktivitásának eredményeképpen. Ez a folyamat immunoglobulinoknál csak a H-láncban zajlik le, viszont TCR-ek esetében mind a négy láncnál egyaránt előfordul random, maximum. 20, nem templát által kódolt nukleotid (N-nukleotidok) addíciója
 - a rekombináció során keletkezett hajlítókanyart (hairpin szakaszt) érintő repair során a nem kódoló szárlól a kódoló DNS-szárla **P-nukleotidok** kerülhetnek.
- Nukleotiddeléciók következtében.
- A D β - és D δ -gének esetében mindhárom **leolvasási ablak** használható translációs terméket produkál, bizonyos D szegmensek esetében három leolvasási keret létezik.

A VDJ rekombinációt követően az antigénreceptor repertoárt kialakító további tényezők:

- receptor átszerkesztés (csontvelő) és receptor revízió (a perifériás nyirokszervek folliculusainak centrum germinativuma),
- szomatikus hipermutáció,
- az immunoglobulin H/L, illetve a T-sejt-receptor α/β láncok szabad kombinálódása.

4.3.7. IMMUNGLOBULIN-ALLOTÍPUSOK

Minden immunoglobulin-osztályon és -alosztyálon belül léteznek egy adott fajon belüli egyedi eltérések. Ezt a szintű változást a genetikai polimorfizmussal magyarázhatjuk. Emberi allotípusokról már a genetikai vizsgálatok előtt is beszámoltak. Amennyiben emberi immunoglobulint fecskendeznek egy másik személybe, akkor esetenként a polimorfizmust adó egyedi eltéréseket (általában egy vagy maximum 2-3 aminosavra kiterjedő változások) a recipiens immunogénnek ismeri fel, és ellenanyagot termel ellene. Ezekkel a specifikus ellenanyagokkal elemeztek több humán populációt, és több, nagyobb gyakorisággal jelen lévő, ún. immunoglobulin-allotípust azonosítottak. Ezek az allotípusok általában funkcionális szempontból egyenértékű molekuláknak bizonyultak, az eltérések pedig a konstans régiókra korlátozódtak.

Legismertebbek az IgG γ -láncának allovariánsai, a **Gm-antigének** és a könnyűláncok **InV-allotípusai**, amelyek néhány aminosavban térnek el egymástól. A Gm-allotípusok variációját (kb. 20 ismert a populációban) lehetővé teszi hogy ez a marker is része legyen a populációs genetikai, valamint igazságügyi orvostani analíziseknek.

Megjegyzendő, hogy a variábilis régiók minden esetben különböznek, így ezekkel szemben is ellenanyag termelődik még az adott személy szervezetében is. Ezeket a V-régiókat érintő különbségeket idiotípusoknak nevezik, és a velük szemben termelt ellenanyagok az antiidiotípusos ellenanyagok.

4.4. Immunglobulinok expressziója és termelődése

Írta: Kacs Kovics Imre

Az immunglobulinok B-sejtekben zajló expressziója és a sejtmembránon történő kifejeződése (BCR) szigorúan szabályozott, meghatározott sorrendben történő folyamat, és a B-sejt érése során a csontvelőben valósul meg. Ezt a folyamatot az immunglobulin gének rekombinációjával jellemezzük, amelynek immunsejt-specifikus enzimeit a RAG1 és RAG2 (lásd 4.3. fejezet). E két enzim elsősorban az ún. pre-B-sejtekben aktív, ezt követően transzkripciójuk jelentősen lecsökken, bár bizonyos sejtekben ismételtelen felerősödik (receptorátszerkesztés, receptorrevízió). Az antigénreceptorral rendelkező B-sejtek a csontvelőben szelekciós folyamaton esnek át, amelyek során azok a sejtek, amelyek saját struktúrájukat nagy affinitással kötik meg, apoptózis révén elpusztulnak. Tekintettel arra, hogy a rekombináció véletlenszerű módon alakítja ki az immunglobulinok variábilis régióját, ennek a mechanizmusnak köszönhetően a perifériára került sejtek a saját struktúrájukat nem, ám az idegen molekulát óriási változatosságukkal képesek felismerni. E mechanizmus tehát alapvető fontosságú az autoreaktív B-lymphocyták kiszűrésére, mégis kimutatható, hogy számos B-sejt, amelynek receptora képes megkötni a saját struktúrákat, megmenekül a pusztulás elől. E sejtek nagy részében egy másodlagos V(D)J rekombináció alakul ki, amelynek révén a sejt elveszíti autoreaktív képességét. Ezt a folyamatot receptor átszerkesztésnek (receptor editing) hívjuk. Ezzel a mechanizmussal az immunrendszer nemcsak elhárítja az autoreaktív sejtek súlyosan károsító hatását, de növeli az immunglobulin diverzitást anélkül, hogy új sejteket kellene generálnia.

A B-lymphocyták a periférián a lép, nyirokcsomó primer folliculusaiba, illetve a nyálkahártyák kötőszövetében kevésbé struktúráltan kisebb, szoliter nyiroktüszökbe kerülnek. Az antigénnel itt találkoznak, és aktiválódásuk után belőlük nagyszámú, antigénre specifikus aktivált B-sejt (sejtproliferáció), illetve abból plazmasejt és memória sejt (differenciálódás) keletkezik. Ez a folyamat bizonyos antigénnel szemben a T-lymphocytáktól függetlenül is lezajlik (főleg szénhidrát típusú antigének) és ebben az esetben T-sejt-independens B-sejt-válaszról beszélünk. Ebben a folyamatban a sejtekben olyan molekuláris események zajlanak le, amelyek eredményeképpen az immunglobulin-molekulák nem a membránba integrálódnak, hanem a sejtekből az extracelluláris térbe szekretálódnak.

Fehérje természetű antigén esetén az antigén bemutatása az antigénbemutató sejtek révén történik, amelynek eredményeként a nyirokcsomóban lévő antigénspecifikus T-sejtek aktiválódnak. Ezt követően a T-sejtek aktiválják azokat B-sejteket, amelyek ugyanebben a nyirokcsomóban (lépben stb.) ugyanebből a kórokozóból származó antigénnel aktiválódtak. Ezt a folyamatot T-dependens B-sejt aktiválásnak nevezzük. A T-independens humorális immunglobulin termelés során a változás viszonylag csekély mértékű: a B-sejt receptort alkotó membrán kötött IgM molekula a plazmasejtekben szolubilis formában termelődik és szekretálódik. Ezzel szemben a T-sejt-függő immunglobulin termelés jelentős minőségi változást hoz és azon kívül, hogy az immunglobulin-molekula ebben az esetben is szekretálódik, jelentősen növekszik az immunglobulin antigén-kötésének affinitása, illetve az immunglobulin-molekula konstans része úgy módosul, hogy a molekula variábilis része változatlan marad. Az előbbi jelenséget szomatikus hipermutációnak, az utóbbit izotípus- vagy osztályváltásnak nevezzük. Ismeretes, hogy a periférián lévő érett B-sejtek egy részében a RAG1 és RAG2 enzimek reaktiválódnak és újragenerálják a V(D)J eseménysort, ezzel is fokozva az immunglobulin variabilitását. Ezt a folyamatot, amelyet többek között a mandulákban lévő B-sejtekben is kimutatták, receptorrevízió (receptor reví-

sion) nevezzük és alapvetően az immunglobulin-diverzitás további fokozása érdekében történik.

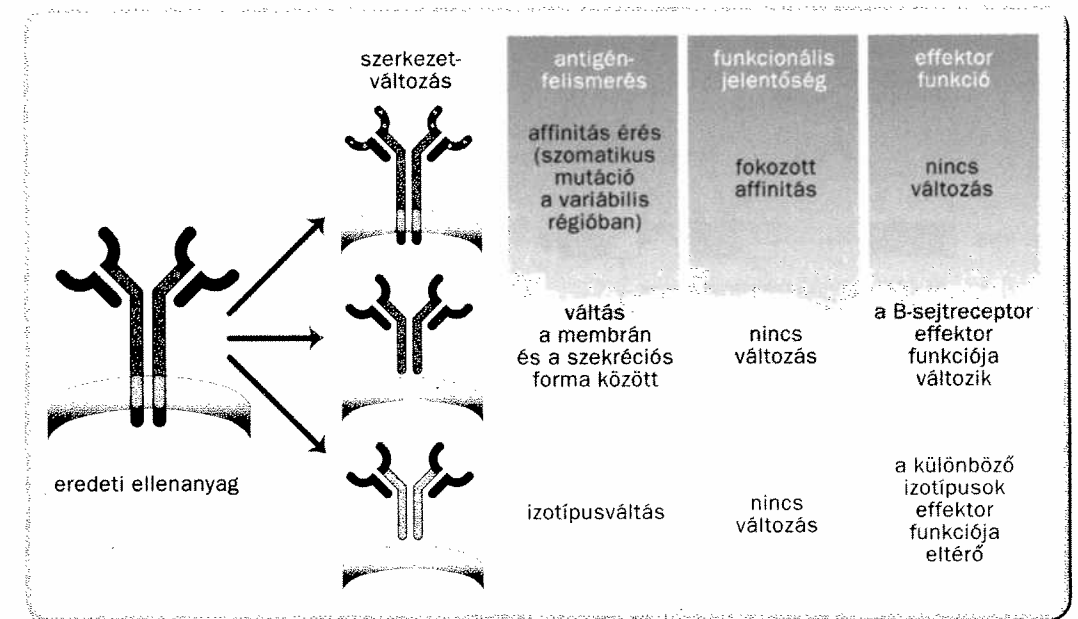
A B-sejtek érését, szelekcióját, az antigénnel történt kapcsolódását követő eseménysorozatot, a B- és T-sejtek közötti interakció részleteit a későbbiekben tárgyaljuk (7. és 8. fejezet). Ebben a fejezetben a receptor átszerkesztés, az immunglobulin szekréciós formájának kialakulása, az izotípusváltás, a szomatikus hipermutáció, a receptor revízió és az immunglobulin termelés molekuláris hátterét mutatjuk be (4.4.1. ábra).

4.4.1. RECEPTORÁTSZERKESZTÉS (RECEPTOR EDITING)

A B-lymphocyták csontvelőben zajló érése során, a korábban tárgyalt V(D)J rekombinációs mechanizmus révén előbb a nehéz-, majd a könnyűlánc alakul ki, és mint membrán-IgM jelenik meg a sejt felszínén. Ezeket a sejteket éretlen B-sejteknek nevezzük, amelyek további sorsát antigénreceptoruk (BCR) jellege határozza meg. Érésük következő fázisában azoknak a sejteknek az eltávolítása, megváltoztatása zajlik, amelyek antigénreceptorukkal saját struktúráikkal képesek kapcsolódni. Ez a negatív szelekció a saját szervezettel kapcsolatos tolerancia egyik kulcsfolyamata és egyik biztosítéka annak, hogy autoimmun folyamatok ne alakulhassanak ki. Jelen ismereteink alapján az autoreaktív B-sejteknek négy lehetséges sorsa lehet. Ezek közül az egyik a sejtek apoptózis révén történő megsemmisülése (klónelécio), a másik a receptor átszerkesztésével történő új antigénreceptor kialakítása, a harmadik B-sejtek válaszképtelenné változtatása, és végül a negyedik státus, amikor a sejtek bár képesek lennének saját struktúrával reagálni, ez a folyamat mégsem következik be (pl. a saját struktúrák rejtetten lokalizálódnak, vagy alacsony a koncentrációjuk). Ezek közül ebben a fejezetben a receptor átszerkesztését tárgyaljuk.

Amikor egy éretlen B-sejt először kifejez egy könnyűláncot és a felszínen megjelenik a membrán-IgM, a RAG gének még aktívak és termelik a RAG enzimeket. Amennyiben a B-sejt nem reagál saját struktúrával, vagyis a felszíni BCR keresztkötése nem alakul ki, akkor a génátrendeződés folyamata megszűnik, és a B-sejt továbbfolytatja érését; a RAG fehérjék mennyisége csökken, de nem tűnik el teljesen mindaddig, amíg a B-sejt érése teljesen be nem fejeződik a lépben, nyirokcsomókban. Azok a B-sejtek viszont, amelyeknél a BCR keresztkötése saját struktúrájukat keresztül megvalósul, felfüggesztik további érésüket és ismét fokozzák RAG géneik aktivitását. Ennek következtében további könnyűlánc rekombináció következik be, annak ellenére, hogy a sejt ezt a lépést korábban már sikeresen végrehajtotta. Ez a folyamat olyan új könnyűlánc kialakulásához vezet, amelyik a már meglévő nehézlánccal együtt esetleg nem lesz autoreaktív és ezáltal a sejt elkerüli az önmegsemmisítést. A folyamat potenciálisan többször is lejátszódhat, tekintettel arra, hogy két könnyűlánc lokusz vehet részt ebben a folyamatban. Ember esetén először a κ -, majd a λ -gén átrendeződése figyelhető meg.

Megjegyezzük, hogy ez a folyamat némileg hasonlít a fejlődő T-sejtek esetén megfigyelhető folyamatos α -lánc génrekombinációra, bár hangsúlyozzuk, hogy a B-sejtek esetén csak akkor alakul ki, ha nagyon erősen kapcsolódik a saját struktúrához. T-sejtek esetén viszont ez a fo-



4.4.1. ábra. Az immunglobulinok szekréciós formájának kialakulását, izotípusváltását és szomatikus hipermutációját kísérő jellegzetességek az immunválasz során

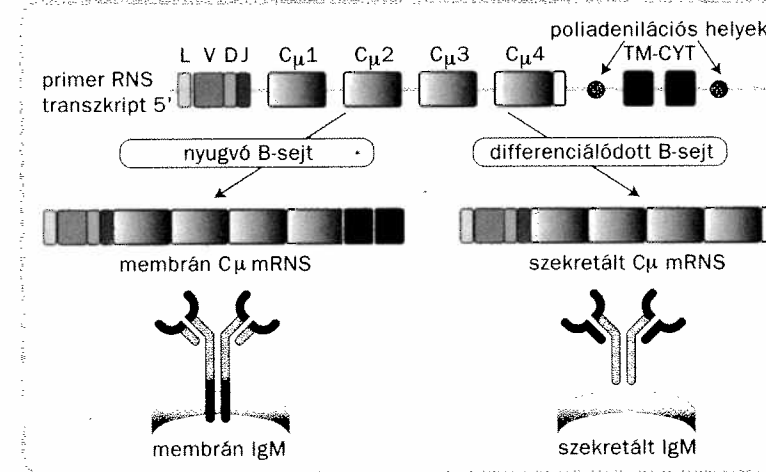
lyamat a normál érési folyamat része, amely mindaddig tart, amíg a sejt a pozitív szelekció révén elegendő erősséggel kapcsolódik az MHC-receptorokhoz, illetve annak hiányában végül elpusztul.

4.4.2. AZ IMMUNGLOBULIN SZEKRECIÓS FORMÁJÁNAK ELŐÁLLÍTÁSA

Az antigénnel aktivált B-lymphocytákban a differenciálódás során a BCR receptort bíró sejtekből immunglobulint szekretáló plazmasejtek keletkeznek. E folyamat egyik lényeges eleme, hogy a membránba integrálódott immunglobulinok (BCR) elveszítik transzmembrán-régiójukat, és a továbbiakban mint szolubilis immunglobulinok, az extracelluláris térbe szekretálódnak. A membrán és a szolubilis forma közti alapvető különbség tehát a nehézlánc C-terminális végén mutatható ki. Így pl. a membrán IgM-nehézláncát képező C_{μ} -molekula $C_{\mu}4$ -doménjét a membránforma esetén egy hidrofób transzmembrán régió és egy rövid (három aminosav:

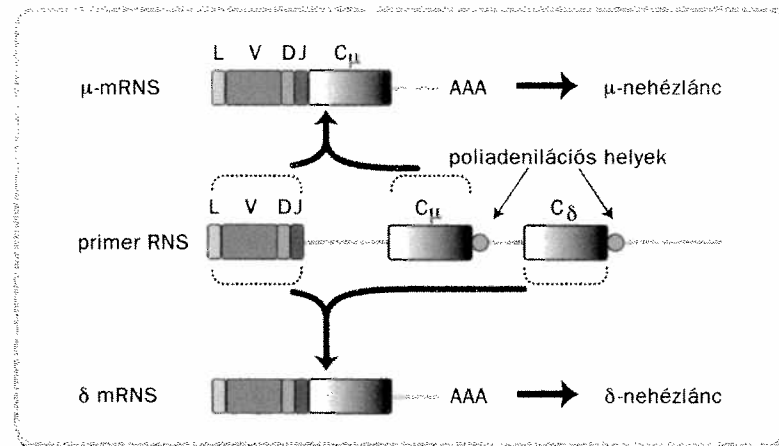
lizin-valin-lizin) citoplazmikus domén követi. A szekretált formában ezzel szemben a $C_{\mu}4$ -domént egy rövid hidrofób jellegű lánc követi. A két forma közti átmenetet egy olyan molekuláris mechanizmus biztosítja, amely a primer RNS-t alternatív módon hasítja, és ezáltal abból két különböző típusú mRNS-t állít elő. A kétféle mRNS-ből így tehát membrán és szekretált nehézlánc forma állítható elő. A membránforma a membránba ágyazódik és a fehérje érése (glükolizáció) után a sejtmembránban integrálva marad. Ezzel szemben a szekretált forma nem tud a membránba integrálódni és a fehérjeérést követően az extracelluláris térbe kerül. Megjegyzendő, hogy nemcsak az IgM, hanem valamennyi C_{μ} -lánc kétféle formában fejeződik ki, amelyet hasonló mechanizmus biztosít (4.4.2. ábra).

Az emberi B-sejtek esetén az IgM mellett számos esetben IgD-molekula is detektálható a membránban. Ennek oka szintén az alternatív módon hasított primer RNS-átírat (4.4.3. ábra). Megjegyzendő, hogy az IgD általában csak membrán formában fejeződik ki.



4.4.2. ábra. A membrán és szekretált IgM termelése

A primer C_{μ} RNS-átírat kétféle hasítása két eltérő mRNS-t és ezáltal membrán és szekretált nehézláncot eredményez.



4.4.3. ISOTÍPUSVÁLTÁS (NEHÉZLÁNC-OSZTÁLYVÁLTÁS)

Az antigénnel való stimulációt követően az aktivált, IgM-, illetve IgD-pozitív B-sejtek egy olyan folyamaton mennek keresztül, amelynek eredményeként egy meghatározott VDJ-vel jellemezhető nehézlánccal izotípusa (osztály, illetve alosztály), a C-gének átkapcsolása (switch) révén megváltozhat, és az adott variábilis régió egy C_γ vagy C_α, esetleg C_ε konstans régiójú nehézlánccal kapcsolódhat. Az izotípusváltás azokban az aktivált B-sejtekben játszódik le, amelyek a perifériás nyirokcsomókban, az aktivált folliculusok vagy csíráközpontok széli részén lokalizálódnak. Ezek a sejtek szoros interakcióba lépnek az ide migráló aktivált T-helpersejtekkel és az izotípusváltás a T-helpersejtekből felszabadult citokinek hatására következik be (részleteket lásd később).

Az izotípusváltás molekuláris mechanizmusa egy olyan átkapcsolási rekombináció (switch recombination) révén értelmezhető folyamat, amelynek lényege, hogy a már kialakult VDJ-szegmens egy távolabbi C-génnel kombinálódik úgy, hogy a közbülő DNS-szakaszok (egyéb C gének is) deletálódnak a kromoszómából. Ennek megfelelően, amennyiben a C_μ, illetve C_δ kiesik, a VDJ génszegmens a következő, 3' irányban álló, C_H-komplekshoz kapcsolódik, és ami a γ3, és így az IgM és IgD helyett egy IgG3 nehézlánccal immunoglobulin termelődik (amelynek a variábilis régiója az eredeti IgM, IgD molekulákkal megegyezik). Az átkapcsolás a nehézlánccal elöltti intronban található ún. switch szegmensek révén történik, amelyek számos 52 bp hosszú tandem ismétlődést tartalmaznak (4.4.4. ábra).

Ami az osztályváltásnál szükséges rekombináz aktivitást illeti, mai nézetek szerint az antigénreceptor, másodszorban a CD40-ligand játssza a főszerepet. A mechanizmus részleteit csupán az utóbbi időben tisztázták és mutatták ki, hogy ebben a folyamatban is az aktivációindukált (citidin) deamináz (AID) játssza a főszerepet (lásd később). Az egyes nehézláncgének promotor régióit viszont elsősorban citokinek szabályozzák, ahogy erről később részletesen is szó lesz.

Az izotípusváltás legfőbb irányítói a citokinek. Termelődésük, lokális koncentrációjuk, illetve a B-sejtek pillanatnyi citokinreceptor mintázata határozza meg azt, hogy az átkapcsolás meddig halad, azaz milyen immunoglobulin osztály termelődik. Az IgE-bioszintézishez interleukin(IL)-4 és IL-13, bizonyos IgG-alosztályok bio-

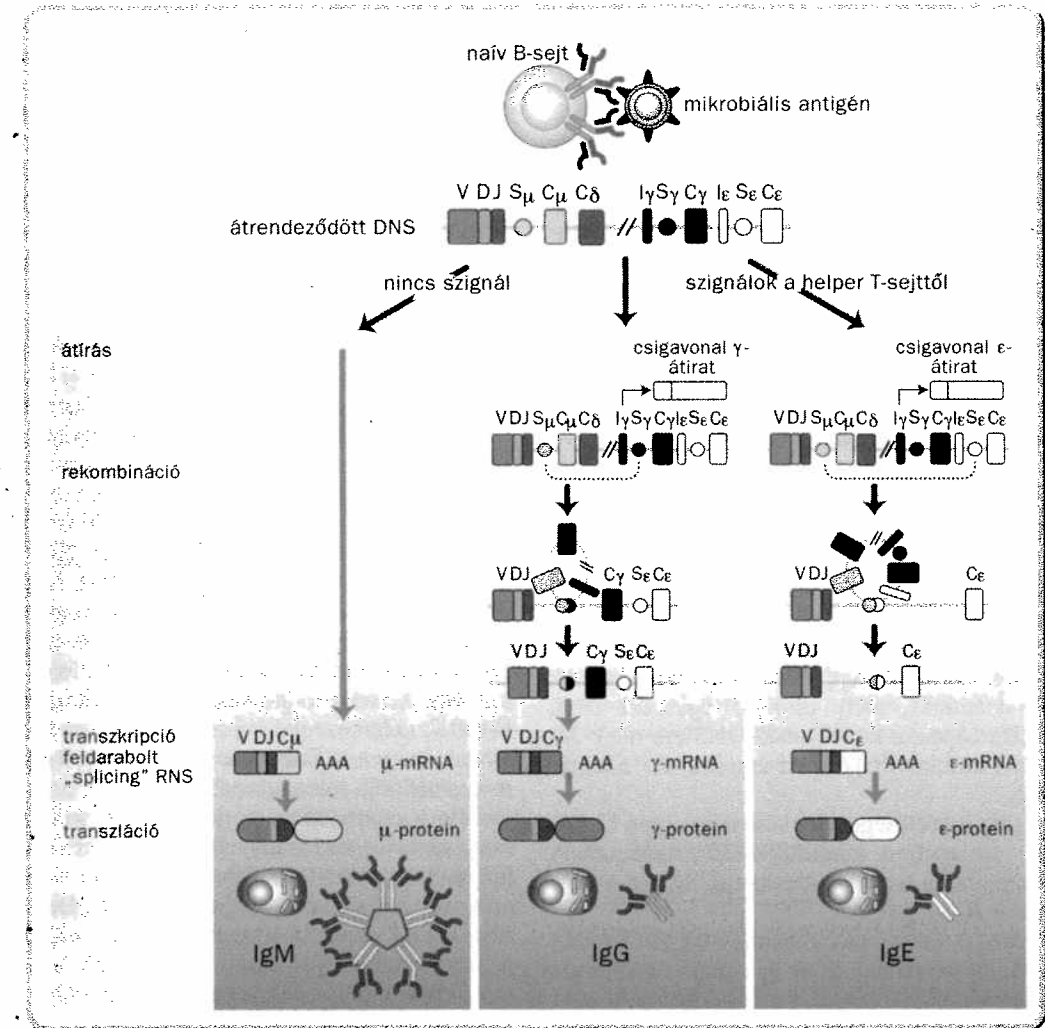
szintéziséhez interferon-γ, az IgM-hez IL-1, az IgA-hoz IL-5, TGF-β szükséges. A citokinek hatására megváltozik a C_H-gének „hozzáférhetősége” az átkapcsolást előidéző tényezők számára. Az osztályváltást nemcsak citokinek, hanem genetikai tényezők is erősen kontrollálják (lehet, hogy a genetikai szabályozás is citokinmediált), így pl. a magas IgE-t termelő atopiás alkatú emberek esetében bizonyítást nyert az örökletes tényező szerepe.

4.4.4. A SZOMATIKUS HIPERMUTÁCIÓ

Az immunoglobulinok affinitásérésének lényege, hogy az ellenanyagok antigénkötő képessége (affinitás) jelentősen megnövekszik a T-dependens humoralis immunválasz során (a folyamat feltétele a T-helpersejtek és a CD40:CD40L struktúrák által megvalósult interakciók). A folyamat a csíráközpontokban lévő B-sejtek szomatikus hipermutációjának és azt követő szelektív túlélésének következménye.

A csíráközpontbeli B-sejtekben, a már rekombinálódott V-génekben különösen nagy gyakorisággal alakul ki pontmutáció. A gyakoriság nagyságára jellemző, hogy sejtosztódásként minden 1000 V gén bázis esetén egy mutáció alakul ki, ami ezerszer-tízegyszer nagyobb bármely más emlősgénnel összehasonlítva – ezért hívják e folyamatot hipermutációnak. Tekintettel arra, hogy a V szegmens kb. 700 bázispárból áll, a mutáció becslés gyakorisága átlagosan egy, minden egyes sejtosztódás esetén. Végeredményben a csíráközpontban osztódó és differenciálódó B-sejt-klón egyre nagyobb számú mutációt mutat, egymástól is eltérő B-sejteket tartalmaz. Becslések alapján az egy B-sejt-klónból származó IgG típusú ellenanyagok közel 5%-os eltérést mutatnak a kiinduló B-sejt által termelt IgG molekulához képest, ami kb. 1-10 aminosav módosulást jelent a transzlációt követően.

A szomatikus hipermutációt, csakúgy mint az izotípusváltást, az aktivációindukált (citidin) deamináz (AID) enzim tevékenysége okozza, és főleg a hipervariábilis régiókban valósul meg (a mechanizmus leírását lásd később) (4.4.5. ábra). Ismeretes továbbá, hogy a T-dependens protein antigénnel megvalósuló találkozás jelentősen hozzájárul a mutációk gyakoriságának fokozásában és az is, hogy több mutáció alakul ki az IgG-molekulák, mint az IgM-molekulák esetén. A mutációk végeredményeként megjelenő B-sejtek egy része olyan antigénreceptort expresszál, amely nagyobb affinitással kötődik az antigénhez. Legalább ugyanilyen számban jelen-

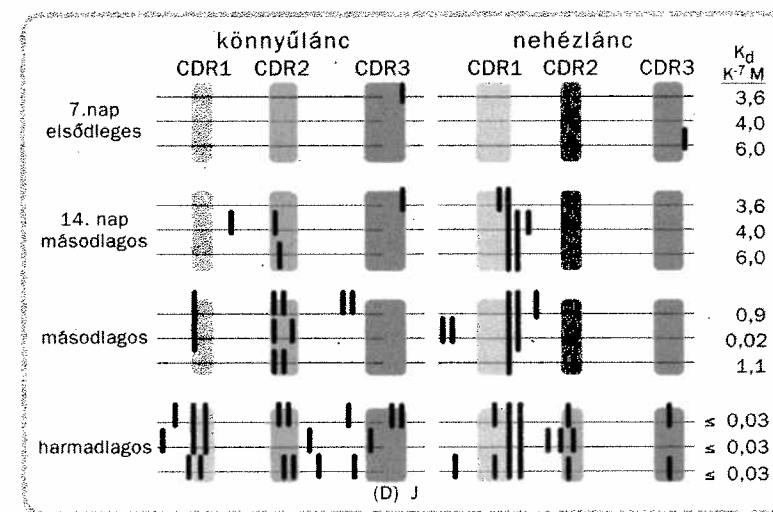


4.4.4. ábra. A nehézlánccal izotípusváltásának molekuláris mechanizmusa

nek meg olyan B-sejtek, amelyek antigénkötő képessége kisebb, sőt esetenként meg is szűnik a mutációk miatt. Ennél fogva a következő és egyben kritikus fázis, hogy a mutáción átesett sejtek szelekciója azokat a B-sejteket hagyja életben, amelyek nagyobb affinitással kötnek az antigénhez.

Ennek a szelekciónak lényeges eleme a csíráközpontokban található follicularis dendritikus sejt (FDC). E sejt-

tek felszínén komplexekben antigének találhatók, amelyek az itt érő B-sejtek folyamatosan kapcsolatba kerülnek. Amennyiben a kapcsolat kialakul az FDC által kötött antigén és a B-sejt között, akkor a B-sejt túlél és esetleg további mutáción megy keresztül. Abban az esetben azonban, ha a B-sejt antigénkötő receptora elveszíti az antigénkötő képességét, vagy ez az interakció jelentősen gyengül, a sejt apoptózissal elpusztul.



4.4.5. ábra. Az immunoglobulin V-gének szomatikus hipermutációja

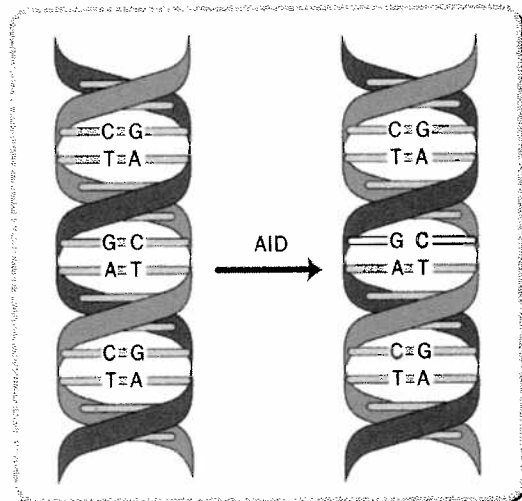
Tekintettel arra, hogy a humorális immunválasz során egyre több ellenanyag termelődik és ezáltal egyre több antigén neutralizálódik, az FDC felszínén található antigén mennyisége is csökken az idő előrehaladtával. Ennek következménye az lesz, hogy a csíráközpontban osztódó sejtek között egyfajta verseny alakul ki, amelyben azok a sejtek tudnak antigént kötni, amelyek antigénreceptora a legerősebben kötődik az antigénhez. Ily módon a legnagyobb affinitású antigénreceptort expresszáló sejtek szelektálódnak és alakulnak plazmasejteké, illetve memória sejtekké. Kiemelendő, hogy ezekkel a folyamatokkal egy időben zajlik az izotípusváltás mechanizmusa is, amely ugyancsak az AID enzimek által kiváltott folyamatként értelmezhető.

4.4.5. AID ÉS „ERROR PRONE” DNS-POLIMERÁZOK

A közelmúltban felfedezett enzim, az AID (activation induced deaminase) feltehetőleg a szekunder antitest-repertoár kialakításában játszik kulcsszerepet. Az AID a centrum germinativumok sejteiben expresszálódik. Az AID citidin-deamináz, mely csak az egyszálú DNS deaminációjára képes, a kettős szálú DNS-ére nem. Az enzim a dezoxi-citidint (dC) dezoxi-uracillá (dU) alakítja (4.4.6. ábra).

Az antitestek sokféleségének kialakítása során három folyamatban szerepel: a szomatikus hipermutációban (SH), immunglobulin osztályváltásban (CSR) és a génkonverzióban (GC).

1. A szomatikus hipermutáció során templát nélküli pontmutációk alakulnak ki az Ig nehéz- és könnyűlánc gének varábilis régiójában.
2. Az Ig osztályváltás deléciós változás, mely során a variábilis régióhoz más és más konstans régiók szereződnek.
3. Végül az Ig-génkonverzió során DNS-károsodások halmozódnak fel, melyeket a sejt különböző, a lókuszon belüli pszeudogének csírávonalbeli szekvenciáit mint templátot felhasználva javítja ki.



4.4.6. ábra. Az „activation induced” dezamináz (AID)

Az enzim többek között a szomatikus hipermutációban és az immunglobulin osztályváltásban játszik szerepet. Az egyszálú DNS-t deminálja: a dezoxi-citidint (dC) dezoxi-uracillá (dU) alakítja

Ismert az az enzim is, az uracil-DNS-glikoziláz (UNG), mely képes eltávolítani a dU-t a genomból. Az AID által létrehozott mutációk alapja jelen ismereteink szerint AID-függő dC deamináció (mint elsődleges DNS lézió), a repairben tévesztésre hajlamos (error prone) polimerázok vesznek részt. Tehát végső soron a hibás repair eredményezi a mutációt.

4.4.6. RECEPTORREVÍZIÓ (RECEPTOR REVISION)

Az immunglobulin és TCR-gének V(D)J átrendeződése biztosítja azt a szinte kimeríthetetlen immunreceptor-kapacitást, amely gyakorlatilag bármilyen idegen anyagot képes megkötni. A folyamat természetesen olyan, hogy számos sikertelen átrendeződést eredményez, illetve számos esetben hoz létre autoreaktív immunsejteket. Azok a sejtek, amelyekben sikertelen a V(D)J átrendeződés, további nehézláncallal bevonásának ismételt átrendeződésével, illetve azt követően a könnyűláncok még nagyobb számú ismételt kísérleteivel megmenekülhetnek a sikertelenséget követő sejtpusztulás elől. E rendszer másik kedvezőtlen kimenetele az, hogy autoreaktív B-sejtek keletkeznek, aminek egyik lehetséges eredménye az, hogy a V(D)J rekombináció még a csontvelőben megismétlődik (receptor editing).

Míg a csontvelőben zajló folyamatokra az jellemző, hogy a lehetséges legnagyobb nem autoreaktív diverzitás kialakuljon, addig a periférián olyan folyamatok zajlanak, amelyek az antigénspecifikus lymphocyták közül kiválasztják azokat a sejteket, amelyek antigénreceptora a legnagyobb affinitással kapcsolódik az antigénhez (klónszelekció). Ennek kapcsán a B-lymphocyták csíráközpontokat képeznek, amelyekben antigénaktivált módon zajlik a B-sejtek további proliferációja. A csíráközpontban, ahogy ezt az előbbiekben bemutattuk, a diverzitás további fokozásának egy új mechanizmusa történik, az immunglobulin V-gének szomatikus hipermutációja.

Ugyanebben a fázisban a diverzitás fokozásának érdekében a V(D)J rekombináció ismételt szerepet kap. Ebben a folyamatban a RAG enzimek ismételt aktiválódnak és az ún. receptor revízióval fokozzák az antigén receptorok variabilitását, illetve végső fokon azt, hogy a B-sejt-receptor antigénköti képessége növekedjen. Bár a korábbiakban azt gondolták, hogy a receptorrevízió a könnyűlánc-lókuszon ismétlődik, a közelmúlt eredményei arra utalnak, hogy hasonló mechanizmussal a V_H-lókus is képes ismételt átrendeződni. Ez utóbbi esetre számos példát találtak a humán tonsillákban.

4.4.7. AZ ELLENANYAG-TERMELÉS TRANZKRIPCIÓS SZABÁLYOZÁSA

Amint arra, az immunglobulin gének rekombinációjának bemutatásánál utaltunk, a genetikai átrendeződés egyik hatása az, hogy a V-gének előtti promotor szakaszok fizikai közelségbe kerülnek a C-gének 3', illetve 5' végeinél található ún. enhancer régiók. Az elsősorban cisz módon ható DNS-elemek és DNS-kötő transzkripciós-transzaktivációs faktorok (TAF) az immunglobulin-termelést más emlős gének szabályozásához hasonló módon irányítják. Az immunglobulin promotor elemek többek között egy AT-gazdag TATA elemet és egy kon-

zervált oktanukleotidot foglal magába. Az enhancerek közül a többi más, az immunválaszban alapvető fehérjeszintézist is befolyásoló NFκB mellett az utóbbi időben az oktamerhez kötődő Oct-1; Oct-2 és az OTF2b TAF-ok kaptak jelentős figyelmet.

A csontvelői ontogenezis molekuláris szabályozását leíró résznél már részletesen szoltunk a B- (és T-) sejtekben működő transzkripciós faktorokról. Az is intenzív kutatás tárgya, hogy az egyes B-sejtet érő szignálok (pl. CD40/CD40L, LPS, BCR keresztökötés) szelektíven mely transzkripciós faktorok aktivációját idézi elő.

Érdekes ehelyütt megemlíteni, hogy bizonyos onkogének (myc) egyes B-sejt tumorokban abnormálisan ebbe a génregióba kerülnek (transzlokáció) és ezért együtt fejeződhetnek ki az immunglobulin génekkel.

4.4.8. AZ IMMUNGLOBULIN-mRNS METABOLIZMUSÁNAK SZABÁLYOZÁSA

Mind az immunglobulin-mRNS féléletidejét, mind translációját számos (többségében csak részlegesen feltárt) mechanizmus szabályozza. Nem ismerjük pl. annak a jelenségnek a magyarázatát, hogy egyes felszíni immunglobulin pozitív B-sejtes lymphomákban, illetve plasmacytomákban, melyek hatalmas mennyiségű citoplazmikus immunglobulint tartalmaznak, mi okozza az immunglobulin-mRNS féléletidejének hatalmas különbségét (6 óra versus 20-40 óra). Nem ismert az sem, miért van az érett B-sejtek felszínén több IgD, mint IgM, mikor az utóbbit meghatározó mRNS-ből mintegy 10-szer több található a sejt citoplazmájában.

4.4.9. IMMUNGLOBULIN-TRANZLÁCIÓ, LÁNCOK KAPCSOLÓDÁSA ÉS GLIKOZILÁCIÓ

Az immunglobulinok nehéz- és könnyűlánc, csakúgy mint a legtöbb membránkötött és szekretált fehérje, a durva felületű endoplazmatikus retikulum membránjához kötött riboszómák felszínén transzlálódik. A nehézlánc megfelelő hajtogatása, térszerkezetének kialakítása, illetve a nehéz- és könnyűlánc összekapcsolását az endoplazmatikus retikulum belsejében lévő fehérjék, a chaperonok szabályozzák. Ezek a fehérjék, köztük a kalnexin és a BiP (köti fehérje), az újonnan szintetizálódott immunglobulin polipeptidekhez kapcsolódik és visszatartják vagy a lebomlás irányába vezetik azokat, kivéve ha megfelelő módon hajtogatódnak és állnak össze. Szintén az endoplazmatikus retikulumban zajlik a nehéz- és könnyűláncok kovalens kötéseinek (diszulfidhidak) kialakulása, valamint a szénhidrát-oldalláncok képzése (N-glikoziláció). Az immunglobulin-molekulák összeállítás után, leválnak a chaperonokról, és a Golgi-komplexum ciszternaiba kerülnek, ahol a szénhidrát oldallánc módosulása történik. Ezt követően a molekulavezikulumokban a sejtmembránhoz jut, ahol integrálódva megjelenik a sejt felszínén (membrán kötött forma) vagy exocitózissal kiszabadul a sejtől (szekretált forma). A Golgi-rendszerben kerül fel a 15 kDa méretű J-lánc is a dimer IgA- és a pentamer IgM-molekulákra, és alakul ki a végleges immunglobulin-molekula.

A B-sejt csontvelői progenitor sejtekből kiinduló érését az immunglobulin-gének specifikus expressziója és a különböző fehérjemolekulák megjelenése kíséri. A B-

lymphocytá irány legkorábbi sejtje, amelyik immunglobulin polipeptidet termel, a preB-lymphocytá. Ezek a sejtek a μ-nehézlánc membránformáját szintetizálják, ám ezek többsége a citoplazmában marad, mivel a chaperonok megakadályozzák, hogy a sejtől kijussanak. Ennek megfelelően ezeknek a fehérjéknek a többsége intracellulárisan degradálódik. Kis mennyiségük azonban egy diverzitást nem mutató, ún. pótkönnyűláncal kapcsolatban a sejt felszínre kerül, és alkotja a preB-sejtek receptorát. Az érés következő fázisában megjelenő éretlen, illetve érett B-sejtek szintetizálják a κ- vagy λ-könnyűláncokat, amelyek a μ-proteinnel kapcsolatban alkotják az IgM-molekulát. Ez a kapcsolat megvédi a molekulát az intracelluláris lebomlástól és a sejt felszínre kerül.

Az érett B-sejtek felszínén IgM- és IgD-molekulák fejeződnek ki, amelyek mint B-sejt-receptorok antigént kötnek és a B-sejt aktiválódását indukálják. A B-sejt receptorok nemkovalens kötéssel kapcsolódnak további két membránproteinhez (Igα és Igβ), amelyek a szignál transzdukcióban vesznek részt. Amikor a B-lymphocyták antigén- és más stimulusok következtében aktiválódnak, a sejtek immunglobulint szekretáló sejtekké differenciálódnak. Ezen közben az immunglobulinok olyan szerkezeti változásokon mennek keresztül, mint a szekretált molekulák megjelenése vagy az izotípusváltás.

4.5. Hibridomák és a monoklonális ellenanyagok

Írta: Németh Péter, Berki Tímea

A monoklonális antitestek izotípus, affinitás és biológiai specificitás szempontjából homogén ellenanyagok. A monoklonális antitesteket mesterséges fúzióval létrehozott hibridomák termelik, melyek elvileg végtelen ideig tárolhatók lefagyaszthatva vagy állatokban (pl. egerekben) fenntarthatók plasmacytoma tumor formában. A monoklonális antitestek az immunológiai vizsgálatok legszélesebben elterjedt és használt reagensai.

4.5.1. A MONOKLONÁLIS ANTITEST KUTATÁS TÖRTÉNETE

Az élő szövetekben spontán kialakult sejt-fúziókat először *Johannes Müller*, német biológus írta le az 1810-es években. – Egyébként a tanítványai közül többen is később jelentős tudósok lettek, mint pl. *Schwann*, *Virchow*, *Henle*, *Remak*, *Kölliker* és *Helmoltz*. Az észlelt jelenséget „polykariocytosis”-nak nevezte el. A mikroszkópos vizsgálati technika fejlődése során aztán különböző betegségekben, elsősorban rosszindulatú daganatokban is megfigyeltek többmagvú óriássejt képződést (*Virchow*), majd *Langhans* 1868-ban írta le a specifikus gyulladásokban kialakuló, mononukleáris sejtekből létrejött többmagvú óriássejteket.

In vitro körülmények közt *Lewis* (1927) figyelt meg spontán sejt-fúziókat daganatsejtek tenyésztése kapcsán. *Barski*, *Sorieul* és *Cornefert* (1960, 1961) kísérelték meg először tudatosan létrehozni a szomatikus sejtek *in vitro*

fúzióját. Okada (1957, 1962) UV fénnyel inaktivált Sendai vírussal fertőzött szövettenyészeteken figyelt meg sejtfúziókat.

Littlefield (1964) dolgozta ki a hibrid sejtek szelektálásának módszerét, enzimhiányos mutáns sejtvonalak előállításával. Harris és Watkins, valamint tőlük függetlenül ugyanabban az évben (1965) Okada és Murayama létrehozták az első interspeciesz hibrideket inaktivált Sendai vírusok segítségével.

Harris, Klein és munkatársaik (1969) normál és daganatsejtek fúzióját vizsgálták. Ugyanebben az időszakban Ruddle, Bodmer, Miller, Siniscalco és Bootsma (1971) a szomatikus sejthibridizáció technikáját alkalmazták – kínai hörcsög folyamatos sejtvonalak felhasználásával – xenogén hibridek előállítására és ennek segítségével humán kromoszómák térképezésére. Részben ezeknek az úttörő munkáknak a nyomán, az 1970-es évek végére a genetikai térképezés rutin módszerévé vált a különböző szomatikus sejthibridek előállítása és elemzése.

4.5.2. A SZOMATIKUS SEJTEK FÚZIÓJÁNAK BIOLÓGIAI HÁTTERE

Két különböző sejt genetikai állományának keveredéséből létrejött, új tulajdonságokat hordozó sejteket tekinthetünk hibrideknek.

Sejtfúzió indukálható *in vitro* körülmények közt baktériumokon a Ca^{2+} -ionmilió megváltoztatásával.

A sejtmembránok micelláris struktúrájának megváltoztatásával magasabbrendű szervezetek szomatikus sejteinek fúzióját is létre lehet hozni. Elsősorban azok a vírusok, melyek a sejtmembránba integrálódnak (Sendai, herpesvírus stb.) teszik lehetővé, hogy egymással szoros kontaktusban levő sejtek membránjai hosszabb szakaszokon közössé váljanak, a maganyag kicserélődhessen, illetve az osztódás során összekeveredhessen, létrehozva a „szülői” DNS-szekvenciák random keveredése révén az új, hibrid sejtet. A vírusokhoz hasonlóan különböző lipidek (lizelecin, polietilénlikol) is a sejtmembránba beépülve, annak struktúráját megváltoztatva sejtfúziót hozhatnak létre az egymással szoros kontaktusba került sejtek között. Mivel a folyamat ATP-dependens, csak élő sejtekkel valósítható meg.

Tripszinkezeléssel baktériumok, illetve növényi sejtek külső sejtfa eltávolítható, és az így nyert, ún. protoplasztok fuzionálthatók. Magyar kutatók (Ferenczi és

Alföldi, 1978) alapvetően járultak hozzá a protoplaszt-fúzió technikájának kidolgozásához.

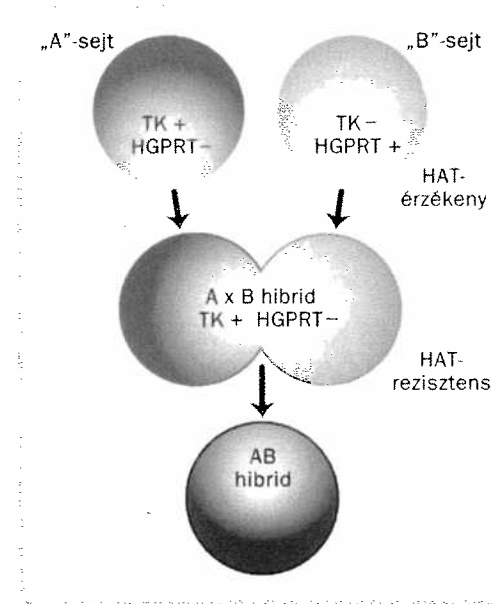
4.5.3. A HIBRID KLÓNOK SZELEKCIÓJA

A sejtfúzió létrejötté után a szövetkultúrákban a nem fuzionált sejtek mellett olyan többmagvú sejtek is találhatók, melyek ugyanazon populációból származnak. A szomatikus sejthibridizáció technikájának különböző technikákkal végzett optimalizálása is csupán 1-2%-ban eredményez olyan hibrideket, melyek az általunk kívánt tulajdonságokat hordozzák. A nem fuzionált sejtektől, illetve az azonos populációból származó hibridektől tehát célszerű minél előbb megszabadulni, mert a szövettenyésztésben gyorsan „túlnövik” az általunk felszaporítani kívánt klónokat. Ezt a szelektációt teszik lehetővé az enzimhiányos mutáns standrad sejtvonalak, mint fúziós partnerek alkalmazása.

A hipoxantin-guanin-foszforibozil transzferáz enzim (HGPRT), valamint a timidin-kináz-enzim (TK) hiányára viszonylag könnyen funkcionális hiány építhető ki különböző sejtkultúrákban. Az így kialakított HGPRT- vagy TK-deficiens sejtek a hipoxantin-aminopterin-timidin (HAT) tartalmú tenyésztő médiumban elpusztulnak, a hibridizálódott sejtek viszont zavartalanul szaporodnak, mivel rendelkeznek a HAT-bontó enzimekkel és ezért zavartalan bennük a purin és a pirimidin nukleotidok szintézise. Az 4.5.1. ábra a HGPRT és a TK enzim szerepét, illetve a HAT médiummal történő szelektáció biokémiai hátterét, a 4.5.2. ábra a szomatikus sejtfúziót követő szelektáció sémáját mutatja be.

4.5.4. MONOKLONÁLIS ELLENANYAGOK ELŐÁLLÍTÁSA

Az 1970-es években Cambridgeben, a Medical Research Council laboratóriumában az argentin származású Cesar Milstein és a svájci Georges Köhler a szomatikus sejthibridizáció módszerét alkalmazták az immunglobulinok könnyűláncának térképezésére. A variábilis és konstans domének génjeinek kapcsoltságát tanulmányozták egér és patkány myelomasejtek fúziójával. Olyan hibrideket kívántak előállítani, melyekben a könnyűlánc konstans régiója az egyik, variábilis régiója a másik állatra jellemző. Ilyen hibrideket nem sikerült izo-



4.5.2. ábra. A szomatikus sejtfúziót követő szelektáció sémája

lálniuk és ezzel bizonyították a két genetikai régió szoros genetikai kapcsoltságát. (Az azóta rutinszerűen gyártott, ún. humanizált monoklonális ellenanyagok variábilis része molekuláris biológiai módszerekkel kerül kialakításra.)

Köhler és Milstein (1975) alaputatási szintű vizsgálatai során vetődött fel annak a lehetősége, hogy a nem-szekretáló myeloma sejteket fuzionáltatni lehet normál plazmasejtekkel és az így képződött hibridekben az „immortalizált” plazmasejt által termelt immunglobulin gén expressziója következhet be. Birka vörösvérsejtekkel BALB/c egereket ismételt immunizáltak, majd az eltávolított lépéből preparált lymphoid sejteket fuzionáltattak egy nem-szekretáló, HGPRT⁻ egérmyelomával (az NS-I jelű folyamatos sejtvonalat használták). A hibrideket HAT médiumon szelektálták, majd az egyes klónok felülűzőit tesztelték birka vörösvérsejteken. Ezzel a módszerrel izolálni tudtak olyan klónokat, melyek a birka vörösvérsejtekkel reagáló ellenanyagot termeltek. Mivel ezeket az immunglobulinokat egyetlen sejtől le származottjai termelik, ezért nevezzük őket monoklonális ellenanyagoknak. A szomatikus sejthibridizációval immortalizált plazmasejtekből származó klónok az antigén egyetlen epitópjára specifikus, azonos izotípusú ellenanyagot termelnek, és mind *in vitro* körülmények közt (szövetkultúrában, fermentációval), mind szingén egérbe oltva (pl. asciteses tumorként) *in vivo* fenntarthatók és igény szerint szaporíthatók. A nagyfokú homológia és a genetikai állandóság a monoklonális ellenanyagok széleskörű felhasználását indította el az 1970-es évek második felétől (és 1985-ben Köhler és Milstein megkapták a Nobel díjat).

4.5.5. A MONOKLONÁLIS ELLENANYAGOK LEGGYAKORIBB FELHASZNÁLÁSI TERÜLETEI

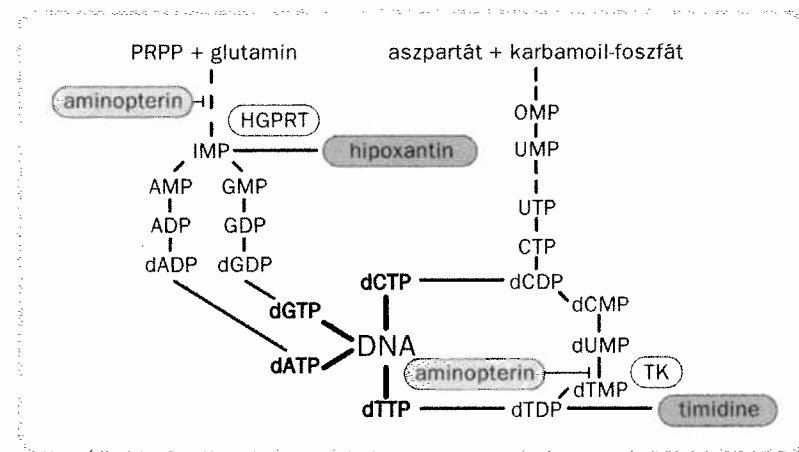
Az 1970-es végén kezdődött meg az a korszak, ami a monoklonális ellenanyagoknak köszönhetően a sejtbiológiai és elsősorban az immunológiai ismereteink robba-

násszerű fejlődését hozta. Az egyetlen építőóra specifikus ellenanyagok széleskörű felhasználást tettek lehetővé mind a biomolekulák szerkezetének és funkciójának tanulmányozásában, mind a sejtfelszíni molekula komplexek (CD markerek) megismerésében és szerepük tisztázásában a sejt differenciálódás során. Az elmúlt évtizedben ez a fejlődés alapvetően változtatta meg az immundiagnosztikát és a terápiás célú monoklonális ellenanyagok alkalmazása egyra nagyobb teret hódít a daganatos és az autoimmun betegek kezelésében.

A több antigéndeterminánssal rendelkező **makromolekulák immunológiai térképezésében** a poliklonális ellenanyagokkal nehéz elkülöníteni az egyes építőpokat, ugyanakkor a monoklonális ellenanyagok alkalmazása olyan molekuláris felismerést is lehetővé teszi, melyek „gyenge” antigének. Ugyanis a szomatikus sejthibridizációval kiválogatott klónok segítségével jól elkülöníthetők a makromolekula felszíni epitópja, függetlenül attól, hogy a recipiensben eredetileg „erős”, vagy „gyenge” immunválaszt indukálnak. Az egyes monoklonális ellenanyagokkal aztán további *funkcionális vizsgálatok* is elvégezhetők (pl. a molekuláris interakciók befolyásolása, enzimaktivitás és hormonális aktivitás gátlása, esetleg aktiválása). Affinitás kromatográfiában alkalmazva ezeket a monoklonális ellenanyagokat a hagyományos biokémiai *szeparálás és tisztítás* hatásfoka is lényegesen megnövelhető. Keverékekből (miként a biológiai minták általában) az egymástól különböző molekulák, még, ha nagyon kis koncentrációban fordulnak is elő, nagy tisztaságban izolálhatók. Hormonok, biológiaiaktív kismolekulák, növekedési faktorok izolálásánál (ahol a hagyományos kromatográfiás eljárások nem alkalmazhatók, vagy nagyon megdrágítják az előállítás folyamatát) döntő szerephez jutottak az elmúlt évtizedekben a monoklonális ellenanyagok. Ilyen módszerrel tisztították meg először a humán leukocita interferont is (Milstein, 1976).

A leglátványosabb előretörést a monoklonális ellenanyagok a **sejtfelszíni molekulák (CD markerek) térképezésében** hozták. Szerencsés egybeesést jelentett az áramlási citometria technikai tökéletesedése a 80-as években, így először a T-sejtek, majd a B-lymphocyták jellegzetes felszíni markereit sikerült tisztázni. Alapvetően változott meg ennek következtében a *hematológiai és immunológiai diagnosztika* is. Lehetőség nyílt az egyes fehérvérsejt populációk pontos arányainak meghatározására normál és patológias körülmények közt. Kezdetben a leukaemiák és lymphomák, majd az autoimmun folyamatok, a veleszületett és szerzett celluláris immundeficienciák (pl. HIV) diagnosztikája, valamint a szervtranszplantációkban alkalmazott immunosuppresszív kezelés hatékonyságának monitorozása a celluláris immunológiai rutin részévé vált.

Az *in vivo* diagnosztikában és a **specifikus immunterápiában** az elmúlt évtizedben jelentős fejlesztések történtek és mind a daganatos, mind az autoimmun betegségek kezelésében a monoklonális ellenanyagok indikációs területe folyamatosan szélesedik. Az ún. immunotoxin terápia esetében a humanizált monoklonális ellenanyagok azok a specifikus hordozó molekulák, melyek a megcélzott sejtfelszíni markert expresszáló sejtekhez szállítják a végrehajtó molekulát (citostatikumot, toxint, sugár- vagy fényérzékenyítő molekulát). A daganatos betegségek közül néhány speciális kórkép (pl. az ún. hajjas sejt leukémia kezelésében az anti-CD22 monoklonális ellenanyag toxinnal konjugált formája) egyértelmű sikert



4.5.1. ábra. A HGPRT és a TK enzim szerepe, a HAT médiummal történő szelektáció biokémiai háttere

hozott. A hormonreceptort hordozó emlőrákok egy részében is jelentős sikereket értek el monoklonális ellenanyagok felhasználásával. A transzplantációt követő immunsuppresszió egyre növekvő területe a monoklonális ellenanyagokon alapuló gyógykezelésnek (pl. az anti-CD3, vagy a kostimulációt blokkoló ellenanyagok a T-sejtek számát és aktivációját tudják csökkenteni). Az autoimmun betegségek (pl. rheumatoid arthritis) kezelésében a citotoxikus citokinek neutralizálását sikerült monoklonális ellenanyagok (pl. anti-TNF α) alkalmazásával elérni. (A terápiás felhasználás a közeljövőben várhatóan nagymértékben növekedni fog, mert a 2004-2005 közötti időszakban az Amerikai Egyesült Államokban több mint 400 új terápiás célokat szolgáló monoklonális ellenanyag került gyógyszerként bejegyzésre.)

A gyakorlati felhasználás mellett **kutatási modell**ként is új lehetőséget nyitottak a monoklonális ellenanyagok. (Pl. az anti-iditotípus szabályozás vizsgálata, illetve a hormonális vagy katalitikus funkciókkal rendelkező ellenanyagok felfedezése és modellezése monoklonális ellenanyagokkal történt.)

4.6. Terápiás célokra alkalmazott monoklonális antitestek

Írta: Németh Péter, Berki Timea

A monoklonális antitestek *in vivo*, terápás célú felhasználása során lényeges kérdés a recipiens szervezet reakciója. A fejezet a „humanizált” antitestek előállítását, valamint toxinnal és radioaktív izotópokkal való konjugációját írja le, és részletezi a mai felhasználási területeket transzplantációban, autoimmun betegségekben és tumorok terápiájában.

Amióta 1975-ben Köhler és Milstein leírták a monoklonális antitest (mab) előállításának technikáját, terápiás alkalmazásuk a kezdeti apró lépések után egyre szélesebb körben elterjedt az orvosi gyakorlatban. Hosszú ideig az alacsony terápiás hatékonyság miatt csak egyetlen monoklonális antitest az anti-CD3 (Orthoclone, OKT3) került a hivatalosan bejegyzett (FDA licensed) gyógyszerkészítmények közé. Ennek számos oka volt. Egyrészt a módosítás nélküli egér monoklonális antitestek emberben immunogénnek bizonyultak (humán anti-egér antitestek – **HAMA** – jelennek meg), másrészt rövid az *in vivo* féléletidejük, és ezért nem pusztítják hatékonyan a célsejteket, nem képesek hatékonyan elindítani a humán effektor funkciókat [úgy mint a komplement aktiváció, az Fc-receptorhoz történő kötődés és az antitest-dependens celluláris citotoxicitás (ADCC) beindítása]. A másik problémát az jelentette, hogy ezek az antitestek a legtöbb esetben nem a tumorsejt túlélése és proliferációja szempontjából fontos sejtfelszíni struktúrákkal (pl. növekedési faktor receptorai) reagáltak. A felsorolt problémák kiküszöbölésére a kutatók egér-humán kimérát, ún. humanizált antitesteket (**4.6.1. ábra**) fejlesztettek, új sejtfelszíni célmolekulák ellen irányítva (pl. citokinreceptorok) azokat (**4.6.1. táblázat**). Ezen felül a

sejtpusztító hatásuk fokozására toxin molekulával vagy radioizotópokkal konjugálják őket. Ennek eredményeként számos monoklonális antitest kapott gyógyszerkészítményi engedélyt (FDA approval) és a 2005-ös évben az Amerikai Egyesült Államokban több mint 400 új mab állt klinikai kipróbálás alatt. Ezek nagyrészt a daganatos és az autoimmun betegségek gyógykezelésére, illetve *in vivo* diagnosztikus eljárásokhoz kerültek kifejlesztésre.

4.6.1. HIBRID ÉS KIMÉRA MONOKLONÁLIS ANTITESTEK ELŐÁLLÍTÁSA – HUMANIZÁLT ANTITESTEK

A módszer lényege, hogy a hagyományos hybridoma technikával előállított nagy affinitású, ismert antigén specificitású egér monoklonális antitestek variábilis vagy csak a hypervariábilis (CDR) régióit megtartva kombinálják azt a humán Fc régóval kihasználva annak effektor funkciókat hatásosan aktiváló tulajdonságait. Ehhez rekombináns DNS technológiával az egér mAb promoter, leader és variábilis génszekvenciáit és a humán IgG gén konstans régióinak exonjait expresszáló plazmid vektort állítanak elő, amellyel emlős nemszekretáló myeloma (Sp-2/0) sejtvonalat vagy akár kínai hörcsög ovárium sejtvonalat (CHO) transzfektálnak. Szelekciós médiumban (pl. ampicillin) tenyésztve a transzfektált sejtek, azaz a kiméra antitestet termelő sejtek kiszekelálthatók. Ipari méretű előállításuk speciális fermentorokban történik, minden részletében kontrollált körülmények közt.

4.6.2. Ig-GÉN KÖNYVTÁRAKKAL ELŐÁLLÍTOTT MONOKLONÁLIS ANTITESTEK

Egy másik lehetőség monoklonális antitestek gén-technológiával történő előállítására az antitestek nehéz és könnyűlánc variábilis szekvenciáit kódoló DNS szekvenciáit polimeráz láncreakcióval (PCR) felerősíteni és azokat random módon fágkönyvtárban expresszáltatni. A könnyű- és nehézláncok véletlenszerű kapcsolódása végtelen számú >10¹⁰, különböző antigén specificitású, új könnyű-nehézlánc konstrukciót hoz létre. Ezek a fágok gyorsan és könnyen szelektálhatók a megfelelő antigénre és a megfelelő klón egy expressziós rendszerben felhasználható antitest előállításra. Ez a technika nagyságrendileg a humán *in vivo* antitest repertoár specificitását tudja biztosítani, ugyanakkor kikerüli az *in vivo* immunizáció lépéseit, ezzel jelentősen növelve a módszer gyorsaságát. Az eljárás egyértelmű hátránya, hogy a módszer nem tudja utánozni az affinitás érés folyamatát, vagyis a lehetséges legjobb affinitású antitestek kiválogatódását.

4.6.3. ALKALMAZÁSI TERÜLETEK

1. Monoklonális antitesteket sikeresen legkorábban **allograft kilökődés megakadályozására** alkalmaztak. Az elsőként elfogadott muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3) a T-lymphocyták CD3-molekuláját célozta meg. A későbbiekben elfogadott antitestek közé tartozik a basiliximab (Simulect), amely már kiméra

4.6.1. táblázat

FDA által az 1986-2004 közötti időszakban bejegyzett terápiás monoklonális antitestek:

Termék neve	Specificitása	Típusa	Alkalmazási terület	Év
Orthoclone OKT3	CD3	egér	Transzplantátumrejekció	1986
ReoPro	GpIIb/gpIIa	kiméra Fab	Cardiovascularis betegségek	1994
Rituxan (mabthera)	CD20	kiméra	Non-Hodgkin-lymphoma	1997
Zenapax	CD25	humanizált	Transzplantátumrejekció	1997
Remicade	TNF α	kiméra	Crohn-betegség, rheumatoid arthritis	1998
Simulect	CD25	kiméra	Transzplantátumrejekció	1998
Synagis	RSV	humanizált	Respiratorikus syncicium vírusfertőzés	1998
Herceptin	Her-2	humanizált	Metasztatikus emlőrák	1998
Mylotarg	CD33	humanizált	Akut myeloid leukaemia (AML)	2000
Campath	CD52	humanizált	B-sejtes krónikus lymphoid leukaemia (B-CLL)	2001
Zevalin	CD20	egér	B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma	2002
Erbitux	EGFR	kiméra	Colorectalis carcinoma (EGFR+ tumorok?)	2004
Avastin	VEGF	humanizált	Colorectalis carcinoma	2004
Tysabri	α 4 β 1/7 integrin	humanizált	Sclerosis multiplex	2004

ellenanyag, és az első humanizált anti-Tac antitest a daclizumab (Zenapax). Mindkettő az IL-2R α alegységét (CD25) ismeri fel ezzel akadályozva az IL-2 hatását. A **humanizált antitesteket** elsőként Winter és munkatársai állítottak elő, amelyet Queen és munkatársai módosítottak. Ezekben az ellenanyagokban az egér antitest antigén kötéseért felelős 5-10%-át tartották csak meg, míg az effektor funkciókért felelős konstans részt kicserélték humán szekvenciákkal. Az ilyen humanizált antitestek immunogenitása lényegesen csökken, javul a farmakokinetikája és az általa létrehozott effektor funkciók (pl. komplement aktiválás, ADCC).

2. Az utóbbi idők klinikai törekvései nyomán az immuntherápia alkalmazási területe kibővült az **autoimmun kórképekkel**. Itt főként a TNF α hatásainak blokkolását tűzték ki célul főként rheumatoid arthritisben és a gyulladásos bélbetegségekben. A TNF α hatásait célzó két készítmény is forgalomba került, egyrészt egy **kiméra monoklonális** anti-TNF α antitest (infliximab – Remicade) és egy p75 TNF receptor (TNF-R) dimer – humán IgG1 Fc kiméra-konstrukció (etanercept – Enbrel). Ezen terápiás startégiák alapja az a tudományos megfigyelés, hogy a TNF α áll a csúcspontján a gyulladásos faktorokból álló piramisnak, így annak gátlása az alatta álló gyulladásos citokinek (IL-1 β , IL-6) és kemokinek egyidejű gátlását okozza. Valóban mindkét készítmény, amely a TNF α receptorához történő kötődését gátolja, a rheumatoid arthritis és gyulladásos bélbetegségek tüneteinek és a beteg állapotának gyors javulásához vezet. Ugyanakkor a TNF α nem játszik szerepet az immunológiai memória irányításában, ezért a terápia megszűnése után a betegség visszatérése figyelhető meg, tehát nem tökéletes

immunterápiás célpont. Újabb próbálkozások az IL-15-öt célozzák meg, amely nemcsak a gyulladásos kaskád kialakulásában, hanem a CD8⁺ T-sejtek proliferációjában és memória sejtje alakulásában is szerepet játszik.

3. Fontos felhasználási területe a monoklonális antitesteknek a **daganatsejtek célzott terápiája** is. Elsőként a CD20-specifikus antitestet (rituximab – Rituxan) alkalmazták alacsony malignitású non-Hodgkin lymphomák kezelésére. Ezt követte emlőrákos betegeknél a humanizált HER2/neu tyrosine kinase receptor elleni antitest (trastuzumab – Herceptin) alkalmazása. Mindkettő antitest a standard kemoterápia kiegészítéseként került alkalmazásra, nagymértékben javítva betegek átlag túlélési időtartamát.

4.6.4. RADIOIZOTÓPPAL ÉS TOXINNAL KAPCSOLT ANTITESTEK

A monoklonális antitestek alkalmazását a daganatok kezelésében kérdésessé teszi azok gyenge citotoxikus aktivitása. Ennek a problémának a megoldására olyan törekvések vannak, hogy az antitestet olyan citotoxikus molekulával konjugálják, mint a toxinok vagy radioizotópok. Az első ilyen antitest-toxin konjugátum a gemtuzumab vagy ozogamicin (Mylotarg), amely a calicheamicin toxin és egy anti-CD33-specifikus antitest konjugátuma, melyet myeloid leukaemiák kezelésére használnak. Hasonló módon alkalmazzák a Pseudomonas-toxin α -lánc és anti-CD25 vagy CD22 antitest konstrukciót hajas sejtes leukaemia kezelésére. Sajnos, ezek az immunotoxinok többnyire immunogének és toxikusak a normál szövetekre is. Hasonlóképpen nagyon szűk a terápiás alkalmazási lehetősége a radioizotóp konjugátumoknak is.

5. ANTIGÉN FELDOLGOZÁS ÉS -BEMUTATÁS

Írta: Rajnavölgyi Éva, Falus András

Az antigénfeldolgozás és bemutatás az antigén eredetétől függően két útvonalon megy végbe. A sejt saját vagy vírusfertőzés során termelődő **endogén** fehérjéiből származó 8–10 aminosavból álló peptidek a sejt-maggal rendelkező minden sejt felszínén kifejeződő MHC-I molekulákhoz kötött formában kerülnek bemutatásra. A peptidek képződését a citoplazmatikus proteaszóma enzim, ER-be történő szállítását az ATP-függő transzporter (TAP) végzi. Az MHC-I molekulák az ER-ben kötik a peptideket, majd a β 2-mikroglobulin által stabilizált MHC-I-peptid komplexek a plazmamebránba jutnak.

A külső környezetből felvett **exogén** fehérjék a hivatásos antigén bemutató sejtek (APC) endo-lysosomáiba kerülnek, ahol a savas proteázok hatására részlegesen degradálódnak. Az APC-ben szintetizálódó MHC-II molekulák az invariáns lánc segítségével az ER-ből először az endoszómába jutnak, ahol a CLIP peptid által foglalt kötőhelyük szabaddá válik az exogén antigénekből származó peptidek kötésére. A folyamatot az intracelluláris, MHC által kódolt HLA-DM heterodimer segíti elő. A stabil MHC-II-peptid komplexek a hivatásos APC-ek (dendritikus sejtek, macrophagok, B-lymphocyták) plazmamembránjában jelennek meg.

Az MHC-I által kötött endogén peptideket a CD8⁺ citotoxikus T, az MHC-II által kötött exogén peptideket a CD4⁺ helper T-sejtek ismerik fel.

A dendritikus sejteken megjelenő CD1 molekulák a nem fehérje természetű saját és mikrobiális fehérjék bemutatásában játszanak szerepet.

5.1. Antigének

Az immunrendszerre specifikusan ható, idegenként vagy sajátként felismert struktúrák összességét **antigéneknek** nevezzük. Az elnevezést *Detre-Deutsch László*, magyar mikrobiológus a század elején, az *antiszomatogén* szó rövidítéseként alkotta. Az antigén fogalma tehát funkcionális kategória, az immunválasz kiváltására képes anyagok immunogének (pozitív reakció), az immunválasz kiváltására nem képes anyagok tolerogének (negatív reakció). Az antigének megjelenésük alapján heterogének, lehetnek részecskék (pl. sejtek, sejtalkotók) vagy oldott/szolubilis anyagok. A szolubilis antigének kémiai természetük alapján bármilyen kémiai természetű anyagok lehetnek, így a fehérjék, szénhidrátok, zsírok, nukleinsavak és ezek összetett formái (pl. glükolipidek, glükoproteinek) is viselkedhetnek antigénként. A kisméretű molekulák önmagukban általában nem immunogének, azaz nem váltanak ki immunválaszt, ezeket **hapténeknek** nevezzük. A haptének azonban nagyméretű immunogén **hordozóhoz** (karrier) kapcsolva haptén ellenes immunválaszt képesek kiváltani. A természetes antigének (pl. kórokozók, allergének) nagy része összetett makromolekula, amely számos, egy adott egyedet immunrendszerre által felismerhető szerkezeti elemet, **antigéndeterminánst/epitópot** hordozhat. Az antigéndeterminánsokat az aminosav vagy monoszacharid alegységek (pl. vércsoportantigének) egyedi sorrendje alakítja ki, ezek a **szekvenciális epitópok**, míg a távoleső szerkezeti egységek másodlagos vagy harmadlagos térszerkezeti mintázata **konformációs epitóp**ként jelenik meg. Fehérjék vagy más makromolekulák esetében előfordulhat, hogy az antigéndetermináns a natív térszerkezet által **rejtett** pozícióban helyezkedik el, azonban denaturáció hatására hozzáférhetővé és így felismerhetővé és/vagy im-

munogéné válik. Egy adott epitóp bizonyos egyedekben intenzív immunválaszt válthat ki, míg más egyedek ugyanerre az antigéndeterminánusra nem, vagy csak kevéssé reagálnak. Egy adott faj egyedei a másik faj egyedeiből származó makromolekulákat **xenoantigén**ként ismerik fel, és ellenük általában intenzív immunválasszal reagálnak. Egy adott faj más egyedeiből származó makromolekulák allotípusai (allogének fehérje termékei) **alloantigén**ként, a szervezet saját makromolekulái **autoantigén**ként viselkedhetnek.

A B-lymphocyták antigénfelismerő receptora (BCR) és a plazmasejtek által termelt oldott formában megjelenő ellenanyagok közvetlen kapcsolatba lépnek a különböző természetű antigénekkel. Ebben a kölcsönhatásban a natív térszerkezet által stabilizált, a molekula „felszínén” elhelyezkedő szekvenciális és konformációs determinánsok egyaránt részt vehetnek, a különböző epitópokat specifikusan felismerő immunoglobulin molekulák eltérő antigénkötő hellyel rendelkeznek. A T-lymphocyták antigénfelismerő receptora (TCR) nem képes közvetlen kapcsolatba lépni az antigénekkel, az antigén felismeréshez antigén prezentáló sejtek (APC) közreműködése szükséges. Ezek a sejtek a T-sejt felismerésben több fontos funkciót látnak el:

1. A sejt saját vagy fertőzés hatására termelődő **endogén** antigénjeit kifejezik, a külső környezetből felvett **exogén** antigéneket pino- vagy fagocitózissal, illetve receptor mediált endocitózissal felveszik
2. A sejten belül szintetizálódó vagy a külső környezetből felvett fehérje antigéneket a sejten belül a citoszólban vagy a membránnal határolt savas vezikulumban részlegesen lebontják.
3. Az antigén endogén vagy exogén eredete meghatározza az MHC-fehérjék és a fehérjelebontás során

képződött peptidok találkozási helyét és az MHC – peptid komplexek képződésének lehetőségeit.

4. Az MHC-I és az MHC-II molekulák sejten belüli „feltöltése” peptidokkal eltérő intracelluláris folyamatok együttműködésének eredménye. Mindkét antigén prezentációs útvonal intracellulárisan kialakult stabil MHC–peptid komplexek sejt felszínre megjelenéséhez és a T-sejt felismerés lehetőségéhez vezet.

5.2. Az antigénbemutatás két útja

A citotoxikus T-lymphocyták (CTL) MHC-génektől függő antigénfelismerő működését először úgy értelmezték, hogy a TCR a célsejt felszíni MHC-I molekuláival együtt natív membránantigéneket ismer fel. Később a vírusfertőzések kapcsán figyeltek fel arra, hogy a felismert virális fehérjék egy része (polimeráz, nukleoproteinek) nem jelenik meg a fertőzött sejtek felszínén. Más vizsgálati eredményekkel együtt ez vezetett ahhoz a felismeréshez, hogy az immunválasz során a T-sejtek – ellentétben a B-lymphocytákkal – nem a natív fehérje antigéneket, hanem azok „processzált” formáját, peptidokat ismernek fel. Az is hamarosan nyilvánvalóvá vált, hogy a T-sejtek csak a genetikailag meghatározott „saját” MHC-molekulákkal együtt képesek a peptidok felismerésére, azaz a T-lymphocyták antigén felismerése az MHC-molekulák sejt felszíni megjelenésétől függ (MHC-„restrikció”). Később azt is igazolták, hogy az MHC-I és MHC-II molekulák a sejtmembránban mindig kötött peptidokkal együtt fordulnak elő, valamint a célsejtek a CTL általi lízissel szemben peptidokkal érzékenyíthetők, de natív fehérjével nem. Az MHC-I molekulák térszerkezetének felderítése (lásd 3.6. fejezet) molekuláris magyarázatot adott a T-sejtek általi antigénfelismerés törvényszerűségeire, és mivel a kötőhelyben elhelyezkedő peptidok az MHC-I molekulák izolálása után is kötve maradtak, lehetőséget nyújtott a peptidok azonosítására is. Ezek a vizsgálatok azt is igazolták, hogy a sejt felszíni MHC-I és MHC-II molekulákról leoldható peptidok eredete különböző. Míg az MHC-I molekulák által kötött 8–10 aminosav hosszúságú peptidok **endogén** riboszomális, citoplazmatikus vagy nukleáris fehérjékből származtak, az MHC-II molekulák a sejtmembránról vagy az extracelluláris térből bekerülő **exogén** fehérjék peptidjeivel képeztek komplexet.

Az MHC-II–peptid komplexek sejt felszíni megjelenése az APC működésének befagyasztásával (paraformaldehid vagy glutáraldehid fixálás), az endolizoszomális proteázok inhibitoraival, vagy a savas vezikulák pH-értékét emelő reagenssel (cloroquine, ammónium-klorid) gátlható volt. Ebből arra következtettek, hogy az „exogén” antigének peptidokká történő lebontása aktív endo- és lysosomal rendszerrel rendelkező sejtek részvételét igényli. Ezzel ellentétben az MHC-I fehérjék sejt felszíni megjelenését a fenti reagenssel nem, de az endoplazmatikus reticulum (ER) és a Golgi közötti membránfehérje forgalmat gátló brefeldin A reagenssel tudták megakadályozni. Azt is megfigyelték, hogy ha egy oldott fehérje antigént közvetlenül a citoplazmába juttatták (pl. a pinocitotikus vezikulum lízisével vagy membránfúzióval), akkor az antigénprezentáló sejt felszínén a peptidok a CTL-ek számára felismerhető módon az

MHC-I molekulákkal együtt jelentek meg. Ha ugyanezt a fehérjét a sejt pinocitózissal vagy részecskék felszínéhez kötve fagocitózissal vette fel, akkor a képződő peptidokat az MHC-II molekulák a segítő (helper) T-sejteknek mutatták be. Ennek alapján egyértelművé vált, hogy a **fehérjék endogén vagy exogén eredete, valamint a fehérjelebontás helye és módja meghatározza a képződő peptidok MHC-molekulákhoz történő kötődését**. Az exogén antigénekből származó peptidok elsősorban az MHC-II fehérjék, míg az endogén fehérjékből származó peptidok az MHC-I molekulák peptidkötő helyét foglalják el.

Mai ismereteink szerint a két antigén prezentációs útvonal bizonyos hivatásos APC-ekben nem válik szét ilyen élesen, mivel az MHC-II molekulák az endogén fehérjék lebontása során képződő peptidokat is bemutathatnak, valamint bizonyos körülmények között az MHC-I molekulák is köthetnek exogén fehérjékből származó peptidokat. Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy az **extra- és intracelluláris antigének lebontását és a két antigénprezentációs útvonal szétválását ősi, általános sejtbiológiai folyamatok biztosítják**, amelyek az MHC-funkciók kialakulása előtt már kifejlődtek. Ennek fontos immunbiológiai következménye, hogy az MHC-I molekulákat kifejező szöveti sejtekben a fehérjeszintézis szintjén történő változások (vírusfertőzés, malignus transzformáció) hatására a fiziológiás fehérjétől eltérő peptidok jelennek meg a sejt felszíni MHC-I molekulák kötőhelyében, ami a felismert sejt elpusztítására képes citotoxikus T-sejtek (CTL) aktivációját váltják ki. Ezzel szemben a nem-replikálódó, átmenetileg bekerülő fehérje antigének lebontása során képződő peptidok az MHC-II fehérjék közvetítésével a helper T-lymphocytákat stimulálják, és ezzel elősegítik a B-sejtek aktivációját, az ellenanyag termelést és az immunológiai memória kialakulását.

5.3. Endogén antigénfeldolgozás – antigénbemutatás MHC-I molekulák által

A citoplazmában vagy a sejtmagban megjelenő fehérjék folyamatos lebontását számos kísérleti adat bizonyítja. A sejt felszínen az MHC-I molekulákkal együtt megjelenő peptidok bemutatása brefeldin A-val gátlható, így feltételezhető, hogy az MHC-I molekulák az ER lumenében kötnek peptidokat. Az ER elsődlegesen a fehérje szintézis, és nem a fehérje lebontás helye, így a szignál peptidokat kivéve az egyéb eredetű peptidok csak aktív transzport folyamatok révén kerülhetnek be a lumenbe. Mivel az MHC-I fehérjék gyakorlatilag **minden magvas sejt** felszínén kifejeződnek, a feltételezhető peptidtranszport mechanizmus általános sejtbiológiai jelentőséggel bír és független a sejt típustól.

5.3.1. AZ ENDOGÉN ANTIGÉNBEMUTATÁSI FOLYAMATBAN RÉSZT VEVŐ MOLEKULÁK

Mutáns emberi és egér sejt vonalak vizsgálatával igazolták, hogy bár a génátírás akadálytalanul zajlik és intracellulárisan kimutathatók MHC-I fehérjék, a sejt felszíni

nen nem jelennek meg MHC-I–peptid komplexek. Ez a funkcionális hiányosság megfelelő peptidok vagy exogén β 2-mikroglobulin hozzáadásával helyrehozható volt, ami arra utalt, hogy az MHC-I fehérjék a sejten belül valamilyen ok miatt nem képesek peptidokat kötni. Ezek az eredmények vezettek az MHC-II régióban elhelyezkedő TAP (transzporter associated with antigen presentation) gének azonosításához (5.1. ábra).

5.3.1.1. Az MHC-ben kódolt transzporter gének szerepe az antigénprezentációban

Emberben, egérben és patkányban két transzportert kódoló gént, a TAP-1 és TAP-2 géneket azonosítottak. A TAP-gének mesterséges bevitelle helyreállította az előbbiekben leírt mutáns sejtek antigén bemutatató képességét és a CTL általi lízissel szembeni érzékenységet. A TAP-1- és TAP-2-gének termékei az ATP-t kötő transzporter fehérjék (ABC = ATP binding cassette) családjába sorolhatók, ahová többek között az ún. „multiple drug resistance” (MDR) gén terméke, illetve a cysticus fibrosis betegség hátterében álló genetikailag hibás klorid ioncsatorna fehérje is tartozik. A TAP-1 és TAP-2 gének termékei hidrofób, membránt átszelő szakaszokból álló, az ER membránba ágyazott heterodimert alkotó fehérjék, melyeknek egy ATP-kötő katalitikus alegysége és egy, a citoszólba nyúló peptidkötőhelye van. Immunhisztokémiai és funkcionális bizonyítékok alapján az ER-ben képződő MHC-I molekulákkal szoros kapcsolatba lépő TAP fehérje peptid pumpaként működik és citoszolikus peptidokat szállít az ER lumenébe.

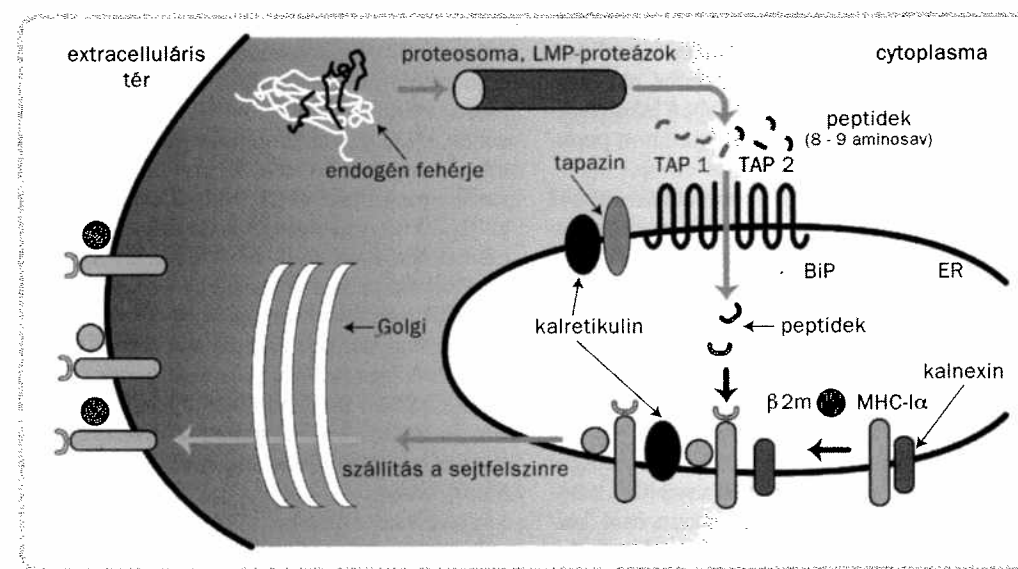
A jól koordinált peptid ellátás ellenére feltételezhető, hogy a TAP fehérjék által az ER lumenébe szállított peptidok zöme nem kötődik sikeresen az újonnan képződő MHC-molekulákhoz, és rövid időn belül lebomlik. Ennek egyik oka lehet, hogy a transzportált peptidok zöme nem felel meg az MHC-I molekulák kötőhelyébe

illeszkedő ideális okta/nonapeptid méretnek, hanem annál nagyobb, és így az MHC-I–peptid kölcsönhatáshoz további enzimatis hasítás szükséges. Ebből az is következik, hogy vagy a TAP-nak kell preferenciálisan okta-, nona-, vagy deka-peptideket szállítania, vagy a citoplazmatikus lebontás során kell ideális méretű peptidoknak képződni. Mivel a mutáns TAP-géneket hordozó sejtekben találtak az MHC-I molekulákhoz kötött hosszabb peptidokat is, feltételezhető, hogy fiziológiásan működő sejtekben a TAP-transzporter és a citoplazmatikus fehérje lebontásban részt vevő proteáz aktivitása funkcionálisan kapcsolódik.

A TAP fehérjék antigénprezentációban játszott kiemelt szerepére utal, hogy tumorsejtekben (különösen áttétképződést követően) sok esetben tapasztalták a TAP-expresszió csökkenését, és az endogén tumorantigénekből származó peptidok csökkent bemutatását. A ritka, súlyos immundeficienciával járó BLS (bare lymphocyte syndrome) kórképben a sejtek felszínén egyáltalán nem jelennek meg MHC-I molekulák, aminek egyik oka lehet a TAP fehérjék mutációja és az ER-ba kerülő peptidok alacsony szintje. A betegségnek ez a formája a fertőző betegségekkel szembeni fokozott érzékenységet vált ki.

5.3.1.2. Az MHC-ben kódolt proteáz gének szerepe az antigénprezentációban

Eukarióta sejtekben a citoszol elhasznált, sérült fehérjéinek szabályozott lebontását a nagy mennyiségben (a citoszol 1%-a) előforduló, 700 kDa molekulatömegű, többféle katalitikus aktivitással rendelkező, ubikvitin-függő enzimkomplex, a **standard proteaszóma** végzi. A konzervatív szerkezetű, hordó alakú komplexet 29, 20–30 kDa molekulatömegű, 4 gyűrűbe rendeződött polipeptid-alegység alkotja, melyhez két reguláló egység is kapcsolódik. Ezek ATPáz-okat, a fehérje denaturációt



5.1. ábra. Az MHC-I molekulák antigénbemutató működését biztosító molekuláris folyamatok

A citoszólban és a sejtmagban lokalizálódó saját vagy idegen fehérjéket a proteaszóma komplex 8–13 hosszúságú peptidokra hasítja. Hivatásos antigénbemutató sejtekben az immunproteaszómába beépülő „low molecular mass polypeptide” (LMP) alegységek a polipeptideket 8–10 aminosavból álló oligopeptidekre hasítják. Ezeket a peptidokat a két egységből álló transzporter (TAP) molekula az endoplazmatikus reticulumba (ER) szállítja. Az ER membránban az újonnan szintetizált MHC-I α -lánc kalnexin által stabilizált, nyitott konformációban lazán kapcsolódik a β 2-mikroglobulinhoz. Az α -láncal és a TAP-1 alegységgel egyaránt kapcsolatot teremtő tapasin fehérje elősegíti a megfelelő méretű, legjobban illeszkedő peptid kötődését és az MHC-I komplex stabilizálódását. A peptiddel „feltöltött” MHC-I molekula a szekretoros útvonalon át a plazmamembránra kerül.

és transzlokációt elősegítő fehérjéket tartalmaznak. A külső gyűrűben a komplex konformációját stabilizáló 7 α , a belsőben 7 β -katalitikus alegység található. A kö-zépső „csatorna” átmérője 10–20 Å, ami meghatározza a belépő fehérjék és a kilépő peptidok méretét. A standard proteaszóma 3–22 aminosavból álló peptideket termel, ezeknek csak kis hányada felel meg az MHC-I molekulák kötőhelyébe illeszkedő méretnek.

Gyulladásí stimulus hatására a standard proteaszóma mellett megjelenik az **immunproteaszóma**, amelynek regulátor egysége különbözik a standard proteaszóma-jától, továbbá három katalitikus β -alegységét a TAP-génekkel szorosan kapcsoltn az MHC-ben kódolt LMP-2 (low molecular weight protein) és LMP-7 (**3.6.5B ábra**), valamint az MHC-n kívül kódolt MEC-1 fehérjék helyettesítik. A két LMP-gén feltehetőleg a filogenezis későbbi szakaszában került az MHC-génkomplexbe. Az immunproteaszóma reguláló és egyedi alegységeinek expressziója TNF és IFN γ hatására fokozódik, és bár aktivitása lényegesen nem tér el a standard proteaszómáétól, a képződő peptidok zöme megfelel az MHC-I molekulák kötőhelyébe illeszkedő peptideknek (**5.1. ábra**).

Az MHC-I, TAP és LMP gének koordinált kifejeződésének szabályozását az interferon-gamma (IFN γ) által kiváltott összetett jelátviteli folyamatok együttműködése biztosítja.

5.3.2. AZ ENDOGÉN ANTIGÉNPREZENTÁCIÓS ÚT FOLYAMATA

Az immunproteaszóma részeként az LMP-proteázok megfelelő méretű peptidekre hasítják a citoplazmatikus vagy nukleáris fehérjéket, a hasítás átfedő peptideket is eredményez. A kisméretű okta-, nona- és decapeptidek nem szabadon, hanem hőszokk-fehérjékhez (HSP70, HSP90, HSP110) kötve jutnak el a TAP citoszolikus peptidkötő helyéhez. A TAP elsődlegesen 8–12 aminosavból álló peptideket transzportál, és bár csak kis affinitással köt peptideket, a HSP-ék közreműködésével percenként 10–100 peptid kerül át az ER lumenébe, ahol magas peptid koncentráció alakul ki. Az ER-ben lokalizálódó gp96 és BiP chaperonok a TAP által ájtuttatott peptidok további szállításában vesznek részt.

Az újonnan szintetizálódó MHC-I molekulák az ER membránban kapcsolatba lépnek a TAP-dimerekkel, ami elősegíti a peptidok kapcsolódását. A TAP ATP-függő módon az ER membránjában „flip-flop” szerűen ki-be fordítja az MHC-I molekulákat, és lehetővé teszi, hogy a citoplazmatikus oldalon található peptidok „hozzáférjenek” a még nem stabilizált, laza szerkezetű MHC-I molekulák „nyitott” peptid ötő helyéhez. Az MHC komplex közelében elhelyezkedő **tapazin** gén által kódolt 48 kDa molekulatömegű fehérje mind az MHC, mind pedig a TAP-molekulákhoz kapcsolódva szintén a peptidok kötődését segíti. Egy TAP-heterodimer 4 tapazin és 4 kalnixinhez kötött MHC-I molekulával teremt kapcsolatot. Ez jelentősen növeli annak a valószínűségét, hogy legalább egy TAP által transzportált peptid az MHC-I molekulák kötőhelyébe is illeszkedjen. Az aminopeptidáz aktivitással rendelkező ER-rezidens gp96 feltehetőleg a hosszabb peptidok „méretre szabásában” játszik szerepet.

Így a stabil szerkezetű, peptidekkel „feltöltött” MHC-I molekulák sejt felszíni megjelenése csak a pro-

teoszóma alegységek és a TAP megfelelő működésekor jön létre. Ezt követően az MHC-I–peptid komplexek elhagyják az ER-t és a Golgi-apparátuson át a plazmamembránba jutnak. A sejt felszínen így már nincs „peptidcsere”, azaz az extracelluláris környezetből származó peptidok nem kötődhetnek a zárt szerkezetű MHC-molekulákhoz.

Eddigi ismereteink alapján az **LMP- és a TAP-alegységek is polimorf molekulák**, kérdés hogy genetikai sokféleségük mennyiben érinti funkcióikat. Amennyiben a citoplazmában keletkező és az ER-be bekerülő peptidok összetétele változik, a genetikai poliformizmus befolyásolhatja az immunológiai toleranciát, az adott antigénnel szemben kialakuló immunválaszt és az autoimmun betegségekre való hajlamot.

Az endogén antigénprezentációs út tárgyalásakor fontos hangsúlyozni, hogy a magvas sejtekben képződő MHC-I molekulák kötőhelyét fiziológiás körülmények között a citoplazmában folyamatosan lebomló, rövid életű vagy károsodott fehérjék peptidjai „töltik fel”. Ezeket a „saját peptideket” hordozó sejt felszíni MHC-I molekulákat a T-sejtek fiziológiásnak fogadják el, és T-sejt aktiváció nem következik be.

5.3.3. KERESZTPREZENTÁCIÓ

Egyes intracellulárisan továbbéló vagy osztódó mikroorganizmusok fehérje antigénjeiből származó peptidok (13.4. fejezet) – bár az exogén útvonalon keresztül kerülnek be a gazdasejtbe – nemcsak az MHC-II, de az MHC-I molekulákhoz kapcsoltn is bemutatásra kerülhetnek. Továbbá a phagocytasajátsággal rendelkező macrophagok és myeloid eredetű dendritikus sejtek (DC) az apoptózissal és/vagy nekrozissal elpusztult vírussal fertőzött és/vagy tumorsejtek felvétele révén internalizált exogén vírus- és tumorantigéneket is bemutatathatják az MHC-I molekulák közvetítésével. Ezt a folyamatok „keresztprezentációnak” („cross presentation”) nevezik, mivel a folyamat során a vírus- vagy tumorantigének a fertőzött vagy malignus sejt felvétele útján fizikailag átke-rülnek a hivatásos APC-be. Az így bekerült exogén antigének átjutása az endogén antigénprezentációs útvonalra többféle módon következhet be. Egyik lehetőség, hogy a korai endoszómában képződő 3–20 kDa molekulatömegű fehérje fragmentumok valamilyen aktív transzport folyamat révén átjutnak a citoszólba, ahol a proteaszóma tovább hasítja őket. Másik lehetőség, hogy az ER membrán és a phagosoma fúziója olyan vezikulumokat eredményez, melyekben az exogén antigénnel együtt calreticulín, TAP és tapazin is jelen van, miközben a proteaszóma a külső membránhoz kapcsolódik. Ebben az esetben is szükséges az antigénfragmentumok átjutása a citoszólba, majd a peptidok TAP általi visszapumpálása a hibrid vezikulumba.

A keresztprezentációnak fontos szerepet tulajdonítanak azon patogénekből származó peptidok bemutatásában, amelyek közvetlenül nem fertőzik meg a hivatásos APC-eket. Ennek a mechanizmusnak másik előnye, hogy olyan esetekben is létrejöhet az antigén bemutatás, amikor a patogén a hivatásos APC pusztulását (pl. kanyaró vírus) eredményezi. Ilyenkor a nem fertőzött DC-ek vesznek fel a pusztuló fertőzött sejteket és végzik el a T-lymphocyták elsődleges aktivációját „cross priming” révén. Végül a fiziológiásan pusztuló sejtek és meta-

bolikus termékeik folyamatos felvétele és bemutatása a T-sejtek számára fontos szerepet játszik a perifériás tolerancia kialakításában és fenntartásában.

5.4. Exogén antigénfeldolgozás – antigénbemutatás MHC-II molekulák által

Az MHC-II molekulák polimorf láncai által kialakított peptidkötő hely exogén eredetű fehérjékből származó peptidok megkötésére specializálódott. A sejt külső környezetében található oldott vagy részecske természetű anyagok különböző internalizációs folyamatok (receptor közvetítette felvétel, pinocitózis, fagocitózis) révén juthatnak be a sejt enzimekben gazdag vezikuláris rendszerébe. Az endo- és lysosoma rendszerben működő savas proteázok gátlása megakadályozza az MHC-II molekulák általi antigén prezentációt, így feltételezhető hogy ez a környezet kiemelt szerepet játszik az exogén antigének lebontásában és az MHC-II–peptid komplexek kialakulásában.

Mivel az MHC-II membránfehérjék csak az immunrendszer működésében szerepet játszó sejteken fejeződnek ki, az exogén antigénbemutatói útvonal csak néhány különleges sejt típusra korlátozódik. Azokat a sejteket, amelyek MHC-I és MHC-II molekulák egyidejű kifejezésére képesek és bennük mindkét antigén prezentáció útvonal végbement, **hivatásos antigénprezentáló sejteknek** nevezzük.

5.4.1. AZ INVARIÁNS (II) LÁNC

Az MHC által kódolt polimorf HLA-DR, -DQ és DP α - és β -láncok a membránhoz kötött riboszómákon szintetizálódnak és ezzel egyidejűleg az ER membránjába ágyazva dimereket képezve jelennek meg (**5.2. ábra**). A naszcens láncok kilépését az ER-ből a BiP („immunoglobulin heavy chain binding protein”) akadályozza meg. Az $\alpha\beta$ dimerekhez az ER membránban az MHC-II láncokkal koordináltan szintetizálódó harmadik polipeptid lánc, az „**invariáns lánc**” (Ii) is kötődik. A nem polimorf Ii-láncnak kettős szerepet tulajdonítanak:

1. megakadályozza az ER-ben előforduló peptidok kötődését az újonnan képződő $\alpha\beta$ dimerek felszíni kötőhelyébe,
2. az MHC-II molekulákat a sejt felszínre jutás előtt az endo-/lizoszomális vezikuláris rendszerbe irányítja.

Ebben a környezetben az Ii-láncot a savas proteázok több lépésben lehasítják, és így a kötőhely szabaddá válik az exogén antigénekből származó, helyben képződő peptidok befogadására. A kötőhelybe jól illeszkedő peptidok által stabilizált MHC-II molekulák a sejt felszínre jutnak és az általuk kötött peptideket bemutatják a Th-sejtek számára.

Az invariáns lánc (CD74) az immunoglobulin szuper-géncsaládba tartozó egyetlen gén terméke. 30 kDa molekulatömegű, nem polimorf, II. típusú membránfehérje, amelynek intracelluláris amino-terminális szakasza a citoszólba nyúlik. Emberben az Ii-láncnak négy, alternatív mRNA hasítással létrejövő izoformája van, melyek

eltérő funkciókkal rendelkeznek és arányuk a különböző hivatásos APC-ekben eltérő. Mindegyik izoforma az N-terminális szakaszon egy di-leucin „target” szekvenciával rendelkezik, amely az MHC-II molekulákkal alkotott komplexek endocitotikus vezikulumokba történő irányításában játszik szerepet. Két izoforma az N-terminálison az ER-ben maradási biztosító „visszatartó” szekvenciát is hordoz. A transzmembrán szakaszt követően a CLIP-régió (*c/ass* II associated invariant chain peptide), majd egy trimerizációs domén következik. A natív Ii-lánc CLIP-szakasza az ER-ben közvetlen kapcsolatba lép az $\alpha\beta$ -heterodimer kötőhelyével, míg a CLIP az Ii enzimátikus hasítását követően az endo-/lysosomákban képződik és a kötőhelyet „védő” peptidként fordul elő.

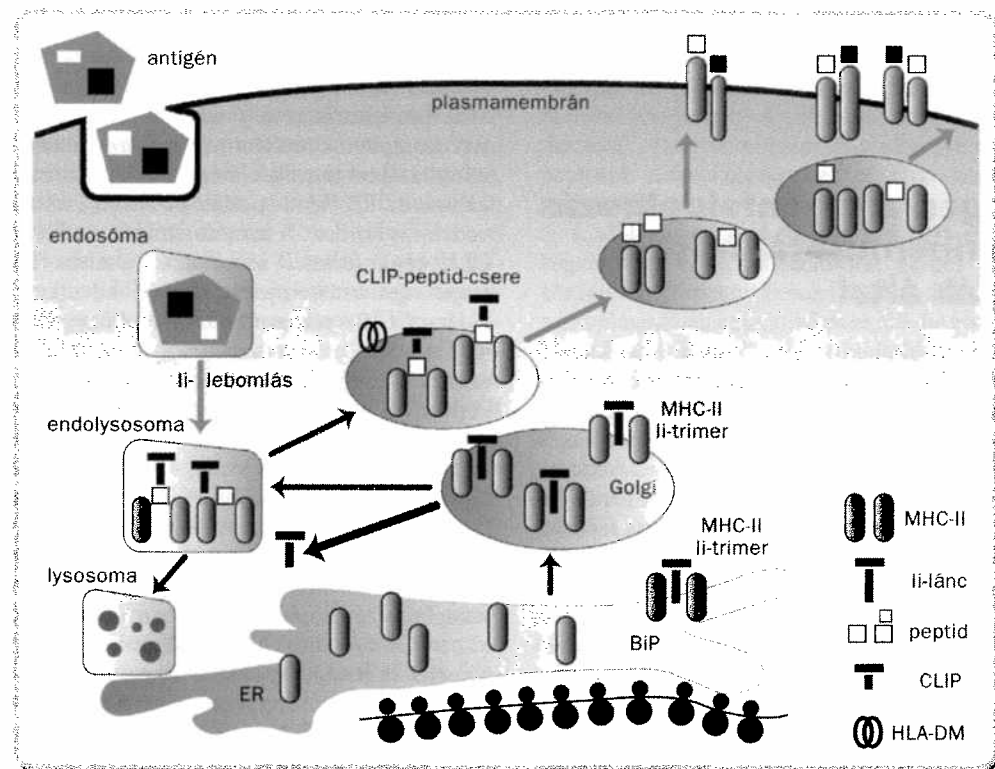
A C-terminális trimerizációs szakasz közvetítésével az Ii-láncok asszociálódnak, a különböző izoformák homo- vagy heterodeimereket is képezhetnek. Az Ii-trimerek 3 $\alpha\beta$ heterodimmerrel képesek kapcsolódni, így a 9 polipeptid láncból álló komplexek együttesen jutnak el az endo-/lizoszomális vezikuláris rendszerbe. Az Ii-lánc az antigénprezentáció folyamatában kettős feladatot lát el:

- a) az ER-ben védi az MHC-II molekulák peptidkötő helyét és megakadályozza a peptidok befogadására alkalmas laza szerkezet kialakulását mintegy megőrizve a kötőhelyet a savas vezikulumokban képződő peptidok számára,
- b) az N-terminális target szekvenciák révén az Ii-lánc megakadályozza az MHC-II molekulák sejt felszínre jutását, és azokat trimerizált molekuláris komplexeket formájában elirányítja az endo-/lysosomákba.

Bár az Ii-lánc, és az $\alpha\beta$ láncból kialakuló MHC-heterodimerek önmagukban is képesek elhagyni az ER-t, a nonamer komplexek átjutása a Golgi-apparátuson és bejutása az endoszómákba lényegesen jobb hatásfokkal történik. Az endolysosoma környezetében az Ii-lánc fokozatos degradációja biztosítja az MHC-II kötőhely hozzáférését, és lehetőséget nyújt a savas proteázok által lehasított exogén fehérjékből származó peptidok kötődésére.

5.4.2. AZ EXOGÉN PEPTIDOK KÉPZŐDÉSE

A felszíni receptorok által kötött exogén fehérjék, a sejtmembrán külső felszínéről a sejtbe visszajutó receptorok vagy a szekretoros útvonalon át transzportált nem megfelelő konformációjú fehérjék az endo-/lizoszomális vezikuláris rendszerbe kerülnek. A korai, késői endoszóma és a lysosoma környezetére jellemző, egyre alacsonyabb pH-érték a savas proteázok aktivitásának fokozása révén egyre intenzívebb fehérje lebontást eredményez. A harmad és negyedleges szerkezettel rendelkező natív fehérjék degradációja a diszulfidhidak bontásával indul, melyet az IFN γ indukált lizoszomális tiol-reduktáz (GILT) végez, ezt követi az endopeptidázok általi hasítás, ami a natív konformáció összeomlását és a további részleges vagy teljes lebontást von maga után. Egy-három órával az antigén bekebelezését követően a fehérjék 10–30 aminosavból álló fragmentumokra hasadnak. Az endolysosomában történő degradációt a katepszin-L és katepszin-S savas proteázok végzik. A különböző felvett részecskék, és oldott fehérjék esetében ez az antigénfeldolgozási folyamat függ az antigén természetétől és a felvétel módjától. Egyes fehérjék kevésbé érzékenyek a degradációs folyamatokra és csak az endolysosomában



5.2. ábra Az MHC-II molekulák antigén bemutató működését biztosító molekuláris folyamatok

Az extracelluláris térből felvett fehérjék az endolizoszóma savas közegében aktív proteázok hatására részlegesen degradálódnak. A hivatásos antigénbemutató sejtekben újonnan szintetizált MHC-II α/β heterodimerekhez egy invariáns lánc kapcsolódik, amely megakadályozza az ER-ben található peptidok kötődését, az MHC-II molekulákat trimerizálja és a Golgi-rendszeren át az endolizoszómába irányítja. Az invariáns lánc a savas proteázok hatására lebomlik, de a CLIP peptid szakasz továbbra is az MHC-II molekula kötőhelyét foglalja el. Az MIIC kompartmentum membránjában található HLA-DMA/B heterodimerek segítségével az MHC α/β dimerek peptidkötő helyében lévő CLIP peptidet exogén fehérjékből származó peptidok cserélik le stabilizálva az MHC-II molekulák szerkezetét. A plazmamembránra peptidokkal „feltöltött” stabil MHC-II molekulák jutnak el.

bomlanak le, míg mások már a korai endoszómákban degradálódnak. A teljes, aminosavakig történő lebomlás valószínűleg maga az MHC-II molekula akadályozza meg, hiszen a nagyobb peptidok már képesek illeszkedni a nyitott kötőhelybe, a kilógó végeket később exopeptidázok hasíthatják tovább.

5.4.2. AZ EXOGÉN PEPTIDEK KÖTÖDÉSE AZ MHC-II MOLEKULÁKHOZ

Az Ii-lánc által összekapcsolt MHC-II trimerek kilépnek az ER-ből és a szekretoros útvonalon át a trans-Golgi-hálózaton keresztül az Ii-lánc segítségével az endoszómákba jutnak. Az endoszómák savas pH-ja mind az emésztést, mind pedig a peptidok MHC-II molekulákhoz való kötődését segíti, ezért a pH emelkedését kiváltó lizoszomatrop anyagok gátolják az exogén antigénprezentációt. Ezekben a kompartmentekben – a lysosomával ellentétben – a bekerülő fehérjék csak részlegesen degradálódnak, majd a hivatásos APC-ek speciális, késői endoszómáknak megfelelő, CLIP peptiddel védett MHC-II molekulákat felhalmozó ún. MIIC (MHC class II compartment) vagy CIIV (class II vesicles) jutnak. Itt találkoznak az exogén fehérjékből származó peptidokkal és itt történik meg az MHC-II molekulákhoz kapcsolt CLIP lecserélése exogén fehérjékből származó peptidokkal.

A folyamat során a katepszin enzimesalád tagjainak hatására a nonamer komplex MHC-II heterodimer egysé-

gekre hasad úgy, hogy a CLIP peptid továbbra is elfoglalja a peptidkötő helyet. Az endolizoszómákban képződő fehérje fragmentumok és az MIIC kompartmentekbe transzportált, CLIP-et tartalmazó MHC-II molekulák feltehetőleg vezikuláris fúzió révén kerülnek kapcsolatba. A CLIP fokozatos lebontásában dendritikus sejtekben, B-lymphocytákban és bizonyos macrophagokban kitüntetett szerepe van az IFN γ által indukált katepszin-S savas proteáznak, míg a thymusepithel-sejtekben és egyes macrophagokban a katepszin-L játszik elsődleges szerepet.

Azok a mechanizmusok, amelyek a CLIP lebontását, helyettesítését exogén fehérjékből származó peptidokkal, és az antigénből származó peptidokat hordozó MHC-II molekulák sejtfelszínre szállítását szabályozzák, nem teljesen tisztázottak. Egér éretlen és érett DC-ekben a katepszin-S enzimet gátló intracelluláris **cisztatin-C** szabályozó szerepét igazolták az Ii-lánc lebontásában és az MHC-II molekulák sejtfelszíni megjelenésében. Másik lehetséges mechanizmusként egér DC-kben az MHC-II molekulák endoszómákba történő, az aktivációval csökkenő mértékű visszajutását (recirkuláció) vetették fel. Humán éretlen, nem aktivált dendritikus sejtekben a katepszin-S enzim aktivitása pro-inflammatorikus citokinek (IL-1 vagy TNF) vagy egyéb aktivációs stimulusok hatására fokozódik, míg IL-10 hatására csökken.

A CLIP helyettesítését exogén antigénből származó peptidokkal a nem klasszikus MHC-gének által kódolt humán HLA-DM, HLA-DO és az egér H-2M gének segítik. A HLA-DM/H-2M fehérjék nem kötnek peptidet,

de az MIIC kompartment membránjában kölcsönhatásba lépnek az MHC II–CLIP komplexekkel. A HLA-DM/H2-M konformációt stabilizáló hatása elősegíti a CLIP leválását és az exogén fehérjékből származó peptidokkal képzett, sejtfelszínre kerülő stabil MHC-II-peptid komplexek kialakulását. A humán HLA-DO molekulák az ER-ben a HLA-DM fehérjékhez kötődve gátolják azok „chaperon” funkcióját és a peptid kötést, így a fenti folyamatok ellentétes funkciót látnak el. A néhány óráig tartó folyamat eredményeként a sejtfelszínen megjelenő, exogén fehérjékből származó peptidokkal stabilizált $\alpha\beta$ -lánc heterodimerek a „zárt” konformációnak megfelelően rendkívül stabilak, az exogén peptidok számára nem hozzáférhetők és erős detergens kezeléssel szemben is ellenállóak. Bizonyos mutáns sejtek membránjában „üres” MHC-II molekulák jelenlétét is igazolták, az éretlen DC-k felszínén kis mennyiségben a HLA-DM heterodimerek által stabilizált MHC-II–CLIP komplexek is megjelenhetnek, amelyek a külső környezetben található fehérje fragmentumok vagy peptidok megkötésére is képesek.

A hivatásos antigénprezentáló sejtekben az Ii-láncot és a HLA-DM/H2-M molekulákat kódoló gének transzkripciójának szabályozását az MHC-I és MHC-II gének regulációjában is kulcs szerepet játszó CIITA (class II transactivator protein) fehérje irányítja. A koordinált szabályozás eredményeként ezek a fehérjék az aktivált hivatásos antigénprezentáló sejtekben a peptid kötő MHC-II molekulákkal együttesen biztosítják a hatékony antigénbemutatót.

5.4.3. A HIVATÁSOS ANTIGÉNPREZENTÁLÓ SEJTEK SAJÁTSÁGAI ÉS SZEREPÜK AZ ANTIGÉNSPECIFIKUS IMMUNVÁLASZBAN

Bár minden sejt folytonos kapcsolatot tart fenn környezetével, a szervezetben csupán néhány olyan sejtípus azonosítható, melyek jelentős felvevőképességgel, és emellett az MHC-II molekulák állandó vagy kiváltható expressziójával is rendelkeznek. Ilyen tulajdonságúak az immunrendszer működésében fontos szerepet játszó dendritikus sejtek, B-lymphocyták és a monocyt/macrophag rendszer sejtjei, melyek emellett a T-lymphocyták aktivációját elősegítő kostimuláló molekulákat is kifejezhetnek. Ezért ezt a három sejtípust és még néhány különleges sejtet (thymus epithelsejtek, bizonyos endothelsejt altípusok) együttesen a **hivatásos antigénprezentáló sejtek** közé sorolunk. A DC-ek és macrophagok MHC-II expressziója aktiváció (pl. IFN γ vagy TNF α) hatására jelentősen fokozódik, B-sejtekben ez a hatás antigénspecifikus aktivációra és IL-4 jelenlétében jön létre, és mindegyik sejtben az antigén bemutató funkció fokozódását eredményezi. IFN γ hatására az MHC-II sejtfelszíni kifejeződése pl. bőr fibroblastokban, bizonyos epithel, endothel- és mesenchymalis sejtekben is kiváltható, de a kostimuláló molekulák hiánya miatt ezek a sejtek nem működnek hivatásos antigénprezentáló sejtékként.

A hivatásos APC-k jelentősen eltérnek egymástól szöveti eloszlásukban, valamint antigén felvevő receptoraik természetében és citokintermelő képességükben. A **B-lymphocyták** egyedi sajátossága, hogy antigénspecifikus receptoraik révén felismerik, koncentrálik, majd internalizálják a specifikus antigént, így mintegy

100–10 000-szer kisebb koncentrációjú antigén bemutatására képesek, mint a kisebb affinitású felvevő receptoraikkal rendelkező macrophagok. Mivel csak a specifikusan felismert antigén jut be a sejtbe, a sejtfelszínen az antigénből származó összes kötődni képes peptid bemutatására lehetőség nyílik. Az antigén bemutatás folyamata továbbá a B-sejt-aktivációval párhuzamosan zajlik, amit a sejtfelszíni MHC-II fehérjék és a kostimuláló molekulák expressziójának növekedése és az antigénprezentáció hatásfokának fokozódása kísér.

A vérben keringő **monocyták és a testüregi és szöveti macrophagok** hivatásos phagocytasejtek, melyek elsősorban a sejtsejtes antigének, baktériumok, gombák és egyéb részecskék felvételére szakosodtak. Bár a DC-ek zöme a macrophagok közeli rokona, alpopulációik az antigénprezentáló funkcióik alapján számos egyedi sajátossággal rendelkeznek. Hasonlóan a makrofágokhoz, a perifériás szövetekben letelepedő *éretlen* DC-ek sokféle olyan sejtfelszíni receptort hordoznak, melyek különböző típusú molekulák (lipidek, szénhidrátok, fehérjék) felvételére képesek. A lektin típusú receptorok (MMR), a macrophag mannóz receptor (MMR), a különböző patogének, szénhidrát tartalmú vegyületek és glükoproteinek felvételében vesz részt, a gyors sejtfelszíni cirkulációval jellemezhető receptor az endoszómában elváló ligandumától és így hatékony antigénfelvételt biztosít. Az ellenanyaggyal vagy komplement fragmentumokkal opsonizált oldott fehérjék vagy részecskék felvételét az Fc γ RII és/vagy a CR3 komplement receptor közvetíti. Az Fc γ RII bármely IgG-hez kötött antigén felvételére képes, de az internalizált komplex receptor komponense az endolizoszómában az antigénnel együtt lebomlik, így a sejtfelszínen csak újonnan szintetizált receptorok jelennek meg. Az apoptotikus sejtek felvételét integrinek ($\alpha\beta$ 5), scavenger receptorok (CD36) és a hőszokk-fehérjéket is kötő CD91-molekula közvetíti. A DC-ek aktivációja gyulladásos citokinekkel és a Toll-szerű receptorok (TLR) közvetítésével váltható ki. Aktiváció hatására a B-sejtekhez hasonlóan a macrophagokban és a DC-ekben is nő az MHC-II molekulák általi antigénprezentációt elősegítő intracelluláris fehérjék és a kostimuláló molekulák sejtfelszíni kifejeződése. DC-ekben továbbá a csökkenő antigénfelvevő funkció mellett változik a kemokinreceptorok (CCR1, CCR5, CCR6 csökken, CCR7 nő) megjelenése, aminek hatására az aktivált, *érett* DC-ek a szövetekből a környező nyirokcsomókba vándorolnak, ahol a szöveti környezetből felvett antigéneket a T-lymphocyták számára bemutatják. Mindezen kedvező sajátosságai alapján a DC-ek az egyetlen olyan sejtípus, amely képes a **naív T-lymphocyták** elsődleges aktivációját kiváltani, míg a macrophagok és B-sejtek antigénbemutató funkciója elsősorban az effektor és memória sejtek aktivációját idézi elő.

5.5. Az MHC háttér „restrikciójának” molekuláris értelmezése

Régóta ismeretes, hogy a humán MHC-II (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) molekulákat kódoló allélek előfordulása számos betegség kialakulásával mutat összefüggést. Az eddig részletesen feltárt, mintegy 20 emberi és 2

egér, eltérő izo- és allotípus MHC-II fehérje kristályszerkezete azt igazolta, hogy az általános molekulaszervezet rendkívül hasonló, valamint a kötőhelybe illeszkedő peptidek kinyújtott konformációja is nagyon konzervatív. Ez a hasonlóság azt eredményezi, hogy az illeszkedő peptid adott pozíciókban elhelyezkedő aminosavai – legtöbb esetben a P1, P4, P6 és P9 helyzetben lévők – a különböző MHC-II fehérjék esetében eltérő térfogatú, hidrofób sajátságokkal és töltéviszonyokkal jellemezhető kötő zsebekbe illeszkednek. Ezeknek a „horgonyzó aminosavaknak” a természete határozza meg azoknak a peptideknek a körét, amelyek egy adott allotípusú MHC-II molekulához kötődhetnek. Így a genetikailag meghatározott szerkezetű MHC-II peptidkötő helye egyedileg eltérő immunválasztási képességet is jelent, ami magyarázatot nyújt a „low és high responder” jelleg molekuláris hátterére, valamint a különböző immunológiai betegségekkel szembeni érzékenység vagy éppen protektivitás kialakulására. Az utóbbi években ezt az összefüggést néhány betegség esetében sikerült molekuláris szinten is igazolni.

A 0,5–1,0% gyakorisággal előforduló lisztérzékenység (coeliakia) a vékonybél autoimmun megbetegedése, amelynek kiváltó oka a gabonafélék glutén fehérjéjéből származó α -gliadin. A coeliakiás betegek 90%-ára a HLA-DQA1*0501/DQB1*0201 (DQ2), 5%-ában a hasonló szerkezetű HLA-DQA1*0301/DQB1*0302 (DQ8) allotípusok megjelenése mutatható ki. A betegség hátterében az áll, hogy a gyulladási folyamat hatására megnövekedett szöveti transzglutamináz aktivitás hatására a prolinban gazdag glutén peptidek deamidációja következik be, és az így módosult glutaminsav tartalmú peptidek a HLA-DQ2 és DQ8 molekulák kötőhelyébe illeszkedve specifikus T-lymphocyták aktivációját és autoimmun folyamatokat váltanak ki.

A 0,06–0,15% gyakorisággal előforduló I. típusú inzulin függő diabetes kialakulásának hátterében szintén autoimmun folyamat áll. Ebben a betegségben a hasnyálmirigy inzulint termelő β -szigetsejtjei a sejt immunválasz célpontjává válnak. A betegséggel szembeni érzékenység szintén a DQ2 és DQ8 allélek jelenlétével mutat asszociációt, de más allélek szerepe is igazolt, emellett a HLA-DRB1*0403 védő szerepét is kimutatták. A szerkezeti vizsgálatok a DQ2, DQ8 és az egérben a betegségre hajlamosító H2-IA^{g7} által kódolt MHC-II fehérjék P4 kötőzsebének szerkezeti hasonlóságával igazolták egy inzulin eredetű peptid hasonló illeszkedését. A peptid horgonyzásában a β lánc 57. aminosav pozíciójában található alaninnak van kiemelt szerepe, míg a protekciót az ugyanezen a helyen található aszparaginsav határozza meg.

Hasonló összefüggéseket rheumatoid arthritisben, sclerosis multiplexben és egy másik, komplex idegrendszeri kórképben, a narcolepsiában is leírtak.

5.6. A CD1-molekulák szerepe az antigénbemutatásban

Az emberi CD1 fehérjék szerkezetük és funkcióik alapján két csoportba sorolhatók. Az I. típusú CD1 fehérjék közé a sejtfelszínen kifejeződő CD1a, CD1b, CD1c és

az intracellulárisan megjelenő CD1e molekulákat soroljuk, II. típusú CD1 fehérje a CD1d (lásd 3.6. fejezet). Az I. típusú CD1 membrán fehérjék kifejeződése a DC-ek különböző alpopulációira korlátozódik. Így pl. a CD1a kizárólag a bőr felső rétegében (epidermis) és a légúti epitheliumban található Langerhans-sejtekre jellemző, míg a vérben keringő DC-ek CD1c pozitívak. A CD1d többféle sejten is kimutatható, így a szöveti DC-ek mellett pl. a bél nyálkahártya hámsejtjei is hordoznak CD1d molekulákat. Bár a CD1 molekulák biológiai funkciói még korántsem tekinthetők teljesen feltártnak, mai ismereteink szerint elsődleges szerepük a nem fehérje természetű ligandumok bemutatása a T-sejtek számára.

A CD1 molekulák felszíni kötőhelyének szerkezete jelentősen eltér az MHC-molekulákétól és peptidek helyett rövidebb-hosszabb alkilláncokkal rendelkező ligandumok megkötésére képesek. E molekulák további jellegzetessége, hogy a CD1a fehérje kivételével az α -lánc citoplazmatikus részén egy tirozin tartalmú (YXXZ) irányító szekvencia található, amely az AP családba tartozó különböző intracelluláris adapter molekulákkal teremt kapcsolatot. Ennek eredményeként a különböző CD1 molekulák sejten belüli transzport folyamatai eltérnek a klasszikus I. típusú MHC-molekulákétól, és a CD1 fehérjék eljuthatnak az MHC-II molekulák által „ellenőrzött” intracelluláris vezikulumokba is. A CD1a molekula pl. a sejtmembrán és a korai endoszómák közti folytonos körforgás eredményeként a sejt felszínen és az endoszómában is köthet módosított lipideket, a kötéshez nem szükséges antigén feldolgozás. A CD1b fehérje eljut a speciális LAMP⁺ MIIC kompartmentbe is, ahol a felvett ligandumok átalakítása az endolysosoma savas pH-jú környezetében megy végbe, de a sejt felszíni antigénprezentáció független a DMA/DMB heterodimer jelenlététől.

Az ER-ba kerülő α -láncok és a β 2-mikroglobulin kapcsolódását, a CD1-kötőhely feltöltését endogén ligandumokkal, valamint lecserélését exogén módosított lipid ligandumokkal az MHC-molekulák esetében megismert fehérjéktől eltérő, újonnan azonosított lipiddkötő és lipid-transzfer fehérjék segítik elő.

Az I. típusú CD1 fehérjék tehát fontos antigénprezentáló molekulák, amelyek mikrobiális zsírsavak, glikolipidek, foszfolipidek, lipopeptidek megkötésére és bemutatására képesek. A CD1-ligandum komplexekben a kötött molekula poláros csoportjai kerülnek olyan helyzetbe, hogy kapcsolatot teremthetnek az $\alpha\beta$ TCR-ral rendelkező T-lymphocytákkal. A CD1a-, CD1b-, CD1c által prezentált, általában mikobakteriális antigéneket (pl. lipoarabino-mannán, mikolsav) felismerő T-sejtek variábilis TCR-ral rendelkeznek, gyulladásos immunválaszt közvetítenek, és fontos szerepük van a kórokozók (elsősorban mycobacteriumok) elleni immunválaszban. A CD1d molekula ligandumai ezzel szemben elsődlegesen saját, módosított lipid molekulák (pl. szfingolipidek, különleges ceramidok), melyek CD1d-vel alkotott komplexei az immunológiai tolerancia fenntartásában fontos szerepet játszó, invariábilis TCR-ral rendelkező NKT (natural killer) T-sejtek számára mutatják be a kötött ligandumot. Mikrobiális antigének hatására azonban az NKT-sejtek is termelhetnek olyan citokineket, amelyek gyulladásai reakciókat segítenek elő.

6. T-LYMPHOCYTÁK FEJLŐDÉSE ÉS AKTIVÁCIÓJA, A SEJTKÖZVETÍTETT IMMUNVÁLASZ

Írta: Buzás Edit, Falus András

A T-lymphocytá az adaptív immunválasz egyik fő sejt típusa, érésének színhelye a thymus. A thymust legkorábban a CD4⁺/CD8⁺ $\gamma\delta$ T-sejtek és NKT-sejteket hagyják el. A legnagyobb mennyiségben előforduló T-sejtek, az $\alpha\beta$ T-sejt-receptorral rendelkező T-sejtek csak a thymusbéli pozitív és negatív szelekciós folyamatokat követően hagyják el a csecsemőmirigyet. A két szelekciós folyamat során apoptózissal elpusztul a T-sejt-előalakok túlnyomó többsége (a saját MHC-peptid komplexet fel nem ismerő haszontalan, illetőleg a túl nagy aviditással felismerő, veszélyes sejtek). A perifériára kikerülő T-sejtek viselhetnek a felszínükön CD4 molekulát, ezek túlnyomó többsége helper T-sejt, azonban néhány százalékuk úgynevezett természetes reguláló T-sejt (natTreg). A thymust elhagyó citotoxikus T-lymphocyták CD8⁺ molekulát expresseálnak a felszínükön.

Az érett, naív T-sejtek csatlakoznak a periférián recirkuláló lymphocyták tömegéhez. Amennyiben receptoruk nagy aviditással kötődik a periférián valamely peptid-MHC komplexhez, és ezt a kapcsolódást kostimulációs molekulák közötti kapcsolat létrejötte is megerősíti, úgy kialakul az érett immunológiai szinapszis, mely helper T-sejtek esetében hosszabb ideig, citotoxikus T-sejtek esetében percekig marad fenn. A T-sejtek aktiválódását proliferáció és differenciáció követi. A Th0-sejtekből TH1-, TH2- vagy TH17-sejtek differenciálódnak. A TH1-sejtek elsősorban IL12, TNF α , IFN γ , TNF β és limfotoxin (LT) termeléssel jellemezhetők, míg a TH2-sejteket az IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 citokinek termelése jellemzi. Az effektor T-sejtek citokinek szekréciója révén vesznek részt az immunválaszban. A citotoxikus T-sejtek az MHC I-peptid komplex sejt felszíni felismerése után, az érett immunológiai szinapszis létrejöttével granulumaikat kibocsátják, és a felismert célsejt apoptózisát indukálják.

Míg a Th-sejtek az MHC-II molekulákkal együtt bemutatott exogén eredetű, addig a Tc-sejtek az MHC-I molekulákkal asszociált endogén (pl. virális vagy tumor) antigéneket ismerik fel. A T-lymphocyták és az antigénbemutató sejtek antigénspecifikus (TCR-MHC-antigén) kölcsönhatását számos antigénre nem specifikus kapcsolat (CD4-MHC II, CD8-MHC I, CD28-B7, CD40-CD40L, CD2-LFA-3 stb.) valamint citokinek (pl. IL-1) is fokozzák.

Ennek eredményeképpen az antigénspecifikus TCR-el rendelkező T-sejteken nő az IL-2 receptorok száma, és a fokozott IL-2 termelés a T-sejtek klonális osztódását váltja ki. Az aktiváció során effektor T-sejtek és hosszú életű T-memóriasejtek jönnek.

Mind az antigénspecifikus CD8⁺ T-sejtek, mind az antigénspecifitást nem mutató természetes öló (NK) sejtek közvetlen citotoxikus hatásúak.

Az elsősorban intracelluláris patogének ellen irányuló sejt-közvetített immunválaszban jelentős élettani szerepe van továbbá a késői típusú túlérzékenység (DTH) összetett sejt folyamatainak is, melyek kialakulására a T-sejtek által termelt citokinek is jelentős befolyást gyakorolnak.

6.1. T-sejtek differenciálódása

Bár bizonyítottan létezik thymustól független T-sejt-fejlődés is (elsősorban a bélben), mai tudásunk a T-sejtek fejlődését döntően a thymushoz kapcsolja. Emberben a di George-szindróma, egerekénél a „nude” egér jelenség egyértelműen jelzi, hogy a thymus hiányában a perifériás T-sejtek száma igen alacsony, és jelentősen csökken a sejt-közvetített immunválasz.

A T-sejt érés fő jellegzetességei

A) Vándorlás és osztódás. Ennek során a csontvelőből a thymusba érkezett T-sejt-előalakok a cortex területén

tén osztódnak és vándorolnak a medulla felé, miközben jelentős részük elpusztul. Az előalakok még nem hordoznak T-sejt-antigénreceptort (TCR), tehát nem ismerik fel az antigént, és természetesen nem láthatnak el T effektor funkciókat. Ez utóbbi sajátosságokat a thymusban való vándorlásuk során szerzik meg. A túlélő T-sejt-populáció elkötelezett a saját MHC-re, és hiányznak belőle a saját antigéneket nagy aviditással reagáló T-sejtek.

B) Differenciálódás. A megfelelő szomatikus génátrendezés után expresszálódik a TCR/CD3 komplex, valamint bizonyos járulékos molekulák, így a CD4 és a CD8. Ennek során funkcionális differenciálódás zajlik le, kialakulnak a CD4 és CD8 molekulákkal

szorosan összefüggő eloszlást mutató T-alpopulációk (**helper, citotoxikus, reguláló**).

C) Szelekció. A genomban rendelkezésre álló TCR-gének rekombinációjával elvileg óriási számú (saját és idegen) antigénnel és (saját és idegen) MHC-vel egyaránt reagáló TCR alakulhat ki. Az antigén-felismerő (TCR) és járulékos vagy koreceptorok (CD4, CD8) megjelenését követően pozitív és negatív szelekció zajlik le. A szelekciós folyamatok során kiválasztódnak és funkciójukra alkalmassá érnek a későbbiekben a periférián az idegen antigénnel szembeni immunválaszt kialakító, a szervezet védekező funkcióit ellátni képes T-sejtek.

6.1.1. A T-SEJTEK FEJLŐDÉSE A THYMUSBAN

Emberben a csontvelőből a magzati fejlődés 7-9. hetében kezdenek a T-sejt-előalakok a thymusba vándorolni. A bevándorlás szabályozásában lényeges szerepet játszanak a thymus hámsejtek által termelt thymus hormonok. A thymusban ezután indul el az a folyamat, melynek eredményeképpen több, funkcionálisan és markereiben is élesen elkülönülő T-lymphocyta-alcsoport (szubpopuláció) alakul ki. A T-sejt-fejlődés jól nyomon követhető a megfelelő monoklonális antitestekkel kimutatható sejtfelszíni molekulák (markerek) vizsgálatával.

A thymocyta mozgása a kéreg felől a velő irányába történik. A migráció során a T-sejtek kölcsönhatásba lépnek a thymus nem lymphoid (epithel, macrophag, dendritikus) sejtjeivel. E döntő kölcsönhatás legfontosabb elemei a sejtfelszíni antigének és a helyileg termelődő szolubilis faktorok. A sejtfelszíni antigének a nem lymphoid sejtek saját peptid-MHC komplexei, helyi adhéziós molekulák, a szolubilis anyagok pedig a thymus hormonok (timoizin, timopoietin, timulin, melyek emellett egyes T-sejtvonalra jellemző markerek megjelenésére és a sejtek aktiválhatóságára is hatnak) és a thymus stroma sejtjei által termelt IL-7.

A thymusba belépő éretlen thymocyta egyik legelső felszíni markere a belépéskor a CD7 és az adhéziós tulajdonságú CD2, mely a T-sejtek egyik legspecifikusabb markerének tekinthető. Szintén az éretlen thymocyta felszínén található az adhéziós sajátosságú hialuronsav receptor (CD44). Ezek a sejtek még nem rendelkeznek CD4 és CD8 antigénnel, ezért ezt az igen éretlen popu-

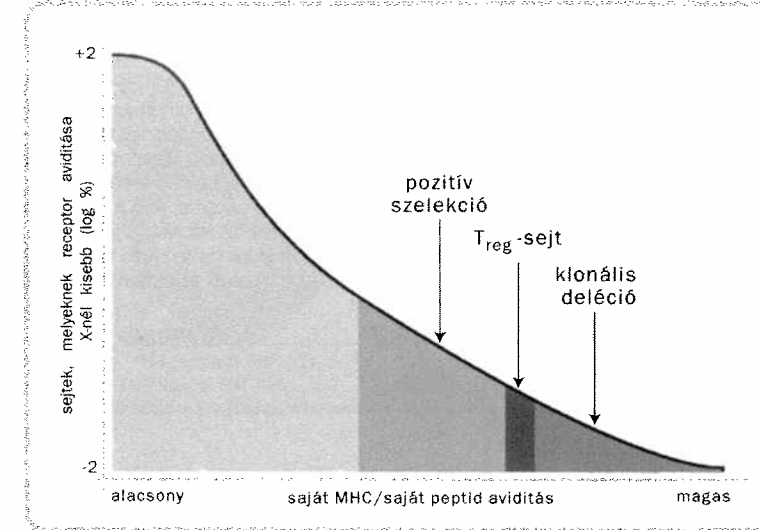
lációt **kettős** (vagy dupla) **negatív** (CD4⁻/CD8⁻) sejteknek is nevezik.

A kettős negatív sejtek egy kis része (0,5–1,0%) először $\gamma\delta$ átrendeződést mutat, ezek a továbbiakban CD3-at fejeznek ki, és **kettős negatív** (CD4⁻CD8⁻) $\gamma\delta$ TCR/CD3 sejtekként már ekkor kikerülnek a thymusból a perifériára. A T-sejtek fejlődése során tehát elsőként a $\gamma\delta$ -receptorokat hordozó T-sejtek jelennek meg a vérben és a perifériás nyirokszervekben.

A TCR- β -lánc átrendeződése után kezd el a thymocyta többsége CD4 és CD8 antigént expresszálni, ezek a **kettős** (dupla) **pozitív** (CD4⁺/CD8⁺) sejtek. Egyidejűleg a CD1-molekula is megjelenik. Ekkor jön létre a pre- α -lánc, és így egy preTCR is kialakul. Csak ezután, sorrendben utoljára történik meg az α -láncnak megfelelő gének átrendeződése és a megfelelő mRNS átírása. A **kettős pozitív** (CD4⁺CD8⁺) $\alpha\beta$ TCR/CD3 sejtek **zöme a thymuson belül pusztul el**. Azokról a kettős pozitív $\alpha\beta$ TCR/CD3 sejteken, amelyek „túlélnek” ezt a fejlődési szakaszt, az egyik marker (CD4 vagy CD8) eltűnik, és naív, érett CD4⁺ $\alpha\beta$ TCR/CD3 vagy CD8⁺ $\alpha\beta$ TCR/CD3 sejtek alakulnak ki. Előbbiek a thymocyta kb. 10%-át, utóbbiak kb. 5%-át teszik ki (**6.1. ábra**).

6.1.2. SZELEKCIÓS FOLYAMATOK A THYMUSBAN

Mint említettük, a kettős pozitív T-sejtek zöme elpusztul a thymusban. A tömeges sejtpusztulás programozott sejthalállal (apoptózis) valósul meg. A thymusban tehát radikális szelekció zajlik le, a random génátrendeződéssel létrejött TCR-ket hordozó T-sejtek közül, többek között elpusztulnak a „felesleges-nem hasznos” T-sejtek, azok, amelyek TCR-je nem képes saját peptidet saját MHC-vel együtt felismerni. Ugyancsak elpusztulnak azok a „veszélyes” T-lymphocyta is, amelyek a saját MHC-saját peptid komplexet nagy receptoraviditással ismerik fel. Csak azok a „hasznos” T-sejtek maradnak meg, amelyek a saját MHC-saját peptid komplexet alacsony TCR aviditással ismerik fel. Ezek azok a sejtek, melyek a periférián a saját MHC-idegen peptid komplexet felismerve hatékony immunvédelemre lehetnek majd képesek. A T-sejtek populációja tehát így egy radikális szelekció során „tanulja meg a leckét”, az alkalmatlannak bizonyuló T-sejt-előalakok elpusztulnak, míg a szelekciós



6.2. ábra . A thymusban lejátszódó szelekciós folyamatok

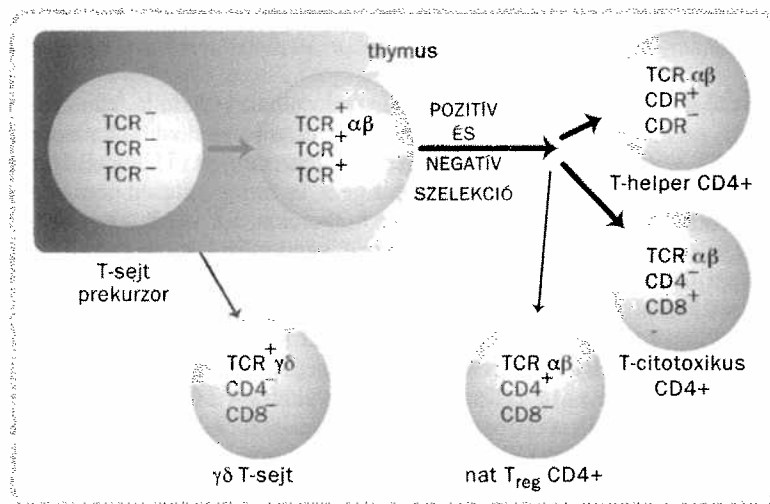
A thymusban a szelekciós folyamatok a génátrendeződéssel keletkezett új TCR-eknek a saját MHC/saját peptid komplexéhez való aviditása alapján zajlanak. A legalább gyenge, de egyértelmű aviditással TCR-rel rendelkező thymocyta kerül ki az apoptózist a pozitív szelekció során. A nagy aviditással receptorral rendelkező sejtek a negatív szelekció során pusztulnak el apoptózissal. A természetes reguláló T-sejtek közepesen erős TCR aviditásuk alapján kapnak túlélési és Treg irányú differenciációt indukáló szignált a thymusban.

folyamatokat sikerrel túlélők kikerülnek a perifériára. A természetes reguláló T-sejt is átesik szelekción, ők a viszonylag magas, de a negatív szelekció küszöbértékét még el nem érő saját MHC-saját peptid aviditással T-sejt-előalakokból jönnek létre.

- 1. Pozitív szelekció.** A szelekciós folyamatok két típusa zajlik, a pozitív szelekció során csak azok a T-sejtek maradnak meg, amelyek legalább kis kötőerővel (aviditással) képesek felismerni a saját MHC-saját peptid komplexét. A vér-thymus gátnak köszönhetően csak a thymus saját szöveti környezetében jelenlévő molekulák (saját antigének) kerülhetnek antigén bemutató sejten belüli feldolgozásra, és kapcsolódnak MHC antigénnel. A pozitív szelekcióban a thymus epithel játszik különleges szerepet, túlmenően az antigén „bemutatásán”, szolubilis faktori révén is részt vesz a folyamatban. A pozitív szelekció után még jelen vannak a potenciálisan „veszélyes” saját-reaktív T-sejt klónok is.
- 2. Negatív szelekció.** A negatív szelekció révén pusztulnak el a thymusban is meglévő saját antigénnel (és a saját MHC-vel) nagy kötőerővel kapcsolódni képes T-sejtek (**6.2. ábra**).

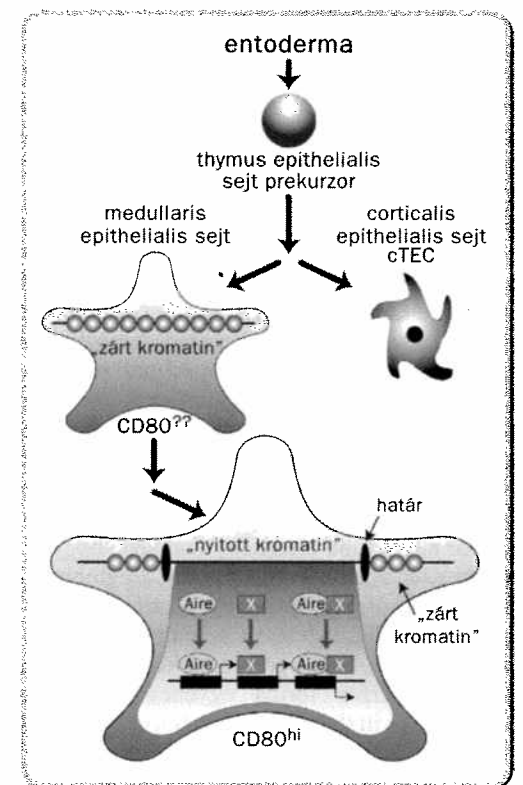
A thymus **medullaris epithelialis sejtjeinek** (MTEC) kb. 1%-a kitüntetett szerepet játszik a thymus szelekciós folyamataiban. A fenti sejtek viszonylag alacsony számban vannak jelen, különleges jelentőségüket az adja, hogy nem csak az epithelialis sejtekre jellemző gének expresszálnak bennük, hanem egy annál sokkal szélesebb génspektrum (**6.3. ábra**), azaz „**promiszkus génexpresszió**” jellemzi őket. Hozzávetőlegesen az összes gén kb. 10 százaléka, tehát 2-3000 gén. Ezek között jelentős számban találhatók szövetspecifikus gének, melyekről a közelmúltig azt gondolták, hogy csak bizonyos szövetekben, sejtekben fejeződnek ki, pl. fehérvérsejtekre, vesére, epidermisre, pajzsmirigyre, gyomorra, hasnyálmirigyre, herére, köldökzsinórra, vörösvértestekre, amoblastokra, stb. jellemző gének. Ennek a thymuson belüli meglehetősen prominens génexpresszióknak a mester regulátora az **AIRE** transzkripció faktor, melynek mutációja emberben monogén autoimmun tünetegyüttest hoz létre (APECED szindróma). A szöveti antigének thymuson belüli expressziója nyilvánvalóan azt a

célt szolgálja, hogy a szelekciós folyamatok során a saját peptidok reprezentatív mintázata kerüljön bemutatásra az érésben lévő T-sejtek számára. A thymuson belül expresszált szöveti antigéneket nem feltétlenül csak a fent említett kis számú medullaris thymus epithelialis sejt mutatja be az érésben lévő T-sejtek számára, számos adat utal arra, hogy ezek a sejtek képesek más antigénbemutató sejteknek (pl. a thymus dendritikus sejtjeinek) átadni prezentálás céljára a szöveti antigéneket (**6.4. ábra**). Feltehetőleg a természetes reguláló sejtek szelekciója is a fenti medullaris epithelialis sejtek által kifejezett saját peptid/saját MHC komplexek felismerésén alapul, a



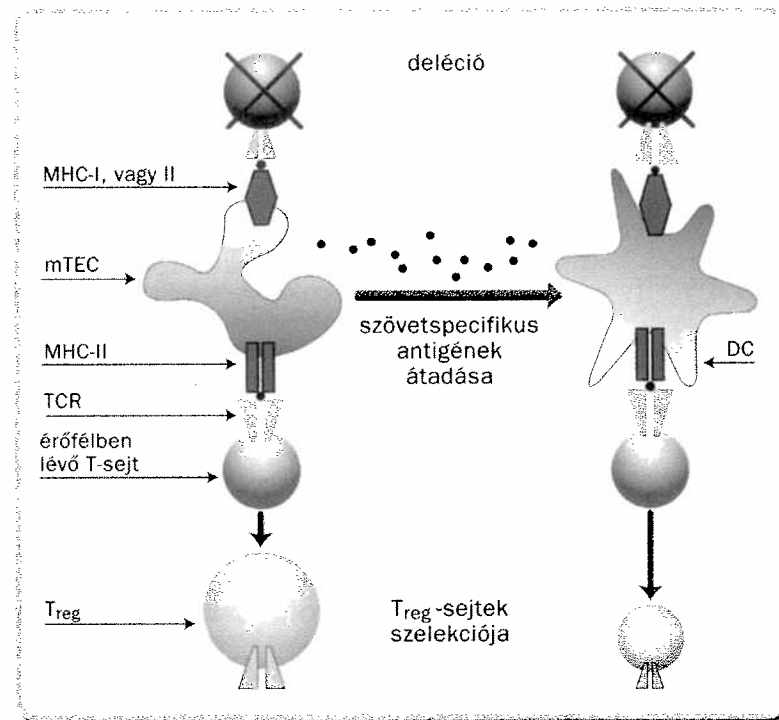
6.1. ábra. A T-lymphocyta érése a thymusban

A thymusba kettős negatív (CD4⁻8⁻), átrendeződött T-sejt-receptorral (TCR) nem rendelkező T-előalakok kerülnek. A fejlődés során a T-sejtek egy része CD3-t és $\gamma\delta$ TCR-t jelenít meg a felszínén. Ezek a $\gamma\delta$ TCR T-sejtek, melyek hamarosan kikerülnek a perifériára. A CD4⁺8⁺ (kettős pozitív) $\alpha\beta$ TCR-t kifejező T-sejtekből vagy CD4⁺8⁺ vagy CD4⁺8⁻ sejtek érnek, ezek a T-sejtek mint Th-, natTreg- vagy mint Tc-sejtek jutnak ki a perifériára.



6.3. ábra A thymus medullaris epithelialis sejtjeinek promiszkus génexpressziója

A medullaris epithelialis sejtek egy részében az **AIRE** transzkripció faktor hatására nagy számú, korábban szövetspecifikusnak tartott gén átírására kerül sor a thymusban.



6.4. ábra. Szelekciós folyamatok a thymusban

A medulláris epithelialis sejtek (mTEC) számos szövet-specifikus gént fejtenek ki a thymusban és a nagy aviditású TCR-rel kötődő thymocyta negatív szelekcióját (klonális deléció), valamint a közepes kötőerővel kapcsolódó természetes reguláló T-sejtek (natTreg) szelekcióját végzik. Ugyanakkor az általuk ektópiásan kifejezett szöveti antigéneket átadják a thymus dendritikus sejtjeinek is, amelyek szintén igen hatékonyan eliminálják negatív szelekcióval az erősen autoreaktív thymocyta.

közepes aviditású TCR-rel rendelkező sejtek élnek túl és alakulnak natTreg-sejtté (6.2. ábra).

Joggal mondhatjuk, hogy a thymusban alakul ki az egészséges immunválaszt jellemző, saját szembeni tolerancia egyik legfontosabb része, a centrális immuntolerancia.

Úgy tűnik, hogy a fejlődés kezdeti stádiumában a túléléshez az szükséges (és már az is elég), ha a T-sejt TCR a környező epithel sejtek saját MHC- saját peptid komplexével kis aviditással reagál. Feltehetően az ebben a periódusban MHC-II osztályú antigénnel reagáló T-sejtek azok, amelyek később CD4⁺CD8⁺ típusúak lesznek, és viszont; az MHC-I osztályú antigénnel reagálók válnak a fejlődés későbbi részében CD4⁺CD8⁺ fenotípusú T-sejtekké.

A negatív szelekció során a T-sejt olyan szöveti környezetbe kerül, melyben az itt nagyobb számban jelen lévő, antigénbemutató sejtek által az MHC-vel együtt prezentált saját antigének nagy aviditású kötődésének hatása kiváltja az apoptózishoz vezető biokémiai jeleket.

A T-lymphocytá érési folyamatai során transzkripciós faktorok sora aktiválódik és kapcsolódik enhancer elemekhez. Ezek segítségével a molekuláris biológia eszközeivel tanulmányozhatók a T-sejt differenciáció szabályozásának egyes lépései.

Ma már egyre több eredmény utal arra, hogy a T-sejt érésnek létezik extrathymikus útja is. Legtöbbször a bélrendszer mikrokozmoszát tartják alkalmasnak a T-lymphocytá érésre. Elképzelések szerint lehetséges, hogy van olyan T-sejt is, amely soha nem kerül be a thymusba, hanem a prekursor forma egyenesen a vékonybél epithelájába jut és itt thymus eredetű hormonok vagy helyi faktorok hatására ér meg.

6.1.3. PERIFÉRIÁS T-SEJT SZUBPOPULÁCIÓK

A perifériára kikerült T-sejtek az αβ vagy γδ antigén-receptorok a CD3 komplex mellett számos ún. járulékos

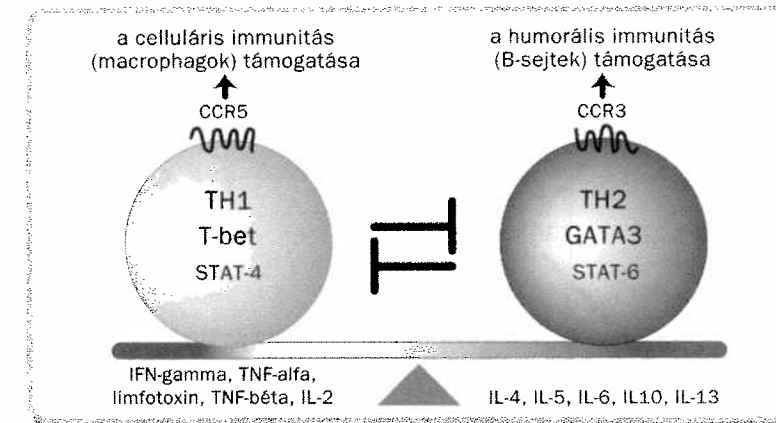
felszíni komponenst hordoznak. Ezen nem-polimorf, invariábilis, markerként is használatos molekulák (pl. CD2, CD4, CD8, CD28, LFA-1 stb.) közös jellemzője, hogy más sejtek (pl. APC-k, célsejtek) felszíni ligandjaival kapcsolódnak, „kostimulátorként” tovább fokozzák a sejtek közötti kölcsönhatások erősségét és jeleket továbbíthatnak a sejt belsejébe. Számos járulékos molekuláról már mint adhéziós fehérjéről is szó esett. Mai elképzelések szerint az adott TCR specifikitású T-lymphocytá további „sorsa” szempontjából döntő a járulékos (kostimulációs) molekulamintázat és ezek kölcsönhatása a szomszédos sejtekkel. Ez az a mikrokörnyezet, amely aktuálisan jellemzi a sejtet.

6.1.3.1. αβ TCR/CD3 sejtek

A keringésben lévő T-lymphocyta 90–99%-a αβ TCR/CD3 sejt. A perifériás T-sejtek mintegy 2/3-a CD4⁺, kevesebb mint egyharmada pedig CD8⁺ T-sejt. Elterő citokintermelésük alapján (lásd 3.4.3.5: alfejezet és 6.5. ábra) több Th-sejt-alcsoport (Th0, Th1, Th2 és Th17) különíthető el. Míg a Th1-sejtek differenciációjában az aktív STAT4 transzkripciós faktor (signal transducer and activator of transcription 4) játszik szerepet, addig a Th2 differenciációjában az aktív STAT6. Míg a Th1 sejteket T-bet transzkripciós faktor és a CCR5 kemokinreceptor expressziója jellemzi, addig a Th2 sejtekre a GATA3 transzkripciós faktor és a CCR3 kemokin receptor expressziója jellemző.

Mai tudásunk szerint azonban közelebb járunk a valósághoz, ha élesen elkülönülő alcsoportok helyett T-sejtpolarizációról beszélünk, ahol a Th-sejtek spektrumának végpontjain Th1-, illetve Th2-sejtek találhatók. Sok esetben szinte „dogmatikus” az elkülönítés, hiszen számos normális és kóros immunfolyamatban a „Th1”- és „Th2”-szerű citokinek egyaránt részt vesznek.

Mégis az tendenciájában igaz, hogy a míg a Th1 sejtek elsősorban IL-2-t, IFN-γ-t, IL-12-t, limfotoxint (LT) és tumor nekrozis faktor alfát (TNFα) állítanak elő, addig



6.5. ábra. A periférián Th0-sejtekből differenciálódó CD4⁺ Th1- és Th2-sejtpopulációk

a Th2 sejtek IL-4-et, IL-5-t, IL-6-t, IL-9-t, IL-10-t és IL-13-t termelnek (6.5 ábra).

A Th1-Th2 sejtek egészséges szervezetben egyensúlyban vannak, míg bizonyos körülmények között az arány jelentős eltolódása figyelhető meg. Így bizonyos bakteriális, vírusos fertőzések esetén a védő immunitást a Th1 irányú eltolódás jelzi, ugyanakkor egyes autoimmun megbetegedések kialakulásában feltehetőleg fontos szerepet játszik a Th1 irányú egyensúly eltolódása. Terhesség során, parazitás fertőzések esetén és allergiás megbetegedésekben jellegzetes módon Th2 irányba tolódik a Th-alpopuláció egyensúlya (6.6. ábra).

A közelmúlt vizsgálatai egy harmadik effektor CD4⁺ helper T-sejt-típust azonosítottak, az IL-17-et termelő TH17-sejteket. A TH17-sejtek konstitutív módon vannak jelen a bél lamina propria rétegében és a RORγt magi orphan receptor expressziója jellemzi őket. Kimutatták, hogy a RORγt az a kulcs transzkripciós faktor, mely a TH17 effektor sejtek differenciációját szabályozza, s mely a IL-17A és IL-17F gének átírását indukálja.

A TH17 sejtek a krónikus gyulladásra jellemző citokín géneket expresszálják (pl. IL-17A, IL-17F, IL-6, TNFα). Kimutatták továbbá, hogy a TH17-sejtek differenciációja TGFβ és IL-6 jelenlétében megy végbe, és a TH17-differenciációt az IL-23 stabilizálja. A TGFβ mint a reguláló T-sejtek működésében és a periférián kialakuló indukált reguláló T-sejtek differenciációjában szerepet játszó citokint ismertük (lásd később). A TGFβ a TH17-es sejtek kialakulásához részben a naív T-sejt prekursorokra gyakorolt közvetlen hatás révén, részben a természetes immunitás sejtjei által történő IFNγ és az IL-4 gátlásával járul hozzá. A TH17 sejtek IL-22-t is expresszálnak, és az IL-22 az IL17-tel szinergizálva a

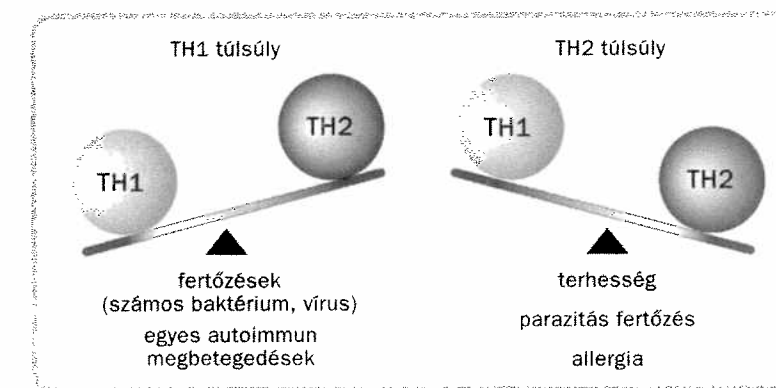
keratinocyták antimikrobiális peptid termelését jelentősen fokozzák.

A TH17-es sejtek fontos szabályozó szerepet játszhatnak az immunrendszerben, kitüntetett szerepük feltételezhető a krónikus autoimmun gyulladások kialakulásában (6.7. ábra).

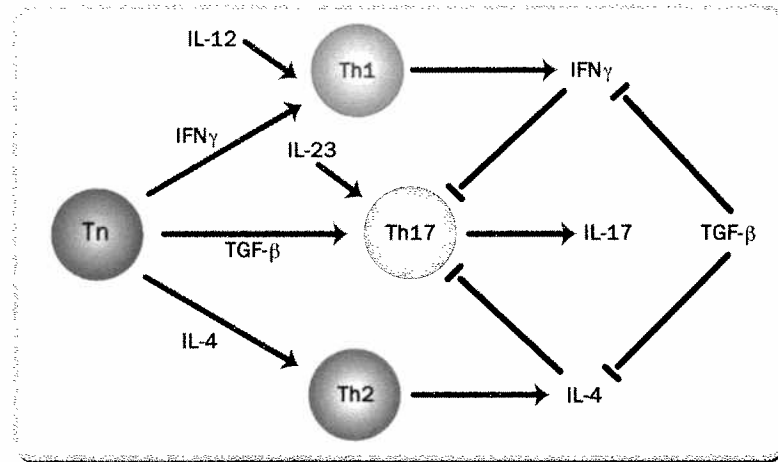
A kétféle Th-sejt citokinein révén a különböző immunológiai funkciókat eltérő (segítő vagy gátló) irányban befolyásolja. A CD4 sejt felszíni molekulát hordozó, αβ T-sejt-receptorral rendelkező T-sejteknek azonban, mint a közelmúltban kiderült, nem mindegyike helper T-sejt. A thymust elhagyó, a pozitív és negatív szelekciós folyamatokon túljutott CD4⁺ érett, emberben a perifériára kijutó T-sejtek mintegy 1-2%-a úgynevezett természetes reguláló T-sejt (natTreg) (6.8. ábra). Funkciójuk a periférián más T-sejtek (helper vagy citotoxikus) citokín termelésének és osztódásának a gátlása. Elkülönítésük a CD4⁺ helper T-sejtektől sejt felszíni molekuláris mintázatuk alapján lehetséges. A nem aktivált, nyugvó, recirkuláló G0 helper T-sejtek CD4-molekulát expresszálnak ugyan, de az interleukin 2 (IL-2) receptor α-láncát (CD25) nem. Az aktivált helper T-sejteket a CD4 sejt felszíni pozitivitás mellett alacsony sejt felszíni IL-2 receptor α-lánc expresszió jellemzi. A természetes reguláló T-sejteket a CD4⁺ mellett egyszersmind magas IL-2 receptor α lánc expresszió jellemzi.

A természetes reguláló T-sejtek fenotípusának kialakításában és fenntartásában a foxp3 transzkripciós faktor játszik kulcsszerepet.

A természetes reguláló T-sejtek mellett megkülönböztetünk olyan reguláló T-sejteket is, melyek a periférián (thymuson kívül) jönnek létre, ezeket indukált vagy adaptív reguláló T-sejteknek nevezzük (iTreg). Egyik típusuk a Tr1, mely IL-10 termelése révén szabályozza



6.6. ábra. A Th1-Th2 egyensúly eltolódásai



6.7. ábra. A naív CD4⁺ sejtekből (Tn) kialakuló effektor populációk

más T-sejtek működését. Másik altípusukat (TH3, más néven Tr2) a TGFβ citokin termelése jellemzi (6.8. ábra).

A perifériás vérben mintegy 1/3 részben előforduló Tc sejtek túlnyomó többségén CD8 antigén mutatható ki.

6.1.3.1. T-sejt–antigénbemutató sejt kapcsolódás

Mind a monomer CD4, mind a heterodimer CD8 koreceptor, tehát az MHC-II (CD4), illetve MHC-I (CD8) molekula konstans, nem variábilis részével reagál (6.9. ábra). Ennek során citoplazmatikus részük foszforilálódik, és mindkét molekula egy p56lck típusú tirozin-kinázzal kerül kapcsolatba. A koreceptor elnevezés arra utal, hogy a CD4/MHC-II, illetve a CD8/MHC-I kölcsönhatás nyomán és a specifikus (TCR-MHC/peptid) kölcsönhatást követően a sejt belseje felé további jelek indulnak. Hasonlóan nem antigénspecifikus, független sejt-sejt kapcsolatok és jelátviteli folyamatok még más sejt-felszíni molekulapartnerek között is lejátszódnak, ilyenek pl. a CD2/LFA-3, továbbá a CD28/B7 és a CD40-CD40 ligand (gp39, CD154) közti kölcsönhatások is. Az is világossá vált, hogy pl. a CD4 koreceptor számára egyébként az IL-16 is ligand, hatására CD4⁺ sejtek kemotaxisa következik be.

Mai tudásunk szerint tehát az antigénspecifikus kapcsolat mellett számos, a kötése erősséget növelő és a kapcsolódó sejteket aktiváló nem antigénspecifikus kostimulációs intercelluláris kapcsolatnak is nélkülözhetetlen szerepe van, hiányukban nemhogy nem aktiváció, hanem éppenhogy anergia alakul ki.

A járulékos kapcsolatok kinetikája is lényeges, pél-

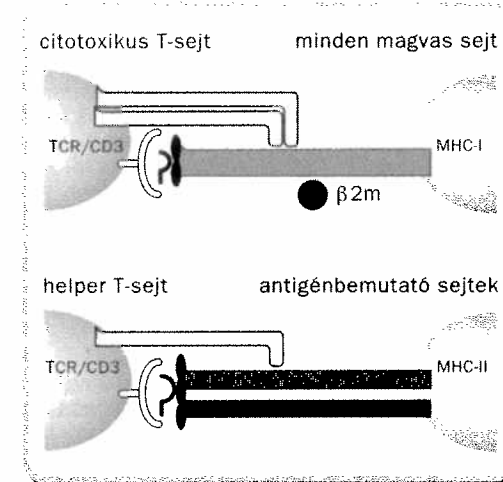
dául a felismerést végző T-sejt és az antigén bemutató B-lymphocyta között időben először a TCR-MHC-II/peptid, a CD4-MHC-II és az LFA-1-ICAM-1 kapcsolat jön létre. Ezt követi a CD40 ligand-CD40, majd harmadjára a CD28/CTLA-4 – B7.1/B7.2 (CD80/CD86) membránfehérjék kapcsolódása. Időben csak ezt a három lépést követi a T-sejt IL-4 termelése, amely az antigénprezentáló szomszédos B-lymphocytát stimulálja (6.10. ábra).

A kölcsönhatásban részt vevő sejtek között emellett citokinek (pl IL-1 és az említett IL-4) formájában szolubilis hatások is érvényesülnek, melyek jelentőségére még kitérünk.

6.1.3.2. A γδ TCR/CD3 sejtek

A perifériás nyirokcsomókban előforduló CD3⁺ sejtek mintegy 1-3%-a γδ TCR-t hordoz. A γδ T-sejtek epidermális növekedési faktort, IL-2-t és IFNγ-t termelnek. Feltehetőleg elsődlegesen belső stressz jelzésekre reagálnak inkább, mintsem idegen antigénekre.

Meglepően magas a γδ T-sejtek aránya bőrben, a nemi szervek nyálkahártyájában, a placentában és az emésztő- és légzési rendszer szöveteiben. Mint azt a korábban részletesen tárgyaltuk, a γδ T-sejtek sokfélesége mind az αβ T-sejtek, mind a B-sejtek sokféleségét felülmúlja. Ez annak ellenére így van, hogy a γδ T-sejtek V-gén „használatát” korlátozott. Bár e sejtek funkciójáról, MHC restrikciójukról, targetspecifitásukról jelentős viták folynak, az azonban bizonyított, hogy a γδ sejtek által felismert antigének között igen sok a parazita (pl. Plasmodium) és a filogenetikailag igen konzervatív, legtöbbször fertőző mikrobából származó antigén (pl. hősök-



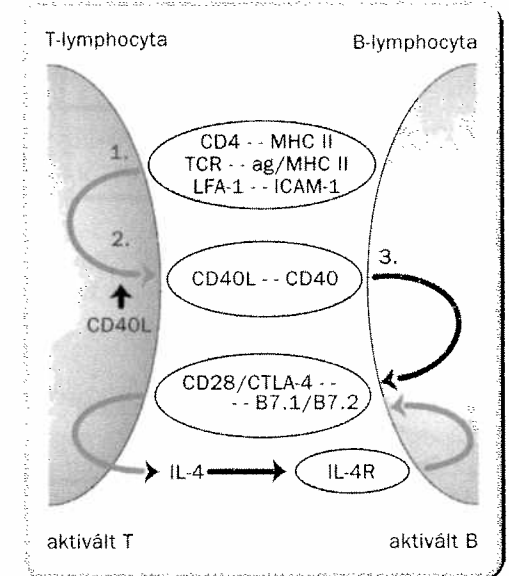
6.9. ábra. A CD4⁺, illetve CD8⁺ T-sejtek kapcsolódása a peptid/MHC komplexhez

A CD4⁺ T-sejtek TCR-je az MHC-II/peptid, a CD8⁺ T-sejtek TCR-je az MHC-I/peptid komplexhez kapcsolódik. A CD4, illetve a CD8-lánc az MHC-II, illetve az MHC-I konstans részéhez kötődik.

fehérje), valamint szuperantigén. Mai vélemények alapján felismerési mintázatukban a γδ T-sejtek inkább a B-lymphocyták felismerési mintázatára, semmint a klasszikus αβ T-sejtekére emlékeztetnek. Más szóval a γδ T-sejtek inkább az antigének konformációját (tehát natív, nem processzált szerkezetét) ismerik fel, és nem a szekvencia által meghatározott szerkezetet. Mint effektor sejtek, a γδ T-sejtek is mutathatnak citotoxicitást és citokintermelést. Egy különlegesen érdekes faktor, a keratinocyta növekedési faktor, amely a bőrel asszociált γδ T-lymphocyták szerepét tanúsítja a kültakaró sejtösszetételének szabályozásában. Úgy tűnik, ezek a T-lymphocyták azért vannak jelen a bőrben, hogy a sérült bőr gyógyulását elősegítsék az epidermális növekedési faktor termelés indukciójával, illetve a lokális immunválasz DTH irányú eltolásával. Az intraepithelialis T-sejtek (legyenek bár αβ vagy γδ T-sejtek) recirkulációja jelentősen kisebb, mint a szervezet más részén található αβ és γδ sejteké.

6.1.4. AZ IMMUNOLÓGIAI SZINAPSZIS

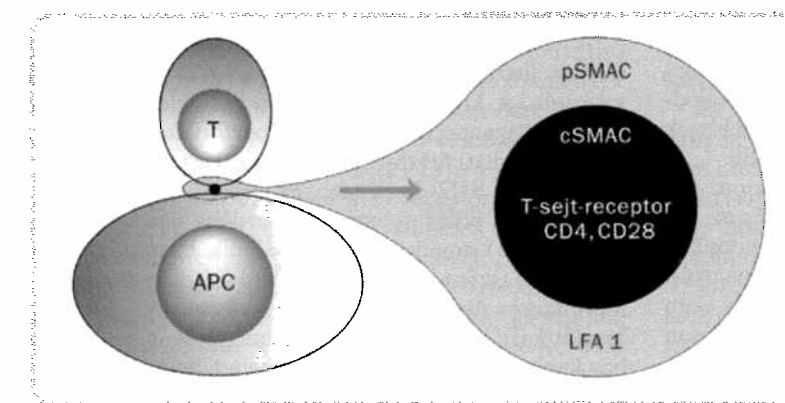
A T-sejtek és az antigénbemutató sejtek közötti kapcsolódás helye az ún. immunológiai szinapszis. Ennek a két sejt közötti határfelületnek a molekuláris szerveződése különleges. A T-sejt-antigénbemutató sejt határán lét-



6.10. ábra. Az intercelluláris kapcsolatok időbeli sorrendje felismerő T-lymphocyta és antigénbemutató sejt között

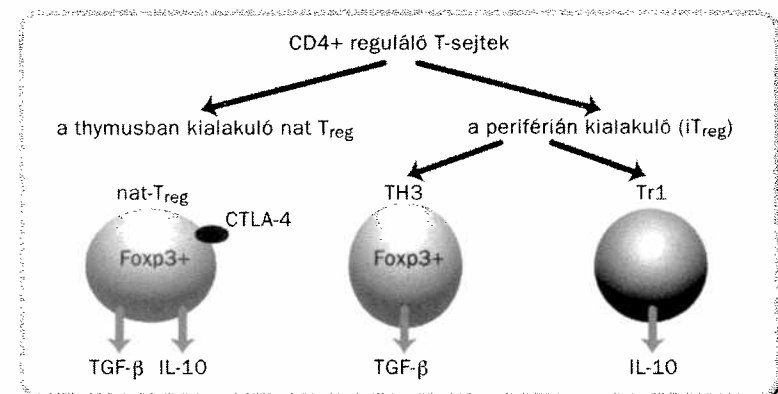
A kinetikai sorrendben a koreceptorral (CD4) és adhéziós fehérjékkel erősített TCR-peptid/MHC kapcsolatot a CD40/CD40L, majd a CD28/B7 kapcsolat követi. Csak ez után kerül sor a B-sejtet tovább stimuláló IL-4 szekrécióra

rejön a szupramolekuláris adhéziós komplex (SMAC) (6.11. ábra). Ezen belül két koncentrikus, kör alakú területen belül más és más sejt-felszíni molekulák szerveződnek. A perifériás, nagyobb átmérőjű körnek megfelelő pSMAC területén kapcsolódik a T-sejt LFA-1 molekulája az antigénbemutató sejt ICAM-1 molekulájával. A centrális, belső kör területén (cSMAC) található a TCR komplex, mely az MHC-peptid komplexhez kapcsolódik, a CD4-molekula (mint az MHC-hez kapcsolódó koreceptor), valamint a CD28 kostimulációs molekula, mely a B7-molekulával kapcsolódik az antigénbemutató sejten. A helper T-sejtek esetében a B-sejtekkel alkotott immunológiai szinapszis kialakulásához 5-30 perc szükséges, és az érett szinapszis 12-24 óráig fennmarad a két sejt között. Ezzel szemben a citotoxikus T-sejt és az általa felismert target sejt között 3-5 perc szükséges az érett szinapszis kialakulásához, amely mindössze 5 percig marad fenn, ez az idő elegendő a preformált, perforint, granzim enzimet és granulolizint tartalmazó granulumok tartalmának a kiürítésére. A citotoxikus sejt ezután tovább vándorol, a target sejt azonban a rövid idejű kapcsolódást követően apoptózissal elpusztul.



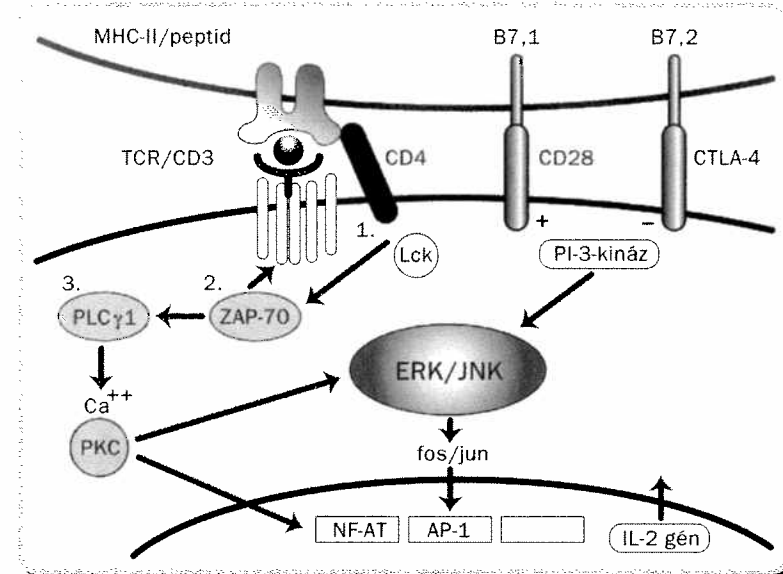
6.11. ábra. A T-sejt–antigénbemutató sejt közötti érett immunológiai szinapszisban létrejövő membrán adhéziós komplex (SMAC) felépítése

Két körkörös terület (a perifériás pSMAC és a centrális cSMAC területén) jellegzetes szerveződésben figyelhetők meg a T-sejt membránjának molekulái.



6.8. ábra. CD4⁺ reguláló T-sejt populációk

A CD4⁺ reguláló T-sejtek két fő típusát a thymusban szelektálódott nat Treg-sejtek és a periférián citokinek indukciós hatására kialakult indukált Treg- (iTreg) sejtek képviselik. Az iTreg-sejtek TH3 és Tr1 alpopulációit különböztetjük meg, az előbbieket elsősorban TGF-β, az utóbbiak IL-10 immunszuppresszív citokinek termelése révén gátolják más T-sejtek (Th0, TH1, Th2 és Tc) osztódását, citokin termelését, illetve citotoxikus aktivitását.



6.12. ábra. A T-sejtes jelképzés és jelátvitel korai eseményei

Az TCR/CD3–MHC/peptid kölcsönhatás után először a CD4-hez intracitoplazmatikus kapcsolt lck protein-tirozinkináz foszforilálja a ζ-láncokat (1). A foszforilált ζ-láncok foszfortirozinjaihoz kapcsolódik egy másik protein-tirozinkináz, az SH2 doméneket tartalmazó ZAP-70 (2). Ennek aktivációja (foszforiláció) vezet a foszfolipáz C γ aktivációjához (3), amely protein-kináz C-γ (PKC) át vesz részt a jun kináz komplex (JNK) JUN/ERK komplex aktivációjában. A másik jelet a JNK/ERK a B7.1-gyel komplexbe került CD28-tól kapja, PI-3 kinázon keresztül. A JNK és az ERK teljes aktivációjához (és a jun/fos termelődéséhez) e két szignál kell. A CTLA-4–B7.2. kapcsolat (amely jóval nagyobb affinitású mint a CD28–B7 kapcsolat) szabályozza gátolja a PI-3-kinázt. A jun/fos az AP-1 transzkripciós faktort alakítja ki, ez az NF-AT-vel együtt szükséges az IL-2 gén átírásához. A folyamatban a ceramid révén apoptotikus úton gátló szerepet játszik a szfingomielináz (SM) enzim

Korábban úgy vélték, az adaptív (szerzett) immunitás antigénfelismerő receptorai rendkívül specifikusak, azaz feltételezték, hogy pl. egy adott TCR egyetlen MHC-peptid epitóp linganddal képes specifikusan kapcsolódni. Mára nyilvánvalóvá vált, hogy a **T-sejtek** epitópfelismerése degenerált. Ugyanazon TCR igen nagy számú (több-száz-ezer, esetleg milliós nagyságrendű) egymással több-kevesebb szerkezeti hasonlóságot mutató peptid/MHC komplexhez képes változó aviditással kötődni. Azaz egy adott T-sejt-receptort sokkal inkább egy felismert peptidepitóp-spektrum jellemez, mintsem egyetlen epitóp szelektív felismerése. Az egyes T-sejt-receptorok degenerált epitópreaktivitása és más TCR-ekkel részlegesen átfedő módon felismert epitópspektruma biztosítja végső soron, hogy változó környezeti körülmények között is képesek legyünk hatékony T-sejt-válasz kialakítására bármely antigénnel szemben.

6.2. T-sejtek aktivációja

Az előzőekben a T-sejtek antigénnel történő kölcsönhatásának molekuláris szereplőiről esett szó. Ez a fejezet a kölcsönhatás következményeit, a T-sejtek aktivációját és klonális felszaporodását tárgyalja. Az aktiváció során a T-sejtek autokrin módon szabályozott osztódáson mennek át, és ellátják megfelelő effektor funkcióikat (a Th-sejtek citokineket termelnek, a Tc-sejtek elpusztítják a megfelelő antigént hordozó célsejtet, a reguláló T-sejtek gátolják más T-sejtek működését), valamint antigén-specifikus memória T-sejtek alakulnak ki. A T-sejtek aktivációja során az antigén-specifikus kapcsolat után többszörös jelátvitel történik, átmenetileg gének aktiválódnak, az általuk kódolt sejtfelszíni és szecernált fehérjék termelődnek, majd a T-sejtek mitózisa indukálódik.

Mai ismereteink szerint ebben a folyamatban az antigénreceptor komplexek (a TCR és a BCR) és az Fc-receptorok (az FcεRI-ben és számos FcγR) citoplazmatikus részének tirozinjai (26 aminosavas konzervált szakaszok, immunreceptor tirozin alapú aktivációs elem – **ITAM**, T-sejtben 10 fordul elő) kovalens módosuláson mennek át. Ennek során egy sor közvetve vagy közvetlenül szereplő intracelluláris fehérje (T-sejtben a CD3ζ, ε

és δ, majd a ZAP-70, foszfolipáz-C és számos intracelluláris adapterfehérje) foszforilációja kulcsmozzanatnak tekinthető (**6.12. ábra**). A kapcsoló funkciójú adapterfehérjék közül egyre többet ismernek fel, ezek számos intracelluláris fehérjekapcsolatot lehetővé tevő, mozaik-szerű, időben változó összetételű, makromolekuláris komplexek felépítésére alkalmas fehérjemolekulák. Ennek során protein-kinázok foszforilálják, különböző módon módosítják azokat a DNS-hez kötődő transzkripciós fehérjéket, melyek a génexpresszió szabályozás során a gének enhancer elemeihez kapcsolódva megváltoztatják a gének átírását. A módosítás oligomerizációt vagy/és az endogén inhibitoroktól való megszabadulást jelent. Az ITAM-kapcsolt serkentő hatású események gátlására a 13 aminosavból álló ITIM motívumokkal összefüggő molekuláris folyamatok szolgálnak.

6.2.1. A T-SEJT-AKTIVÁCIÓBAN SZEREPLŐ KORAI FOSZFORILÁCIÓS ESEMÉNYEK

Ahogy ezt már említettük a fejezet előző részében, a T-sejtek kontakt és szolubilis fehérjékkel való kölcsönhatásai időrendben meghatározott sorrendben juttatják el a T-sejtet az aktivált állapotba. Ezek a folyamatok jellegzetes intracelluláris jelátviteli folyamatokkal állnak kapcsolatban. A CD4-molekula a p56 lck protein-tirozinkinázzal, a TCR/CD3 komplex elsősorban az ugyancsak src géncsaládhoz tartozó ZAP-70-nel áll kapcsolatban. A CD28-láncok ligandkötése (B7.1 vagy B7.2) a PI-3-kinázt aktiválja.

A folyamat során legelőször a TCR/CD3 komplex ζ-lánca foszforilálódik, feltehetően a CD4-molekulával kapcsolt lck-kináz által. Ezután a megfelelő tirozinján (eltérő antigénpeptid „zavart” ζ-foszforilációt előidézőve gátlást okozhat) foszforilált ζ-lánchoz kapcsolódik a tirozin-P-t kötő SH2-doménnel rendelkező ZAP-70-kináz. A ZAP-70 a kötés nyomán foszforilálja a foszfolipáz C-t (PLC-γ1), amely ezáltal aktiválódik. Ezután következik be a jól ismert foszfatidil-inozitol 4,5-difoszfát (PIP2) hidrolízis és diacilglicerollá (DAG) és inozitol 1,4,5-trifoszfáttá (IP3) bomlik. Az IP3 intracelluláris receptoraihoz kapcsolódik és mobilizálja a sejten belüli Ca²⁺-t, ezáltal megnő az intracelluláris Ca²⁺-szint. A DAG és a Ca²⁺

hatására aktiválódik és transzlokálódik a protein-kináz-C (PKC) enzim. A Ca²⁺ kalcineurinnal képez komplexet, amely (többek között) az IL-2 szintéziséhez szükséges egyik transzkripciós faktort (NF-AT) aktiválja. A PKC emellett egyéb citoplazmatikus fehérjéket (pl. Vav) aktivál, amely egyik komponense a JNK-nak, egy mitogénaktivált protein-kináznak (MAPK). Ez az egyik forrása a jun és fos onkogének aktivációjának, melyek az IL-2 másik transzkripciós faktort, az AT-1-t aktiválják.

A PKC aktiválását (forból észterekkel) és a Ca²⁺-szint emelkedését (Ca-ionofoorokkal) mesterségesen is el lehet érni, ez együtt ugyancsak (antigéninger nélkül) a T-sejt aktivációjához vezet.

Az imént ismertetett TCR-en át érkező és a CD3 komplex révén közvetített jel mellett egy második jelre is szükség van, ezt elsősorban egy másik membránfehérje-membránfehérje kölcsönhatás CD28–B7 kapcsolat biztosítja. Ennek során a CD28 foszfoinozitol-3-kinázt (PI 3-kinázt) és egy másik protein-kinázt köt és aktivál. Ennek hatására lesz teljes az imént említett JNK aktiválása, azaz az AP-1 transzkripciós faktorhoz szükséges jun és fos aktivációja. Egy feltehetően kissé más szerkezetű, B7 (B7.2) az időben később kifejeződő (CD28 analóg) CTLA-4-hez kapcsolódik, méghozzá jelentősen nagyobb affinitással, mint a CD28. A CTLA-4–B7.1, B7.2 (CD80, CD86) kölcsönhatás a CD28-hoz hasonló folyamat, de éppen ellenkező hatást idéz elő, egyes adatok szerint úgy vesz részt a perifériás T-sejt-tolerancia kialakításában, hogy gátolja a JNK aktivitását, bár az is lehet, hogy más mechanizmus révén történik a gátlás. Az ellentétes hatású A CD28/ és CNTL-4 B7.1/B7.2 (CD80/ CD86) kölcsönhatás így az IL-2 szintézis, azaz a T-sejt-proliferáció szabályozásának egyik leglényegesebb stimulációs szabályozási mozzanatát jelentik. A folyamat során meghatározó a B7-molekula expressziója, ennek mértékét számos, a természetes immunitáshoz tartozó hatás szabályozza. Alacsony stimuláció (pl. azaz alacsony B7 kifejeződés miatt) anergiához, tehát immuntoleranciához vezet.

A lényeg tehát az, hogy a TCR-MHC/peptid kölcsönhatás szabályozása a stimulációval történik, ennek hiánya (a csak TCR-peptid/MHC kapcsolódás) specifikus válaszképtelenséget (anergiát) idéz elő.

Nagyon sok egyéb stimulációs kapcsolat ismert, ezek helyi, aktuális mintázatától függ, melyik T-sejtpopuláció válaszol és hogyan.

Szintén az igen hamar bekövetkező eseményekhez tartozik, hogy emelkedik a T-sejtek intracelluláris pH-ja, fokozódik a Na⁺ be- és K⁺-kiáramlás és nő az quabain-érzékeny ATPáz-aktivitás.

A folyamatok reverzibilitását és többoldalú, összetett szabályozottságát jelzi, hogy a járulékos fehérjék között igen jelentős mennyiségben (kb. 10%) szereplő tirozinfoszfatáz aktivitású CD45. A foszforilációs események mellett tehát egyre több jogos figyelem terelődik a foszfatázokra, ezen belül a tirozinfoszfatázokra (PTPázok). A két legjobban ismert PTPáz a receptorszerű, transzmembrán CD45 és nem receptor típusú citoplazmatikus az SHP (vagy HCP). Mindkét fehérje minden haematopoieticus sejtben kifejeződik, szerepük a tirozin-foszfat eltávolítása révén a sejtaktiváció negatív, illetve pozitív szabályozásában rejlik. Ma úgy gondoljuk, hogy a foszforilált tirozinnal (Y-P) kapcsolódó, SH2 domént tartalmazó foszfatázoknak kiemelt jelentőségük van a lymphocytá aktivációja során keletkező intracel-

uláris, átmeneti makromolekuláris komplexek kialakulásában.

6.2.2. GÉN-AKTIVÁCIÓ ÉS -KIFEJEZŐDÉS A T-SEJT AKTIVÁCIÓ SORÁN

Percekkel, illetve órákkal a TCR antigénkötése után egy sor új mRNS jelenik meg a T-sejtekben, ezek proto-onkogéneket, citokineket és citokinreceptorokat kódolnak.

A protoonkogének közül a már említett c-myc, illetve a c-fos és a c-jun a legjelentősebb. A c-myc az osztódásnál a DNS szintézis iniciálásához, a c-fos és a c-jun pedig az IL-2 gén átírásához szükséges (**6.12. ábra**). Ezen a szinten gátolja a T-sejt-aktivációt a gyógyszerzatban ma már kiterjedten alkalmazott cyclosporin A és az FK-506 is, amelyek a citoplazmában levő ciklofilinhez kötődve gátolják a kalcineurint, az IL-2 átíráshoz szükséges egyik transzaktivációs faktor (NFAT) Ca²⁺-függő aktivációját.

Az IL-2 és a IFNγ gének átírása az antigén kötését követő egy órán belül indul meg. A specifikus, autokrin módon ható T-sejt növekedési faktor, az IL-2 transzkripciója során mai tudásunk szerint legalább négy (NFAT, NFκB, Oct-1 és AP-1) transzkripciós faktor kötődik az IL-2 gén specifikus enhancer részéhez. Az AP-1-molekula fehérjelegységei ugyanakkor az előbb említett két onkogén termékei, a jun és a fos fehérjék. Ezen a szinten nyer molekuláris értelmet az a tény, hogy a T-lymphocytá aktivációjához két jel szükséges.

6.2.3. IL-2-RECEPTOROK SZEREPE A T-SEJTEK OSZTÓDÁSÁBAN

Az IL-2 hatására napokon (2-3) belül jelentős proliferáció indul meg, a T-sejtek a G0- vagy G1-fázisból S-fázisba kerülnek. Az IL-2 autokrin hatása természetesen csak a megfelelő citokinreceptor sejtfelszíni kifejeződésekor érvényesülhet. Az IL-2 receptor három lánc közül (lásd még 3.4.4.2 alfejezet és **3.4.6. ábra**) az 55 kDa-s α-lánc (CD25) transzkripciója egy vagy több PKC-függő transzaktivációs faktor jelenlétét igényli. Az IL-2-receptorok igen kis számban mindig jelen vannak a T-sejt felszínén, de kifejeződésüket saját ligandjuk, az IL-2 igen nagymértékben fokozza. Az önerősítő folyamat lényege tehát az, hogy az IL-2 bekötődése nyomán megnő az IL-2 receptorszám, azaz a T-sejtek „IL-2 érzékenysége”. Az IL-2-receptorok expressziójára, továbbá az IL-2 termelésre a felszíni szialoforinmolekulák (CD43) stimulációja is hat. Mivel az IL-2-bioszintézishez két szignálra, a specifikus antigéningerre és a CD28–B7 kölcsönhatásra volt szükség, világosan kirajzolódik a T-sejt-aktiváció specifikus, szelektív jellege.

Ez a specifikus TCR/CD3–MHC/peptid és a nem antigén-specifikus CD28–B7 kapcsolat együttes, időben igen közel eső megvalósulását feltételezi. A CD28/B7.1, CTLA-4/B7.1–B7.2 stimulációs kapcsolatok megléte vagy hiánya mai nézeteink szerint központi jelentőségű az immunaktiváció vagy anergia kialakulásában.

Emellett az APC által termelt stimulátor IL-1 helyi koncentrációja igen alacsony, valójában csakis a közvetlen közel levő T-sejtek IL-1 receptoraira képes hatni. A „közéleben” viszont csak a specifikus TCR-jével az APC által bemutatott antigénhez kötődő antigénspe-

6.2. táblázat

Naív (szűz) és memória T-sejtek tulajdonságai

Tulajdonság	Szűz T-sejt	Memória T-sejt
Membránmarker CD44*	alacsony	magas
CD45RA CD45RO L-szelektin (CD62L)*	magas alacsony magas	alacsony magas magas
Válasz	lassú	gyors
Lokalizáció	nyirokcsomó, lép	nyirokcsomó, lép
Élettartam	rövid	hosszú (hónap,év)
Recirkuláció	igen	igen (más mintázat)
Variábilis gének módosulása	nincs szomatikus mutáció	nincs szomatikus mutáció
Citokin termelés IL-2 IL-4 IFN γ	igen (sok) nem nem	igen (kevés) igen igen
Egyéb adhéziós molekulák LFA-1* LFA-3 CD2*	alacsony alacsony alacsony	magas magas magas

* Frissen aktivált sejtek esetében a CD62L kifejeződés lecsökken, viszont a sejteken megjelenik a CD69 marker. A CD44, LFA-1 és CD2 magas szintje a nemrég aktivált T-sejteken a memória sejtekére emlékeztet.

cifikus T-sejt található. Ez a tény rendkívül jelentős, ez is biztosítja a szelektív (azaz specifikus) T-lymphocytá választ. Tehát ebben a specifikus TCR-t hordozó sejten indukálódik szelektíven több IL-2, ez „regulálja fel” a saját IL-2 receptorát, más szóval ez a specifikus T-sejt fog a növekedési faktor IL-2 hatására osztódni. A folyamat reverzibilis, de az IL-2 függő sejtosztódás csökkenésének molekuláris mechanizmusáról még hiányosak az ismereteink.

Jelentős tényező az önerősítés folyamatában az is, hogy az IL-2 receptorokon keresztül ezt követően már olyan jelek jönnek létre, amelyek egyaránt képesek a c-jun és a c-fos termelés emelésére, és a c-myc átírás serkentésére. Ez tehát azt jelenti, hogy szemben a T-sejt-aktiváció kezdetével, amikor külön „bemenet” biztosította a c-fos, illetve a c-jun létrejöttét, az aktiváció későbbi fázisában az IL-2 már maga is képes erre (lásd 3.4.6. ábra).

Ez a specifikus és érzékeny T-immunválaszt biztosító klonális felszaporodás molekuláris háttere.

Fontos megjegyeznünk, hogy az IL-2 kulcsfontosságú a perifériás tolerancia fenntartásában, ugyanis a natTreg-sejtek nagy affinitású IL-2-receptor expresszálóknak. Az IL-2 fokozza *in vitro* a reguláló T-sejtek proliferációját és szuppresszor funkcióját.

6.2.4. T-MEMÓRIASEJTEK

Mint említettük a Th-, Tc- (CTL) és Treg-sejtek mellett, a T-sejt antigénaktivációja során hosszú életű memória T-sejtek is kialakulnak. A B-memóriasejtekhez hasonlóan, a T-memóriasejtek felszíni markerei alapján történő elkülönítése a legutóbbi ideig elég hiányos volt. Ma már azonban tudjuk, hogy a CD45 membránkötött

foszfátáz molekula extracelluláris részének variációi a naív, illetve memória T-sejtek használható fenotípusos markerei. A két – naív és memória – T-lymphocytá szubpopuláció között igen valószínűen, az antigén (pl. allo-) aktiváció során közvetlen, citokin mediált kapcsolat is van, a naív T-sejtek IL-2-, a memóriasejtek IL-4-termékeikkel hatnának szinergista módon egymásra. A T-memóriasejtek citokintermelésének minőségi változása emellett arra is utal, hogy ezek a sejtek a B-sejtek még hatékonyabb aktivátorai.

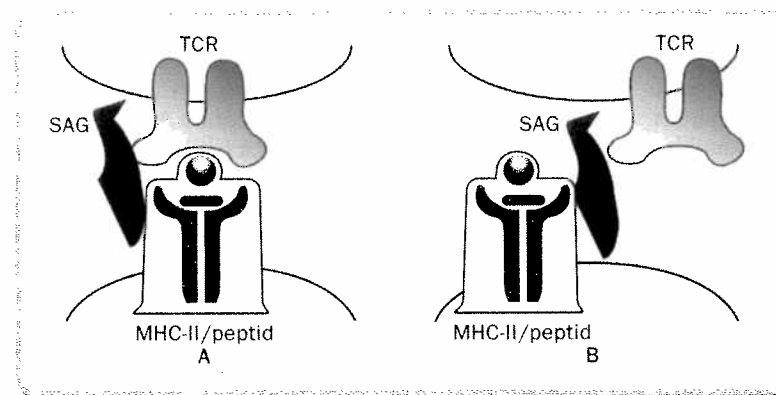
E két T-sejt-populáció néhány jellegzetességét a 6.2. táblázat foglalja össze.

Meg kell azonban jegyezni, hogy abszolút memóriasejt markerek nem léteznek, és használt markerek is szövetspecifikusak (a táblázatban felsoroltak is elsősorban perifériás T-sejtekre vonatkoznak).

A T-memóriasejtek (a B-memóriasejtekkel ellentétben) nem mennek át szomatikus mutációkon, nincs „affinitásérésük”. Noha ez az egyes T-sejtek szintjén igaz, a T-populáció szintjén kétségbe vonható, hiszen az antigén koncentrációjának csökkenésével a nagyobb affinitású T-sejteknek több esélyük van az újabb proliferációra. Érdekes jellegzetesség, hogy míg a T-memóriasejteken elsősorban az LFA-1 adhéziós molekulák szintje nő, addig a B-memóriasejteken, az LFA-1 partnermolekulájának, az ICAM-1-nak az expressziója fokozódik nagymértékben.

6.2.5. SZUPERANTIGÉNEK

Bizonyos antigének, igen kis (pM) koncentrációban is képesek T- (és kevésbé ismert módon B-) sejteket stimulálni. Ezek az antigének nem kerülnek feldolgozásra és nem MHC-korlátozott módon kerülnek kapcsolatba a



6.13. ábra. A szuperantigének kapcsolódása a T-sejt-receptorhoz

A szuperantigének (SAG) a TCR/MHC komplexhez belülről (A), vagy kívülről csatlakozva poliklonálisan aktiválják a T-sejteket.

T-sejttel. Ennek a molekuláris háttere az, hogy a szuperantigének az MHC-II molekulák „külső” (nem peptid-kötő) részéhez kapcsolódva, egyes TCR β -láncok egy olyan szakaszához kötődnek, amely nem vesz részt az antigénkötőhely kialakításában (6.13. ábra). Ezáltal a szuperantigének egyidejűleg nagyon sok T-sejt-klónt képesek aktiválni. Egyes számítások szerint, míg a „hagyományos” T-sejtek közül minden százezredik reagál a specifikus antigénnel, addig egy szuperantigén minden ötvenedik T-sejtet, tehát 2000-szer annyit aktivál.

Ez a poliklonális kölcsönhatás jelentős citokin- (IL-2, IFN γ) termelést, lymphocyta proliferációt okoz és végső soron sokkos állapotot idéz elő.

A szuperantigének között endogén és exogén antigéneket találunk. Endogén szuperantigének az eddig csak egérben azonosított Mls-antigének, melyek valószínűleg integrált retrovírusok termékei. Az Mls-expresszió a thymusban a megfelelő β -láncokat hordozó T-sejtek delécióját idézi elő.

Exogén szuperantigének között bakteriális (pl. *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Mycoplasma*, *Clostridium*, *Pseudomonas*) entero- és exotoxinokat, valamint virális (pl. veszettség) nukleokapszidokat találunk. Ezek a poliklonális

MHC-nem korlátozott hatások szélsőséges esetben jelentősen módosíthatják a periférián levő T-sejt-repertoár egy részét, anergizálva vagy kiiktatva azt.

6.3. Sejtközvetített immunitás

A kifejezés, „sejtközvetített immunitás” nem egészen helytálló, egyrészt mert az ún. „humorális” immunválasz is sejt- (B-, Th- stb.) közvetített, másrészt a klasszikus sejtközvetített immunválasz egyes típusaiban az antitesteknek jelentős szerepe van. A sejtközvetített immunitás folyamataiban a T-sejtek különböző típusai mellett, anti-

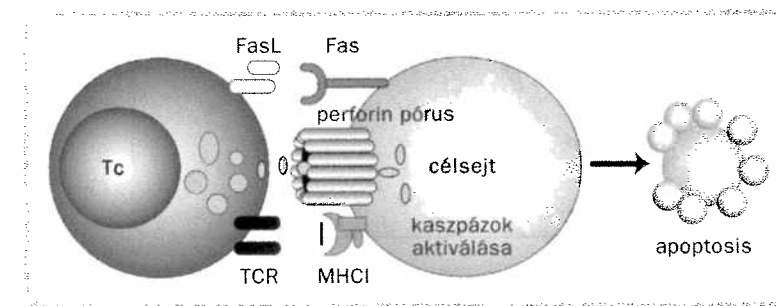
génre nem specifikus sejtek: természetes ölősejtek (NK), macrophagok, neutrophil és eosinophil granulocyták is részt vesznek. A sejtközvetített immunitás folyamataiban antigén-specifikus és nem specifikus elemek egyaránt szerepelnek. Így például mind az antigénspecifikus, mind a nem specifikus sejtek (antigénspecifikus) Th-sejtek citokinjeit „használják” a sejtközvetített immunitás során. Természetesen szintén antigénspecifikus az az antitest, amely egyébként nem antigénspecifikus sejtek Fc-receptoraihoz kötődve vesz részt a sejtközvetített immunitásban. Lényeges eltérés a humorális immunválasztól, hogy míg az elsősorban az extracelluláris antigének (baktériumok és termékeik) eltávolításáért felelős, addig a sejtközvetített immunitás intracelluláris patogének, vírussal fertőzött sejtek, tumorsejtek és idegen szövetek ellen jelent hatékony védekezési formát. A sejtközvetített immunválasz két nagyobb részre osztható; a közvetlen citotoxicitásért, illetve az ún. „késői típusú” túlérzékenyséért (DTH) felelős effektor sejtek aktivitásának kategóriájára.

6.3.1. KÖZVETLEN CITOTOXIKUS VÁLASZ

Az idegen vagy módosult sejteket az immunrendszer elpusztítja. A célsejtek allogen, vírussfertőzött, malignus vagy kémiaiag módosított sejtek lehetnek. Alábbiakban az antigénspecifikus és nem specifikus effektor mechanizmusokat tekintjük át.

6.3.1.1. Citotoxikus T-sejtek (Tc) működése

Mint már említettük az MHC-I osztályú antigénekre korlátozott CD8 $^{+}$ $\alpha\beta$ TCR/CD3 T-sejtek többsége citotoxikus hatású (emellett, kis számban az MHC-II osztályú antigénekre korlátozott CD4 $^{+}$ $\alpha\beta$ TCR/CD3 sejtek között is előfordulhat citotoxikus sejt). A folyamat első része a szenzitizálódás, ennek során a Tc-sejtek a Th-sejtek



6.14. ábra. A citotoxikus T-sejt (Tc,CTL) működése

A Tc-sejt antigénreceptorával felismeri a célsejt felszínén az antigént az MHC-I-gyel együtt. A kapcsolódás után történik meg a célsejt elpusztítása perforin/granzim vagy Fas/Fas-ligand kapcsolódást követően, majd a Tc újra felhasználásra kerül.

citokineinek hatására aktiválódnak (IL-2 receptorokat jelenítenek meg), majd IL-2 hatására osztódnak, bár nem olyan nagy mértékben, mint a Th-sejtek. Az osztódás eredményeképpen citotoxikus működésre alkalmas effektor Tc-sejtek jönnek létre. Reagálva a MHC-I molekulákkal együtt megjelenő felszíni antigénnel, a Tc-sejtekben a célsejt elpusztulásához, apoptózisához vezető biokémiai események indulnak.

A szenzitizálódási fázis jól követhető, illetve mérhető in vitro (kevert lymphocytá reakció – MLR) és in vivo (graft versus host) reakciókkal. Előbbiben in vitro körülmények között különböző emberekből származó lymphocytákat kevernek össze úgy, hogy az egyik (stimuláló sejt) osztódását megakadályozzák. Az MLR során az eltérő antigének (pl. MHC-II típusú alloantigének) a választó sejtben de novo DNS szintézissel követhető osztódást váltanak ki. Ennek során Th-sejtek közreműködésével aktív Tc-sejtek (CTL) jönnek létre.

A graft-versus-host reakcióban az allogén recipiensben a bejuttatott immunkompetens lymphocyták reagálnak (osztódnak) a gazdaszervezet allogén sejtjeivel való találkozás nyomán, és ez mérhető súlyváltozásokat idéz elő a gazdaszervezet lépében.

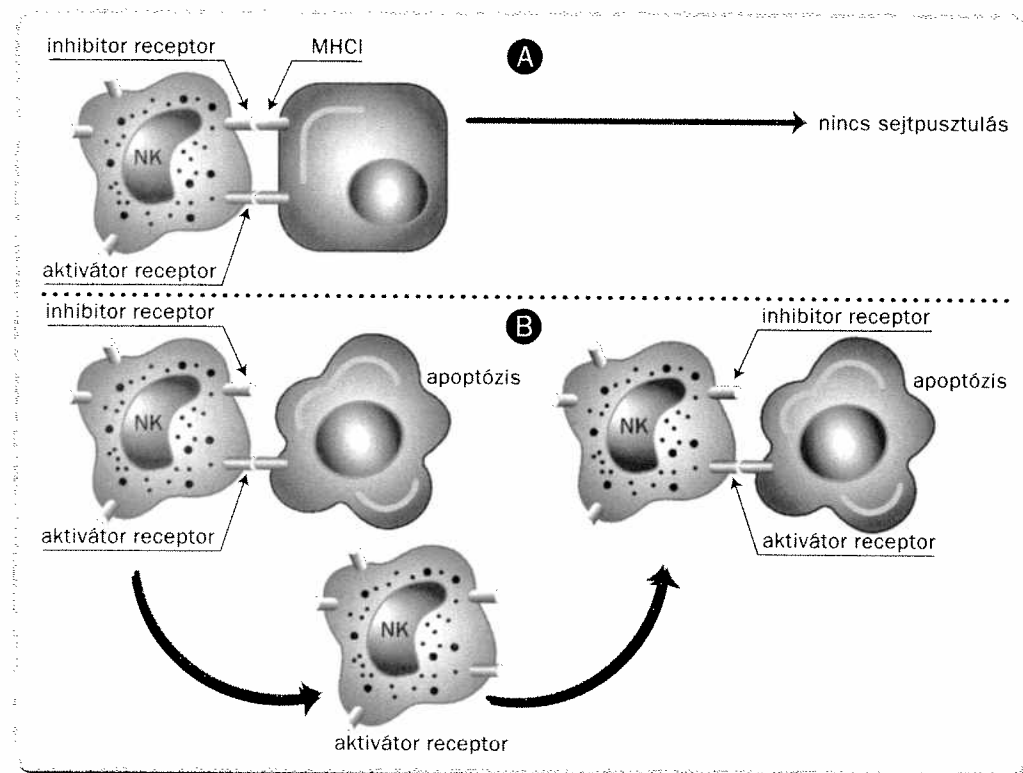
Az effektor fázis során történik meg a célsejt elpusztítása.

Ennek mechanizmusát a 6.14. ábra mutatja be. Az első lépés a Tc-sejtek TCR-jeinek kapcsolódása az antigén/MHC-I komplexszel. A kapcsolódásban természetesen adhéziós fehérjék is részt vesznek, így a CD8-MHC-I kapcsolódás mellett az LFA-1-ICAM-1 kölcsönhatás is kimutatható a Tc- és a célsejt között. Megállapították, hogy a kölcsönhatás első néhány percében az LFA-1-ICAM-1 kapcsolat aviditása megnő, majd bizonyos idő elteltével újra csökken, és a sejtek disszo-

ciálnak. A magas aviditású kapcsolódás ideje alatt a Tc-sejtekben az elektrodenz granulumok a célsejttel közös felszínre orientálódnak. Ezt követi a Ca^{2+} -ionok beáramlása és a granulumok exocitózisa. A granulumok anyaga elsősorban a perforin. Emellett hat szerinészteráz (granzim A-F), valamint a target sejtben apoptózist indukálni képes granulolizin található a Tc-sejtek granulumában. A perforinmolekulák kapcsolódása után a célsejt membránja konformációs változáson megy át, Ca^{2+} jelenlétében a perforin 70 kDa-os monomereit polimerizálódnak, és egy henger alakú, 5–20 nm átmérőjű pórus alakul ki. A póruson át bejut a sejtbe a citotoxikus granulum többi komponense. A bejutó granzim enzimek aktiválják az apoptotikus kaspáz 3-at és apoptózis idéznek elő.

A perforin molekulárisan jelentős homológiát mutat a komplement C9-komponensével, és a komplementmediált lízis nyomán is hasonló pórusok alakulnak ki a célsejt plazmamebránjában. Még nem világos, hogy mi okozza a Tc-sejtek rezisztenciáját a granulumok toxikus anyagainak. Feltehetően a Tc-sejtek termelnek egy fehérjét („protektin”), amely gátolja a perforinok polimerizációját, vagy pedig a membránba ékelődésüket. Nem lehetetlen, hogy közvetlenül a TCR-antigén/MHC kapcsolódás mentén valósul csak meg a perforin hatás, így a perforin nemcsak a Tc-ke, de a környezetben levő egyéb sejteket sem károsítaná.

A perforintól, granzimektől függetlenül is képesek a citotoxikus T-sejtek apoptózist indukálni a felismert célsejtben. A citotoxikus sejt felszínén Fas-ligand (tagja a TNF-gén családnak, ahova a CD27L, CD40L stb. is tartozik), a targetsejten (és az aktivált T-sejten, lásd később) Fas (Apo-1, CD95) indukálódik. Kölcsönhatásuk a Fas aggregációját idézi elő, és a Fas-molekulával kapcsolt



6.15. ábra. A természetes ölő (NK-) sejt működése

Az NK-sejt kapcsolódik a célsejttel, majd annak elpusztítása után új célsejt elpusztítására képes.

„haláldoménnek” (TRADD, FADD) aktivációja következik be, ennek eredménye a programozott sejtihalál. A Fas ligand és a TNF α (valamint az IFN γ) indukciójában működő faktorként nemrég fedezték fel az IL-18-at. A folyamat során expresszálódnak a Ced-3- és Ced-4-gének. Az egyik apoptózis fehérjéről, a Ced-3-ról kiderült, hogy azonos az interleukin-1 konvertáló enzimmel (ICE), amely egy aszparagin mellett hasító cisztein-proteáz és több más hasonló enzimmel együtt a kaspázok közé tartozik. Az apoptotikus folyamata részei a transzglutamináz és a DNS-bontó endonukleázok is. Az apoptózis gátlásának, illetve serkentésének szabályozása rendkívül lényeges szabályozási folyamat, benne szuppresszor gének termékei (pl. p53) és az ezek ellen ható antiapoptotikus anyagok (pl. bcl-2) szerepelnek. A p53 gének mutációinak tanulmányozása az onkológia egyik központi témaköre. A szerkezeti kapcsolat funkcionális hátterét nem ismerjük. A bcl-2 (Ced-9) génről ugyanakkor tudjuk, hogy antiapoptotikus hatású, kifejeződése malignus folyamatokban ma már szinte rutinszerűen tanulmányozott. A Bcl-2 represszorai (Bax, Bclxs) ugyanakkor természetesen segítik az apoptózist. Ma már az is ismert, hogy az apoptotikus folyamatokban egy szfingolipid, a szfingomielináz által termelt ceramid is részt vesz. Apoptózist indukálnak a TNF β (limfotoxin) és a kortikoszteroidok is.

6.3.1.2. NK- (természetes ölő) sejtek

Az NK-sejtek nagy elektrodenz granulumokat tartalmazó lymphocyták (LGL), legfontosabb jellegzetességük, hogy bár nem random a specificitásuk, mégsem antigénspecifikusak, nincs MHC korlátozottságuk, TCR-t és a hagyományos értelemben vett CD3-at nem expresszálnak. Felszínükön a CD3-komplexből csak a ζ -lánc homodimerje mutatható ki, és e lánc itt feltehetően az Fc-receptor tulajdonságú (lásd később). A keringő lymphocyták mintegy 5%-át kitevő NK-sejtek eredete még nem teljesen tisztázott, de minthogy rajta markáns T-lymphocytá- (pl. CD2) markerek találhatók, ma már egyértelműen lymphocytának tartják. Az ismert, hogy az NK-sejtek valamint a Tc- (CTL) sejtek hatnak egymás differenciálódására. Az NK-sejtek túlnyomó többségén CD16, tehát III. típusú, alacsony affinitású Fc γ -receptor mutatható ki. Jellegzetes NK-marker a CD56 (NCAM),

egy adhéziós molekula, valamint az NK-sejtek egy részén a CD57 (gp110).

Hiányosnak tekinthető mai tudásunk szerint az NK-sejtek legfőbb biológiai jelentősége nagymértékű antitumor (ritkábban vírus – varicella, CMV – fertőzött sejt elleni) aktivitásukban rejlik. A ma még specificitásában talányos NK-aktivitás nem emelhető a tumorsejt ismételt adagolásával, memóriája nincs.

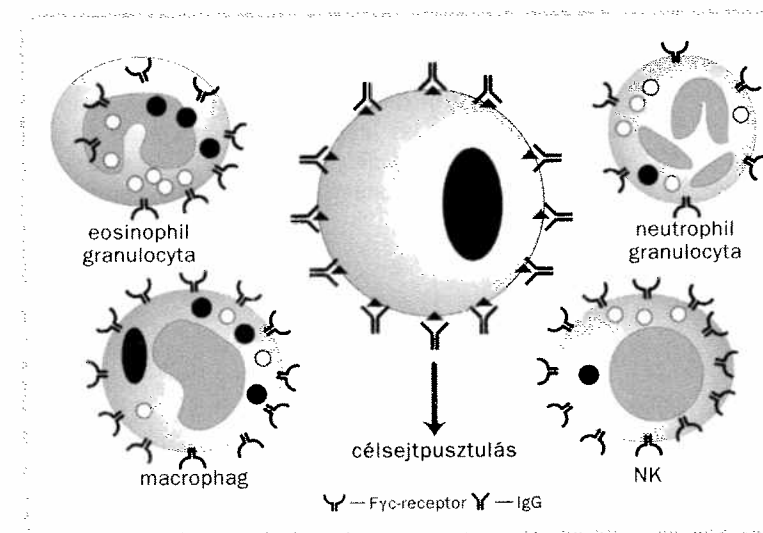
Funkcionális szempontból az NK-sejtek két legfontosabb receptor típusa a „killing” aktivitást serkentő/aktivátor és gátló receptorok típusa.

A gátló receptorok MHC-I molekulákra specifikusak (6.15. ábra), a minden magvas testi sejtben kifejeződő MHC-I molekulákhoz kapcsolódva meggátolják, hogy az NK-sejt elpusztítsa a normális testi sejteket. Az intracelluláris patogének általi fertőzés esetében nemritkán megváltozik a sejtek MHC-I expressziója, és ez lehetőséget teremt a fertőzött sejtek az NK-sejtek általi felismerésére és elpusztítására.

Az NK-sejtek aktivitását szabályozó receptoroknak egy része a C-típusú lektinnekkel homológiát mutató molekula családba tartoznak, nevük NK-receptor-komplex (NKC). Az NK-sejt-receptorok másik csoportja immunoglobulin doméneket (ciszteinek között kialakuló diszulfidhidakkal stabilizált fehérjehurkokat) tartalmaz, nevük a KIR (killer cell immunoglobulin like receptors). Érdekes módon az NK-receptorok mindkét strukturális csoportja tartalmaz mind aktiváló, mind gátló receptorokat. Két C-típusú lektin heterodimerje (a CD94 és az NKG2) MHC-I-hez képes kötődni. Az NKG2-receptorok az NKG2A és az NKG2B, míg az NKG2 C és NKG2D gátló receptorok.

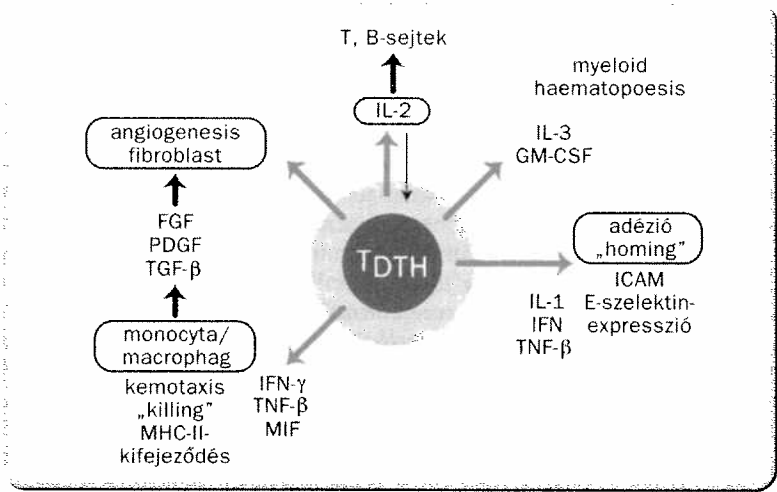
A KIR géntermékek két különböző formája ismert. A KIR-2D két, a KIR-3D három immunoglobulin domént tartalmaz. Ugyanazon KIR génnek egyik allélje aktiváló, másik gátló receptor kódol.

Az NK-sejt citotoxikus mechanizmusa nagyon emlékeztet a Tc hatására, hasonló tartalmú granulumok exocitózisa vezet a célsejt pusztulásához, a DNS degradációjához. Az NK-sejtek aktivitását fokozza, a célsejtek spektrumát szélesíti az IL-2 (bár az NK-sejteken csak a magas molekulású, 70 kDa méretű IL-2 receptorláncot tudták kimutatni) és az IFN γ -t. E citokinek in vitro (vagy ex vivo) adagolásával az NK-sejtek „limfokin-aktivált ölő” sejtekké (LAK) differenciálódhatnak, melyek



6.16. ábra. Antitestfüggő sejtcsitotoxicitást (ADCC) végző sejtek

Az Fc γ -receptorral rendelkező NK-, neutrophil és eosinophil granulocytá, valamint macrophag sejtek az IgG antitesttel fedett célsejthez kapcsolódván, elpusztítják azt.



6.17. ábra. A késői típusú túlérzékenység (DTH) mechanizmusa

A T_{DTH}-sejt citokinjei révén módosítja a gyulladás helyszínén a B- és T-sejtek aktivációját, a hemopoiesist, a macrophagok működését, az adhéziós fehérjék termelésére hatva a lokális sejtmigrációt és a környező kötőszöveti szerveződést és a helyi vérrellátást

gyógyászati jelentőségéhez korábban nagy reményeket fűztek. Kimutatták azt is, hogy az IL-7 is fokozza az NK-sejt-aktivitást.

Ma még korántsem teljes a természetes immunitáshoz tartozó NK-sejtek biológiai jelentőségéről alkotott képünk. Külön érdekesség, hogy gyakran az NK-sejtek MHC-specifícitása „non-self” MHC-ra irányul, aminek élettani körülmények között pl. terhességben, az anyamagzat kapcsolatban van jelentősége. Ezért a progeszteronközvetített védőhatás, a TH2 T-sejtek aktiválódásán át, IL-10 közvetítésével éppen az NK-sejtek gátlására irányul.

Újabb eredmények beszámolnak egy NK- és T-memóriasejt markereket hordozó **CD4⁺NK1.1** sejtesoporról, amely a periférián CD4⁺ és az IL-4 fő forrásának tekinthető. Az NK1.1⁺ alcsoport egy thymusban CD4⁺CD8⁻ αβ, periférián CD4⁺CD8⁻ αβ populáció, számos NK-markerrel, citotoxikus képességgel és viszony-

lag homogén (a többi T-sejthez képest csökkent méretű) αβ TCR-repertoárral. Elsősorban a thymusban, a csontvelőben és a májban fordulnak elő. Az NK1 T-sejtek által termelt IL-4 az immunválaszt a DTH felől az IgG1 és IgE termelődése felé tolják el. Elképzelhető, hogy a CD4⁺NK1.1 sejtek a természetes lymphocyták egyik alcsoportjának tekinthetők.

6.3.1.3. Antitestfüggő celluláris citotoxicitás (ADCC)

Számos olyan citotoxikus tulajdonsággal rendelkező sejt létezik, amelynek felszínén Fcγ-receptor mutatható ki. Amikor specifikus IgG antitest kötődik a célsejt felszíni antigénjeihez, az effektorsejt Fcγ-receptoraival kapcsolódik az antitest Fc-részehez. Ezt követően zajlik le a citotoxikus reakció, az ADCC. Ezt a reakciót számos sejttípus képes megvalósítani, így az NK-sejtek, macro-

6.3. táblázat

Késői típusú túlérzékenység

DTH-indukáló antigének	Antigénbemutató sejtek	Effektor (TDTH) sejtek
Intracelluláris baktériumok: Mycobacterium tuberculosis Mycobacterium leprae Listeria monocytogenes Brucella abortus	Macrophagok Langerhans-sejtek Vaszkuláris endothelsejtek	CD4 ⁺ Th1 (zömmel) CD8 ⁺ T (ritkábban, virális antigének esetén)
Intracelluláris gombák: Pneumocystis carini Candida albicans Cryptococcus neoformans		
Intracelluláris paraziták: Leishmania sp. Schistosoma sp.		
Vírusok: Herpes simplex Variola(himlő) kanyaró		
Kontakt dermatitis: mérges szömörce pikril-Cl hajfestékek Cr-, Ni-sók		

phagok, monocyták, neutrophil és eosinophil granulocyták (6.16. ábra).

Érdekes, hogy az egyes ADCC⁺ sejttípusok által meg-támadott célsejtek jelentősen eltérnek, pl. férgek (pl. Schistosoma) elsősorban az eosinophilek, vírus- (pl. kanyaró) fertőzött sejteket pedig macrophagok képesek ADCC-vel elpusztítani.

A hatékony citotoxikus mechanizmus is eltérő sejtenként, macrophagoknál, neutrophil granulocytáknál a citotoxikus granulomok mellett a lizoszomális enzimeknek is, eosinophil granulocyták esetében egyes kationos fehérjéknek is nagy jelentősége van.

6.3.2. KÉSŐI TÍPUSÚ TÚLÉRZÉKENYSÉGI REAKCIÓK (DTH)

Az aktivált T-sejtek egy csoportja az antigénnel való specifikus reakció nyomán olyan citokineket termel, amelyek lokálisan gyulladásos reakciót váltanak ki, ezt nevezzük DTH-nak (6.17. ábra). A reakció jellegzetessége a nem antigénspecifikus gyulladásos sejtek, elsősorban a macrophagok nagymértékű infiltrációja. A DTH-reakció (nevével ellentétben) nem (mindig) patológiás jelenség, sőt egyes intracelluláris patogének eltávolításával, valamint a DTH során aktivált macrophagok tumorölő hatása révén igen fontos szerepet játszik. Mesterséges immunizálások, védőoltások során számos olyan faktort (adjuváns) alkalmaznak, amelyek fokozzák a DTH-t.

6.3.2.1. A DTH fázisai

Az antigénnel (6.3. táblázat) való elsődleges érintkezés első 1-2 hete alatt történik meg a szenzitizálódás. Ennek során specifikus Th-sejtek aktiválódnak és klonálisan elszaporodnak. Ilyenkor értelemszerűen helyileg nő az antigénbemutató sejtek (macrophagok, epidermalis Langerhans-sejtek, vaszkuláris endothelsejtek) száma.

Az antigénnel való második találkozás (illetve az antigén elhúzóó jelenléte) már a DTH effektor fázisát indukálja. Az aktivált Th-sejtek (ritkábban, főleg vírusantigénnekél CD8⁺ T-sejtek) citokineket termelnek és ez a monocyták és más nem antigénspecifikus effektorsejtek endothelhez való adherenciájának fokozódását, azaz infiltrációját és rögzülését idézi elő. Az aktivált T-DTH-sejtek tehát az esetek többségében a Th-csoport egy alcsoportját képviselik. A sejtekből mediátorok szabadulnak fel, és ez a helyi reakció jelentős felerősödését, a bevándorolt sejtek differenciálódását (pl. monocytából aktivált macrophaggá) okozza. A reakció csúcspontján (2-3 nap) a jelen levő sejteknek már csak mintegy 5%-a az antigénspecifikus T-sejt. Általában ez elegendő az intracelluláris patogén vagy a másféle szenzitizáló ágens ne-

utralizálásához. Ha azonban ez a reakció elhúzóódik, a helyi gyulladásos reakció kóros granulomatosiszt okozó folyamattá változhat; a szorosan adherált macrophagok epitelioid, vagy fuzionálva óriássejtes formában jelenhetnek meg, lysoszomális enzimeik révén súlyos szöveti elhalást okozhatnak. A DTH folyamataiban, különösen a férgek elleni sejtközvetített immunválasz kivitelezésében egyre jobban felismert jelentősége van az eosinophil granulocytáknak. Ezek az Fcγ Fcα és Fcε receptoro- rokat, valamint citokinreceptorokat kifejező sejtek számos citokin mellett RNS bontó toxikus kationos fehérjéket, bázikus fehérjéket és peroxidázt termelnek.

6.3.2.2. Citokinek a DTH-reakcióban

A DTH során termelt citokinek mintázata arra utal, hogy a szereplő Th-sejtek elsősorban a Th1-alcsoportba tartoznak. A DTH során lezajló változásokat a 6.16. ábra foglalja össze. Az autokrin hatású IL-2 a reakció felerősítésében szerepel, az IL-3 és a GM-CSF a granulocyta/monocyta vonal lokális érésében vesz részt. A Th1-sejtekből származó IFNγ és a TNFβ, valamint az aktivált macrophagok IL-1 és TNFα citokinjei mind a kö-zeli endotelsejtek aktivációjára hatnak, fokozzák a különböző adhéziós fehérjék expresszióját, ezzel további sejtbeáramlást idéznek elő a gyulladásos területre. Az akti-vált macrophagok által termelt vérlemezke eredetű növekedési faktor (PDGF) fibroblastproliferációt, míg a transzformáló növekedési faktor-β (TGF-β) a kollagén-szintézist emeli. Ezek és a szintén macrophag eredetű fibroblastnövekedési faktor (FGF) az endothelsejtek migrációjára és proliferációjára hatnak, amely új ér képződéséhez, angiogenezishez vezet. Az endothelsejtek a citokinhatások nyomán a neutrophil granulocytákra kemotaktikus és aktiváló hatású IL-8-at és monocyta kemotaktikus faktort termelnek, tovább emelve a nem-specifikus leukocyták „kemokinézisét”. A T-sejtek „késői” aktivációjában pl. igen jelentős szerepe van a kemokin hatású RANTES-nek. Jelentős helyi hatású a macrophagok migrációját gátló faktor (MIF), mely a sejtek felhalmozódását segíti. Lényeges a basophil granulocytákból és hízósejtekből IgE-közvetített módon vagy más anafilatoxinok (pl. C5a) révén felszabadított hisztamin és más biogén aminok helyi hatása is. A IFNγ-nak a monocyta/macrophag vonal érésében és aktiválásában (pl. a prosztanoid és leukotrién termelésében) is döntő szerepe van, és minthogy a IFNγ hatására az APC-k MHC-II expressziója is nő, fokozódik az antigénbe-mutató hatékonysága is. Így tehát a DTH önfenntartó, többszörösen felerősített celluláris folyamataiért elsősorban a Th1, a macrophag és az endotelsejtek által termelt citokinek felelősek.

7. A B-LYMPHOCYTÁK AKTIVÁCIÓJA, A HUMORÁLIS IMMUNVÁLASZ

Írta: Uher Ferenc, Falus András

Az immunglobulinokat tartalmazó felszíni antigénreceptorokkal (BCR) rendelkező B-lymphocyták a perifériás nyirokszervekben (lép és nyirokcsomók) találkoznak az antigénnel. Ha egy antigént felismernek, akkor felszíni immunglobulinjaik segítségével képesek azt felvenni, majd intracelluláris feldolgozás után MHC-II molekulákkal komplexben felszínükön a Th-sejtek számára bemutatni.

Az antigénnel való találkozás nyomán a periarteriális lymphocytá hűvelék (PALS, a szekunder nyirokcsomók T-sejtjeiben gazdag régiói) területén aktiválódott B-lymphocyták a follicularis dendritikus sejtekben gazdag germinális centrumokban kerülnek, ahol osztályváltáson és szomatikus mutációk sorozatán alapuló „affinitásérésen” mennek keresztül. Ennek során hosszú élettartamú ellenanyag-termelő plazmasejtek és memória B-sejtek alakulnak ki, míg az antigénnel nem találkozott sejtek elpusztulnak.

A Th-sejt és az aktivált B-sejt között kialakuló „immunológiai szinapszisban” a két sejt antigénfelismerő receptorain (TCR és BCR) és a B-lymphocytá felszínén MHC-II molekulával komplexben bemutatott antigénfragmentumokon kívül kulcsszerepet játszik a CD40 és liganduma (CD154) közti kölcsönhatás, ami nélkül a B-sejtek egyáltalán nem képesek osztályváltásra (lásd hiper-IgM szindróma). A Th-sejt/B-sejt szinapszis létrejötte egyben elősegíti a Th-sejtek citokintermelését is.

Az aktivált B-sejtek tehát – elsősorban a Th-lymphocytákból és a dendritikus sejtekből származó kostimulációs hatásoktól, citokinektől és azok arányától függően – különböző affinitású és izotípusú immunglobulinokat expresszáló majd szekretáló sejtekké differenciálódhatnak a nyirokszervek germinális centrumaiban.

A humorális immunválasz során kialakuló antigén–ellenanyag komplexek eliminációját, az ellenanyag izotípusától (is) függően elsősorban a komplement és/vagy a phagocytarendszer biztosítja.

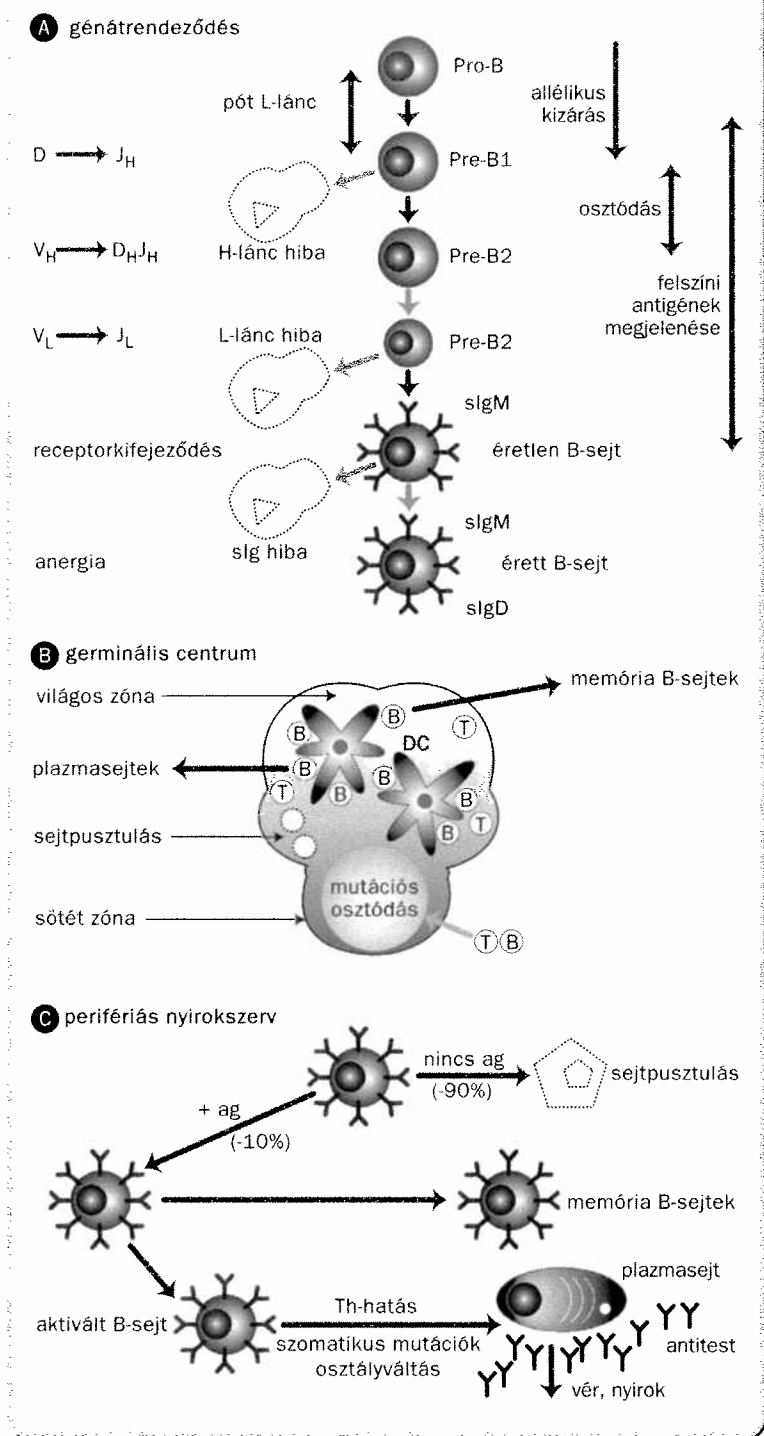
Az immunrendszer e filogenetikailag legfiatalabb, a keringésbe kerülő specifikus antitestek termelésére specializálódott része – az immunkomplexek eliminációját biztosító mechanizmusokkal kiegészülve – elsősorban az extracelluláris patogének eltávolítására szolgál.

7.1. A B-sejtek aktivációja

A B-lymphocyták csontvelői érése jellegzetes, már más fejezetekben (2., 4.1, 4.3. és 4.4. fejezetben) tárgyalt haematopoeticus szakaszokat tartalmaz. Az immunglobulin gének variabilis szegmentjeinek random átrendeződése (**7.1A ábra**), a megfelelő konstans szakasz „melléjük kerülése”, majd a B-sejt további érése eredményeképp érett, immunkompetens B-lymphocyták jelennek meg, felszínükön IgM és IgD izotípusú felszíni immunglobulinokkal. A felszíni immunglobulinok variabilis régiói biztosítják a B-sejt klonalitását, vagyis azt, hogy ezek a sejtek egy adott epitópra specifikus felszíni antigénreceptorai révén szelektíven (fajlagosan) aktiválódnak. Az érett B-sejt a csontvelőből a perifériás nyirokszervekbe, elsősorban a nyirokcsomók germinális centrumaiba vándorol, ahol a specifikus epitópot tartalmazó antigénnel való találkozása a sejt **aktiválódását, klonális felszaporodását és differenciációját** indítja meg. A B-sejtből B-lymphoblast lesz, majd nyolc-kilenc osztódás után a B-sejt plazmasejtté vagy B-memóriasejtté differenciálódik (**7.1B és C ábra**). Az érés említett szakaszában alapvető a Th-sejtek „segítő” hatása, amely elsősorban citokinek révén, valamint a CD40–CD40-ligandum (CD154) kölcsönhatásban valósul meg. A szöveti környezet jellegzeteségei, a lokális citokineloszlás dön-

tően hatnak a B-sejt válaszára. Így például a nyálkahártyával kapcsolatos nyirokcsomókban sokkal nagyobb az IgA-t termelő B-lymphocyták aránya, ezért a mucosális vírusfertőzések esetén IgA típusú neutralizáló ellenanyagok keletkeznek.

Jellegzetes mozzanat a B-lymphocyták életében, hogy amennyiben a perifériás nyirokszervekben nem jön létre a specifikus antigénnel való kölcsönhatás, a B-lymphocytá elpusztul. Az elpusztult sejteket (a nyirokszervekbe került B-sejtek 90%-a erre a sorsra jut) újonnan bekerült, szűz immunkompetens sejtek helyettesítik. Így az érett B-sejt-repertoár jó része 3-5 naponként szinte teljesen megújul. Az érett B-lymphocyták fenotípusos markereit a **7.1. táblázat** foglalja össze. Az egyik B-lymphocytáalcsoportot (B1) a CD5-márka jellemzi. Mai tudásunk szerint ez a B-sejt-populáció alacsony affinitású, polispécifikus antitesteket termel. A B1-sejtek szerepe a mucosában igen jelentősnek látszik. A CD5⁺ B-sejtek feltételezett biológiai jelentőségére a 11. fejezetben térünk ki, azt azonban ehelyütt említjük meg, hogy számos adat arra utal, hogy az embryonális májból (de nem a felnőtt csontvelőből) származó B-prekurzor-sejtek egy része fagocitózisra képes macrophag jellegű sejtekké képes differenciálódni. Nem lehetetlen, hogy ezek a sejtek „előfossziliák” és (talán hasonlóan a γδ T-sejtek „antitestszerrű” működéséhez) egy ősi immunológiai sejtfunkciót



tükröznek, ami a „mai” B2-típusú B-sejtek, illetve az αβ T-sejtek „korszaka” előtt alakult ki és az evolúció során máig fennmaradt. A másik, jobban ismert és a felnőtt szervezet B-sejt készletének mintegy 98%-át kitevő alcsoport (a B2-típusú vagy konvencionális B-sejtek) az egyedfejlődés során is később jelenik meg, néhány felszíni markerében is eltér a B1-sejtektől. Az eltérés eredete vitatott, egyesek két, eredetben különböző B-sejtvonalról, mások eltérő típusú antigénregerék következtében másképpen differenciálódó két (vagy több) B-sejtesoportról beszélnek.

A B1-sejtek ellenanyag-termelésének vizsgálata, a B2-lymphocytáival összehasonlítva, szintén a két sejttípus eltérő eredetére és funkciójára utal. A B1-sejtek ál-

tal termelt IgM izotípusú, sokszor multi-, illetve polispecifikus (azaz többféle saját és nem saját struktúrával reagáló), ún. természetes autoantitestek variábilis régióit általában csírvonal DNS-szekvenciák kódolják, amelyekben szomatikus mutációk és N-nukleotidok meglehetősen ritkán fordulnak elő. Ezek az ellenanyagok főként az evolúció során konzerválódott antigéneket: foszfolipideket, poliszacharidokat, nukleinsavakat, hősokk- és citoskeletális-fehérjéket stb. ismernek fel.

A két B-sejt-alcsoport szöveti eloszlása is különböző. Míg a B2-sejtek a nyirokszervek ún. B-sejt-függő áréaiban lokalizálódnak, addig a kevés B1-sejt elsősorban a testüregekben (has- és mellüreg) és a nyálkahártyákban található.

7.1. ábra. A B-lymphocyták fejlődése

A: Az immunglobulinláncok génjeinek átrendeződése, pro- és preB-sejt-alakok, az érett B-lymphocytá kialakulása.

B: A germinális centrumokba került B-sejtek follicularis dendritikus sejtekkel lépnek kontaktusba, majd az életben maradt sejtek memóriasejteké vagy plazmasejteké differenciálódnak.

C: A perifériás nyirokszervekben (pl. nyirokcsomó) antigénreger hiányában a B-lymphocyták mintegy 90%-a elpusztul. Az antigénaktiváció sorozatos mutációkat és ismételt szelekciót okoz (lásd 11.2. ábra).

7.1.1. ANTIGÉNBEMUTATÁS B-SEJTEKKEL

A B-sejtek egyik legsajátosabb funkciója, hogy nemcsak válaszolni képesek az antigénregerre, hanem maguk is képesek az antigén molekulákat felvenni, feldolgozni és bemutatni az antigént (lásd 5. fejezet). Más APC-vel (pl. macrophag, dendritikus sejt) szemben azonban, ahol az antigén felvétele nemspecifikus, a B-sejtek felszíni immunglobulin-receptorai révén specifikusan kötik meg az antigént. Ezt az antigénreceptor által mediált endocitózis követi, majd az antigén feldolgozott peptidjei az 5. fejezetben leírt módon a B-sejtek MHC-II antigénjeivel együtt megjelennek a plazmamembránon. A BCR komplex internalizációjában az Igβ-láncnak (lásd 7.1.1.5. fejezet) jelentős szerepe van. A felszíni immunglobulin receptorok de novo szintézisére és re-expressziójára néhány óra alatt sor kerül, így a B-sejt újra alkalmas lesz antigén kötésére és bemutatására.

7.1. táblázat

A B-lymphocyták legfontosabb felszíni markerei

Felszíni molekula	Funkció/előfordulás
immunglobulin	antigénreceptor
CD45	minden B-sejten
CR C3bR(CR1)(CD35) C3dR(CR2)(CD21)	B-sejt válasz szabályozás B-sejt válasz szabályozás, EBV-receptor
Fc-receptorok FcγRII(CD32) FcεR-alacsony affinitású (CD23)	antitest-válaszra negatív hatású (IL-4 függő)
MHC-II	ag-bemutató, Th-kölcsönhatás
CD5	alcsoport-marker
CD19	CR2-vel együtt található
CD20	?, korai B-sejt-aktiváció
CD22	lektin, a CD45-tel kapcsolódik
CD10 (CALLA)	ALL marker
CD9	ALL marker
CD72	CD5 partnermolekula

CR: komplementreceptor, EBV: Epstein-Barr-vírus

A thymusindependens antigének (polisacharidok, glükolipidek) szintén kapcsolódnak a felszíni immunglobulin receptorokhoz, endocitózisra kerülnek, de nem kerülnek feldolgozásra és nem kapcsolódnak az MHC-II molekulákhoz.

Mivel a B-lymphocytákon, a macrophagokkal ellentétben, az MHC-II hisztokompatibilitási antigének kifejeződése állandó (konstitutív), ez **állandó antigénbemutatásra** ad lehetőséget. A specifikus, magas affinitású antigénkötés miatt a B-sejtek mintegy 1000-szer kisebb antigénkoncentráció mellett is – tehát jóval **érzékenyeb-**

ben – képesek antigént bemutatni a Th (elsősorban a Th2, lásd 6. fejezet) sejteknek, mint a macrophagok. Ezért, antigénbőség esetén az antigéneket főleg a gyorsan fagocitáló, sok lysosomal enzimrel ellátott, aktivált macrophagok mutatják be, de a nyomnyi mennyiségű antigén bemutatása (az antigén bekerülése és bomlása utáni későbbi időpontban, vagy a behatolástól távoli szövetben) a B-sejtek feladata.

7.1.2. A Th-B-SEJT KÖLCSONHATÁS

A B-lymphocytá felszíni immunglobulinjai segítségével megköti az antigént (ez az „első jel”), majd az bekerül a sejtbe és az exogén antigének bemutatásának jellegzetességei szerint (5. fejezet) a feldolgozás után a B-sejt MHC-II molekuláival együtt kerül újra a felszínre. Amikor a lépben és a nyirokcsomókban a specifikus TCR-rel rendelkező Th-sejt felismeri az antigénfragmens/MHC-II komplexet a B-lymphocytá membránján, a két sejt morfológiai is igazolható fizikai kontaktusba lép. Ezt immunológiai szinapszisnak nevezzük. A TCR/CD3-antigén/MHC-II kölcsönhatás mellett mindkét sejtben növekszik az adhéziónak molekulák expressziója és ennek következtében a kölcsönhatás erőssége. Megváltozik a CD4- és az LFA-1-molekulák felszíni eloszlása a Th-sejten, a B-sejteken nő az ICAM-1 kifejeződése. A B-sejtek differenciálódása szempontjából mások mellett (pl. CD45-CD22) különlegesen nagy jelentősége van a CD40-molekulán át történő indukált jelképzésnek, amely a CD40-ligand (CD154) révén a T-sejtek legfontosabb közvetlen hatásának tekinthető.

A CD40–CD40-ligand (CD154) kapcsolódás hatása a B-lymphocytákra:

1. klonális osztódás
2. immunglobulin-termelés
3. germinális centrum-képzés
4. nehézlánc osztály- (izotípus-) váltás
5. B-sejt memória indukció
6. affinitásérés

A CD40–CD154 kapcsolatnak az említettek mellett lényeges szerepe van az endothel sejtek, macrophagok, dendritikus sejtek és fibroblastok aktiválásában is.

Az elnyúlt kontaktus lehetőséget teremt a Th-citokin-hatások tartósabb érvényesülésére is. Ez sokkal irányítottabb hatást jelent a B-sejtek antitesttermelésére, mintha a Th-sejtnek macrophag (vagy más nem-B APC) prezentálna az antigént, és a szecernált citokin nem közvetlenül érne a B-lymphocytát. A közvetlen, membrán-membrán kontaktus – az immunológiai szinapszis kialakulása – alapvető jelentőségű, feltehetően az MHC-II-vel kapcsolatos intracelluláris jelképzés nélkülözhetetlen jellege miatt is. Később a már aktivált B-sejt annyi citokinreceptorot expresszál, hogy a „messziről érkező”, kisebb koncentrációjú citokin hatása is érvényesülhet. A másodlagos immunválasz során ez a kontaktus hatás tehát már kisebb jelentőségű.

Kiemelt jelentőségű ez a „mikrokörnyezet” az osztályváltásban, tehát a megfelelő immunglobulin izotípusok kialakulásának meghatározásában. Minthogy az egyes Ig-osztályok eltérő effektorfunkciókat képviselnek, ennek igen nagy jelentősége van az immunválasz kiemelése szempontjából.

7.1.3. B-MEMÓRIASEJTEK

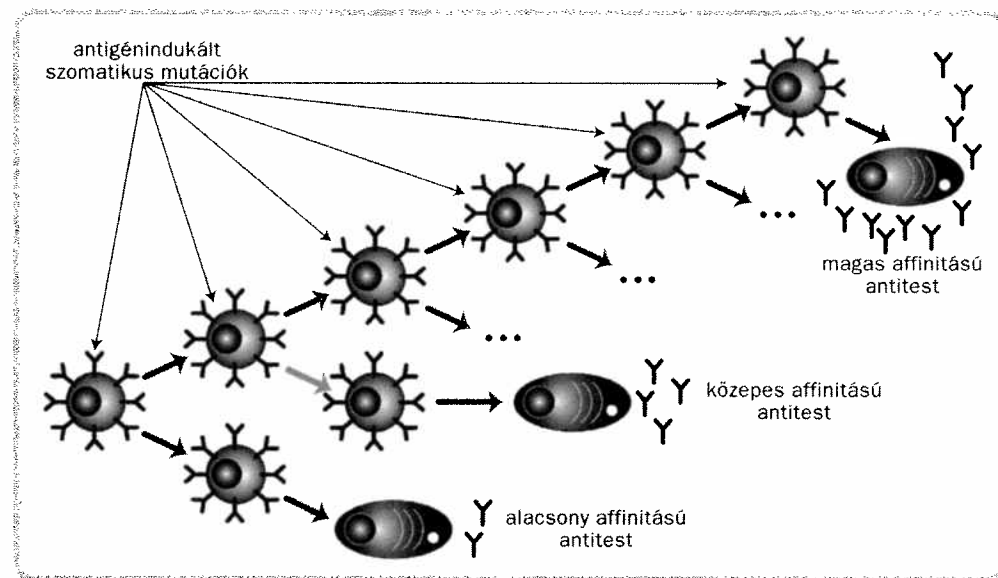
A szervezet egészséges humorális immunválaszának jellegét, mind mennyiségi, mind minőségi szempontból főként a hosszú életű B-memóriasejtek határozzák meg. Ezek azonosítása a legutóbbi időkig – csupán felszíni markerek alapján – igen nehéz volt. A memória B-lymphocyták néhány jellegzetességét a **7.2. táblázatban** foglaltuk össze. A B-memóriasejtek lényeges sajátossága a hosszú élettartam, melyet feltehetően a follicularis dendritikus sejtek által immunkomplexek formájában hosszú ideig megkötött antigének stimulációja tesz lehetővé. A B-memóriasejtek felszíni antigénreceptorai (a T-memóriasejtekkel ellentétben) jelentős affinitás-éréssel (lásd később fejezet) mennek át, ezért a dendritikus sejtek felszínén igen kis mennyiségben raktározott antigénre is képesek érzékenyen reagálni. A memória-B-sejtek magas ICAM-1 expressziója, a fokozottabb recirkuláció és „homing” miatt funkcionális jelentőségű. Emellett az az érdekes tény, hogy a T-memóriasejteken viszont az LFA-1 kifejeződés a fokozott, ami a két memóriasejt közvetlen kölcsönhatásának lehetőségét is felveti.

7.1.4. AFFINITÁSÉRÉS

A másodlagos humorális immunválasz során az antitestek kötőerőssége, affinitása 100–10 000-szeresére növekedhet. Ez az affinitásérés (**7.2. ábra**), mely két folyamat eredménye:

1. az antigén a magas affinitású B-sejt-klónokat szelektálja;
2. az antigén kötődése után a válaszoló klón immunglobulin variábilis génjei sorozatos mutációkon mennek át (lásd még 4.3. és 4.4. fejezet).

Az affinitásérés helye elsősorban a nyirokcsomók germinális centruma (lásd 2. fejezet). Abból a tényből,



7.2. ábra. A B-sejtek „affinitásérése”

Az antigénnel (ag) való találkozás a specifikus B-sejt osztódását eredményezi. Ennek során mutációk (mut) jöhetnek létre az antigént kötő variábilis szakaszokat kódoló génszegmenseken. Az újabb antigén a nagyobb affinitással kötő felszíni antitestet hordozó B-sejtet „választja ki”, ezt készíti újabb osztódásra és mutációra. Az antigénre ismét a nagyobb affinitású sejt aktiválódik stb. A folyamat többszöri ismétlése egyre nagyobb affinitású B-sejtek szelekcióját eredményezi.

7.2. táblázat

A szűz és memória B-sejtek tulajdonságai

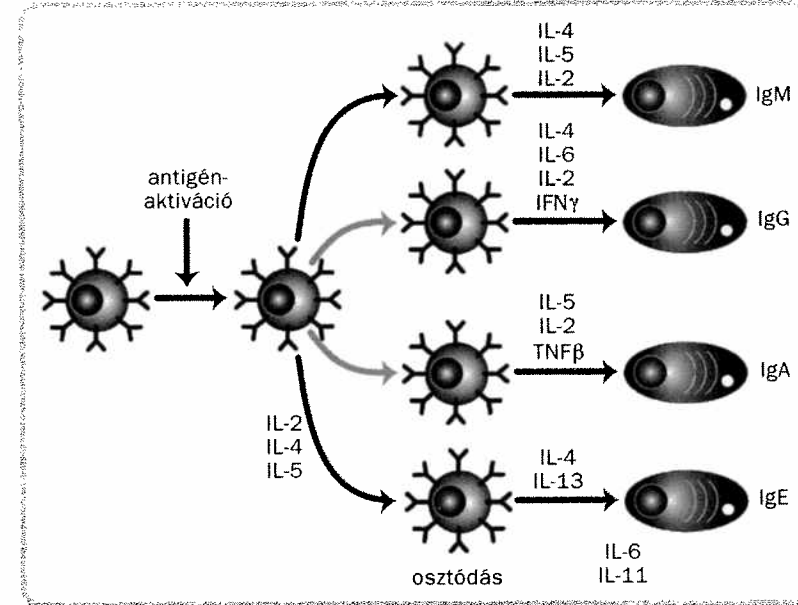
Tulajdonság	Szűz B-sejt	Memória B-sejt
Membránmarker immunglobulin	IgM, IgD	IgM, IgD(?), IgG, IgA, IgE
CR	kevés	sok
Lokalizáció	lép, nyirokcsomó (kevesebb)	csontvelő, nyirokcsomó, lép
Élettartam	rövid	hosszú (hónap, év)
Recirkuláció	nincs	van
Variábilis gének mutációja	nincs	van, affinitás maturáció
HSA	sok	kevés
ICAM-1	kevés	sok

CR: komplementreceptor; HSA: hőstabil antigén

hogy az ún. thymus-independens antigénnel szemben létrejövő antitestválaszban nem mutatható ki az antitestek affinitásának emelkedése, arra is lehet következtetni, hogy a Th-sejteknek (illetve termékeiknek) szerepe van az affinitásérésben. Erről a szabályozásról azonban ma még keveset tudunk, de valószínű, hogy a Th-hatás a B-lymphocyták antigénfelvételének és bemutatásának serkentésével függ össze.

A hipermutációval járó affinitásérés tipikus B-sejttulajdonság, T-lymphocyták esetében, legalább is a sejt szintjén, nem ismert.

A folyamat elsősorban a germinális centrumokban játszódik le, ahol egyúttal az „új” B-sejtek többszörös „ellenőrzésén” esnek át az esetleges autoreaktív B-sejtek kiiktatása céljából (lásd még 10. és 13.8. fejezetek).



7.3. ábra. A B-lymphocyták differenciálódásának citokinszabályozása

Az antigénaktiváció után a CD40–CD154 kölcsönhatás mellett elsősorban Th-sejtekből származó citokinek készítik differenciálódásra a B-sejteket. A feltüntetett citokinek kombinációs mintázata jelenti az osztályváltásokhoz szükséges „segítséget” a B-lymphocyták számára. A végső, plazmasejtté való éréshez elsősorban IL-6-ra és IL-11-re van szükség.

7.1.5. A B-SEJT-AKTIVÁCIÓ CITOKINSZABÁLYOZÁSA

A perifériás nyirokszervekbe került B-sejtek túlélését és érését a BAFF (B-sejt aktiváló faktor) biztosítja. Ezt a TNF-családba tartozó fehérjét a macrophagok és a dendritikus sejtek termelik – γ -interferon hatására fokozott mértékben. Ha a BAFF szintje a szervezetben jelentősen meghaladja a fiziológiai értéket, ez könnyen autoimmun betegség kialakulásához vezethet, mivel a nagy mennyiségű BAFF az autoreaktív B-lymphocyták apoptózisát is gátolja. Ugyancsak a B-sejtek túlélésében kap szerepet a nyirokszervek stromasejtjei által termelt IL-7.

A B-sejtek differenciálódásában a Th-sejtek által termelt citokinek (**7.3. ábra**) központi, de nem kizárólagos szerepet játszanak. A szöveti környezettől és a Th-sejtek típusától (Th1, Th2) függően a T-sejt „segítsége” így érvényesül a B-sejtek, illetve a belőlük differenciálódó plazmasejtek által szecernált immunglobulinok izotípusának minőségi és mennyiségi meghatározásában.

A B-sejt-aktivációhoz háromféle citokinhatás szükséges:

1. a sejtfelszíni immunglobulinok keresztkötésével egyidejűleg érvényesülő kostimulációs hatás, mely a nyugvó B-sejt G_0 -fázisból S fázisba való átkerülésében játszik szerepet;
2. a további differenciálódás egyes lépéseire és az osztályváltáshoz, azaz az egyes nehéz-lánc-gének promotor régióinak aktivációjához igényelt behatások;
3. az immunglobulin szecernálásához szükséges hatások.

7.1.5.1. A B-sejt-aktiváció kezdetén ható citokinek

A kezdeti, kostimulációs citokinek közül az IL-1 (macrophag eredetű) és az IL-4 (Th2 eredetű) a legfontosabbak (**7.3. ábra**), a további differenciálódásnál már a citokinek aránya is döntő a megfelelő izotípusú ellenanyagot termelő B-vonal szelektív támogatásához.

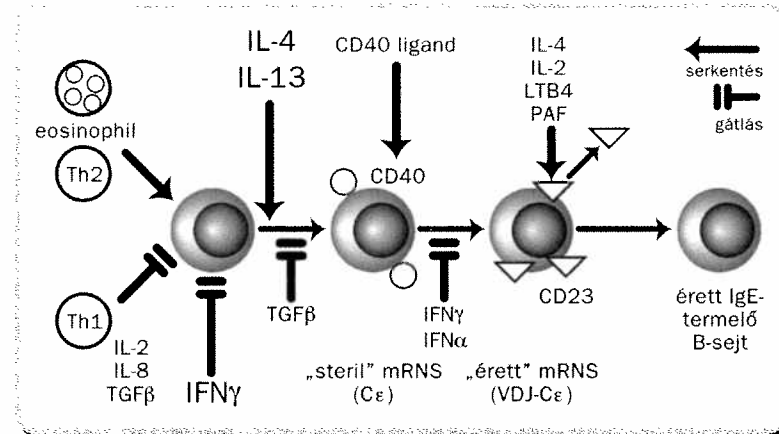
7.1.5.2. Az aktivált B-lymphocyták differenciálódásának citokinszabályozása, az osztályváltás

Mint az 4.3. és 4.4. fejezetben tárgyaltuk, az antitestek variábilis régiója, a CDR, a B-sejt érése folyamán az egyes izotípusoknak megfelelő eltérő konstans szakaszokhoz kapcsolódik. A primer humorális immunválasz után, ahol az IgM és az IgD dominál, a másodlagos antigénreger IgG-, IgA- és IgE-választ indukál. Ebben a folyamatban a CD40–CD154 kölcsönhatás mellett a Th-sejtek által biztosított „citokinkörnyezet” játszik meghatározó szerepet.

Az IL-4 e szakasz kezdetén az összes izotípus termelését befolyásolja (fokozza az ICAM-1 és az MHC-II expressziót).

Az **IgE-termelés** szabályozása az azonnali hiperszenzitivitással járó allergiás folyamatok vizsgálatában kapott különleges figyelmet. Az IgE-termelő B-sejtek aktiválásában az (eosinophilek által is termelt) IL-4 és IL-13 pozitív, az IFN γ negatív szerepet játszik (**7.4. ábra**), de emellett még számos tényezőnek (alacsony affinitású Fc ϵ receptor, különböző hatású anti-IgE autoantitestek, a CD40 kapcsolódása a T-sejtek CD40-ligandjához (ez minden immunglobulin-osztálynál alapvető), valamint a szinte multifunkcionális citokinként működő szolubilis CD23-nak is jelentős szerepe van. Az IgE a hízósejtek és a basophil granulocyták magas affinitású Fc ϵ -receptoraihoz (lásd 3.2. és 13.2. fejezet) kötődik. Ha a specifikus antigén (allergén) kapcsolódása „keresztköt” két szomszédos IgE-molekulát, a hízósejt, illetve a basophil degranulációja, azaz biológiailag aktív aminok (pl. hisztamin) felszabadulása következik be és kialakul az azonnali hiperszenzitivitás.

Az elsősorban T-sejt-növekedési faktorként ismert IL-2 nagyobb koncentrációban a B-sejtekre is hat, befolyásolja a pentamer IgM- és a J-lánc termelését. Érdekes, hogy az IL-2-receptor két láncának kifejeződését B-sejteken is két külön Th eredetű citokin szabályozza, így a 75 kDa-os lánc átírására az IL-4, a másikéra (55 kDa) az IL-5 hat serkentőleg. A TGF β és az IL-5 elsősorban az IgA, míg a IFN γ az IgG termelésére hat.



7.4. ábra. Az IgE-termelés szabályozása

Az IgE-termelés szabályozásában döntő szerepet játszik az (eosinofilek által is termelt) IL-4, a CD40 ligandja és a citokinszerű szolubilis CD23. Az érés során először Cε-mRNS („steril” mRNS) keletkezik, később alakul ki a teljes ε-láncot kódoló mRNS. A Th1-sejtek citokinjei (IFNγ, IL-2) gátolják, a Th2-citokinek serkentik az IgE-termelő B-sejtek fejlődését. Újabban a „steril” C-mRNS létrejöttét nemcsak az IgE, hanem más izotípusú ellenanyagoknál is megfigyelték.

Az osztályváltás szabályozása, mint már hangsúlyoztuk, igen fontos, mert az egyes osztályokba/alosztályokba tartozó antitestek más-más effektor funkciókat (komplementkötés, fagocitózis, azonnali hiperszenzitivitás stb.) képviselnek.

A Th-sejt-B-sejt kölcsönhatást követő osztályváltás és affinitásérés a lép és a nyirokcsomók germinális centrumaiban (lásd 2. fejezet) történik. Az aktivált B-sejtek az ún. primer folliculusok bazális régióiba vándorolnak és néhány nap alatt létrehozzák a germinális centrumokat (GC) (7.1B ábra). A primer folliculusok dendritikus sejtek laza hálózatából és kisméretű, IgM- és IgD-pozitív, recirkuláló B-sejtekből álló képletek. A GC kialakulásának első lépéseként az aktivált B-sejtek elvesztik felszíni immunglobulinjaikat, centroblastokká alakulnak. Mivel a **centroblastok** igen gyorsan osztódnak (sejtciklusuk teljes ideje mindössze 6-8 óra), 2-5 sejtől három nap alatt körülbelül $1-1,5 \times 10^4$ utódsejtet hoznak létre. A centroblastok a GC bazális sötét zónájában helyezkednek el. Utódsejtjeik egy része re-expresszálja sejt felszíni immunglobulinjait (ha közben osztályváltás is történt immár IgG-t, IgA-t vagy IgE-t), **centrocytává** alakul és a GC bazális világos zónájába vándorol. Ez a GC fejlődésének második, döntő fázisa. A follicularis dendritikus sejtek egész folliculusra kiterjedő hálózata itt a legsűrűbb. Itt, a GC bazális világos zónájában dől el véglegesen a B-lymphocyták sorsa. Azok a centrocyták, amelyek nagy affinitással kötődnek a dendritikus sejtek felszínén Fc- és komplementreceptorokhoz kötött immunkomplexek formájában tárolt antigénekhez, életben maradnak. Belőlük a GC apicalis világos zónájában ellenanyagtermelő plazmasejtek és B-memóriasejtek keletkeznek. Az antigénhez nem vagy csak kis affinitással kötődő centrocyták viszont apoptózis révén elpusztulnak.

Mivel egy-egy GC kialakításában mindössze 2-5 aktivált B-sejt vesz részt, a GC-k mindig oligoklonális eredetűek. A GC sötét zónáját létrehozó néhány centroblastban azonban – intenzív osztódásukkal egyidejűleg – jelentős molekuláris változások is végbemennek. Az osztályváltás mellett sorozatos mutációk történnek az immunglobulinok V-régióit kódoló DNS-szakaszokban, amelynek eredményeként a bazális világos zónába kerülő leánysejtek, a centrocyták felszínén reexpresszálódó immunglobulin-molekulák variabilis doménjeinek primer aminosavszekvenciái is eltérőek lesznek. Így a centrocyták, bár oligoklonális eredetűek, nagyon különböző affinitással kötődnek a „kiindulási” B-sejteket aktiváló és a dendritikus sejtek felszínén is tárolt antigénhez. Tekintettel az antigénért folyó kompetícióra, csak a „legrátermettebb”,

legnagyobb affinitású immunglobulint hordozó centrocyták menekülnek meg a pusztulástól. A GC-ből kikerülő plazma- és memóriasejtek tehát az e versenyben győztes centrocyták utódai. Ez az affinitásérés lényege, így keletkeznek a szekunder humorális immunválaszra jellemző igen nagy affinitású ellenanyagok.

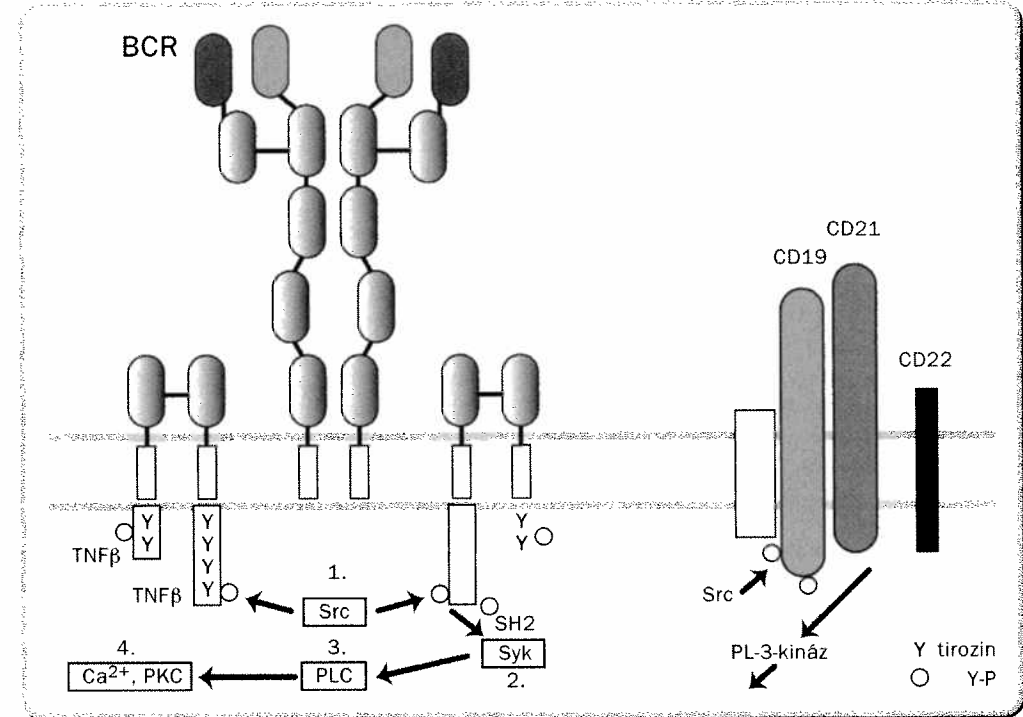
7.1.5.3. A B-sejtek terminális differenciálódása, a szekréció szabályozása

A végső stádiumban az (elsősorban nem lymphoid, hanem endothel, fibrocyta eredetű) IL-6-nak és IL-11-nek van nélkülözhetetlen szerepe, mégpedig a B-sejtek terminális, plazmasejtté történő differenciálódásában és az antitestek (IL-6-nál főleg az IgG1) termelésében.

Az IL-6-nak ezért van jelentős szerepe a hibridomák (mesterséges, fúzióval kialakított, monoklonális antitesteket termelő sejtek) fenntartásában. Mai ismereteink szerint az IL-6 itt elsősorban a végsőig differenciálódott B-sejtek apoptózisát gátolja. Mint azt már a T-lymphocytáknál is megemlítettük (lásd 6. fejezet), ugyancsak az apoptózis ellen hat a *bcl-2* gén terméke, melynek szerepet tulajdonítanak egyes lymphoid sejtburjánzásokban is.

7.1.6. Intracelluláris jelek a B-lymphocyta-aktivációban

A B-sejt-aktiváció kezdeti molekuláris eseményei (7.5. ábra) jellegükben nagyon hasonlítanak a T-sejt aktivációnál elmondottakra (lásd 6. fejezet). Mint említettük, a BCR-komplexben megtalálhatók az invariábilis Igα- és az Igβ-láncok (4.1. fejezet, 4.1.8. ábra). Ezek citoplazmatikus szakaszain is található négy foszforilálható tirozin (ITAM, azaz immunreceptor-tirozin alapú aktivációs elem), amelyek a TCR (4.2. fejezet) és egyes Fc-receptorok (FcεRI, FcγR) (3.2. fejezet) citoplazmatikus részén szintén megtalálhatók. A B-sejtekben is tirozin-foszforilálódik egy sor fehérje, így az Igα, Igβ, a Syk (lásd alább) a CD19, CD20, CD22, a PI-3-kináz és számos intracelluláris adapterfehérje. Az ITAM-elemek a B-sejteken (is) fontos szerepet játszanak a BCR és két protein-tirozin-kináz (PTK) közötti kommunikációban. Az egyik PTK-típus az src-családba tartozó kináz (Lyn, Blk, Fyn és Lck), a másik az ún. „lép tirozin-kináz” a Syk. Mai ismeretek szerint a Lyn- vagy a Fyn-kinázok már a nem-foszforilált Igα-hoz is kötődnek, a kapcsolódást az ITAM tirozinjai melletti aminosavak jelentősen befolyásolják. A tirozinok foszforilációja nyomán SH2



7.5. ábra

A B-sejt-receptorban (BCR) található az invariábilis Igα- és az Igβ-láncok citoplazmatikus szakaszai tirozin-foszforilálódhatnak src családba tartozó kinázok (Lyn, Fyn) révén, ide kapcsolódik az SH2-domént hordozó Syk. A Syk aktiválja a foszfolipáz-C-t, amely elindítja a foszfoinozitol hidrolízist, amely Ca-felszabaduláshoz és a protein-kináz-C aktivációjához vezet. A megfelelő transzkripció aktivációjában kostimulációs hatása van a CD19 és a CD22 foszforilációjának, valamint egyéb citoplazmatikus adapterfehérjék kapcsolódásának.

doménjeivel ide kapcsolódik a Syk (hasonlóan, mint ahogy T-sejtben a ZAP-70 kötődik a CD3 ζ-lánchoz). A Syk aktiválja a foszfolipáz-C-t, amely elindítja az ismert foszfoinozitol hidrolízist. Ez kalciumfelszabaduláshoz és a protein-kináz-C aktivációjához vezet. A folyamatban jelentős szerepet játszik a CD19 és a CD22 foszforilációja, valamint különböző citoplazmatikus adapterfehérjék (Grb2, SOS, shc, Vav, HS1) kapcsolódása is. A foszfortirozin-foszfatáz hatású CD45-nek szintén fontos szerepe van az aktuális foszforiláltság meghatározásában. A CD45 CD22-hez kötődik, amelynek citoplazmatikus farkán (hasonlóan az Fcγ-receptor IIb-hez) kimutatták az ITIM motívumot (immunreceptor-tirozin-gátlási motívum), amely foszfatáz kötésére képes.

A nyugvó, G₀ fázisban levő B-sejtek aktivációja felszíni immunglobulinjaik keresztökötését és a Th-sejtekkel való közvetlen kontaktusukat (CD40-CD40-ligand) igényli.

Emellett egyes B-sejt-, illetve anti-IgG-specifikus autoantitestek több ponton is befolyásolják (elsősorban gátolják) a B-sejt-fejlődést, felvetve ezáltal a B-sejt-B-sejt szabályozás lehetőségét, pl. a poliklonális B-sejt aktiváció szervezetre veszélyessé válható folyamataiban.

Nem világos még teljesen, hogy a szűz B-sejtek IgM-, illetve IgD-receptorain a negatív, illetve pozitív jelek milyen biokémiai mechanizmussal jönnek létre. Azt viszont tudjuk, hogy az IgM-kifejeződés megelőzi az IgD-t a B-sejt plazmamembránján, és az IgM⁺IgD⁻ sejteken a specifikus antigének apoptozist indukálnak, pozitív hatást csak az IgM⁺IgD⁺ B-lymphocytákon észlelték. (Meg kell jegyezni, hogy az érett, szűz B-lymphocyták felületén expresszálódó mintegy 100 000 immunglobulin-molekula körülbelül 90%-a IgD és csak 10%-a IgM).

Tudjuk azt is, hogy az IgD felszíni BCR esetében ez az

aktivációs mintázat kissé eltér az IgM BCR-től, feltehetően az eltérő feedback szabályozás miatt.

Ráadásul a BCR komplexek IgM, illetve IgD esetében két konzervatív szerkezetű heterodimerrel, a BCR-asszociált fehérje (BAP) 32/37-tel (IgM) vagy a BAP 29/31-gyel (IgD) állnak kapcsolatban, ezek a BCR és a citoskeleton közti összeköttetést biztosítják.

7.1.7. ANTITEST-FEEDBACK

Ahogy számos biokémiai folyamatot feedback módon gátol annak végterméke, az immunválasz során keletkező antitestek is negatívan befolyásolják saját termelődésüket. Ez a hatás nem csupán az antigén eltávolításából következő antigénszint-csökkenést jelenti. Sőt, az antigén szintjének bizonyos csökkenése inkább a magas affinitású antigénreceptorral rendelkező B-sejtek kiválasztódását, további affinitásérését és hosszabb távon magasabb affinitású antitestek termelődését serkenetheti. A passzívan adott (vagy a fetomaternalis transzferrel az újszülöttbe kerülő egyes anyai IgG-) antitestek jelentősen csökkenthetik az újszülött aktív immunválaszt. (Ezért sem kapnak bizonyos vakcinákat – pl. mumps, kanyaró – az egy évesnél fiatalabb gyerekek. Ugyanez a jelenség viszont kihasználható, ha Rh⁻ anya Rh⁺ magzattal szexuálizálódott, ilyenkor az anya anti-Rh válasza jól csökkenthető passzívan adott anti-Rh antitestekkel.)

A keletkező antigén-antitest komplexek (a 4.1. fejezetben részletezett módon) a B-sejtek gátló ITIM motívumot hordozó FcγIIb-receptorához, illetve felszíni immunglobulin receptoraihoz kötődve szelektíven is gátolják, a CR2 komplement receptorhoz (3.5. fejezet) kapcsolódva pedig serkentik a B-sejtes immunválaszt.

Az Fc- és komplementreceptorokon át történő szabályozás molekuláris mechanizmusáról részletesen a 3.2 és 3.5. fejezetben volt szó.

7.1.8. THYMUSINDEPENDENS ANTIGÉNEK

Mint azt már korábban említettük, egyes antigének nem kerülnek MHC korlátozott bemutatásra. A thymusindependens (TI) antigéneknek két típusa van. A **TI1-antigének** teljes mértékben T-sejt-függetlenek. Fő jellemzőjük az, hogy poliklonális B-sejt aktivációra képesek. Ilyenek a bakteriális lipopoliszacharid típusú (LPS) endotoxinok, amelyek a felszíni immunglobulin-receptor specifikásától függetlenül képesek az összes B-sejtet aktiválni. Hatásukra elsősorban IgM (egérben IgG3 is) keletkezik, a sejtciklusba vitt B-sejtek nem mutatnak izotípusváltást. A **TI2 antigének** közé elsősorban az ismétlődő egységeket tartalmazó poliszacharidok (pl. dextrán, Pneumococcus-poliszacharid) tartoznak. Ezek az antigének, bár nem MHC korlátozottak, nem teljesen T-independensek, feltehetően a válasz citokininigénye miatt. Hatásukra elsősorban szintén alacsony affinitású, IgM izotípusú antitestek keletkeznek. A TI-antigénekre adott humorális válasz (DTH-t nem indukálnak) biológiai jelentősége az LPS-ben gazdag falú, gennykeltő coccusok és Gram-negatív bacillusok elhárításában rejlik. Ezek a baktériumok elsősorban a nyirokcsomók folliculusainak marginális zónájában található macrophagokba kerülnek és ott reagálnak a B-sejtekkel.

A thymusindependens antigének elleni válasz során soha nem képződnek B-memóriasejtek és nem alakul ki szekunder humorális immunválasz sem.

7.2. A humorális immunválasz

A humorális immunválaszban, elnevezéséből következően az **ellenanyagok** játszanak döntő szerepet. Legfontosabb feladatuk az **extracelluláris patogének eliminációja**. A humorális immunválaszt hatalmas mennyiségű antitestmolekula termelődése jellemzi. Ez a diverzitás a B-sejtekben az immunglobulin gének variábilis szegmentjeinek átrendeződésével (lásd 4.3. fejezet) jön létre, amely mintegy 10^{11} különböző antigénkötő specificitással rendelkező variábilis régiót (CDR) hozhat létre. Az antitest-molekulában a CDR-elemek a nehézlánc különböző konstans típusaival (izotípusokkal) kombinálódhatnak, és ez jellegzetes biológiai effektor funkciók megvalósulását teszi lehetővé (lásd 4.1. fejezet).

Az antitestek a gazdaszervezet védelmét több módon láthatják el. A komplementrendszer antitestfüggő aktivációja az antigén lízist eredményezheti, szerepelhetnek az antitestek opsoniniként, amely fokozott Fc-receptor-függő fagocitózishoz vezethet, önmagukban neutralizáló hatásúak lehetnek, vagy ADCC-t (lásd 6.3.1.3. fejezet) indukálhatnak. A humorális immunitás jelentőségét veleszületett humorális immundeficienciákban érzékelhetjük, ami pl. súlyos bacteraemiával jár és gastrointestinális fertőzéseket idéz elő.

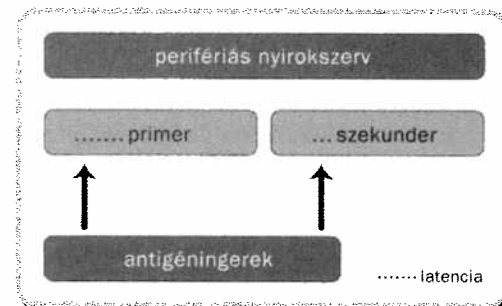
A humorális immunválasz lényeges, szabályzó elemét képzik az antiidiotípus ellenanyagok, amelyekről részletesen a 8. fejezetben esik szó.

7.2.1. AZ ELSŐDLEGES HUMORÁLIS VÁLASZ

A humorális immunválasz két, mennyiségi és minőségi jellegzetességeit és biológiai jelentőségét tekintve jól elkülöníthető részből áll melyek: a szűz („naív”) B-sejt első találkozása az antigénnel, majd a hatás nyomán bekövetkező molekuláris és celluláris változások nyomán átalakult B-sejt másodlagos kapcsolódása az antigénnel.

Az antigénnel való első találkozás plazmasejtek és B-memóriasejtek kialakulásához vezet. A **primer reakció** kinetikája a keletkező antitestek szintjének méréséből következően függ az antigén természetétől, az antigén bejutásának útjától és jelenlétének hosszától (perzisztencia), az immunválaszt fokozó egyéb anyagok (mesterséges adjuvánsok) jelenlététől, és a gazdaszervezet genetikai hátterétől. A válasz egy **lag-fázissal** kezdődik (szolubilis antigéneknél hosszabb mint cellulárisoknál), ez alatt indul meg a B-sejtek klonális szaporodása és plazma-, illetve G_0 -állapotban levő memóriasejtekké való differenciálódása (**7.6. ábra**). Ezután a keringő ellenanyag szintje logaritmikusan emelkedik, majd egy plato szakasz után csökkenni kezd.

A primer szakasz során először és elsősorban IgM keletkezik (pl. izohemagglutininek az AB0 fő vércsoportantigénekhez hasonló bakteriális antigének ellen). A primer humorális immunválasznál a Th- és a B-sejtek mellett nem-B APC-sejtekre (pl. macrophagokra) is szükség van.



7.6. ábra. Elsődleges és másodlagos humorális immunválasz

7.2.2. A MÁSODLAGOS HUMORÁLIS VÁLASZ

A **szekunder válasz** kifejlődése a B- (és T-) memóriasejtek meglététől függ. A B-memóriasejtek igen hosszú életűek lehetnek, némelyikük az egyén egész élete során fennmarad. Az antigénnel történő második (harmadik stb.) találkozásnál létrejövő másodlagos választ több jellegzetesség is elkülöníti a primer humorális immunválasztól. Először is **az antitesttiter sokkal gyorsabban kezd emelkedni, magasabb szintet (gyakran 100–1000-szerest) ér el és hosszabb ideig tart**. Emellett magasabb affinitású, tehát hatékonyabb antitestek keletkeznek (affinitásérés), és az antitest izotípus eloszlás jóval színesebb, az IgM mellett más osztályok is előfordulhatnak, ami a humorális válasz effektorspektrumát szélesíti. Mai tudásunk szerint a másodlagos humorális immunválaszhoz már nem szükséges macrophag, elegendő az APC tulajdonságú B-sejtek és a Th-sejtek jelenléte.

7.2.3. AZ ANTIGÉN–ANTITEST KOMPLEXEK

A humorális immunválasz eredményeképpen az antitestek reagálnak az antigénnel. A sejt, korpuszkuláris antigének opsonizálódnak az antitestekkel (IgM és IgG esetében komplementtel), majd a phagocytarendszer távolítja el azokat. In vivo ritkábban agglutináció is előfordul, tehát a korpuszkuláris antigén összecsapása multivalens (elsősorban IgM) antissal.

A szolubilis antigénmolekulák immunkomplexeket képeznek az antitestekkel, melyek méretét az antigén/antitest sztöchiometriai viszonyok mellett a komplementrendszerrel való kölcsönhatás (lásd 3.5. fejezet) határozza meg. Normális komplementaktiváció in vivo általában megakadályozza a precipitátum képződést, és az egészséges immunválasz során ezek az immunkomplexek hamar eliminálódnak. Az immunkomplex eliminá-

ciójának folyamatában a „szállító funkciót” betöltő komplementreceptorokat hordozó vörösvértesteknek jelentős szerepe van. Kóros esetben az antigén–antitest komplexek hosszabb ideig maradnak a keringésben, illetve lerakódnak az extracelluláris térben. Ez utóbbi esemény kemotaktikus következményekkel járó lokális komplementaktivációt, vérlemezke-aggregációt, sejtbeszűrődést, helyi gyulladást indít el (lásd 3.5. és 13.3. fejezetek).

Az immunkomplexek „patogenitása” elsősorban méretüktől és komplement aktiváló képességüktől függ, de az antitestek affinitása, az antigén epitóp sűrűsége és kémiai természete, valamint a kapcsolódó fehérjék (pl. fibronektin, konglutinin) jelenléte is befolyásolja. Nyilvánvaló az is, hogy a reticuloendothelialis rendszer helyi, aktuális állapota is számottevő faktor az immunkomplexek „sorsának” alakulásában.

8. SZABÁLYOZÁSI FOLYAMATOK AZ IMMUNVÁLASZBAN

Írta: Buzás Edit

Az immunválasz során, az antigén felvételétől, feldolgozásától és bemutatásától a T- és B-sejt-aktivációig és az effektor feladatok ellátásáig számos szabályozási mechanizmus működik.

Az immunrendszerben sejtes és szolubilis kölcsönhatási hálózatok tér- és időbeli mintázata alakítja ki az immunválasz megindításában, felerősödésében és megfelelő időben történő leállításában az optimális minőségi és mennyiségi jellegzetességeket.

A legfontosabb szabályozási mechanizmusnak az immunválasz során a T- és B-lymphocyták aktivációjában érvényesülő pozitív és negatív kostimulációs hatások, valamint a citokineken át történő szabályozás tekinthető.

Az immunválasz során a Th-lymphocytáknak központi szerepük van az immunológiai funkciók pozitív és negatív szabályozásában. A Th1 típusú (elsősorban IL-12-t, IFN γ -t, TNF β -t, limfotoxint és TNF α -t termelő) sejtek elsősorban a sejtközvetített immunválaszban, míg a Th2-sejtek (IL-4, IL-5, IL-10, IL-6, IL-13 termelők) főként a humorális immunválaszban nyújtanak segítséget. A két T-sejt-típus egymást negatívan szabályozza, aktuális arányuk az egészséges és a kóros immunválasz iránya szempontjából igen jelentős.

A reguláló T-sejtek közelmúltban azonosított típusai (a thymusban keletkező természetes reguláló T-sejtek (natTreg), a periférián kialakuló indukált reguláló T-sejt-típusok (a TH3 és Tr1) kitüntetett szerepet játszanak más T-sejtek működésének negatív szabályozásában: gátolják más T-sejtek proliferációját és citokintermelését.

A B-sejtes immunitás szabályozásában az Fc- és komplementreceptoron át érvényesülő negatív és pozitív hatások is fontos elemek képviselnek.

Az idiotípus/antiidiotípus hálózat ugyancsak a szabályozás egyik lehetőségének tekinthető.

Az immunrendszer az antigénre specifikus immunválasszal vagy specifikus válaszképtelenséggel, immuntoleranciával reagál. Mint már szinte minden fejezetben láttuk, a specifikus pozitív immunválasz vagy válaszképtelenség során nem-antigénspecifikus mechanizmusok is szerepelnek, szerepük mind a válasz iránya, mind pedig annak mennyiségi beállítása szempontjából alapvető. Az immunrendszer szabályozása sejtes és szolubilis kölcsönhatások eredőjeként valósul meg. Az antigén felvételét, feldolgozását, bemutatását, felismerését, a proliferációs és differenciálódási eseményeket, majd a megfelelő immunválasz kiválasztását szabályozási folyamatok irányítják.

8.1. Általános szabályozási jellegzetességek az immunválaszban

Ebben a fejezetben néhány, az immunválasz szempontjából ma alapvetőnek tartott, élettani és molekuláris szinten érvényesülő regulációs elemet és hálózatot ismergetünk (illetve sok esetben ismételünk meg). Jelen tudásunk szerint ezek együttese felelős az immunválasz természetéért, irányáért, intenzitásáért és időbeni mintázataért. Természetesen ez a kissé eklektikus, de talán a szabályozási funkció megértéséhez szükséges fejezet nem tud a teljességre törekedni, hiszen például nem említjük (újra) az adhéziós receptorok szerepét. Nem térünk ki itt külön részleteiben a citokinek általános regulációs szerepére (3.4. fejezet), hiszen szinte minden szabályozási mechanizmus során a citokinek hatását is taglaljuk.

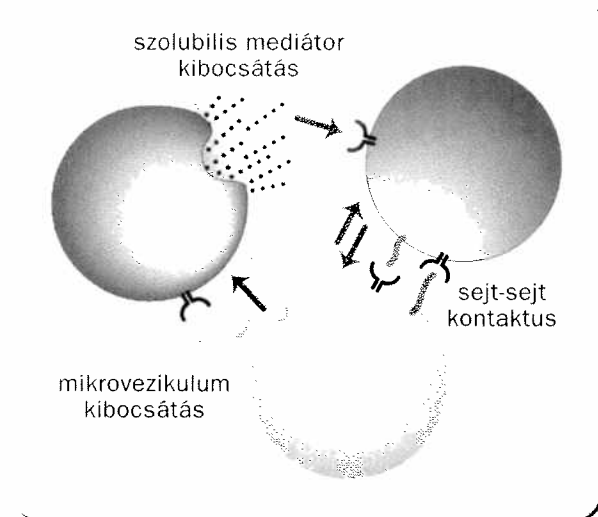
Általánosságban egy lymphocyták az antigénspecifikus receptorán (TCR, BCR) át érkező jelek mellett **kontakt** jellegű kostimulációs/koinhibitoros, és **szolubilis** citokinek pozitív vagy negatív hatásának van kitéve. Aktivált

illetőleg apoptotikus sejtek membránnal körülvett mikrovezikulumokat bocsátanak ki (exosoma, ectosoma, apoptotikus test), és ezek a **mikrovezikulumok** egymástól távoli sejtek között is helyettesíteni képesek a sejt-sejt kontaktust (**8.1 ábra**).

A sejtet ért hatások eredőjeként meginduló intracelluláris aktiváció elveiben nagyon hasonló mechanizmusokat foglal magába.

Az általánosítható korai esemény a jelátvitel során az, hogy az egyik protein tirozin-kináz, PTK-1 (pl. lck, lyn, fyn stb.) koreceptorral (pl. T-sejten a CD4) vagy anélkül (B-lymphocyták), foszforilálja azokat az ITAM motívummal (foszforilálható tirozin) rendelkező molekulákat, amelyek a specifikus antigénreceptorral kapcsolódnak (pl. ζ -lánc T-sejtben, Ig α a B-sejtben). E lépés ellen hatnak az inhibitoros ITIM motívumok (pl. a CD32/Fc γ RII és a CD22 citoplazmatikus részén, amelyekhez tirozinfoszfatázok képesek kötődni és gátolni a foszforiláció függő folyamatokat).

A foszfortirozinokhoz (Y-P) kapcsolódnak az SH2 doménnel rendelkező PTK-2 molekulák (ZAP-70 T-sejtben, Syk B-sejtben), ezek is foszforilálódnak, ezáltal ak-



8.1. ábra. A sejtek működését szabályozó sejt-sejt kommunikáció lehetséges formái

A sejtek szolubilis mediátorok (pl. citokinek) révén szabályozhatják receptorral rendelkező távoli sejtek működését. Szomszédos sejtek sejt felszíni molekulái közötti direkt kapcsolódás révén kommunikálhatnak. A sejt-sejt kapcsolat legújabbban felismert formája az aktivált illetőleg apoptotizáló sejtekből származó mikrovezikulumok (pl. apoptotikus testek) révén kifejtett hatás, mely távoli sejtek esetében akár helyettesítheti a közvetlen membránfelszínek közötti kapcsolatot.

tívalódnak. A PTK-2 enzimek aktiválják a PLC-t, amely az inozitol hidrolízisen keresztül PKC- és Ca^{2+} -szint-emelkedést okoznak.

A másik jel a kostimulációs hatás (CD28/CTLA-4 T-sejtben, CR2-C3dg B-sejtben), ezekben az a közös, hogy a PI-3-kinázon át aktiválnak intracelluláris szubsztátókat. Ennek az aktivációnak az eredménye is szükséges a sejt aktivációjához. A foszforilált receptorláncok egyéb SH2 és SH3 doménnel rendelkező intracelluláris fehérjékkel (Grb, Shc, Vav, Sos) is alkotnak intracelluláris komplexeket, amelyek ugyancsak a jelátvitel részesei. Az intracelluláris kapcsolóelemek, az adapter fehérjék közül ma már tucatnyit ismerünk, ezek mozaikszerűen felépített, többféle kapcsolódást lehetővé tevő molekulák. Így pl. az SH2 („sarc-homology region”) a foszforilált tirozinokkal, az SH3 motívum prolingazdag fehérjékkel képes kapcsolatba lépni. Emiatt az adapter-fehérjék a jelátvitelben kiemelten döntő fontosságú, általában átmeneti, makromolekuláris komplexek keletkezését teszik lehetővé. Így jönnek létre az aktivált transzkripciós faktorok.

Az már genetikai és egyedfejlődése alatt elnyert jellegzetességeiből adódik, hogy az adott sejt milyen „programmal” rendelkezik, tehát mi a „kimenő jel”, mi a válasz. Más szóval a megfelelő kostimulációs, citokin hatások nyomán a transzkripciós faktorok egy sejtire specifikus mintázata alakul ki. Ezek hatására létrejön a megfelelő sejtválasz, tehát a sejt osztódik vagy/és differenciálódik, „sorsa” a memóriasejtté való átalakulás vagy az apoptózis, antitestet, citokineket vagy egyéb szekréciós termékeket bocsát a külvilágba. Ezzel igen gyakran egy másik sejt aktiválódásában vagy gátlásában vesz részt, vagy effektorként működik.

Előfordul, hogy a reguláció során a sejt jelátviteli utat „vált”, pl. B-sejteken az MHC-II-vel kapcsolatos cAMP jelátvitel „átkapcsol” a fent említett tirozinkináz útra.

8.2. Kostimulációs hatások szabályozási szerepe

Az immunválasz során igen sok sejt-sejt kapcsolat alakul ki és bomlik fel. Ezek a sejt-sejt kapcsolatok a fizikai „közelkerülés” mellett intracellulárisan keletkező jeleket eredményeznek, amelyek megváltoztatják a sejt működését.

Az antigén-specifikus kölcsönhatás (TCR-MHC/peptid) mellett az eredményes immunválasz lebonyolításához a T- és B-sejteknek járulékos szignálokat is kell kapniuk, ezek nélkül az antigén-specifikus kölcsönhatás a legtöbbször éppen, hogy anergiát, válaszképtelenséget vált ki.

A specifikus antigénreceptor mellett levő **koreceptorok** (CD4, CD8) kapcsolódása a megfelelő MHC-molekulákhoz, mintegy útjelző a T-sejt számára, hogy melyik antigénfeldolgozó sejtrel (és honnan érkezett – exogén – endogén – antigénnel) kerüljön kapcsolatba.

Az immunsejtek választ, különösképpen a T-sejtek és az antigénbemutató sejteket a **koinhibitoros** és a **kostimulációs** receptorokon keresztül érkező negatív és pozitív jelek egyensúlya diktálja. Mai tudásunk szerint számos pozitív és negatív hatású kostimulációs/koinhibitoros (adhéziós molekulákkal és egyéb membránfehérjékkel létrejövő) kölcsönhatás jöhet létre a T-sejt és az antigént bemutató sejt között.

- A **kostimulációs TNF-receptor (TNFR)** családba tartozik: az OX40 (CD134), a 4-1BB (CD137), a CD40 és a CD27, míg ugyanennek a családnak más tagjai, pl. a Fas, a death receptor 5 (DR5) és TNFR-I, apoptózist indukálnak halál doménjeiken keresztül, ezért **koinhibitoros** molekuláknak számítanak.
- Ezzel szemben a **kostimulációs CD28–B7 szupercsalád** tagjai Ig varábilis doménszerű extracelluláris doménnel rendelkeznek. A CD28 és az ICOS (inducible T-cell co-stimulator) ennek a csoportnak a tipikus képviselői. Legalább három **koinhibitoros** molekulát is ismerünk ebben a családban: ilyen a CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4), a PD-1 (programmed death-1) és a BTLA. A felsorolt koinhibitoros molekulák gátló ITIM motívumokkal rendelkeznek.

A kostimulációs hatások helyi, sejtszintű, időben rendezett mintázata jelenti feltehetően azt a finom szabályozást, amely az immunrendszer számára az immunválasz megindításához, megfelelő beállításához és időben történő leállításához optimális.

8.3. T-sejt-függő serkentés és gátlás

Egyértelműen kimondhatjuk, hogy az immunválasz legdöntőbb szabályozási szerepét a T-sejtek játsszák. A T-lymphocyták szerepe egyaránt érvényesül a humorális és sejtközvetített immunválasz mennyiségi és minőségi vonatkozásaiban.

A **T-sejt-függő serkentés** mellett a **T-sejt-függő gátlás** is többszörösen bizonyított jelenség, utóbbinak a vá-

lasz szabályozott leállításában van jelentősége. Ez tehát a serkentő és gátló **funkció** meglétét jelenti.

8.3.1. A T-SEJT-FÜGGŐ SERKENTÉS ÉS GÁTLÁS MECHANIZMUSA, A Th1- ÉS Th2-CITOKINEK

Th1/Th2 reguláció

Már említettük, hogy a Th-sejtek citokintermelésük szempontjából heterogének. Bizonyított, hogy a **polarizált** képet mutató **Th1- és Th2-sejtek** citokinmintázata nemcsak eltér egymástól, de a **keresztreguláció** miatt egyes **citokinek** élesen „keresztbe gátolják” egymást, illetve egymás hatását, aminek (együtt a negatív kostimulációval), a **válaszok leállításában** van jelentősége.

A Th2 eredetű IL-10 egyik legfontosabb hatása, hogy erősen gátolja a Th1-sejtek citokintermelését, így pl. az IL-2-szintézist (és így annak hatásait). Az ugyancsak elsősorban Th2 eredetű IL-4 ugyanígy gátolja az IL-2 hatását B-sejteken. Rendkívül éles és kétirányú az antagonizmus az IL-4 (Th2) és a IFN γ (Th1) hatásai között (pl. IgE termelésre, DTH-ra). Az egyes citokinek gyakran az antitestválasz izotípusára hatnak eltérő módon, serkentőleg az egyikre és gátlólag a másikra (pl. IgG-IgE). A B-sejtek szöveti környezete által meghatározott citokinösszetétel jelentősen hat az osztályváltásra, tehát az izotípus (pl. IgG vagy IgA antitestek termelődnék) kialakulására.

Általában (kivételekkel) elmondható, hogy az IFN γ -t, IL-2-t, TNF α -t termelő T-sejtek elsősorban a sejtközvetített, míg az IL-4-et, IL-5-öt, IL-9-et, IL-6-ot termelő T-sejtek a humorális immunválaszt serkentik. Érdekes az is, hogy a Th2 sejteknek a B-sejtek, a Th1-lymphocytáknak pedig a macrophagok mutatják be főleg az antigéneket.

Sikerült azt is bizonyítani, hogy a „Th1-Th2” jelleg nem kötött szigorúan a CD4-markerekhez, mert CD8 $^{+}$ sejtek egy részében is sikerült e kettősséget kimutatni. Ezeket a sejteket Tc1/Tc2 sejteknek nevezik, sőt inkább IFN γ -t termelő T δ 1, és elsősorban IL-4-t szekretáló T δ 2-sejteket is ismerünk.

A T-sejt-polarizáció eredményeképpen jelentős „munkamegosztás” jön létre a különböző fertőzések legyűrűzése során, a Gram-negatív baktériumok ellen a Th1, a főfertőzésekkel szemben a Th2 jellegű Th-sejtek szerepe a lényeges.

Ezekben a gátló, illetve serkentő folyamatokban az immunrendszer nem antigénspecifikus sejtjei és termékeik is lényeges szerepet kapnak. Például, ha a lokális immunreakcióban az antigén természete (tumorsejt, vírus) vagy más tényező miatt NK-sejtek aktiválódnak, ez a helyi IL-12 és IFN γ -szint megemelkedését, tehát „Th1”-szerű (+ és –) hatást eredményez. Mai nézet szerint az IL-12-nek központi szerepe van a celluláris (sejt-közvetített) immunválasz szabályozásában és biztató eredmények láttak napvilágot a metasztatikus tumorok, valamint a hepatitis-B és -C vírusfertőzések okozta betegségek kezelésében IL-12 segítségével.

Ha ismét csak az antigén természete (allergén, féreg), vagy más tényező miatt a lokális basophil granulocytaszám nő meg, ez éppen ellenkezően IL-4-szint növekedését, azaz „Th2”-szerű hatásokat (+ és –) juttat érvényre. A humorális immunválasz szempontjából vi-

szont az IL-4 játssza a „karmester” szerepét. A szintén inkább Th2-eredetűnek tartott IL-10-t allergiás kórképekben terápiás jelentőségűnek tartják az IL-5 eosinophil attraktív hatásának gátlása miatt.

Hasonló eltéréseket okoznak a lokálisan macrophagok, fibroblastok, follicularis dendritikus sejtek által termelt és ható **prostaglandinok**. A PGE1 és a PGE2 gátolják ugyanis a Th1-sejtek citokintermelését, de nem befolyásolják a Th2-lymphocytákat. Következésképpen a PGE-k helyileg tolják el az egyensúlyt a humorális immunválasz irányába. Megtuttuk (pl. az AIDS/HIV kutatásból) azt is, hogy a **kortikoszteroidok** elsősorban a Th1-sejteket gátolják (apoptózis indukció), míg egyes **androgén szteroidok** (pl. dehidroepiandrosteron) gátolja a kortikoszteroidok Th1-blokkoló hatását, tehát antagonizálja azt. A β -endorfinról is tudjuk már, hogy gátolja a Th1, és serkenti a Th2 sejtek arányát. A β -agonisták pedig az IL-12 gátlásán keresztül gyengítik a sejt immunválaszt.

Általánosságban elmondhatjuk, hogy a szervezetben a Th1 és Th2 más-más folyamatokban szerepel szabályozó sejtként. Mindazonáltal **semmiképpen sem szabad „dogmatikusan” értelmezni a Th1/Th2 citokinek hatását**, hiszen gyakran a koncentrációtól, helytől, időtől függően akár ellentétesen is hathat ugyanaz a citokin.

8.1. táblázat

A T-sejt-polarizáció biológiai jelentősége

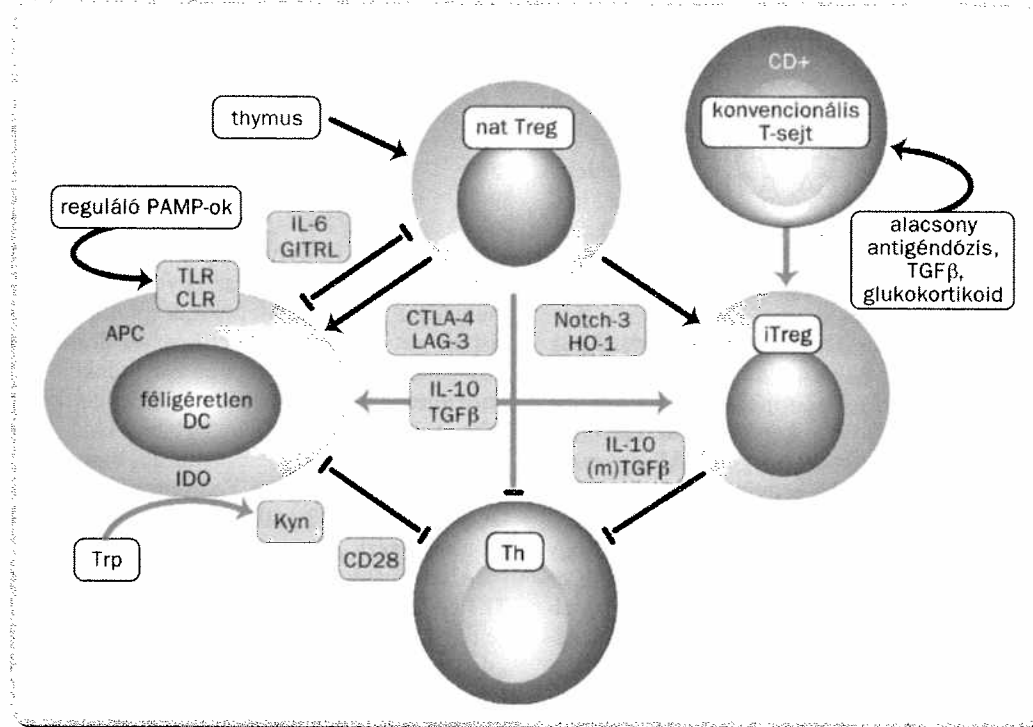
Szabályozó T-sejt	Normális és patoimmunbiológiai funkció
Th1	• védekezés az intracelluláris paraziták ellen • szervspecifikus autoimmun betegségek • Crohn-betegség • abortus • Helicobacter pylori indukált fekély
Th2	• védekezés extracelluláris paraziták ellen • sikeres terhesség • hyper-eosinophilia • allergiás kórképek • krónikus graft versus host betegség • szisztémás sclerosis • HIV-fertőzés után AIDS kifejlődése

8.3.2. A REGULÁLÓ T-SEJTEK ÉS TOLEROGÉN DENDRITIKUS SEJTEK

A reguláló T-sejtek létezése csak az elmúlt évtizedben vált nyilvánvalóvá, azonban az immunrendszer működésének szabályozásában mai ismereteink szerint igen fontos szerepet játszó T-sejt-típusról van szó.

A reguláló T-sejtek a helper és citotoxikus T-sejtek működését és proliferációját gátolják, tehát negatív reguláló szerepet játszanak a sejt immunitásban.

A thymuseredetű természetes reguláló sejtek (**natTreg**) CD4 $^{+}$, CD25 hi (IL-2 receptor alfa-láncot erősen expresszáló) sejtek, melyeket még a CD45RO, GTR (glucocorticoid-induced tumornecrosis factor receptor), CTLA4, CD103 és a foxp3 molekulák expressziója jellemz. Jelen ismereteink szerint a natTreg-sejtek fontos



8.2. ábra. A denritikus sejtek, reguláló és konvencionális T-sejtek kölcsönhatásai

A természetes reguláló T-sejtek (nat Treg) többek között a CTLA-4, a LAG-3, Notch-3 és a HO (hemoxigenáz) molekulák révén gátolják a konvencionális T-sejtek működését. Az indukált Treg-populáció kialakításában szerepet játszhat alacsony antigén dózis, glukokortikoid hatás, illetőleg a reguláló PAMP-ok hatására a tolerogén dendritikus sejtek által termelt TGFβ, illetőleg IL-10. A tolerogén dendritikus sejtek kinureninek termelése (Kyn) révén is gátolhatják a konvencionális T-sejtek proliferációját.

védő szerepet játszanak autoimmun megbetegedések kialakulásának megakadályozásában.

A periférián konvencionális T helper sejtekből kialakuló indukált reguláló T-sejtek (iTreg) egyik fő típusát a Th3-sejtek képviselik. Szolubilis és membránkötött TGF-β-termelés jellemzi őket, míg a Tr1 sejtekre az IL-10 termelése jellemző.

A patogénekre jellemző molekuláris mintázatot felismerő receptorokon érkező jel nem csak aktiválni tudja a dendritikus sejteket, hanem tolerogén dendritikus sejtek kialakulását is eredményezheti (ezek az ún. reguláló PAMP-ok). A tolerogén dendritikus sejtek félíg éretlen dendritikus sejtek, melyek ugyan jelentős mennyiségben expresszálnak MHC II és B7.2 molekulákat, azonban igen alacsony CD40 expresszió és a gyulladásos citokinek (pl. IL-6 és TNFα) termelésének teljes hiánya jellemzi őket. Az ilyen félíg érett tolerogén dendritikus sejtek TGF-β illetve IL-10 termelésük révén hozzájárulhatnak a Th3 illetve a Tr1 iTreg populációk kialakulásához (8.2. ábra).

8.2.3. A CD4⁺NK.1.1-ALCSOPORT

A CD4⁺NK.1.1⁺ elnevezésű T-sejt-típus az IL-4 fő forrásának tekinthető, és központi szerepet játszik az anti-mikrobiális immunitásban. Az NK.1.1⁺ alcsoport egy thymusban CD4⁺CD8⁻ αβ, periférián CD4⁺CD8⁻ αβ populáció, számos NK markerrel, citotoxikus képességgel és viszonylag homogén αβ-repertoárral. Feladata feltehetően a hemopoiesis szabályozása, a T-sejt-tolerancia kialakítása, a vírusfertőzött májsejtek citotoxikus eltávolítása és a termelt IL-4 révén a Th2 populáció érésének ser-

kentése. Ezek a sejtek a monomorf CD1 által bemutatott antigéneket ismerik fel elsősorban.

Mindezek alapján az CD4⁺NK.1.1 sejtek a nem-antigénspecifikus immunitás egyik sejtjes elemének, a „természetes” lymphocyták (innate like lymphocytes) alcsoportjának tekinthetők (a B1 B-sejtekhez és a γδ T-sejtekhez hasonlóan).

8.4. Az antigén hatása az immunválaszra

Az antigén mennyiségi és minőségi jellegzetességei egyaránt jelentősen meghatározzák az immunválaszt. Az igen alacsony, illetve nagyon magas antigénkoncentráció egyaránt toleranciát vált ki. Tapasztalati tény az is, hogy az immunválasz az antigén kémiai természete szerint lényeges eltéréseket mutat. A baktériumok, bakteriális termékek és szolubilis fehérje antigének elsősorban humoralis, az intracelluláris patogének pedig mindenekelőtt sejtközvetített immunválaszt váltanak ki.

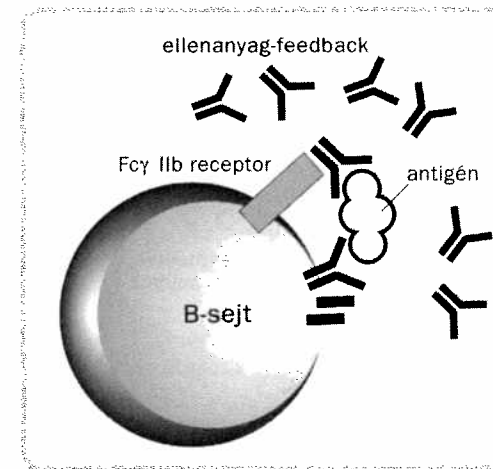
Néhány esetben a hasonló szerkezetű, vetélkedő antigének jelenléte csökkent immunválaszt eredményező **antigénkompetíciót** okoz. Ennek celluláris mechanizmusa részleteiben még nem ismert, vagy az antigén-bemutatás és a Th-aktiváció szintjén történik valódi antigénkompetíció, vagy a „hasznos” antigénre adható immunválaszt negatív hatású, Th-sejt eredetű citokinek gátolják.

Nyilvánvaló, hogy az eredményes immunválasz nyomán megvalósuló antigén elimináció csökkenti annak

koncentrációját, így az antigén specifikus aktivációs folyamatokat és az immunválasz is csökken. A válasz mérséklődésének kinetikája mégsem teljesen párhuzamos az antigén koncentrációjának csökkenésével, az immunválaszban a „lecsengés” során is csúcsok és csökkenések váltják egymást. Ez nyilvánvalóan egyéb mechanizmusok szerepét sejteti. Újabban molekulárisan is igazolták, hogy az eredeti peptidepitóp módosított peptidanalógiái úgy gátolják a T-sejt-választ, hogy a ζ-lánc eltérő mintázatú foszforilációját, és ezzel kisebb mértékű vagy gátolt ZAP-70 kináz aktivációt okoznak.

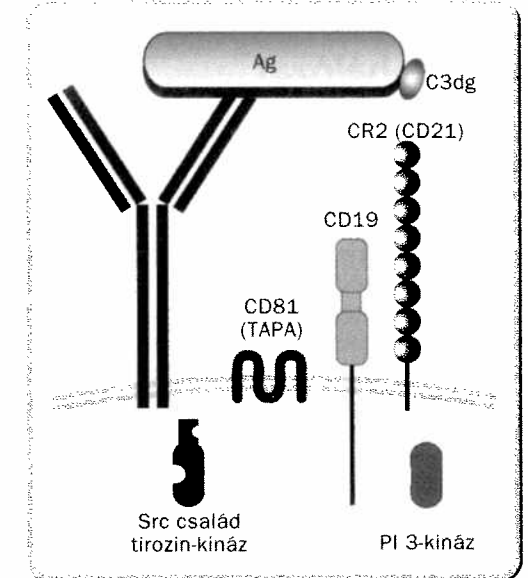
8.5. Az Fc-receptorok feedback gátló- és a komplementreceptorok serkentő hatása a B-sejt-válaszban

Az **Fc-receptorok** (3. 2. fejezet) szabályozó funkcióját régen feltételezik, hiszen az antigén-antitest komplex Fc-függően képes **gátolni** a B-sejt-aktivációt. Ennek mechanizmusa (8.3. ábra), hogy az antigén-(IgG)antitest komplex antigén komponense a felszíni immunglobulin receptorhoz, az antitest Fc-része pedig ezzel egyidejűleg az Fc-receptorhoz kapcsolódik. Ez akkor következhet be, ha az adott antigénnel reagálni képes szolubilis ellenanyag molekulákból jelentős mennyiség áll rendelkezésre a szöveti környezetben (azaz ha az antigénre specifikus B-sejtekből már bekövetkezett a szolubilis formában antitesteket termelő plazmasejté differenciálódás. A B-sejt receptor-antigén-ellenanyag-Fc FcγIIb kapcsolódásnak az az egyik lehetséges következménye, hogy az FcγIIb receptor citoplazmatikus részén levő tirozin foszforilálódik, aminek viszont egy **foszfortirozin-foszfátáz** (PTP1C) megkötése a következménye. A foszfátáz egy 13 aminosavból álló **ITIM** (immunreceptor tirozin gátlási motívum) motívumhoz kötődik. (Ez a motívum más molekulákon, pl. a BCR-hez konstitutívan kapcsolódó



8.3 ábra Ellenanyag feedback

Amennyiben egy adott B-sejt sejt felszíni immunglobulin molekulája antigént köt, melyhez a már jelentős mennyiségben rendelkezésre álló szolubilis ellenanyag molekulák valamelyike is kötődött, úgy az antigénhez kapcsolódó antitest molekula Fc-régiójához a B-sejt FcγIIb receptora is kapcsolódni tud egyidejűleg, és negatív szignált közvetít a B-sejt felé.



8.4. ábra. Anti-B-sejt-kostimuláció

A B-sejt CR2 molekuláján keresztül aktivációs jel érkezik.

CD22-n és KIR receptorokon is kimutatható.) Az így kapcsolódó foszfátáz kritikus szerepet játszik abban, hogy ha a BCR és az FcγIIb receptort „keresztköti” egy antigén, a hatás negatív, gátló irányú. Az antitestek tehát nemcsak neutralizálják és opsonizálás útján előmozdítják az antigén eltávolítását (tehát a B-sejt-aktiváló tényezőt), hanem közvetlenül is gátolják a B-sejt aktivációját, azaz „feedback” módon csökkentik saját termelődésüket. Empirikusan az is régóta ismert, hogy egyes anti-immunglobulin elsősorban IgM izotípusú autoantitestek („rheumatoid faktorok”) serkentik a humorális választ. Fentiek fényében nem kizárt, hogy ezt azáltal teszik, hogy az IgM autoantitestek kapcsolódásukkal gátolják az antigén-IgG komplexeket az FcγII-receptorhoz való kötődésükben, és így „gátolva a gátlást” serkentik a B-sejt választ. Ismert az is, hogy a B-sejt aktivációja fokozza az FcγRIIb1 és csökkenti az FcγRII b2 receptor izotípus termelődését.

A B-sejt-receptorral a C3dg fragmentet kötő antigénen keresztül összekapcsolódó, a follicularis dendritikus sejteken jelentős számban előforduló **CR2 (CD21) komplementreceptorok** viszont **kostimuláló** hatást közvetítenek a B-lymphocyták esetében (8.4. ábra). A hatásban a CR2-receptorhoz kapcsolódó CD19-molekulának és protein tirozinkinázoknak van lényegi szerepük. A BCR-hez és a CR2-hez (komplementreceptor 2) is kapcsolódó CD19 szerepe nagyon hasonlít a CD28 feladatahoz a T-sejt-aktivációban. A CD19-hez, foszforilálódása után PL3-kináz kötődik és serkentően részt vesz a kezdeti foszforilációkban.

Mai nézetek szerint ez a molekuláris alapja annak, hogy a B-lymphocytá a CR2-receptoron át serkentő, a FcγII-receptoron keresztül pedig gátló stimulust kap.

Ez a humorális immunválasz során létrejövő pozitív feedback igen lényeges lehet az antibakteriális immunválasz szempontjából.

Nem pontosan ismert az immunkomplex méretének, illetve egyéb paramétereinek jelentősége az Fc-receptorokon át kialakuló szuppresszióban. Tumoros állapotokban például (jelenség szinten) közismert a keringő tumor-antigén-antitest immunválaszt blokkoló hatása.

8.6. Idiotípus-reguláció, idiotípus-hálózat

Az immunválasz során létrejövő antitest és TCR diverzitás hihetetlenül nagy, az egészséges felnőtt immunrendszerben mintegy 5×10^{13} különböző antitest és 10^{18} különböző TCR specificitás jön létre. Minthogy ezen óriási repertoár jelentős része nem, vagy nem jelentős mértékben fejeződik ki a thymusban lezajló érés során, ezekkel szemben nem alakulhat ki autotolerancia. Ennek következtében a **variábilis régió** (paratop, CDR) szegmensei mint **antigének (idiotípusok)** jelennek meg a szervezetben. 1973-ban *Niels Jerne* közölte, hogy a szervezet **antiidiotípus antitesteket** termel.

Az antiidiotípus antitestek variábilis régióiban levő antigének ellen újra antitestek (anti-antiidiotípusok) jönnek létre, és így tovább. Az antiidiotípus antitestek térbeli komplementaritás elve alapján illeszkednek az eredeti (idiotípust hordozó) antitest antigénköthő helyéhez hasonlóan magához az antigénhez. Az antiidiotípus antitest-variábilis régiója tehát antigénszerű. Így egy olyan **hálózat** alakul ki (**8.5. ábra**), melyben lehetőség van arra, hogy minden második elem hasonló építőpokat (idiotópokat) tartalmazzon, illetve hasonló antitest-specificitással rendelkezzen. Az első antitest így egy (B- és Th-sejt) önszabályozó hálózatot aktivál, az „antigén” szerepű antitest aktiválja a következő „antitest” szerepű elemet, mely ismét a következőt, amely idiotípusai között újra lehetnek „első antitest” szerűek. Így a hálózat kezdi korlátozni magát, egyre kisebb mennyiségű újabb antitest képződik. Elvileg hasonló a helyzet a TCR $\alpha\beta$ és $\gamma\delta$ láncainak variábilis régióival. Az **idiotípus-antiidiotípus hálózat** egymással kölcsönhatásban levő B- és Th-sejtek komplex hálózatát jelenti, amely egyaránt serkenketheti, vagy gátolhatja az immunológiai aktivációt. A hálózati modell egyik legfontosabb központi elve, hogy az antiidiotípus antitest (második antitest) – amely egy antitest (első antitest) CDR-jében levő idiotóppal reagál –, hasonlóságot mutat az eredeti építőpallal, így az

eredeti antigéndetermináns **belső képmása**. Ezt az elméletet tények támasztják alá, monoklonális paraproteinek elleni „második és harmadik antitest”-jellegű antiidiotípus antitesteket már korábban is kimutattak, a detektálási technikák javulásával pedig a közelmúltban a normális immunválasz során is azonosítottak antiidiotípus antitesteket. Az idiotípus hálózatnak nagy jelentősége van abban, hogy immunrendszer memóriasejtjei a második antitest jelenlétében a „**belső képmás**” révén az eredeti antigén eltűnése után is kicsi, de fenntartó értékű izgalomban maradnak, és az „igazi” antigén újbóli megjelenése után gyorsan tudnak arra reagálni.

Az idiotípus-hálózat létére utaló bizonyíték, hogy az autoimmun pajzsmirigybetegek egyik fajtájában a thyreoida stimuláló hormon (TSH) elleni autoantitest elleni antiidiotípus antitest TSH-szerűen viselkedik, és kötődik a TSH receptorhoz.

Az **idiotípus-hálózat** központi **szerepéről** és egy-egy adott idiotípus hálózat méretéről **ma megoszlanak a vélemények**, annyi azonban bizonyos, hogy ennek a rendszernek szerepe van az immunválasz szabályozásában (pl. immun homunculus, 11. fejezet). Bizonyítékok vannak az idiotípus specifikus Th-sejtek létezéséről, és az idiotípus (antitest, Th) keresztreakcióknak jelentőséget tulajdonítanak bizonyos autoimmun betegségekben is.

8.7. Az immunrendszer homeosztázis kontroll mechanizmusa

Az immunrendszer működése a sokféle receptorral rendelkező naív és aktivált, valamint memória sejtekből álló immunrepertoár fenntartása révén valósul meg. Ezek versengenek a „térért” a frissen thymust elhagyó sejtekkel, valamint az aktivált sejtelakokkal.

A „tér” kifejezésen itt tág értelemben a túlélési szignált nyújtó citokinekhez, kemokinekhez és MHC-mole-

kulákhoz való hozzáférést értjük. Azt követően, hogy lymphocythiányos gazdaszervezetbe viszünk át lymphocytákat, azok ott proliferálnak, s legtöbbjük az aktivált és memória fenotípus jellemzi, mely arra utal, hogy a „tér” kitöltését szolgáló sejtproliferáció az előzetesen aktivált sejtekre jellemző. A homeosztatikus versengés a „tér”-ért elegendő lehet az autoreaktív sejtek elszaporodásának megakadályozására.

Tehát bármilyen aktivált T-sejt-klón, mely nem saját antigénre specifikus, hacsak nem egy arra érzékeny perifériás szervben telepszik meg, megakadályozhatja az autoimmunitás kialakulását. Amennyiben tehát a nem saját antigénekre specifikus sejtek felszaporodnak, elfoglalják a memória és aktivált sejtkompartmentet, és így korlátozzák autoreaktív T-sejtek felszaporodását.

Az effektor fázisban levő T-sejtek, T-sejt-specificitásra tekintet nélkül lecsökkentik az expanziós potenciálját bármely naív (lehetséges autoreaktív) sejtnek azáltal, hogy versengenek az IL-2 ért és az antigénbemutató sejtekért. Az IL-7 a naív T-sejtek, és kisebb mértékben a memória T-sejtek homeosztatikus proliferációját kontrollálja. Az IL-7 hatására a nagy aviditású naív sejtek limfopénias környezetben létrejövő homeosztatikus expanziója, melyet legalább részleges aktiváció követ, szintén legyőzheti más naív T-sejtek expanzióját.

A periférián az egészséges egyensúly fenntartásában nagyon sokféle antigén specificitású sejt és citokin/kemokin játszik szerepet.

A perifériás T-sejt-pool mérete feltűnően állandó a szoros homeosztatikus kontroll miatt. A kontrollt biztosító környezeti jelek pontos természete függ a T-sejt alpopulációtól, és hogy a naív vagy a memóriapool tagja-e a sejt. A naív T-sejteknek olyan túlélési szignálokra van szükségük, mint az IL-7 vagy a TCR/saját peptid-MHC komplex kölcsönhatása. A fenti túlélési szignálokért folytatott verseny korlátozza a naív T-sejt-pool méretét. Ugyanakkor a fenti szignálok indukálják is a T-sejtek osztódását olyan helyzetekben, amikor a pool mérete lecsökken, pl. akut fertőzést követően, vagy olyan orvosi beavatkozás következményeként, mely lymphopeniát okoz (pl. malignus tumorok kezelése). Az ilyen homeosztatikus sejtosztódás visszaállíthatja a naív sejtek számát a normális szintre. Ezért a perifériás T-sejtekben a T-sejt-receptor által közvetített jelek háromféle kimenelt eredményezhetnek:

1. a túlélés támogatása,
2. sejtosztódás aktiválódás nélkül,
3. aktiválódás és effektor sejt differenciálódás.

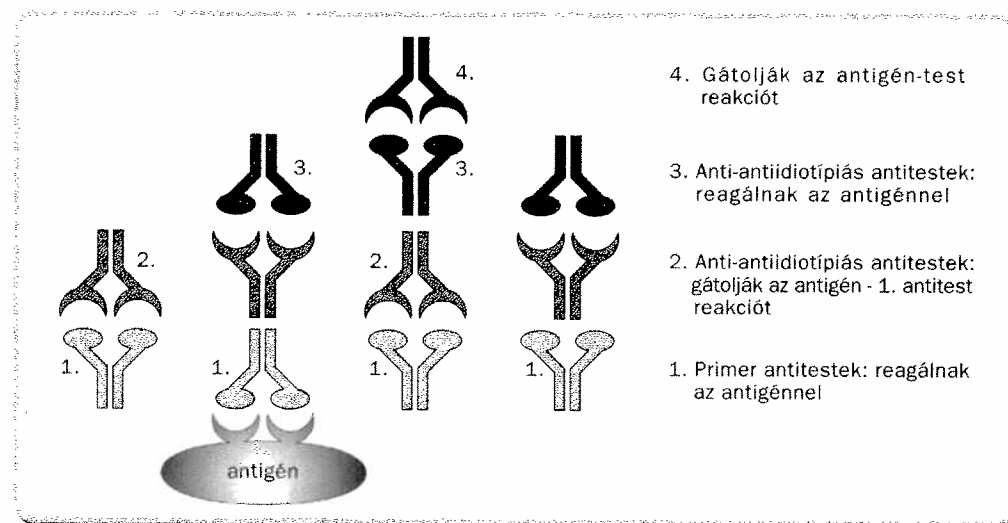
8.8. A triptofánlebontás,IDO, kinureninek

A triptofán esszenciális aminosav, amelynek lebontásában szerepet játszó enzim, az indolamin-2,3-dioxigenáz (IDO) jelentős szabályozója a T-sejtes immunitásnak. Az IDO alacsony ubikviter expressziót mutat, az IDO fehérje expressziója és az enzim aktivitása szigorúan szabályozott. Egyes proinflammatorikus citokinek, pl. IFN γ igen gyors IDO expresszió fokozódást idéznek elő bizonyos sejtekben (**8.6. ábra**). Aktivált antigénbemutató sejtek triptofánkatabolizmusuk révén lokális immun-suppresszív mikrokörnyezetet alakítanak ki maguk körül a T-sejt-homeosztázis és a saját antigénnel szembeni immuntolerancia fenntartása érdekében.

A triptofán lebontási termékei (közös néven kinureninek) hatékonyan csökkentik az allogén T-sejt proliferációt és az aktivált T-sejtek apoptózist idézik elő. Szerepet játszhatnak az immunrendszer és a központi idegrendszer közötti kommunikációban.

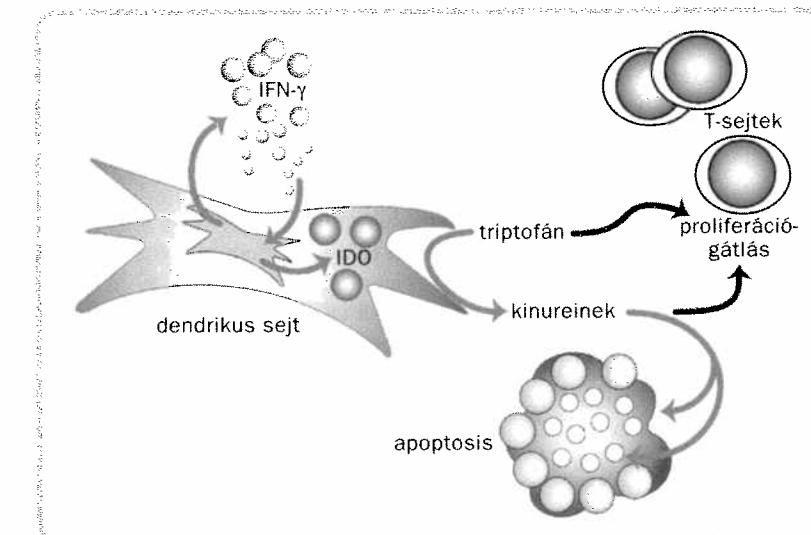
8.9. A gyulladásos reakció befejezése

A gyulladásos reakció kezdetét követően néhány órával megkezdődik egy olyan összehangolt aktív folyamat, mely végső soron a gyulladásos reakció megszüntetését célozza. A szövetbe érkezett neutrophil granulocyták az arachidonsav eredetű prosztaglandinok és leukotriének helyett a szintén arachidonsav eredetű **lipoxinok** termelésére kapcsolnak át, melyek megakadályozzák a neutrophilek gyulladásos szövetekbe történő kilépését, és csökkentik az érfal permeabilitását. Befejeződik a neutrophil beáramlás, és elkezdődik az apoptózis. Ezzel egyidejűleg az omega 3 többszörösen telítetlen zsírsavakból



8.5. ábra. Antiidiotípus antitestek

Az első antitest antigénfelismerő régiójában található egyedi antigének (idiotópok) ellen antiidiotípus (második antitest, anti-id) antitestek teremlődnak. Az anti-id egyedi idiotópjai ellen anti-anti-id (harmadik antitest) jön létre. Az eredeti antigén (Ag) a 2. antitest (anti-id), az első antitest idiotópja pedig az harmadikéra hasonlít.



8.6. ábra

A T-sejt-válasz szabályozása az indolamin-2,3-dioxigenáz (IDO) és a triptofánlebontási termékek által

rezolvinok és protektinek szintetizálódnak, melyek a neutrophil infiltráció idejét jelentősen lerövidítik apoptózist okozva. Az apoptotizált neutrophileket macrophagok kebelezik be, miközben antiinflammatorikus és reparatív citokineket, pl. TGF-β1-et termelnek. Az anti-inflammatorikus „program” a macrophagok nyirokerekben keresztül történő távozásával ér véget.

8.10. A gyulladást követő T-sejt-pusztulás mechanizmusa

A T-sejt effektor funkciók károsak lehetnek a gazdaszervezetre, ezért fontos, hogy a gyulladást követően az immunválaszt befejeződjék.

Az aktiváció által indukált sejthalál (AICD, activation induced cell death) az antigénspecifikus T-sejt-válasz lezárulásának lehetséges mechanizmusaként vált ismertté. A jelenség kísérletes körülmények között is kiváltható. Ennek során nyugvó T-sejteket először antigénnel vagy mitogénnel stimulálunk, majd IL-2 jelenlétében felszaporítjuk őket, végül vagy antigénnel végzünk újabb stimulációt, vagy a T-sejt-receptoron keresztüli jelátvitel további pontjain stimuláljuk a sejteket (ionomicinnel vagy forbolészterrel). A már aktivált T-sejtek felszínükön Fas-receptort expresszálnak. Az aktivált T-sejtek újbóli stimulációja a már Fas felszínükön expresszáló sejteken FasL-expressziót indukál, így FasL mediálta apoptózis indukció a felelős a T-sejt-pusztulásért ebben a rendszerben. Egyes feltételezések szerint inkább a citokinmegvonás lehet felelős az aktivációt egy adott ponton követő apoptózisért.

9. AZ IMMUN- ÉS A NEUROENDOKRIN RENDSZEREK KAPCSOLATA

Írta: Falus András, Illés Zsolt

Az immunválasz komplex szabályozása magában foglalja az idegrendszer szoros kapcsolatát az immunrendszerrel. Az immun- és az idegrendszer között kétoldali szabályozási kapcsolat áll fenn, a két rendszer kölcsönösen használja a másik rendszer mediátorait. A neuroimmun moduláció lényege éppen ez a kétirányú kommunikáció, mely eredményeképpen egyensúlyban lévő állapot alakul ki az immunrendszer és az idegrendszer között. Az idegrendszer elsősorban hormonális (neuroendokrin) és neurális (vegetatív idegrendszer, opioidek, neuropeptidek) úton hat az immunválaszra. Az immunrendszer szervei (pl. a thymus és a lép) innerváltak, és neuroendokrin hormonok hatnak több ponton is az immunrendszerre. Ugyanakkor a neuroendokrin sejtek, szövetek (elsősorban nem-antigénspecifikus) immunológiai hatások alatt állnak: az immunológiai mediátorok, citokinek számára célpontot jelent a központi idegrendszer és a perifériás neuroendokrin szövetek, ahol jelentős lokális immunválasz zajlik le.

9.1. Az immunrendszer neuroendokrin és neurális szabályozása

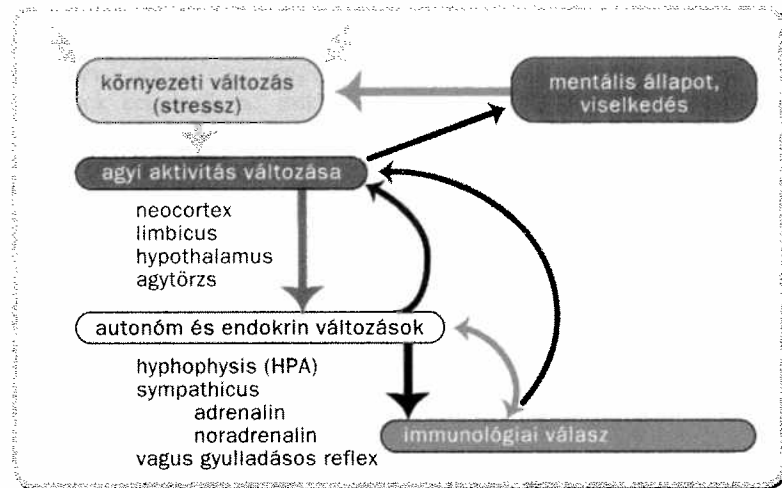
Az idegrendszerben levő egyes sejtek fontos szerepet játszanak a lokális immunválaszban. Az agyban az ősi immunrendszert a microglia sejtek reprezentálják, fiziológián adaptív immunválasz nem zajlik. A paraszimpatikus idegrendszer igen fontos szerepet játszik a n. vaguson keresztül a neuroimmun modulációban. A vagus által mediált „gyulladásreflex” lényege, hogy az alsó agytörzsi magvakba érkező információk aktiválják a kolinerg rendszert a gyulladás által aktivált szenzoros idegrostokon keresztül, mely acetilkolin-felszabadulást eredményez az efferens vaguson keresztül. Az acetilkolin gátolja a gyulladáskeltő citokinek (TNF, IL-1, IL-6, IL-18) felszabadulását.

Ennek megfelelően jelen ismereteink alapján az immunrendszerben termelődő és ható hormonokról, illetve neuropeptidekről, valamint a neuroendokrin rendszerben ható és termelődő citokinekről tudunk, bár a teljes szabályozási rendszer kép még nem feltárt. E kétoldali idegrendszer-immunrendszer kommunikáció negatív visszacsatolással működik, és feltehetően fontos szerepet játszik az agy és az immunrendszer egyensúlyában. A két rendszer sok tekintetben „közös nyelven beszél”, az elsődleges és másodlagos immunszervek hormonok és neuropeptidek előállítására képesek, míg a klasszikus értelemben vett endokrin mirigyek sejtjei, valamint a neuron és gliasejtek a citokinek egész sorát képesek előállítani. Sőt, mindkét rendszer sejtjei másik rendszer mediátoraira receptorokat fejeznek ki a felszínükön. A rendszerek szoros kapcsolatát jelzi a redundancia is, pl. a hypothalamusban termelt CRH az endokrin rendszerben ACTH-termelést és következményes mellékvese eredetű adrenalin-felszabadulást eredményez; ugyanakkor modu-

lálja a neuronális aktivitást is és noradrenalin felszabaduláshoz vezethet, míg az immunsejtekben citokintermelést indukálhat. Az endokrin rendszer által termelt hormonok az immunsejtek citokin-, hormon- és peptidtermelését szabályozzák, mely visszahat az endokrin rendszer hormontermelésére. Az immun-endokrin integráció jó példája a thymus, mely endokrin szervként timopoetint, timulint, timozint termel, mely egyrészt visszahat centrális immunfunkciójára, másrészt a hypophysisen keresztül az endokrin szervek működését modulálhatja. A mellékvese ugyanakkor a neuro-endokrin-immun integrációt reprezentálja, hiszen a hypophysealis ACTH a mellékvesekéregben glükokortikoid-termelés révén vezet stresszválaszhoz, míg neurális hatások a velőben okoznak adrenalin- és noradrenalin-felszabadulást, mely szintén hozzájárul a stresszválaszhoz és következményes immunmodulációhoz. A felszabaduló adrenalin és noradrenalin a cukoranyagcserére és metabolikus funkciókra is hatással van, vagyis visszahat az endokrin rendszerre. Az egyes hormonok az immunrendszerre serkentő (pl. növekedési hormon, prolaktin, inzulin) vagy gátló (pl. parathyroid hormon) hatással rendelkeznek; az ACTH, glükokortikoidok, tesztoszteron, ösztadiol immunszuppresszív hatását a klinikai gyakorlatban, terápiásan is felhasználják.

E komplex szabályozás fontos eleme, hogy az agyi funkciók és a motoros viselkedés között kétoldali kapcsolat áll fenn, majd az agy három további, egymással kétoldali kapcsolatban álló rendszeren (hypothalamus, hypophysis, endokrin szervek) át szabályozza az immunfunkciókat, mivel e szintek az immunrendszerrel is kétoldali kapcsolatban állnak; vagyis agyi (pszichoneurális) és immunfunkciók egymást kölcsönösen regulálják, mely a viselkedésben is megjelenik pl. infekció, láz során („sickness behavior”) (9.1. ábra).

Meglepő módon a központi idegrendszeri immunszabályozás egy része lateralizált, hasonlóan több más agyi



9.1 ábra. A stresszválasz és a pszichoneuro-endokrin-immun szabályozás integrációja

funkcióhoz: bal és jobb féltekei corticalis funkciók kétoldali limikus szabályozáson át a hypothalamusban konvergálnak. A bal féltekei neocorticalis aktivitás inkább immunosuppresszív (T és NK), míg a jobb féltekei neocorticalis működés negatív emocionális effektussal járó T-sejt aktivációt eredményezhet. Ezzel hozzák összefüggésbe, hogy jobb féltekei dominancia esetén az autoimmun és allergiás megbetegedések valószínűleg gyakoribbak. Szintén különböző immunmoduláló effektussal járnak subcorticalis agyi struktúrák, pl. a limikus rendszer és a bazális magvak immunaktivációt, az első hypothalamus pedig immunosuppressziót okozhat. A dopamintermelő, agytörzsi substantia nigra funkciója egyes adatok szerint szintén lateralizált, és bal oldali aktivitás a corticalishoz hasonló immunosuppressziót, míg a jobb oldali immunaktivációt eredményez.

Az immunválaszra gyakorolt idegi-endokrin hatások és azok jelentőségét legalább három tény bizonyítja:

1. az immunválaszban szereplő sejtek többségén neurohormon receptorok (ACTH, P-faktor, vazodilatáló intestinalis peptid-VIP, prolaktin, α -MSH, catecholaminok, β -endorfin, enkefalin receptorai) találhatók;
2. a központi és perifériás nyirokszervekben jelentős beidégzés mutatható ki (pl. a csontvelő és a thymus-epithel kolinerg, a thymus, a nyirokcsomók és a lép adrenerg beidégzést kapnak);
3. az idegrendszer bizonyos léziói (pl. a hypothalamus tuberoinfundibularis és ventro-dorsomedialis magvainak eltávolítása) jelentősen módosítják az immunválaszt; a hypophysis eltávolítása immundeficienciát, lép- és nyirokcsomó-atrophiát eredményez.

Az immunrendszer aktivációja ugyanakkor jelentősen hat az idegrendszerre:

1. Citokinek (pl. IL-6, TNF, TGF β), thymus peptidok, hisztamin, pteridinek, lymphoid-monocytoid eredetű ACTH, prolaktin hatnak az idegrendszer sejtjeire, azokon a megfelelő specifikus receptorok kifejeződnek;
2. Az antigénindukció fokozza egyes hypothalamus magok aktivációját és a noradrenalin felszabadulását;
3. Az idegrendszer citokintermelő sejtjei (pl. az astroglia-sejtek IL-6-ot és IL-1-et termelnek) hatnak pl. az ACTH-szekrécióra, s ezen keresztül a glukokortikoid-anyagcserére.

A központi idegrendszer két fő rendszerrel szabályozza az immunrendszert:

1. hormonálisan (neuroendokrin), elsősorban a stresszrendszeren keresztül, és
2. neuronálisan, melyben az autonóm (vegetatív) idegrendszer szerepe alapvető a felszabaduló noradrenalin (szimpatikus) és acetilkolin (paraszimpatikus) mediátorok révén. A neuro-immun moduláció további szintjei a visceroszenzoros (n. vagus), a szomatoszenzoros (hő, fájdalom, tapintás), és az enterális neuro-immun szabályozás.

9.1.1. A HORMONÁLIS MODULÁCIÓ (NEUROENDOKRIN MODULÁCIÓ, STRESSZRENDSZER)

A hormonális moduláció négy fő tengely révén működik: ezek a hypothalamus-hypophysis hormon (ACTH) reguláción át megvalósuló hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg (glükokortikoid) (HPA) tengely, a hypothalamus-hypophysis-gonád (HPG) tengely, a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy (HPT) tengely és a hypothalamus-növekedési hormon tengely.

A neuroendokrin rendszerben elsősorban a hypothalamus-hypophysealis-adrenalis tengely (HPA) még korántsem teljesen feltárt működése felelős az immunrendszer befolyásolásáért. A hypothalamus paraventricularis magjából felszabaduló CRH (corticotropin-releasing hormon) az első hypophysisből ACTH-felszabadulást eredményez, mely a mellékvesekéregben glükokortikoid-expresszióhoz vezet. A glükokortikoidok számos immunválasszal kapcsolatos gén expresszióját és jelátviteli molekulákat szabályoznak (pl. citokinek, adhéziós molekulák, kemoattraktánsok, differenciálódás, AP-1, NF κ B). A kommunikáció másik oldalról itt annyit jelent, hogy a proinflammatorikus citokinek (TNF α , IL-1, IL-6), illetve a lokális és aktuális Th1/Th2 (gyulladás-keltő/gyulladás-csillapító) arány regulálják a CRH szekréciót, így a HPA és a mellékvesével-szimpatikus rendszert. A központi idegrendszeren belül termelődő citokinek emellett a neuronok túlélését alapvetően befolyásolják, sőt a központi idegrendszeri immuntolerancia részét képezik, pl. TNF α alapvető az agyat infiltráló lymphocyták apoptózisában és a gyulladás gátlásában. E két meglepő citokinfunkcióra utalhat, hogy myelinre specifikus gyul-

laskeltő Th1-sejtek a neuroregenerációt elősegítik, míg TNF α antagonizálása sclerosis multiplexben relapsusokat eredményezett.

A HPG-axis és elsősorban az ösztrogén szintén szignifikáns hatással van az immunrendszerre, fiziológias koncentrációja az immunrendszer aktivációjához vezet. Ezzel szemben az androgének (tesztoszteron és DHEA) immunosuppresszívok. Az endokrin-immun moduláció további aspektusát jelzi, hogy ösztrogén receptorok a thymus fejlődésében és atrophiájában is fontos szerepet játszanak. Ugyanakkor az immunválasz, stressz gátolja a gonádális funkciót a hypothalamus neuronjaira ható citokineken, endogén opioidokon és CRH-n keresztül. A gonádok mellett a növekedési hormon is befolyásolja az immunrendszert elsősorban a lymphocytákon ható IGF-1-en keresztül.

A HPT tengely, TRH, TSH, T3 és T4 az immunsejteket stimulálják, míg a gyulladásos citokinek pl. IL-1 gátolják a TRH-szekréciót és a pajzsmirigyfunkciót.

9.1.2. NEURONÁLIS SZABÁLYOZÁS

Az immunrendszer neuronális szabályozásának fő útvonala az autonóm idegrendszer. A **szimpatikus idegrendszer** innerválja a thymust, lépét, nyirokcsomókat; a lymphocyták és leukocyták ugyanakkor adrenerg, neurotransmitter (szerotonin, dopamin) és neuropeptid receptorokkal rendelkeznek, sőt neurotranszmittert szintetizálnak. Általánosságban, a szimpatikus idegrendszer, a catecholaminok a Th1-immunválaszt szupprimálják és fokozzák a Th2-választ, gátolják az NK-funkciót, vagyis immunosuppresszív hatással járnak. A nyirokcsomók noradrenerg denervációja a gyulladást exacerbálja. A teljes modulációhoz azonban a szimpatikus idegrendszer és a HPA axis közös aktiválása szükséges. A **paraszimpatikus idegrendszer** egyik legfontosabb immunmoduláló karja az említett n. vagus (bolygóideg, X. agyideg). Ez az agyideg innerválja az immunvédekezésben és toleranciában legfontosabb szerveket, a gastrointestinumot és a tüdőt. Endotoxin és IL-1 aktiválják a n. vagust, mely a centrális autonóm hálózatot informálja az agyban. Válaszként gyors gyulladás-gátló kolinerg felszabadulás következik be, mely a gyulladás-keltő citokinek (TNF, IL-1 β , IL-6, IL-18) felszabadulását mérsékli. E „gyulladásos reflex” révén az agy információt kap a gyulladásról, mely a fentebb említett pszicho-neurális és neuroendokrin mechanizmusokat aktiválhatja. Míg **neurotranszmitterek** (szerotonin, catecholamin, acetilkolin, GABA) elsősorban a központi idegrendszeren belül modulálják a HPA rendszert és a stresszválaszt, **neuropeptidok és opioidok** (lásd alább) döntően lokálisan befolyásolják a gyulladást a perifériás idegrendszeren és a lymphocytákon keresztül.

9.2. Stresszválasz és immunológia

A neuro-endokrin-immun moduláció egyik alapvető jelensége és bizonyos értelemben lényege a **stresszválasz**. A stresszválasz a hypophysis hormonok átmeneti emelkedését eredményezi (HPA aktiváció), melynek kö-

vetkezménye endokrin aktiválás, az anyagcsere készletek mobilizálása, mely immunológiai következményekkel jár. Vagyis adaptálódást jelent a külső vagy belső környezeti változáshoz. Az immunológiai értelmezés lényegében felkészülés a szervezet potenciális integritássértésére. Az integritás megváltozásának két végpontja a „makroszkopikus lét” változása – stabil belső környezet mellett a külső környezet változik (szociális kapcsolatok) –, és a „mikroszkopikus lét” változása – állandó külső környezet mellett a belső környezet változik (pl. infekció, tumorok). E második integritássértés lényegesen mélyebben érinti az immunfunkciókat. A stresszválasz tehát fiziológias, és nem feltétlenül káros, csak ha az adaptálódás inefektív, vagy a stressz krónikussá válik. A HPA, HPG és HPT tengelyekre gyakorolt hatás mellett a stresszválasz hatást gyakorol a perifériás és autonóm idegrendszerre is (szimpatikus aktiváció és paraszimpatikus gátlás). A kezdeti szerotonin- és GABA-emelkedés átmenetileg antidepresszív hatással is jár. A stresszválasz az ősi és adaptív immunrendszert egyaránt befolyásolja, melynek kiterjedt irodalma van. Elsősorban NK-sejt funkciót vizsgáltak: általánosságban krónikus stressz immunosuppresszív hatással jár, míg az akut stressz immunváltozása kevésbé egyértelmű, bár feltehetően inkább aktiváció következik be, tehát a szervezet felkészül az integritás sértésre. A humorális immunválasz stressz során szupprimálódik, látens herpeszvírusok ellenanyagtitere megemelkedik, és stressz során alkalmazott hepatitis-B oltás alacsonyabb ellenanyag szintet eredményez. Pozitív stressz (pl. egyetemkezés) a CD4⁺ T-sejt számot emeli, míg negatív stressz (pl. krónikus betegség) a CD8⁺ T-sejt szám emelkedését eredményezi. A stressz situációk neuro-endokrin-immun komplexitását a **9.1. ábra** szemlélteti. Az adatok integrálását nehezíti azonban az egyes tanulmányokban alkalmazott stresszor és mintapopulációk különbözősége, a hormon interakciók, a receptorok és proteinek interakciójának és a perifériás idegrendszer moduláló funkciójának negligálása.

9.3. A neuroendokrin rendszer hatása az immunrendszerre

9.3.1. FEHÉRJE- ÉS PEPTIDHORMONOK

A perifériás és lép lymphocyták, valamint thymocyták olyan eredetileg hypophyseálisnak ismert hormonokat termelnek, mint a prolactin és a növekedési hormon (GH). Ezekre a hormonokra specifikus **receptorok** is találhatóak ezeken a sejteken, amelyek száma természetes (autoimmun betegségek, pl. SLE) vagy mesterséges (concanavalin A) aktiváció során jelentősen nő. A receptorok jelentőségére utal, hogy bromocriptinnel, egy prolaktinreceptor-antagonistával in vivo és in vitro is gátolható a T-sejt-aktiváció. GH-t a thymus epithelsejtek termelnek, és ezzel számottevően hatnak a thymocyták migrációjára és differenciációjára. A GH valószínűleg az IGF-I (inzulin jellegű növekedési faktor) autokrin hatásán keresztül befolyásolja a thymocytákat, sőt a T- és B-sejtek fejlődését is a primer haematopoieticus szervekben.

A **neuropeptidok** szintén részt vesznek a neuroimmun modulációban lokálisan a perifériás idegrendszeren

keresztül, illetve a központi idegrendszeren belül. A CRH, substance P (SP), VIP gyulladásokkeltő effektussal rendelkeznek a szinapszisokban, illetve az idegvégződésekből felszabadulva. A központi idegrendszeri CRH fontos a szerotoninerg, kolinerg és catecholaminerg rendszerek regulációjában is, és ezek révén visszahat az immunrendszer szabályozására. A szenzoros peptiderg neuronokból felszabaduló substance P (SP) és CRH a hízósejtek degranulációját idézi elő, hisztaminfelszabadulást, majd akut gyulladást és allergiás reakciót okozhat. A CRH emellett direkt módon stimulálja az IL-1 és IL-6 termelést, míg SP a TNF α és IL-12 expresszióját.

Nagyon sokat tudtunk meg újabban a tachikinin családba tartozó **neuropeptidek** immunológiai hatásairól is. Jelentős hatása van a **P-faktornak (substance-P, SP)** és a **vazoaktív intestinalis peptidnek (VIP)**. Míg az SP erősen serkenti, a VIP gátolja a T-lymphocyták IL-2 termelését. Schistosoma-indukált granulomák macrophagjaiban szomatosztatint (SOM), eosinophil granulocytáiban SP-t és VIP-t mutattak ki. A granulomákban az SP fokozza, míg a SOM gátolja az interferon- γ termelődését a neurokinin-I (SP-receptor) és SOM receptort hordozó CD4 $^{+}$ T-sejteken. Ugyancsak Schistosoma fertőzésekben mutatták ki először a gazdaszervezetre immunszuppresszív hatású **pro-opiomelanokortin (POMC)** termelését, amely a hypophysealis sejteken kívül lymphocytákban is termelődik.

A POMC gén alternatív splicingja miatt a három exon eltérő hypophysealis és a lymphocytasejteken (9.2. ábra).

Hypophysisben ACTH (1-39), lipotropin vagy α -MSH és β -endorfin-termékek keletkeznek. A macrophagokban is termelődő α -MSH jelentősen gátolja az akut és krónikus gyulladást és a késői hiperszenzitivitási reakciót. A hatás elsősorban macrophagokon és neutrophil granulocytákon érvényesül.

Lymphocytában ACTH (1-39) és β -endorfin, vagy ACTH (1-25) és α vagy γ -endorfin keletkezik. Külön érdekesség, hogy míg a hosszabb ACTH és az α -endorfin gátolja az antitest- és interferon- γ termelést, addig a rövidebb ACTH molekula és a β -endorfin serkentő hatású. A β -endorfin termelődése lymphocytákban is mutat napi ingadozást, de a ritmus eltér a hypophysealis β -endorfinétól. A β -endorfin legfontosabbnak tartott feladata a Th1-Th2 gyensúly Th2 irányba való eltolása. Hasonlóan hat a noradrenalin is a β -receptorokon keresztül, amit az bizonyít, hogy kimutatták β -receptoragonisták igen jelentős IL-12 (Th1) gátló hatását.

Az aktivált CD4 $^{+}$ lymphocyták emellett encefalint is termelnek. A pajzsmirigy kóros működése során különleges jelentőséggel bír, hogy TSH jelentősen hat a lymphocytákra, és fokozza az antitesttermelést. IL-1 és gyulladás pedig a TRH szekréciót gátolja.

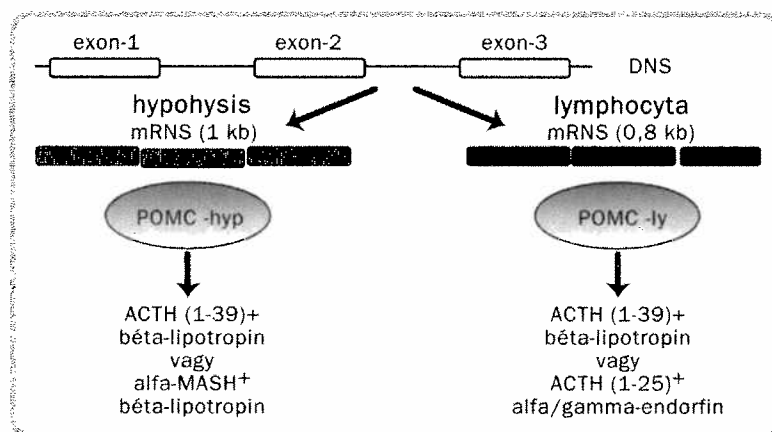
Az immunrendszer által termelt egyes neuroendokrin peptidhormonokat és neurotransmittereket a 9.1. táblázatban soroljuk fel.

9.1. táblázat

Az immunrendszer által termelt neuroendokrin peptidhormonok és neurotransmitterek

Hormon/ neurotransmitter	Termelő sejt/szövet
ACTH	T, B, mac
endorfinek	T, B, mac
TSH	T
CGH	T
LH	lép-lymphocyta
FSH	lép
GH	T, B, mac
prolaktin	T
CRF	thymocyta, lép lymphocyta
LHRH	thymocyta
(met)enkefalin	T
Arg-vazopresszin	thymus
Oxytocin	thymus
Neuropeptid-Y	megakariocyta
VIP	hízósejt, neutrophil granulocyta
Szomatosztatint	hízósejt, neutrophil granulocyta
P-faktor	mac
parathormonszerű fehérje	T
IGF-I	T, B, mac
atrialis natriuretikus faktor	mac

T: T-lymphocyta, B: B-lymphocyta, mac: macrophag, ACTH: adrenocorticotrop hormon, TSH: pajzsmirigy-stimuláló hormon, CGH: chorion gonadotropin hormon, LH: luteinizáló hormon, LHRH: LH releasing faktor, FSH: folliculusstimuláló hormon, GH: növekedési hormon, VIP: vazoaktív intestinalis peptid, IGF-I, inzulin-szerű növekedési faktor-I



9.2. ábra A Pro-opiomelanokortin (POMC) gén transzkripciója, translációja és fehérjetermékei hypophysisben és lymphocytákban

A POMC gén átiródás hypophysisben és lymphocytákban is megtörténik (lymphocytában a harmadik exonnak megfelelő szakasz kisebb), ezért a POMC fehérjéből lymphocytában más hatású fehérje/peptid termékek keletkeznek.

9.3.2. SZTEROIDHORMONOK

A szteroidhormonok igen széles hatásspektrumát ismerve nem meglepő, hogy az immunrendszerre is több ponton hatnak.

Régóta tudjuk, hogy terhességben a **progeszteron** döntő jelentőségű, antiabortív hatással rendelkezik. Újabb kutatások szerint a progeszteron lymphocytákban egy fehérjefaktort indukál (PIBF – progesteron induced blocking factor), amely a Th2-sejteket serkentve gátolja a magzatra veszélyes NK-sejtek hatását (lásd 8. és 13.7. fejezet).

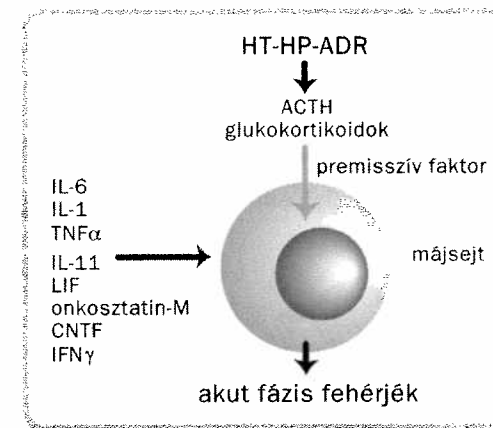
Terhességben a B-sejtek képződése csökkent és e hatást a glukokortikoszteroidok felelősek. A thymusban termelődő **glukokortikoszteroidok** kritikus fontosságúak a thymocyták apoptózisában.

A glukokortikoidok gátolják az antigénprezentáló sejtek (APC) IL-12-termelődését, mely az IFN γ -szekréció csökkenéséhez is vezet. A glukokortikoidok gátolják a T- és NK-sejtek IL-12 receptorának expresszióját is, és stimulálják a Th2-sejtek IL-4 és IL-10 produkcióját. Mind-ezen mechanizmusok együttesen gyulladásgátló hatásúak. Az infiltráló T-sejtekre gyakorolt apoptotikus hatást a klinikai terápiában is alkalmazzák nagy dózisú szteroid lökésterápiával.

A kortikoszteroidok és az **androgén** szteroidok (pl. tesztoszteron, dehidro-epiandrosteron) ellentétes hatást fejtenek ki a Th1-sejtekre, előbbieket gátolják azt, utóbbiak pedig a gátlás gátlásával serkentik a Th1-lymphocytákat.

Az ösztrogén fokozza az immunválaszt, míg a férfi nemi hormonok (tesztoszteron, DHEA) immunszuppresszívok. Részben ez állhat az autoimmun betegségek női túlsúlyának hátterében. A terhesség alatt termelt ösztriol azonban fontos az antiabortív Th2 gyulladásgátló eltolódásban. Autoimmun kórképekben jelenleg is zajlanak klinikai tanulmányok szteroid hormonokkal.

Gyulladásban kimutatták, hogy a kortikoszteroidok gátolják a gyulladás szabályozásában részt vevő (13.3. fejezet) citokinek (pl. IL-6, IL-1, TNF α) szintézisét, de ugyanakkor „permisszív faktorként” hatnak az akutfázis-reakcióban. Ennek során elsősorban a citokinreceptorok felszíni sűrűségét emelik (9.3. ábra). Ezzel azt biztosítják, hogy kevés citokin hosszú ideig hasson az akutfázis-fehérjéket termelő (tehát a gyulladásgátlást elősegítő) sejtekre. A hatás azonban kétoldali, egyes citokinek (pl.



9.3. ábra. A glukokortikoszteroidok hatása „permisszív” a citokinek hatása során

IL-6, IL-1, IL-2) serkentően hatnak a hypothalamus-hypophysealis-mellékvesekéreg tengely mindhárom pontjára, tehát serkentik (az őket gátló) kortikoszteroidok termelődését. Emellett nemcsak a kortikoszteroid szint, hanem több sejten a citoplazmatikus szteroidreceptorok száma (azaz a sejtek szteroidérzékenysége) is emelkedik.

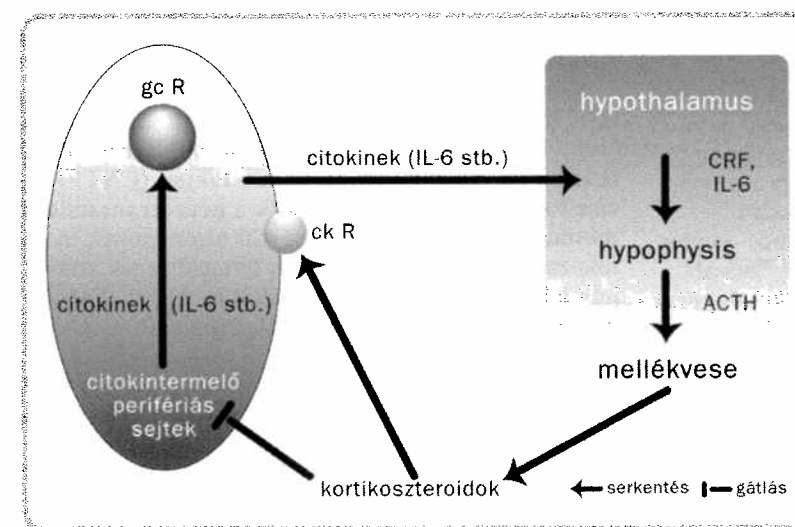
A többszörösen kapcsolt jelenségeknek szerepük lehet a stressz indukálta immunológiai változásokban is.

A hypothalamo-hypophysealis-mellékvese tengely (HPA), valamint egyes gyulladáskeltő citokinek kétoldali feed-back kölcsönhatását a 9.4. ábra mutatja be.

9.3.3. NEUROTRANSMITTEREK, KATECHOLAMINOK ÉS KOLINERG MEDIÁTOROK

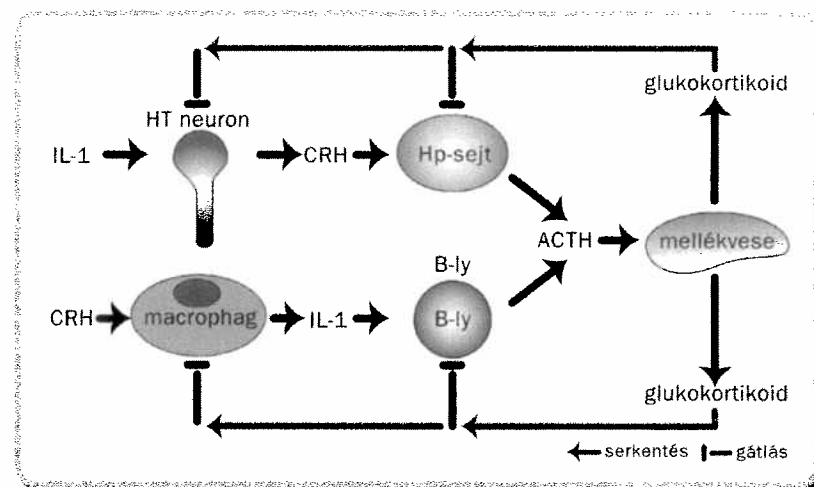
A **katecholaminok** (adrenalin és noradrenalin) Th2 eltolódást eredményeznek, szisztémásan gyulladásgátlók. Noradrenalin és adrenalin gátolják a Th1- és fokozzák a Th2-citokin-termelést, és a hatásokat a β -adrenoreceptorok (AR) mediálják. A receptor-agonisták gátolják az *in vitro* és *in vivo* IL-12 termelést. A nyirokcszervek noradrenerg denervációja fokozza a gyulladást.

A szelektív β 2-adrenoreceptorok expressziója polarizált a Th-sejteken, csak Th1-sejtek expresszálják. A re-



9.4. ábra. A hypothalamo-hypophysealis-adrenalis (HPA) „tengely” és egyes gyulladásos citokinek kapcsolata

A HPA-tengely aktiválódása növeli a glukokortikoid szintjét. A glukokortikoidok (GC) csökkentik az IL-1, IL-6 és TNF α bioszintézisét, de emelik receptoraik számát. Az IL-6 viszont serkenti a HPA-tengely aktivációját, így a perifériás glukokortikoid szintet, továbbá azok receptoraik számát. HT: hypothalamus, HF: hypophysis, MV: mellékvese, CRF: kortikotrop „releasing” faktor, ACTH: adrenokortikotrop hormon.



9.5. ábra. Az ACTH-termelés két reciprok útja

Az idegrendszerben keletkező IL-1 a hypothalamikus neuronokban emeli a CRF szintjét, a perifériásan termelődő CRF pedig a macrophagokban fokozza az IL-1-termelést. Mindkét folyamat ACTH-szintézis fokozódáshoz vezet.

ceptorokon ható agonisták az IFN γ -termelést gátolják, azonban nem befolyásolják a Th2 sejtek IL-4 termelését. Így salbutamol *ex vivo* gátolja az IL-12-produkciót. A catecholaminok masszív felszabadulását eredményező akut agyi trauma szisztémás IL-10-termelést vált ki. A receptor antagonistá propranolol viszont fokozza az LPS-indukált TNF α és IL-12 szekrécióját.

A szisztémás glükokortikoidok és catecholaminok egyaránt gátolják a Th1- és fokozzák a Th2-választ, így a celluláris immunitás gátlásához, és a humorális immunválasz fokozódásához vezetnek. Ennek következtében a stresszhormonok gátolják az NK, a citotoxikus T-sejt (Tc) és a macrophagok aktiválódását az IL-12 és IFN γ -szuppresszió révén. Ez az alapja, hogy a stresszindukált immunuszuppresszió tesztelhető az NK-aktivitással.

Több rendszerben is catecholaminok és kolinerg mediátorok ellentétes hatását írták le az immunrendszer különböző funkcióira.

A legújabb eredmények szerint jelentős **noradrenalin** (NA) felszabadulás mutatható ki a thymusban és a lépben. Kimutatták azt is, hogy az NA lényegesen hat az LPS-indukált TNF α -termelésre is, mégpedig elsősorban β -receptoron hatva gátolja azt. A noradrenalin hatása TNF-hez képest ellentétes IL-6-ra vonatkozóan, hiszen a NA (különösen α -receptor-lokkoló jelenlétében, tehát β -receptoron át) fokozza a bakteriális endotoxin (lipopoliszaharid, LPS) IL-6-ot indukáló *in vivo* hatását a macrophag/endothel rendszerre.

A **dopamin** fokozza az LPS-indukált TNF α -termelést D2-receptoron- és emeli az NO-szintézist D1- és D2-receptor át.

A lymphocyták mitogenezisére a noradrenalin az α receptoron át gátló, az **acetilkolin** pedig serkentő hatását. A lymphocytákon jelentős mennyiségű acetilkolin-receptor (AChR) található, sőt azt is tudjuk, hogy a lymphocyták előállítani és lebontani is képesek az Ach-t.

A catecholamin/kolinerg rendszer számos ponton szorosan kapcsolódik a kortikoszteroidok hatásához. Mindez a vegetatív idegrendszer, a szimpatikus és paraszimpatikus hatások lényeges moduláló hatását igazolja, ami azt jelenti, hogy stressz helyzetben a helyileg termelődő, helyileg és szisztémásan ható neurotranszmitterek több ponton is befolyásolják az immunválasz sejtet (pl. lymphocyták), illetve szolubilis (pl. citokinek) elemeit.

9.4. Citokinek a neuroendokrin hálózatban

Sok adat szól a citokinek központi és perifériás idegrendszerben, valamint az endokrin szövetekben való termelődésére vonatkozóan. Igen jelentős például az astroglia sejtek IL-6 és IL-1 szintézise. Régóta ismert az IL-1, mint „endogén pirogén”, tehát e citokin hatása a hőközpontokra.

Az **IL-1** és az **IL-1 receptor** az endokrin szervekben is megtalálható, pl. a hasnyálmirigy Langerhans-sziget-sejtjein. Ezeken a sejteken mutatták ki, hogy az IL-1 β inzulin szekréciót okoz, és a hatást NO (lásd 3.3. fejezet) közvetíti. Kimutatták, hogy a hypophysisben az **IL-6** és az **IL-2** fokozza a sejtosztódást, valamint a GH, prolactin és ACTH (adrenokortikotrop hormon) termelést. Az ACTH termelődésre az IL-2 és az IL-6 közvetetten a CRF-n (kortikotrop releasing faktor) át is hat, az NO-nak itt is centrális jelentősége lehet. Pajzsmirigyben jelentős IL-6-termelést mutattak ki, aminek lényeges parakrin szerepet tulajdonítanak.

Érdekes szimmetria, hogy míg a lokálisan termelődő IL-1 hatására CRF indukálódik a hypothalamikus neuronokban, addig a leukocyta eredetű CRF viszont IL-1 termelést vált ki macrophagokon. A hypothalamikus IL-1 hatására a CRF ACTH-n át a hypothalamikus és a hypophyseális sejteket feedback gátló kortikoszteroidokat indukál. A perifériás CRF hatás nyomán keletkező IL-1 viszont a B-sejtek ACTH termelésén át idézi elő ugyanazt a hatást (9.5. ábra).

Kimutatták, hogy a neuronális fejlődésben az IL-5, IL-7, IL-9 és a TGF β jelentős szerepet játszik. Két citokin (vagy inkább neurokin) a **leukaemia inhibitoros faktor (LIF)** és a **ciliáris neurotrofikus faktor (CNTF)** kiemelt szabályozási szerepet játszik a **neurotranszmitter mintázat** kialakításában, a LIF-ről bizonyították, hogy fokozza a VIP- és az acetilkolin termelő sejtek számát, míg a catecholamint szintetizálókét csökkenti. Felvetődött az is, hogy még a neuronális plaszticitás is részben citokin kontroll alatt áll.

Ahogy említettük egyes citokinek (pl. IL-6) jelentős serkentő hatást gyakorolnak a szteroidtermelésre és a szteroidreceptorok számára.

A neuroendokrin és immunrendszer kapcsolatában macrophagok és az általuk termelt citokinek kulcspozíciót foglalnak el. A stressz, a gyulladás és az immunválasz macrophagok és citokinek mediálta kapcsolatát kapcsolata a 9.6. ábra foglalja össze.

Ebben a tankönyvben nem térünk ki a neuroimmunológia klinikai vonatkozásaira, de összefoglalásként mellékelünk egy táblázatot (9.2. táblázat), amely az idegrendszer immunmodulált betegségeit mutatja be az

érintett antigén(ek) és a patomechanizmus bemutatásával.

Az immun- és neuroendokrin szabályozás szoros összefüggését jelenségek sorozata valószínűsíti, melyeknek tanulmányozása és tudományos vizsgálata a neuroendokrin-immunológia mellett egy fejlődő ágazat, a pszicho-neuroimmunológia számára is kihívást jelent.

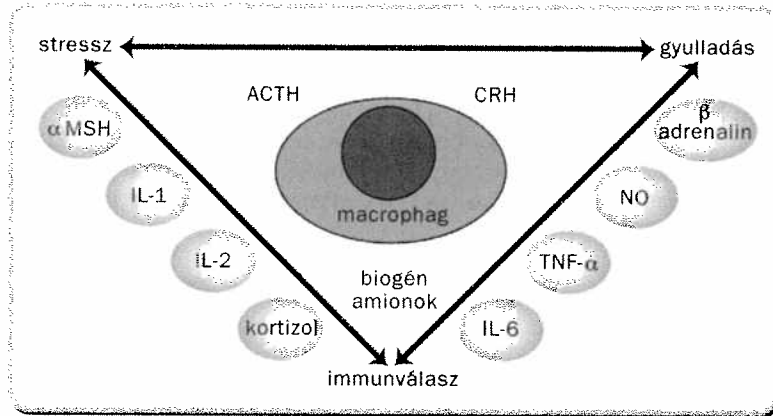
9.2. táblázat

Az idegrendszer immunmediált betegségei

Betegség	Célantigén	Patomechanizmus
Központi idegrendszer		
Sclerosis multiplex	Myelin/oligodendrocyta/astrocyta proteinek (pl., MBP, MOG, MAG, PLP, α B-cristallin)	Heterogén: multifokális gyulladás, demyelinatio, axonális károsodás, oligodendrocyta-pusztulás, IgG kolokalizáció és komplement a lézióban
Stiff-person szindróma	Glutaminsav dekarboxiláz-tartalmú GABAerg neuronok	Nincs szignifikáns megfigyelés
Rasmussen-encephalitis	Glu receptor-3 a neuronokon	Gyulladás és neuronpusztulás
Neuromuszkuláris junkció		
Myasthenia gravis	Posztzinaptikus AChR-ok	AChR felszíni szerkezet változás és denzitás csökkenés; IgG- és komplementlerakódás
	Egy részében MuSK	Izomprotein
Lambert-Eaton myastheniás szindróma	Preszinaptikus feszültségfüggő Ca-csatornák	Ca csatorna pusztulás a motoros ideg terminálon
Neuromyotonia (szerzett)	Feszültség-függő K-csatornák	Heterogén
Perifériás idegrendszer		
Guillain-Barré-szindróma	Gangliozidok, mint pl. GM1 (különösen axonális forma), GQ1b (Miller-Fisher-variáns) és kapcsolódó glükolipidek	Macrophagmediált multifokális demyelinatio, axonális károsodás, IgG- és komplementlerakódás
CIDP	P ₀ , glükolipidek	Ugyanaz, mint Guillain-Barré-szindrómában
Multifokális motoros neuropathia (MMN)	Gangliozid GM1	Fokális demyelinatio, IgM-lerakódás a Ranvier-féle lefűződéseknél
Monoklonális gammopathiával kapcsolódó neuropathiák	MAG, ismeretlen targetek	Szegmentális demyelinatio gyulladásos beszűrődés nélkül, IgM- és komplementlerakódás a myelinlemezekben
Központi/perifériás idegrendszer		
Paraneoplasziás szindrómák	Különböző (pl. Hu, Ri, Yo)	Neuronpusztulás, gliosis, perivascularis gyulladásos beszűrődés
Vázizom		
Dermatomyositis	Ismeretlen	Komplementmediált vasculopathia, perimyális és perivascularis beszűrődés CD4 ⁺ T-sejtekkel és B-sejtekkel
Polymyositis	Ismeretlen	CD8 ⁺ sejtekből álló endomysialis beszűrődés
Zárványteszt myositis (IBM)	Ismeretlen	Infiltrációs és degeneráció

AChR: acetilkolin-receptor, CIDP: krónikus gyulladásos demyelinációs polyneuropathia, Glu: glutaminsav, MAG: myelin-kapcsolt glükoprotein, MBP: myelin bázikus protein, MOG: myelin oligodendrocyta glükoprotein, MuSK: izom specifikus kináz, PLP: proteolipid protein

Csepány Tünde-Ilés Zsolt : Klinikai neuroimmunológia. Kiad.: Matyus-BENTEN, 2005, 35. oldal (a szerzők engedélyével)



9.6. ábra. A macrophagok és az általuk termelt citokinek, illetve mediátorok szerepe a stressz, a gyulladás és az immunválasz folyamataiban

10. IMMUNTOLERANCIA

Írta: Buzás Edit

Az immuntolerancia az immunrendszer antigénspecifikus válaszképtelensége, mely elsősorban a saját antigének vonatkozásában figyelhető meg. A T- és B-sejtek általi epitópfelismerés degenerált, egy adott TCR vagy BCR nagyszámú szerkezetileg hasonló epitóppal képes reagálni. Ennek a keresztreaktivitásnak a révén őrzik meg a lymphocyták azt a flexibilitást, mely lehetővé teszi az immunrendszer sejtei számára a változó környezeti feltételekhez történő alkalmazkodást. Fiziológias körülmények között idegen antigének nem jelennek meg a thymusban a vér-thymus barriernek köszönhetően, ezért az idegen eredetű epitópokat nagy kötőerővel (aviditással) felismerő T-sejtek nem pusztulnak el a negatív szelekció során, kijutnak a perifériára. Ezek a pozitív és negatív szelekciót sikeresen túlélő sejtek alacsony vagy közepes aviditással kapcsolódnak a saját MHC-saját peptid komplexekhez a thymusban. Tehát ezek a gyengén, esetleg közepesen autoreaktív sejtek biztosítják tehát a periférián a patogénekkal szembeni védelmet, de magukban hordozzák a kockázatot annak, hogy bizonyos körülmények között autopatogén végrehajtó sejtekké alakuljanak. Az esetlegesen így kialakuló kóros autoimmunitást számos perifériás toleranciamechanizmus akadályozza meg.

10.1. T-sejt-tolerancia

10.1.1. CENTRÁLIS TOLERANCIA

Az immuntolerancia kialakításában az elsődleges immunszervekben zajló szelekciós folyamatok kulcsfontosságúak.

A thymus **negatív szelekciós** folyamata során apoptózissal (**klonális delécióval**) pusztulnak el mindazon T-sejtek, melyek receptora nagy kötőerővel (aviditással) kapcsolódik a saját MHC-saját peptid komplexekhez. A fenti folyamatot nevezzük a centrális tolerancia kialakulási mechanizmusának. Centrális tolerancia nélkül a T-sejt-repertoár erősen autoreaktívvá válna, és ez halálos kimenetelű autoimmunitás kialakulásához vezetne.

Mint azt a korábban említettük, a thymusban igen sokféle saját szöveti antigén fejeződik ki (a fogzománc sejtekre jellemző génektől a herére specifikus génekig). Ennek a promiszkuus génkifejeződésnek a fő regulátora az AIRE transzkripció faktor. A centrális tolerancia jelentőségére utal, hogy emberben az AIRE gén mutációja az elégtelen thymuson belüli antigén kifejeződés és a következményes elégtelen negatív szelekció miatt monogén autoimmun megbetegedésnek, az APECED (autoimmun polyendocrinopathia candidiasissal és ectodermális displasiával) a kialakulásához vezet.

A centrális tolerancia kialakulását követően a saját antigénnel szembeni alacsony/közepes aviditású receptorral rendelkező T-sejtek kijutnak a perifériára.

10.1.2. PERIFÉRIÁS TOLERANCIA

10.1.2.1. Anergia

Amennyiben kostimulációs jel (2. szignál) hiányában találkozik a naív T-sejt a saját antigénnel, nem pusztul el, azonban válaszképtelenné, anergiássá válik. Az éretlen (PRR-PAMP kapcsolódás révén nem aktivált) dendriti-

kus sejtekkel való kölcsönhatás anergiához vagy delécióhoz vezet. A CD4⁺ lymphocyták anergiájának kialakulásában feltehetőleg szerepet játszik az ubikvitin-ligáz enzim, mely a T-sejt-aktivációban szerepet játszó membránmolekulák ubikvitinációjában játszik szerepet.

10.1.2.2. Ignorancia

Az aviditás és a TCR-peptid-MHC komplex kapcsolódásának tartóssága alapvetően meghatározó. Az erős és hosszan tartó kötődés az aktivációnak kedvez, míg a gyenge vagy rövid kötődés nem eredményez aktivációt.

A **kis aviditással** saját epitópokat felismerő sejtek ignorálják (figyelmen kívül hagyják) a saját epitópokat a periférián.

Ugyancsak „figyelmen kívül hagyhatják” (ignorálhatják) a lymphocyták az igen **kis koncentrációban** jelen levő autoantigéneket.

Mi vezethet az ignorancia áttöréséhez?

Első mechanizmusként említhetjük, hogy megváltozott körülmények között, pl. gyulladás során az érett dendritikus sejtek igen erős kostimuláció mellett prezentálhatják a saját antigéneket, mely a periférián a gyengén autoreaktív sejtek aktivációjához vezethet.

A TLR9 ligandjai a metilátlan CpG-szekvenciák, melyek baktériumokban sokkal gyakrabban fordulnak elő, mint pl. az emberi szervezetben. Azonban mégiscsak jelen vannak bennünk, különösen az aktivált sejtekben dúsulnak fel. Amennyiben a nagyfokú apoptotikus sejt-halált nem kíséri az apoptotikus sejt maradványainak hatékony eltávolítása, úgy a kromatinspecifikus B-sejtek BCR receptoraik révén felvehetik ezeket a szekvenciákat. A sejtben belül a CpG DNS kapcsolódhat a B-sejt TLR9-receptorával. Az így létrejövő aktivációs szignál a BCR aktivációs szignáljával együtt aktiválhatja a korábban ignoráns B-sejtet.

További mechanizmus lehet az ignoráns lymphocyták aktivációjára a korábban csak intracellulárisan előfordu-

ló antigének sejtekből való kiszabadulása, pl. nekrozis során. Az ilyen autoimmun reakciók jól ismertek, de gyakran csak átmenetiek.

Mindannyiunkban jelen vannak az IgG-molekula Fc-régióját felismerő B-sejtek, de a monomer IgG nem aktiválja őket. Amennyiben pl. súlyos fertőzések következtében immunkomplexben fordul elő az IgG, a multivalenssé vált IgG aktiválhatja a korábban ignoráns B-lymphocytákat, melyek végső soron reumafaktort (IgG ellenes antitestet) termelnek. Ez az autoantitest feleség gyakran megfigyelhető rheumatoid arthritisben, azonban fertőzések kapcsán átmenetileg is létrejöhet.

10.1.2.3. Antigen szegregáció

Mint arról korábban szó esett, a szervezet bizonyos helyeiről nem lökődnek ki az átültetett szövetek (pl. agy, szem), ezeket a helyeket nevezzük immunológiailag kiválságos (immunprivilegizált) helyeknek.

Korábban a jelenséget egyedül az autoantigének lymphocytáktól való anatómiai elzártásával magyarázták.

Mai értelmezésünk szerint az immunprivilegizált helyek három különleges sajátossággal rendelkeznek.

- nincs nyirokelvezetésük és a naív lymphocytáktól barrierek védik ezeket a helyeket (vér-agy gát)
- Az immunprivilegizált helyeket elhagyó antigének immunszuppresszív citokinekkal, pl. TGF- β -val keverten jutnak ki a szervből.
- Az immunprivilegizált helyeken található sejtek FasL expressziója is hozzájárulhat az immuntolerancia kialakulásához/fenntartásához.

Feltételezhetően az immunprivilegizált helyeken expresszálódó antigének egy része sem toleranciát, sem aktivációt nem okoz, azonban az adott helyről kiszabadulva autoimmun célponttá válhat. A sympathicus ophtalmia példáját említhetnénk. Szemsérülést követően szemhéjréjéssel szembeni autoimmun reakció fejlődhet ki, mely gyakran mindkét szem autoimmun gyulladását eredményezi.

10.1.2.4. Citokineltérések

Az I. típusú diabetes mellitus és a sclerosis multiplex nevű autoimmun megbetegedéseket Th1-sejtek közvetítik, míg az SLE kialakulásában a TH2-sejtek is igen fontos szerepet játszanak.

A hagyományos helper T-sejt altípusokba tartozó sejtek a periférián antigén-specifikus módon aktiválódnak, és aspecifikus módon szabályozzák más T-sejtek működését citokinjeik révén.

10.1.2.5. Reguláló T-sejtek

- Tudománytörténeti szempontból különösen érdekes és tanulságos lehet a reguláló T-sejtek története (lásd még 6. és 8. fejezetek). A 70-es években általánosan elfogadott volt a nézet, mely szerint az immunrendszer részét képezik a helper és citotoxikus T-lymphocyták mellett a *szuppresszor* T-sejtek is. A későbbiekben a szuppresszor T-sejtek létezését az immunológia évtizedekre elvetette, s csak a közelmúltban igazolódott egyértelműen a reguláló funkciójú T-sej-

tek létezése. Az alapvető áttörést a kérdésben azok a kísérletek jelentették, melyekben a thymust újszülött egerekből eltávolítva autoimmun tünetegyüttest figyeltek meg. Ezekből az állatokból hiányzott ugyanis az a thymus eredetű reguláló T-sejt-populáció, melyről utóbb kiderült, hogy a perifériás immuntolerancia fenntartásában kulcsfontosságú.

A reguláló T-sejtek képesek autoreaktív sejtek működését (citokin termelését és proliferációját) gátolni, ezt az aktivitásukat **szuppresszió**nak nevezzük.

Az egyik legismertebb populációjuk a **természetes reguláló sejtek (natTreg)** csoportja. Ezek mind CD4-, mind CD25- (IL-2R alfa lánc) molekulát hordoznak a felszínükön, az utóbbit nagy számban expresszálják a felszínükön. A thymusban a viszonylag nagy, a negatív szelekciót kiváltó aviditásnál alig alacsonyabb kötőerővel kapcsolódnak a thymus antigén bemutató sejtjein a saját MHC-saját peptid komplexhez. Feltehetőleg ennek a viszonylag magas köztes aviditásnak köszönhetik túlélésüket, és azt, hogy a foxp3 transzkripciós faktor expressziója következik be bennük. Egy ritka, monogénis autoimmun megbetegedés jelentkezik a foxp3 gén mutációjakor, ez igazolja a foxp3 és a természetes reguláló T-sejtek szerepét az immuntolerancia fenntartásában. Ez a humán megbetegedés az IPEX szindróma (immunodisregulatio, poliendocrinopathia, enteropathia, X-hez kötött), melynek megfelelője a foxp3-hiányos, autoimmun tüneteket mutató *scurfy* egér.

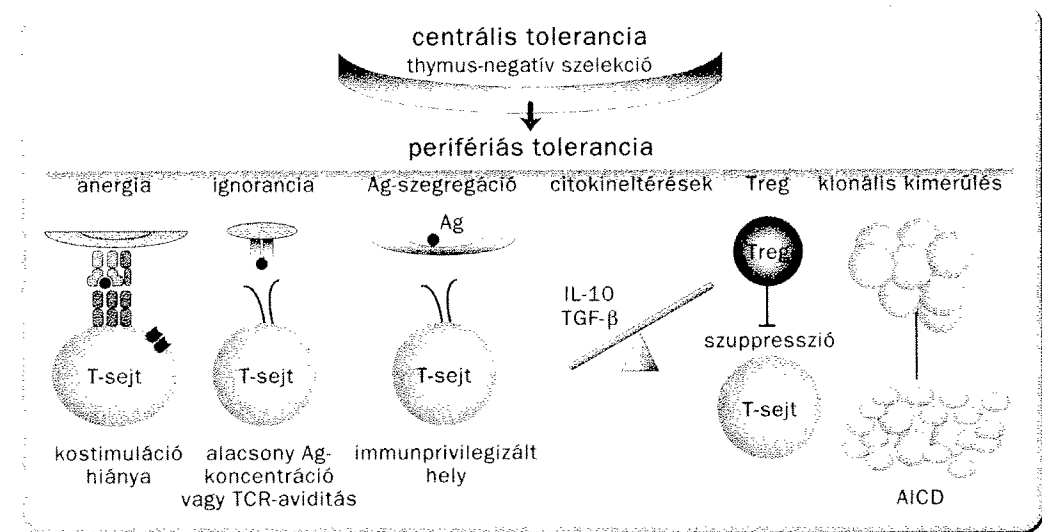
További reguláló T-sejt-típus a **Th3-sejtek** csoportja. Ezeket a sejteket IL-4, IL-10 és TGF- β -termelés jellemzi, mely utóbbi különbözteti meg őket markánsan a TH2-sejtektől.

A **Tr1-sejtek** IL-10-et és TGF β -t termelnek, de IL-4-et nem, és in vitro magas IL-10 koncentráció mellett fenntarthatók.

- Az **NKT-sejtek** és a natTreg-sejtek „természetes szuppresszorok”, melyek tagjai az immunrepertoárnak még mielőtt egy adott T-sejt aktivációja bekövetkezne, és éppen ezért mind a természetes, mind a primer adaptív immunválaszt hatékonyan képesek gátolni.

Az NKT-sejtek α/β TCR-rel rendelkeznek, mely invariáns α -láncot tartalmaz (Va24-JaQ), s ez preferenciálisan kapcsolódik bizonyos V β -láncokhoz. Az NKT-sejtek a patogénekben gyakran előforduló, α -galaktozil ceramiddal rokon glikolipideket ismerik fel. Az α -galaktozil ceramid a CD1d-molekulához kapcsolódva prezentálódik az NKT-sejtek számára, és indukálja az NKT-sejt általi sejtpusztítást (killing) és citokinszekréciót. Bizonyos emlősben előforduló antigének, pl. az izoglobotrihexozil-ceramid és a bakteriális glikoszfinolipid antigének szerkezetileg hasonlóak az α -galaktozil-ceramidhoz, így képesek az NKT-sejtek stimulációjára. Az NKT-sejtek nem csak a veseszületett immunitásban (a tumor és baktériumsejtek elleni immunvédelemben) játszanak szerepet, hanem az autoimmun megbetegedések esetében is felvetődik szabályozó szerepük. Antigént kötve az NKT killer aktivitása megnő és nagy mennyiségű IL-4-et, IFN γ -t, TGF β -t és IL-10-et termelve gyulladásos sejteket aktiválnak.

- Ezzel szemben a **CD8⁺ szuppresszor T-sejtek** a primer immunválasz során differenciálódnak effektor



10.1. ábra. A saját antigénnel szembeni tolerancia főbb mechanizmusai

sejteké, ezért a szekunder immunválaszban és az immunológiai memóriában játszanak szerepet. Amikor a T-sejtek először találkoznak antigénjükkel és aktiválódnak, korán megjelenik rajtuk egy saját peptidkészlet, melyet egérben a Qa1-molekula prezentál. Emberben az aktivált sejtek egy része a HLA-E molekulát expresszálja. A Qa1-saját peptid komplex a közepes erősségű TCR-MHC/peptid kapcsolódás eredményeként jelenik meg. A T-sejtek felszínén megjelenő Qa1-saját peptid komplexeket a α/β TCR-rel rendelkező reguláló CD8⁺ T-sejtek ismerik fel, melyek ennek hatására végrehajtott sejtekké differenciálódnak, és gátolják az összes ugyanilyen Qa1-peptid komplexet expresszáló, közepes kötőerősségű aktivált T-sejtet a szekunder immunválasz során.

10.1.2.6. Klonális kimerülés

Az immunválasz végén a reagáló sejtek általában elpusztulnak és csak kis számú memóriasejt marad fenn. Minthogy a saját antigének teljes eliminációjára nem kerül sor, az autoantigének ismételt TCR-hez való kapcsolódása AICD (activation induced cell death) indukálhat. Az AICD során apoptózissal, FasL-Fas kölcsönhatás eredményeképpen pusztulnak el az aktivált sejtek. A bcl-2 vagy a Fas apoptotikus útvonalakat érintő mutációk spontán autoimmunitás kialakulásához vezetnek. Ez alapján feltételezhető, hogy bár autoreaktív sejtek valóban aktiválódhatnak szervezetünkben, de normál körülmények között apoptózis révén ezek el is pusztulnak.

A saját antigénnel szembeni tolerancia főbb mechanizmusait a **10.1. ábrán** foglaltuk össze.

10.1.3. Idegen antigénnel szembeni perifériás tolerancia

Idegen antigénnel szembeni perifériás tolerancia alakulhat ki az alábbi esetekben:

- Amennyiben **adjuváns nélkül** végezzük az immunizálást, gyakran toleranciát váltunk ki immunstimu-

láció helyett. A jelenség magyarázata az, hogy az adjuvánsok egyes komponensei a mintázatfelismerő receptorokhoz kötődve jelentős kostimulációs molekula expressziót idéznek elő, mely jelenlétében hatékonyan aktiválódnak a naív T-sejtek a periférián. Adjuváns hiányában a kostimuláció elmarad, melynek anergia lehet a következménye.

- Perifériás toleranciát válthat ki az **intravénás vagy epicutan** immunizálás.
- Ismételt igen alacsony antigéndózissal való immunizálás klonális abortuszhoz (low-dose or **low-zone tolerance**) vezet.
- Ismételt immunizálás nagyon magas antigén dózissal klonális kimerüléshez (high-dose or **high-zone tolerance**) vezet.
- Perifériás toleranciát válthat ki az antigének **monomer** alakjával végzett immunizálás jelentős mennyiségű T- independens antigén.
- A táplálékkal felvett antigénnel szemben **orális tolerancia** alakul ki. A szervezet legnagyobb tömegű nyirokszöve a tápcsatorna nyálkahártyájával asszociált nyirokszövet (GALT). A táplálék útján felvett antigénnel szembeni immunválasz megakadályozná azok felvételét és metabolikus hasznosítását, sőt a lokális gyulladás révén kóros bélváltozások jönnének létre, mint amilyeneket pl. coeliákiában látunk. A GALT meg tudja különböztetni az ártalmatlan táplálkozási antigéneket a károsaktól. Ez a képesség magyarázza az orális tolerancia jelenségét. Ennek a lényege, hogy a per os (szájon át) felvett szolubilis antigének megakadályozzák a későbbi szisztémás immunválasz kialakulását ugyanazzal az antigénnel szemben, még ha az immunogén formában jut is később a szervezetbe. Feltehetőleg hasonló mechanizmus előzi meg a túlérzékenységi reakciók kialakulását a normál bakteriális bélflórával szemben. Az orális tolerancia fizioiógias szerepén túl elvi lehetőséget kínál autoimmun megbetegedések specifikus immunterápiájára. Az orális tolerancia kialakításában az indukált reguláló T-sejteknek tulajdonítanak ki-tüntetett szerepet.

10.2. B-SEJT-TOLERANCIA

A csontvelőben a B-sejtek érésük azon rövid szakaszában, amikor még csak IgM felszíni immunglobulinnal rendelkeznek (és még nem jelent meg felszínükön az IgD), antigén ingerre klonális delécióval vagy tartós gátlással reagálnak. A T-sejtekhez hasonlóan, B-lymphocyták esetében is ismerjük a perifériás anergia, illetve deléció jelenségét. Bár a mechanizmus nem ismert, tudjuk, hogy az autoreaktív B-sejtek belépése a lép és a nyirokcsomó folliculusokba erősen korlátozott. Jellemző, hogy egyes autoreaktív B-sejteknél új könnyűlánc indukálódik, és ez az eltérő variábilis régióval rendelkező könnyűlánc megszünteti a BCR autoreaktivitását. Ezt a másodlagos könnyűlánc-átrendeződést vagy -cserét csontvelői (receptor tszerkesztés) és perifériás B-sejteknél (receptorrevízió) egyaránt megfigyelték.

Ebben az értelemben tehát a másodlagos immunszervek germinális centrumai akár primer immunszerveknek is tekinthetők. A B-lymphocyták antigénspecificitása három ellenőrzési ponton esik át. Először is, még a germinális centrumon kívül csak az antigénspecificus B-sej-

tek kapják meg a megfelelő pozitív szignálokat (a BCR keresztükötése az antigén által, CD40–CD154, illetve CD28–B7 kölcsönhatás). Másodszor a follicularis dendritikus sejteknél az antigénre vonatkozó affinitásuk alapján versengenek a B-sejtek. Végül pedig a B-sejtek antigénspecificitását T-sejtek „tesztelik” és az autoreaktív-nak bizonyuló B-sejteket Fas dependens módon pusztítják el a citotoxikus T-sejtek. Mindezen ellenőrzési pontok megfelelően működve több szinten is biztosítják a B-sejt-tolerancia kialakulását és fennmaradását.

Hasonlóan a T-sejtekhez, itt is lényeges az antigén hatásának lokalizációja, a follicularis dendritikus sejteken bemutatott antigén pozitív, a „csak” szolubilis előforduló antigén negatív (apoptotikus) hatású a B-sejtekre. Tehát, ha az autoantigén nem kerül a follicularis dendritikus sejten bemutatásra, az autoreaktív B-sejtek csak a deléciót okozó szolubilis antigénnek találkoznak és elpusztulnak. Emellett, ha magasabb küszöbértéken is mint a T-sejteken, a magas autoantigén koncentráció ezúttal is toleranciát vált ki. A B-sejt-tolerancia kialakulása szempontjából tehát döntő a másodlagos immunszervek germinális centrumaiban lejátszódó negatív szelekció.

11. AZ IMMUNOLÓGIAI HOMUNCULUS ÉS AZ „IMMUNIGNORANCIA”

Írta: Falus András, Buzás Edit

A specifikus immuntolerancia mellett a szervezet egy második, „belső” immunrendszere révén aktív autoimmun válasszal védi legfontosabb, konzervatív szerkezetű struktúráit. Az alacsony affinitású, keresztreakciókat adó és polispécifikus antitestekből, idiotípus/antiidiotípus antitestekből álló hálózatok „immunológiai homunculusként” jelennek meg és védelmet nyújtanak a szervezet működése szempontjából alapvető jelentőségű, esszenciális alkotórészeknek. A polispécifikus autoantitestek termelésében a CD5⁺ B1 B-sejtek döntő szerepet játszanak. Az immunrendszer élettani igényeinek megfelelő módon, ma még kevésbé ismert mechanizmusok útján, felismerő mintázatokat használva reagál a megfelelő külső és belső antigénekre vagy „szükségeiknek” megfelelően ignorálja azokat. Így az immunrendszer a szervezetre nézve „előnyös” döntéseket hoz.

11.1. Természetes autoimmunitás

Sok jel utal arra, hogy a nem saját/saját antigén megkülönböztetése nem jelent igen/nem választ. A mérő-módszerek érzékenységeinek javulásával egyre több saját antigénnel reagáló (vagy azokkal is reagáló) autoantitestet mutattak ki teljesen egészséges emberek és állatok vérében. Kimutatták, hogy a B-lymphocyták nem-specifikus stimulációja (pl. bakteriális endotoxin, LPS, 7., 13.4. fejezetek) során autoantitestek termelődnek. Sikerült az autoreaktív T-sejtek jelenlétét is igazolni. Ez egyértelműen bizonyítja, hogy a saját-specifikus lymphocyták, akár inaktív vagy (egyes esetekben) szuppresszált, alacsony aktivitású állapotban is de jelen vannak a szervezetben.

A természetes autoimmunitás nem kóros jelenség, nem mérési műtermék, nem az autoimmun betegségek jelenségeinek mennyiségileg alacsonyabb szintű („küszöbalatti”) megnyilvánulása, hanem a jól működő immunrendszer része. Mai immunológiai szemléletünk egyre inkább eljut arra a nézetre, hogy a természetes autoimmunitás az egészséges immunrendszer alapvető sajátja. A természetes autoimmunitás az a mechanizmus, amellyel az immunrendszer aktív, pozitív szerepet játszik az alapvetően fontos, nélkülözhetetlen biológiai rendszerek és molekulák védelmében.

11.1.1. CD5⁺ B-SEJTEK ÉS A TERMÉSZETES ELLENANYAGOK (MZB-, B1A-, B1B-SEJTEK)

Sikerült bebizonyítani, hogy a polireaktív autoantitestek zömét a B-lymphocyták egy meghatározott típusa a CD5⁺ B-sejtek csoportja termeli. Ezek a viszonylag hosszú élettartamú B-sejtek a születés után magasabb, felnőttkorban alacsonyabb arányban fordulnak elő, és bizonyos autoimmun betegségekben jelentősen felszapo-

rodnak. A CD5⁺ B-sejtek molekuláris genetikai vizsgálata bizonyította, hogy az immunglobulin gének itt átrendeződés után nem mutatnak mutációt, nincs affinitásérésük.

A magzati fejlődés során elsőként a B1 B-sejtek jelennek meg, innen származik a B1 B-sejt elnevezés (mely megkülönbözteti őket a recirkuláló, follicularis, konvencionális B2 B-lymphocytáktól).

A B1 B-sejtek anatómiai lokalizációjukban, sejtfelszíni markereikben és funkciójukban is eltérnek a hagyományos B2 B-sejtektől.

1. **Anatómiai lokalizáció:** a B1 B-sejtek elsősorban a pleuralis és peritonealis üregben találhatóak.
2. **Sejtfelszíni markerek:** a B1 B-sejteket magas sejtfelszíni IgM- és alacsony IgD-expresszió jellemzi, emellett a CD23⁻, CD43⁺, Mac1 (CD11b)⁺ fenotípus jellemzi őket. Nagyobb méretűek, mint a B2 B-sejtek, és áramlási citométerrel vizsgálva nagyobb oldalszórás (side scatter) jellemzi őket, mint a B2 B-sejteket.
3. **Funkcionális vonatkozások:** A természetes IgM antitestek termelésében játszanak szerepet, illetve a bél lamina propria IgA termelő plazmasejtjeinek jelentős része belőlük differenciálódik.

Korlátozott immunglobulin V-régió-repertoár, önmegújító kapacitás, jelentős fokú spontán immunglobulin termelés (elsősorban IgM) jellemzi őket. Az általuk termelt antitestek gyakran szénhidrát-specifikusak, szomatikus hipermutáció és immunológiai memória nem, vagy alig jellemzi őket.

A B1 B-sejteket hagyományosan a sejtfelszíni CD5-pozitivitás alapján különítették el a konvencionális B2 B-sejtektől, azonban mára világossá vált, hogy egy részük nem expresszálja a felszínén a CD5-molekulát.

Egyezményesen a CD5⁺ B1 B-sejteket nevezzük **B1a B-sejteknek**, míg a peritonealis/pleuralis üreg CD5⁻ B1 B-sejtjei a **B1b**-sejtek. Ez utóbbiak kemokinek hatására a gyulladáshoz vezető területre vándorolhatnak, és macrophag jellegű sejtje differenciálódhatnak. Magas MHC-II és costi-

mulációs molekula expressziójuk révén fontos antigén-bemutató sejtékként szerepelhetnek.

Mind a B1a- és B1b-sejtekre jellemző az önmegújító képesség. A felnőtt csontvelő jobban képes pótolni a B1b-populációt.

A **marginális zóna B-sejtjei** nem recirkuláló, a lép fehér pulpa sinus marginálisának megfelelő területen elhelyezkedő B-lymphocyták. Nyugvó, érett lymphocytáknak tűnnek, de alacsony CD23 expresszió, jelentős MHC-I és CD1, valamint CD21/CD35 expresszió jellemzi őket. Nem mutatnak CD5-pozitivitást. A születés után jelennek meg, hosszú élettartamú, alacsony spontán antitesttermeléssel (elsősorban IgM) jellemezhető populáció. Az általuk termelt antitestek lehetnek mind fehérje-, mind szénhidrát-specifikusak.

A fiziológiai körülmények között előforduló autoantitestek közé tartoznak a szabályozó jelentőségű **anti-idiotípus (auto)antitestek** is (8. fejezet).

A természetes ellenanyagok sajátosságai különlegeseknek bizonyultak, a főbb jellegzetességeket a **11.1. táblázat** mutatja be.

11.1. táblázat

A természetes ellenanyagok tulajdonságai

Polireaktívak , egy antitest többféle antigénnel is reagál
Alacsony affinitásúak (kevés szomatikus mutáció fordul elő), általában IgM-molekulák
CD5⁺ B-sejtek termelik
Konzervatív , általában jelentős biológiai funkciójú antigénnel reagálnak

A fiziológiai körülmények között előforduló természetes ellenanyagok alacsony affinitása, polispecificitása és különösen az, hogy ezek az antigének egy jól körülhatárolt, konzervatív csoportjával reagálnak, arra utal, hogy az immunválasznak ezen része jelentős biológiai szerepet bír.

11.1.2. Esszenciális jelentőségű konzervált autoantigének

A természetes ellenanyagok ma ismert antigénjeit a **11.2. táblázat** foglalja össze. A funkcionálisan sokrétű autoantigének tanulmányozásakor két közös jellegzetesség mutatható ki:

1. **esszenciális jelentőségű biológiai funkció hordozói;**
2. **filogenetikailag jelentős mértékben konzervált makromolekulák.**

Ez az eredmény már mindenképpen **ellentét az ortodox immunitás/autoimmunitás szemlélettel**, hiszen az egészséges szervezetben nemcsak, hogy léteznek autoantitestek és autoreaktív T-sejtek, hanem ezek ráadásul **kiemelt jelentőségű saját molekulákkal** reagálnak. A két fogalom (esszenciális és konzervált) biológiai szemléletünkben oki kapcsolatot jelent, hisz a törzsféjlődés során nyilván elsősorban azok a „sikeres” makromolekulák „örzödnek meg”, amelyek életfontosságú funkciókat hordoznak. Az átörökítő DNS, a sejtlegzés enzimeit, az izomfehérjék, a fehérjestabilizálást és létfontosságú „chaperon” feladatot ellátó hősokk-fehérjék, egyes

11.2. táblázat

A természetes ellenanyagok és T-sejtek által felismert antigének

Típusok	Antigének
Hősokk-fehérjék	hsp65*, hsp70, hsp90, ubiquitin
Enzimek	aldoláz, GA3dH, CytC, GISTr, katepszin B, SOD
Sejtmembrán-komponensek	β2-mikroglobulin, spektrin, SC, AChR*
Citoplazmatikus fehérjék	aktin, miozin, tubulin, keratin, mioglobin, kollagén, MBP*
Sejtmag alkotóelemei	DNS, hisztonok
Plazmafehérjék	albumin, IgG, transzferrin
Citokinek, hormonok	IFN-ok, IL-1, TNF, inzulin*, tiroglobulin*

hsp: hősokk fehérje, GA3PdH: glicerinaldehyd-3-foszfát-dehidrogenáz, CytC: citokrom-C, GISTr: glutation-S-transzferáz, SOD: szuperoxid-diszmutáz, SC: szekretoros komponens, AChR: acetilkolin-receptor, MBP: mielin bázikus fehérje, IFN: interferon

* T-sejtek által (is) felismert autoantigének

membránkomponensek és hormonok (pl. inzulin) szerkezeti tulajdonságai az egész élővilágban jól megőrzöttek. Ennek megfelelően az immundomináns, konzervatív antigénnel reagáló természetes autoantitestek V-génjei is megőrzöttek az evolúcióban.

11.1.3. AZ IMMUNVÁLASZ „MÁSODIK” TÍPUSA

Elsősorban a polireaktív antitesteket termelő CD5⁺ B-sejtek alcsoportjának létezése és az idiotípus-hálózatok tanulmányozása alapján a következtettek arra, hogy az immunrendszer két egymásra épülő részből, rendszerből áll.

Az egyik (a konvencionális szemlélet szerint működő) a **külvilág** (vagy a módosult saját) hatására létrejövő **„külső”, „perifériás” rendszer**. Az immunrendszernek ez a része idegen antigéneket ismer fel, és azokat immunmemória kialakulása mellett eliminálja. A külső, perifériás rendszer sejtjei rövidebb életűek, **klónszelekcióval** és szelektív érési folyamatokkal „válogatódni ki”, a képződő antitestek magas affinitásúak, monospecifikusak. Hatásukra ez a rendszer a szervezet belső homeosztázisának fenntartása érdekében szükség esetén agresszív immunválasszal reagál.

Létezik azonban az immunrendszeren belül egy **második „belső” vagy „centrális” rendszer** is. Ez a rendszer, melyhez egyesek a γδ T-sejteket (vagy azok egy részét) is hozzárendelik, elsősorban a hosszú életű CD5⁺ B-sejtekből (B1), s ezek egymással (is) reagáló hálózatából áll. A rendszer részét képezi az idiotípus/antiidiotípus hálózat is.

A centrális rendszer fő feladata az antigénfelismerő repertoárban létrejövő (és a thymusban ki nem szelektált) T-sejt-klónok szabályozása és az immundomináns autoantigénekre specifikus aktív, szabályozott immunválasz

kialakítása és fenntartása. Az alacsony affinitás és a **hálózatszerű önszabályozás** e „belső, centrális” rendszer veszélytelenségét, a mutációk elmaradása pedig állandóságát biztosítja.

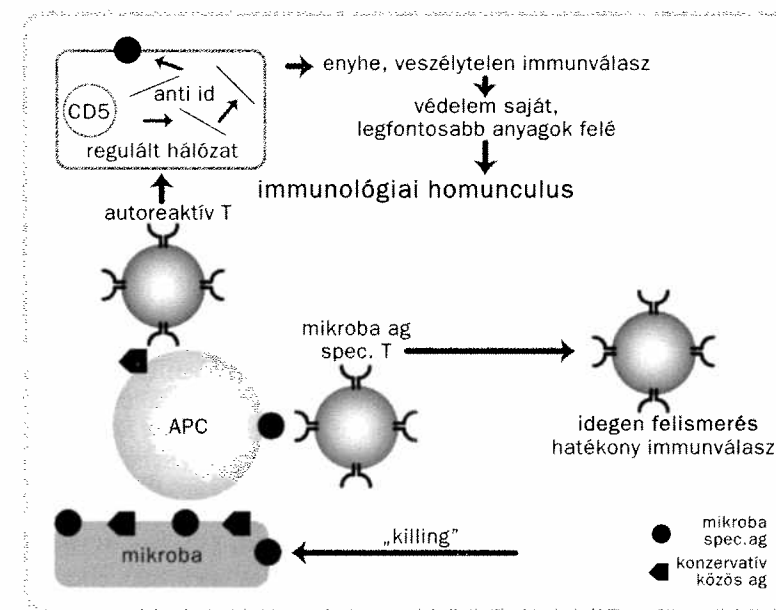
11.1.4. Az immunológiai „homunculus”

Létezik tehát egy viszonylag korlátozott méretű „belső” rendszer, amely saját antigénnel reagál és működését az önszabályozás jellemzi.

A rendszer szelektív, a saját szervezet konzervált, a biológiai funkciók szempontjából általános jellegű, alapvető fontosságú antigénjeit ismeri fel. Így az **immunrendszer centrális részében mintegy leképeződik mindaz, a saját antigének közül, ami létfontosságú**, és a klónok összetételében ez a funkcionális jelentőség tükröződik. Ez az immunológiai homunculus (**11.1. ábra**). Ennek a működési elvnek óriási jelentőségű a szervezet létfontosságú saját szerkezeteinek, molekuláinak megvédésében. Ha ugyanis pl. egy külső patogén megtámadja a szervezetet, az, a gazdaszervezethez hasonlóan hordozza az élet számára esszenciális konzervatív komponenseket (pl. a baktériumok nagy része a hősokk fehérjéket) is.

Ha a gazdaszervezet immunrendszere nem tudná megkülönböztetni a patogént a „rá is hasonlító”, illetve tőle eltérő sajátosságait, akkor minden bakteriális fertőzés után súlyos autoimmun betegséget eredményező folyamatsor indulna meg. Így viszont – az immunológiai homunculus jóvoltából – az antigénbemutatók során az immunrendszer két részre választja a patogén antigénjeit.

Az **egészséges immunrendszer tehát jól szabályozott, hálózatosított (antiidiotípus) biztosított, alacsony affinitású, veszélytelen reakciót ad a közös („keresztreaktív”), konzervatív elemekkel és agresszív, hatékony, eliminációs hatású immunválaszt produkál a patogénspecifikus” komponensek ellen**. Ily módon, úgy tudja eltávolítani a patogént, hogy nem veszélyezteti a biológiailag nagyon fontos közös molekulákat. Eszerint a természetes autoimmunitás, az immunológiai homunculus az ép, egészséges immunrendszer részeként arra hivatott, hogy megakadályozza a kóros autoimmunitást, az autoimmun betegség kialakulását.



11.1. ábra. Immunológiai „homunculus”

A mikrobán levő konzervatív (esszenciális) és mikrobaszpecifikus antigéneket az immunrendszer elkülönítve ismeri fel. Az idegen antigénekre normális, elimináló hatású immunreakció, a közös (konzervatív szerkezetű, alapvető biológiai jelentőségű) antigénekre szabályozott, kismértékű, nem károsító hatású immunreakció jön létre. Ez utóbbit a szervezetben a saját legfontosabb komponensekre specifikus, védő hatású immunválasz hálózat felelős. Az immunológiai homunculus fennmaradását polispecifikus autoantitestek, idiotípus hálózatok és egyéb jól szabályozott folyamatok teszik lehetővé.

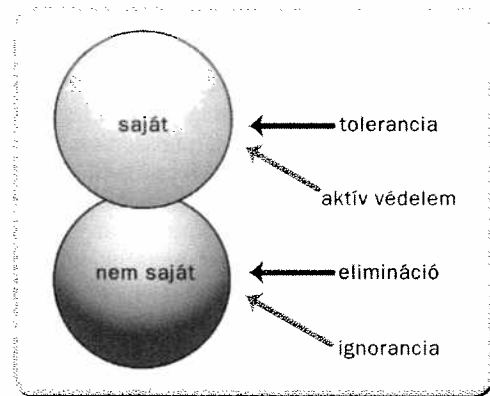
A megfelelően működő szervezetben tehát nem azért nem lép fel autoimmun betegség, mert nincsenek benne autoimmun klónok, hanem éppen ellenkezőleg, azért, mert vannak, méghozzá a legfontosabb struktúrák védelmében. Ennek a rendszernek az öröklött vagy szerzett hiánya, illetve károsodása az, ami az autoimmun választ kórossá (pl. kórosan blokkolóvá, serkentővé vagy destruktívává), krónikussá, esetenként szisztémássá, azaz „autoimmun betegséggé” megjelenné teszi. Ebből következik az is, hogy az autoimmun betegségek fajtáinak száma relatíve alacsony (az autoimmun betegek több mint 90%-a 10-12 autoimmun betegség egyikeben szenved) és az autoantitestek specificitásának köre viszonylag szűk. Jól ismert tény, hogy az autoimmun betegségekben elsősorban a viszonylag kevés számú immundomináns antigén a „célpont” (pl. rheumatoid arthritis: hsp65 hősokk-fehérje, IgG, SLE: DNS, sclerosis multiplex: MBP, myasthenia gravis: AChR, autoimmun thyreoditis: thyreoglobulin).

11.2. Az immunrendszer felismerő mintázata és feladatmegoldása

A jól működő, egészséges, érett immunrendszer szinte hihetetlen nagyságrendű és bonyolultságú feladatot old meg.

A feladat mennyiségi vonatkozásán (egy felnőtt szervezet élete során mintegy 10⁶-10⁷ féle különböző antigénnel találkozik) túlmenően, az antigén minősége és környezete is döntő az immunválasz kimenetelében.

Mai felfogásunk szerint az immunológiai folyamatokban a **klónszelekciónak központi helye** van. Mégis, az immunválasz finom szabályozottsága és bizonyos tények – az MHC-korlátozottság, szuperantigének (6.2.5. fejezet), egyes kostimulációs hatások, pl. CD28/B7.1, helyi C3b-hidak (3.5.2.1. fejezet), gátló és serkentő hatású Th1-Th2 sejt eredetű citokinek eltérő hatásai (8.2.1. fejezet) – arra utalnak, hogy **más mechanizmusoknak is**



11.2. ábra. Az egészséges immunrendszer reakciómintázata

irányító szerepük van. Ezek jelentős részéről és különösen összehangoltságuk természetéről ma még hiányos a tudásunk.

Az immunrendszernek válasza során három alapvető kérdést kell megoldani.

11.2.1. JEL/ZAJ KÉRDÉS

Minthogy az antigénfeldolgozás (5. fejezet) során a bemutatott antigénelem néhány aminosavból áll, ez minden egyes makromolekula antigén esetén óriási választékot, hatalmas volumenű immunválaszt és paralizáló poliklonalitást jelenthetne. Ezzel szemben a valóságban egy makromolekula felismert epitópjainak száma korlátozott, az immunrendszer „fókuszál”, „válogat” az epitópok közül. Bár a jelenség mechanizmusa minden részletében még távolról sem ismert, az MHC-II, illetve MHC-I molekulák antigénkötő „zsebeinek” analízise jellegzetes szerkezeti korlátozottságokat tárt fel a bemutatandó peptidre vonatkozóan (3.6. és 5. fejezetek).

11.2.2. AZ ANTIGÉN „KÖRNYEZETE”

A jól működő immunrendszer nem csak fókuszál a megfelelő epitópra, de válaszában **tükröződik az is, hogy milyen „környezetből” származott az a peptid**, amit a Th-sejt-készlet felé bemutat. Egy megfelelően működő immunrendszernek ugyanis nem mindegy, hogy egy 9 aminosavból álló peptid pl. egy patogén vírus köpenyéből, vagy egy ártalmatlan táplálkozási antigénből származott-e. A szervezetnek az a szüksége, hogy az előbbire határozott, gyors reakciót adjon, az utóbbit pedig ne vegye figyelembe, neutrálisnak tekintse. Az immunrendszer ezt a problémát is megoldja, és bár erről a képességéről is keveset tudunk, annyi azonban bizonyos, hogy a klónszelekció ténye önmagában nem ad elegendő választ. A fenti példát folytatva lehetséges, hogy a vírusköpeny antigénje egy bizonyos (aktuális) kostimulációs mintázat mellett a komplement alternatív útját is aktiválja, és a keletkező C3b-fragmentumok adják azt a „környezetet”, ami a specifikus antigénnel együtt pozitív választ indít. Régi tapasztalati megfigyelés emberek vakcinálásánál és állatok immunizálásánál, hogy az antigén hordozóanyagának megválasztása, sőt a keverés módja is döntő jelentőségű az immunválasz mennyiségi és minőségi kimenetele szempontjából. Ebben az esetben is

azokról a ma még nem teljesen ismert mechanizmusokról van szó, amelyekben az antigén „kontextusa” lényeges szerepet játszik. Egyértelmű azonban, hogy a természetes immunitás folyamatainak (18. fejezet) kiemelt jelentősége van a szervezet számára gazdaságos „immunignorancia” kialakításában.

11.2.3. AZ EFFEKTOR VÁLASZ „REPERTOÁR”

Az antigén kiválasztásán, feldolgozásán és a specifikus antigénreceptort hordozó lymphocita aktiválásán túl a jól működő immunrendszer azt is szabályozza, hogy melyik effektorrendszerre „bizza” az antigén eliminációját. Az immunválasz tehát válaszrepertoárral is rendelkezik és korántsem mindegy, hogy bizonyos idegen antigénre DTH-, humorális reakcióval, ezen belül pedig pl. éppen IgE-vel reagál-e. A 14. fejezetben részletesen foglalkoztunk a Th1-Th2 citokinek markánsan ellentétes hatásaival, de ezen a téren is még igen sok a fel nem tárt szabályozási pont van.

A jól működő, egészséges immunrendszer ma még kevésbé ismert mechanizmusok révén, de igen valószínűleg a természetes immunitás eszköztárát használva feltehetően (az idegrendszer analógiájával élve) „felismerési mintázatokat” használ és ez képes az antigénreceptor- és az effektorválasz-repertoár fiziológiai összehangolására.

11.3. Az immunválasz „kognitív” jellege

Az immunválasz során a szervezet jellegzetes döntések sorozatát hozza meg, abból a célból, hogy a szervezet számára a legelőnyösebb, leggazdaságosabb módon jusson el a saját antigének toleranciájától kezdve az essenziális antigének megvédésén át a veszélyes „idegen” antigéneket hordozó anyagok eltávolításáig és a neutrális idegen antigének ignoranciájáig (11.2. ábra).

Ennek a funkciójában „kognitív” működésnek a megértése fog csak lehetőséget adni, hogy az immunrendszer „nyelvén” és „nyelvtani” szabályainak betartásával tudjunk eredményesen beavatkozni.

Az immunrendszer működésére, élettani és molekuláris szabályozására vonatkozó mai tudásunk és az elsősorban klinikai tapasztalatokból származó jelenségek megértése között jelentős szakadék húzódik. Ennek kielégítő áthidalását mai ismereteink és ebből adódó szemléletünk ma még csak korlátozottan teszi lehetővé. Biztosak lehetünk abban, hogy pl. a megfelelően „tálat” (antigén-bemutatás a megfelelő kostimulációs környezetben) antigénekkel tudunk eredményes vakcinációt kivitelezni pl. tumorban és krónikus fertőzésekben. Az is valószínű, hogy pl. autoimmun betegségekből vagy allergiában a célzott immunszuppresszió útja is a megértett felismerési és aktivációs utak szelektív „elrontását” jelenti.

Mindehhez a jövőben az **immunrendszer komplex, átfogó működési sémájának feltárása szükséges.** Biztosnak látszik, hogy a természetes és a szerzett (adaptív) immunitás közti kapcsolat feltárása sokat segít e kérdések tisztázásában.

12. AZ EGÉSZSÉGES IMMUNVÁLASZ FOLYAMATÁNAK ÖSSZEFOGLALÓ ÁTTEKINTÉSE

Írta: Buzás Edit

Ebben a fejezetben áttekintjük mindazon immunológiai folyamatokat, melyek az egészséges szervezetben egymással párhuzamosan, illetve egymást követően végbemennek a fertőző agens szervezetbe jutásától kezdve egészen a kórokozók eliminációjáig, a gyulladás megszűnéséig. Természetesen csak a folyamatok nagyfokú leegyszerűsítésére, azok vázlatos ismertetésére vállalkozhatunk. A következőkben tehát egy fiktív példán keresztül megkíséreljük bemutatni az egészséges immunválasz lezajlását az emberi szervezetben.

A szervezet külső és belső felszínét hatékony mechanikai, kémiai és biológiai barrierok védik a környezetünkben élő mikroorganizmusoktól. A fenti barrierok sérülése során kórokozók juthatnak a hámfelszín alatti szövetekbe.

Kövessünk végig gondolatban egy mindannyiunk által sokszor átélt példát, amikor sérülés következtében seb keletkezik pl. a kezünkön, és a hámsérülés, szennyeződött területen keresztül baktériumok hatolnak a bőr alatti kötőszövetbe (12.1. ábra).

A barrieren áthatolt baktériumok elsőként a természetes immunitás molekuláris és sejtjes elemeivel találkoznak. A seben keresztül bekerült baktériumok számától és osztódási rátájától függően képesek a bejutott patogéneket elpusztítani a veszélytelt immunitás védekező mechanizmusai.

Amennyiben a seb eret is érint, az érfal sérülése azonnal két védő hatású enzimkaskadót indít el. Az egyik a **kinin** rendszer, melynek segítségével számos gyulladásos mediátor, többek között bradikin keletkezik az érfal átjárhatóságának (permeabilitásának) fokozódását és következményes ödémát, valamint fájdalmat előidézőve.

A másik aktivált rendszer a **véralvadási faktorok** rendszere, a véralvadási kaskád végén kialakuló fibrináló nem csak a vérvesztés elhárítását hivatott megakadályozni, de megakadályozza, hogy a baktériumok bekerüljenek a keringésbe.

A **komplementrendszer** fehérjei testszerte jelen vannak a szövetnedvekben.

A C3 komplementfehérje spontán hidrolízise nyomán keletkezett C3b-fragmentum stabilan képes a bakteriális felszínhez kötődni, és kiváltja a komplement aktiváció ősi alternatív útjának aktiválódását. A baktériumsejt felszínén kialakuló C3Bb-komplex mint alternatív C3-konvertáz képes a C3-at hasítani.

Amennyiben a baktérium felszínén megfelelő térbeli elrendeződésben találhatók mannóz vagy fukóz molekulák, úgy a baktériumsejt felszínén aktiválódhat a komplement rendszer mannóz kötő lektin (MBL) útvonala.

Előfordulhat, hogy az adott patogént felismerő antitest-molekulák egy korábban kiállott fertőzés nyomán már jelen vannak a szövetekben, ezek a baktériumokhoz kötődve a komplementkaskád klasszikus útját is képe-

sek lehetnek aktiválni. Bármelyik úton (vagy utak kombinációja során) aktiválódik is a komplement rendszer, végső soron a baktériumsejt felszínén kialakuló MAC (membrane attack complex) kialakulása révén a baktériumsejtek lízise következik be.

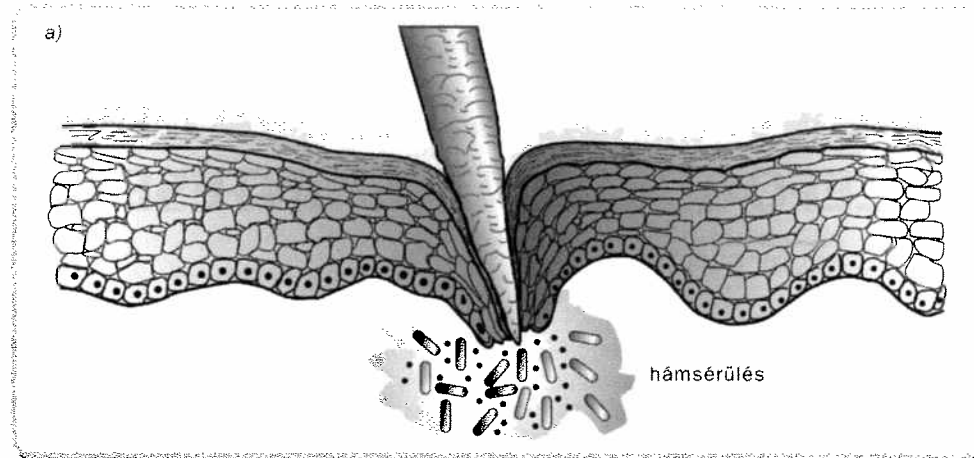
A seben át a szövetekbe jutott baktériumokat a szöveti **macrophagok**, a histiocyták fagocitálják, és ennek hatására aktiválódnak. Gyulladásos mediátorokat, citokineket, kemokineket termelnek, mint pl. az IL-1, IL-6, TNF α , CXCL8 (IL-8), IL-12, prosztaglandinokat, leukotrién B4-et. A reaktív oxigénradikálok és NO termelése révén pedig hatékonyan pusztítják el a behatolt mikroorganizmusokat.

A komplementaktiváció során lokálisan keletkezett C3a, C5a molekulák a szövetekben az erek mentén elhelyezkedő **hízósejtek degranulációját** idézik elő. A hízósejtek granulumaiban tárolt gyulladásos mediátornak, a **hisztamin**nak a hízósejtekből történő kiszabadulása jelentős érfal változásokat idéz elő. A hisztamin hatására az erek lokálisan kitágulnak, vazodilatáció következik be. A kitágult erek miatt a sebzett terület vérből, vörös és forró lesz, ahogyan azt mindannyian tapasztaljuk, amennyiben seb keletkezik, pl. a kezünkön.

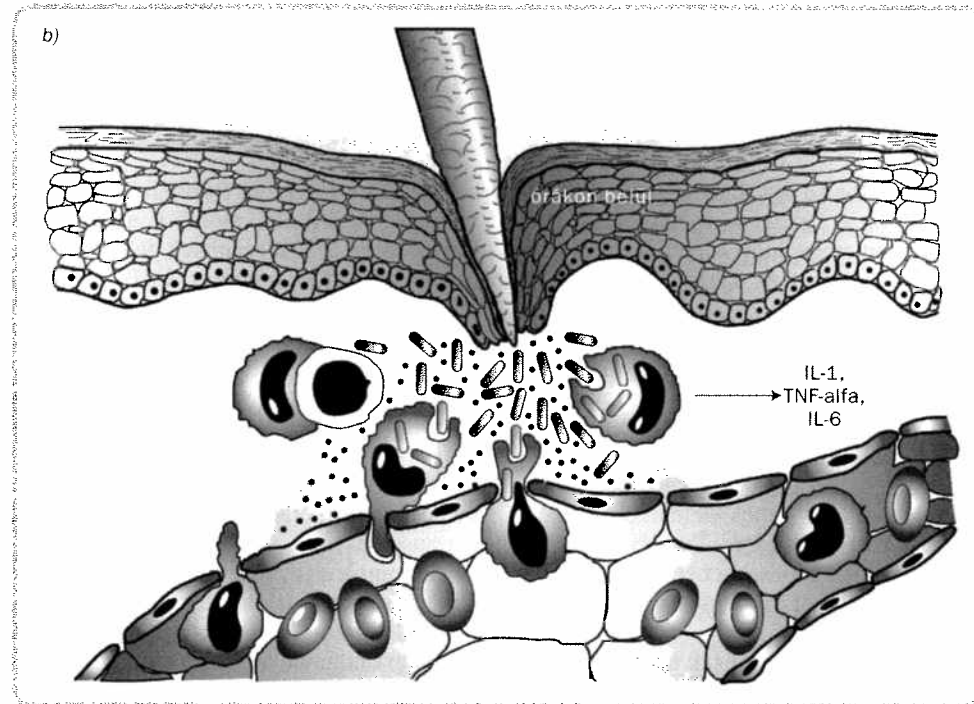
A hisztamin hatására az érfal átjárhatósága, a vaszkuláris permeabilitás is megnő, fokozott mennyiségű folyadék áramlik ki az érpályából a szövetekbe, ödéma keletkezik. Ennek következtében válik a sebzett/sérült terület feszülővé, tömötté és részben a feszülés következtében érzünk fájdalmat a sérült területen.

A kitágult erek lumenében lelassul a vérkeringés, a korábban a középáram útján tovasodott vörsejtek, így a fehérvörsejtek is a lelassult keringés mellett kisodródhatnak a lumen perifériájára és random módon érintkeznek az érpálya endothel sejtjeivel. A hisztamin, a leukotrién B4 és egyéb mediátorok hatására a helyi erek endothel sejtjeinek adhéziós molekula expressziója megváltozik. A posztkapilláris venulák időlegesen a fertőzött területen HEV-ekké alakulnak, melyek falán keresztül nagy tömegben lépnek az érintett területére a véráram útján oda- szállított vörsejtek.

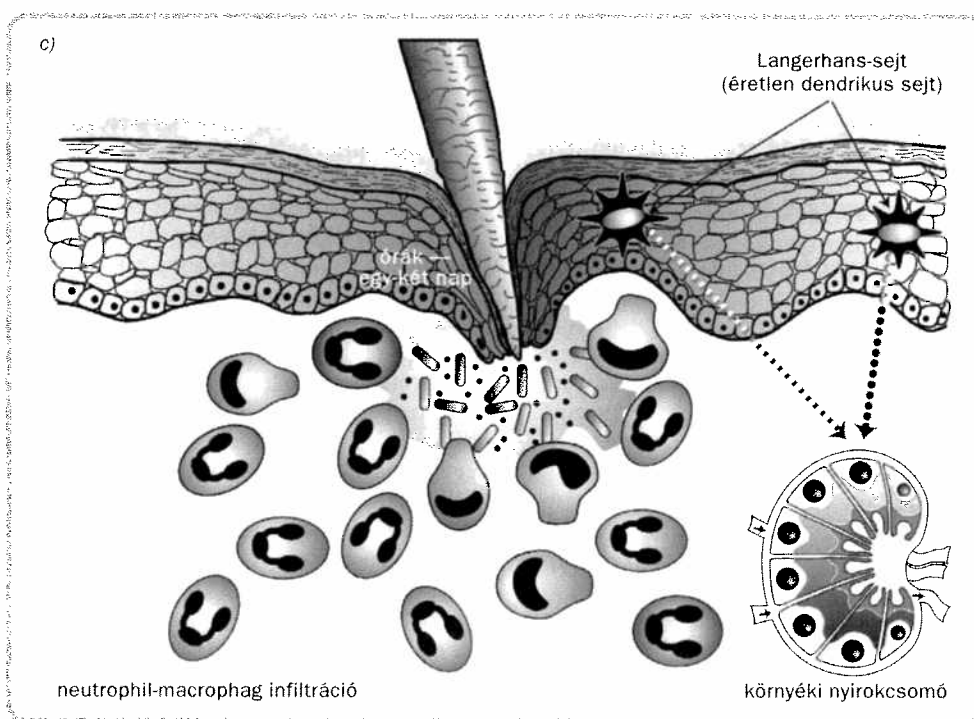
A keringő fehérvörsejtek először szelektíven által közvetített módon gördülnek az endothel felszínén, majd integrin molekulák által közvetített erős adhéziójuk kö-



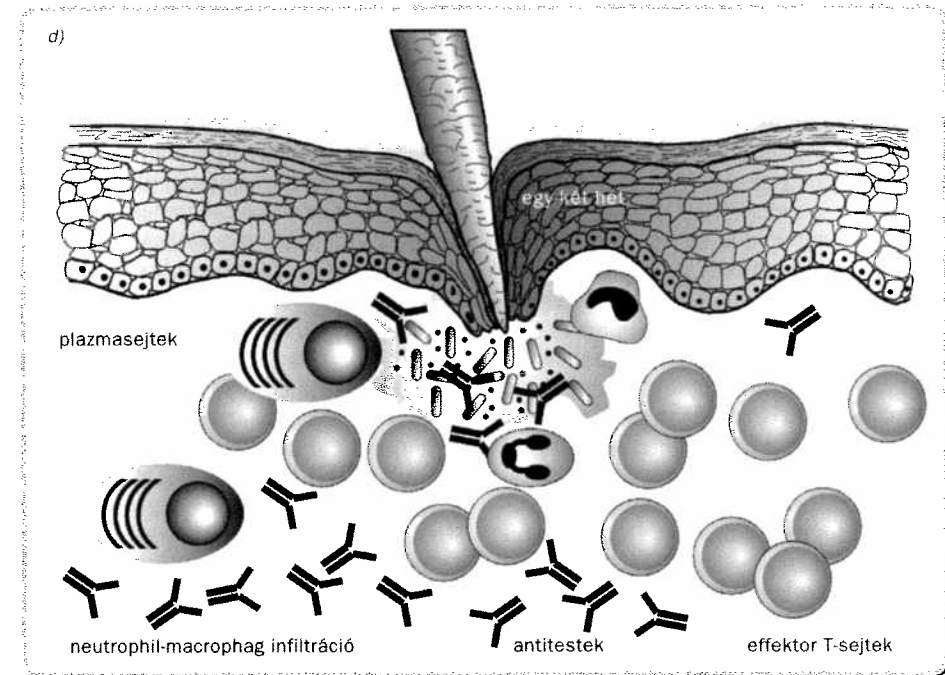
12.1A ábra



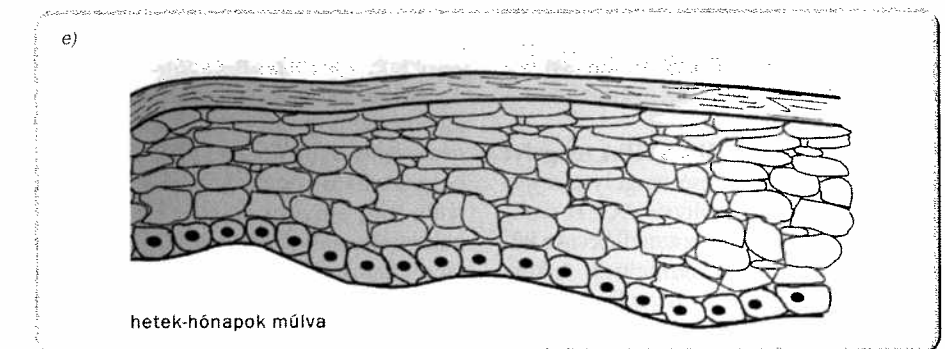
12.1B ábra



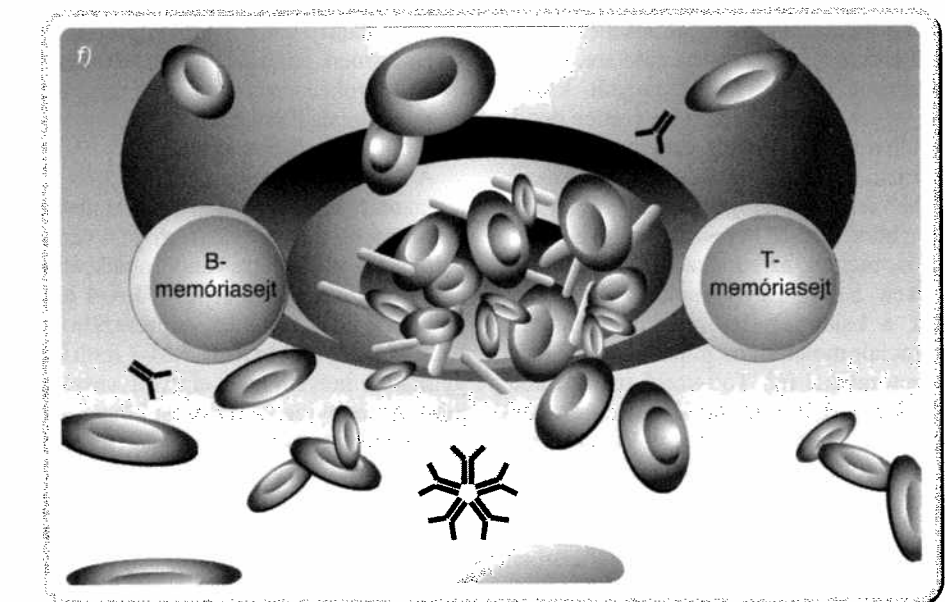
12.1C ábra



12.1D ábra



12.1E ábra



12.1F ábra

vetkezik be az endothel felszínéhez, végül végbemegy a diapedesis, átbújnak az endothelsejtek között és a membrana basalist enzimekkel oldva kikerülnek az ér körüli kötőszövetbe (**extravazáció**) (12.1B ábra). Itt a CXCL8, a C3a, C5a koncentráció grádiensének megfele-

lően kemotaxis révén jutnak el a baktériumok behatolásának a színhelyére. A fenti mechanizmussal folyamatosan lépnek ki az érpályából a gyulladás színhelyére eleinte neutrofil granulocyták, később macrophagok is.

Ha ebben a stádiumban szövettani metszetet készíte-

nénk a megsebzett területről, a szövettani képet elsődlegesen a neutrophil granulocytákból és macrophagokból álló **sejtes infiltrátum** jellemezne a sérült területen (**12.1.C ábra**). A neutrophilek rövid életidejű sejtek, melyek rövid idővel a fagocitózist követően elpusztulnak. A seb területén megjelenő genny nagyjából elpusztult, illetve pusztulófélben levő neutrophil granulocytákból áll.

Az aktivált phagocytasejtek által termelt gyulladásos citokinek, az IL-1, a TNF α és az IL-6, amennyiben igen jelentős mennyiségben termelődnek, a hypothalamus hőközpontjára hatva **lázat** idézhetnek elő.

A fenti gyulladásos citokinek közül az IL-6 a véráram útján eljut a májba, ahol az IL-6 recepttorral rendelkező májsejtekre hatva az **akutfázis-reakciót** indítja el. Az akutfázis-reakció során megváltozik a májsejtek gén-expressziós és fehérjeszintetikus mintázata, akutfázis fehérjéket kezdenek termelni. Az akutfázis-fehérjék (proteázgátlók, komplement és alvadási fehérjék, opszonin fehérjék, transzportfehérjék, gyökfogók) valamennyien ugyanazt a célt hivatottak szolgálni, mielőbb megfékezni a fertőzést és mérsékelni a gyulladást. Amennyiben jelentős fertőzést követő akut gyulladás stádiumában kerül sor laboratóriumi vizsgálatra, a szérumban bizonyos akutfázis-fehérjék (pl. CRP vagy SAA) koncentrációját jelentős mértékben emelkedettnek találjuk. Gyorsult vörösvértest-süllyedés is kíséri a jelentősebb gyulladást feltehetőleg az akutfázis-reakció kapcsán megváltozott szérumbulin/albumin arány miatt.

Eközben ugyancsak az IL-6 aktiválja a **HPA tengelyt** (hypothalamis, hypophysis, mellékvese tengelyt), a hypothalamus CRH szekréciója a hypophysis ACTH szekrécióját eredményezi, melynek hatására a mellékvese kéreg sejtjei glukokortikoidot, kortizolt termelnek. A kortizol gátolja az IL-6-termelést, de fokozza az IL-6-receptor kifejeződését.

Mindezzel párhuzamosan a **természetes immunitás aktiválódását a szerzett, adaptív immunitás kialakása követi**. Ennek a folyamatnak a megértéséhez vissza kell térnünk gondolatban a sebzett bőr területére, ahol a többrétegű elszarusodó laphám keratinocytái között (csakúgy, mint az egyéb barriereket mentén) éretlen dendritikus sejtek találhatók. A bőrben ezeket a sejteket Langerhans-sejteknek nevezzük. Fagocitózissal veszik fel a környezetükben található antigéneket, a szóban forgó példa esetében a bőrsérülésen keresztül bejutó baktériumok antigénjeit is, melyek az endoszomális útvonalra kerülnek a sejteken belül. Egyszersmind az éretlen dendritikus sejtek a baktériumfertőzés következtében patogénnel asszociált molekuláris mintázatot (PAMP) is érzékelnek receptoraikkal (pl. Toll-szerű receptoraikkal). Kivándorolnak a bőrből mint fátylejtek, és a környéki nyirokcsomókban telepednek meg. Vándorlásuk során megérnek, a nyirokcsomóban található dendritikus sejtek **érett dendritikus sejtek**, melyek nem fagocitálnak, de igen jelentős mennyiségű **MHC-II-t** expresszálnak, mely utóbbinak a segítségével az időközben peptidre bontott bakteriális eredetű antigéneket prezentálják. Egyszersmind kifejezett **kostimulációs molekula** (pl. B7) expresszió is jellemzi őket, amely annak a következménye, hogy a mintázatfelismerő receptorok fertőzésre utaló ligandot (pl. flagellin, LPS, peptidoglikán stb.) kötöttek meg.

A nyirokcsomó érett dendritikus sejtjei igen hatéko-

nyan képesek a bőrben felvett bakteriális antigén peptid fragmentumait bemutatni a nyirokcsomókba recirkulációjuk során a véráram útján érkező naív T-lymphocytáknak. A CD45RA molekulát expresszáló naív T-sejtek nyirokcsomóba történő „homing”-ját a T-sejt felszíni L-szelektin és a nyirokcsomó HEV endothelsejtjeinek felszínén található szulfatált glikoproteinek (pl. CD34 és GlyCAM) közötti kölcsönhatás biztosítja. Amennyiben a T-sejt receptoraival a nyirokcsomó paracortexében ismeri az MHC-peptid komplexet, úgy abbahagyja a vándorlást, aktiválódik, majd sorozatos mitózisokkal osztódik (proliferál), és differenciálódik effektor (végrehajtó), illetőleg memória sejtjé. A CD4⁺ TH0-sejtek Th1-, Th2-vagy TH17-sejtekké differenciálódhatnak. A fenti sejtípusokat elsősorban az általuk termelt citokinek mintázata alapján tudjuk elkülöníteni: míg a TH1-sejtekre az IFN γ , a TNF β limfotoxin, TNF α és az IL-12 termelése jellemző elsődlegesen, addig a TH2-sejtek IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 termeléssel jellemezhetők. A TH1-sejtek elsődlegesen a celluláris immunválaszban játszanak fontos szerepet, és a macrophagok aktivációjához nyújtanak segítséget, addig a TH2-sejtek szerepe a humorális immunválaszban és a B-sejt-aktiváció elősegítésében jelentős. A közelmúltban azonosított TH17-sejtekre is speciális citokintermelési mintázat jellemző (IL-17A, IL-17F, IL-6, TNF α). Amennyiben MHC-I segítségével bemutatott endogén peptid CD8⁺ citotoxikus T-sejteket aktivál, úgy ekkor és létrejön egy effektor és egy memória T-sejt-populáció. Az ugyancsak a vérkeringés útján a nyirokcsomó állományába a HEV-ek falán át belépő naív B-sejtek aktivációja is a nyirokcsomóban történik meg a nyirok útján a nyirokcsomóba kerülő natív bakteriális antigének megkötése és megfelelő kostimulációs hatások (CR2–C3dg vagy CD40–CD40L) mellett. Az aktivált B-sejtek bevándorolnak a nyirokcsomó kéregállományának folliculusaiba, ahol a centrum germinativum területén proliferálnak, affinitásérésen esnek át, majd szolubilis antitestet termelő plazmasejteké differenciálódnak.

Közismert jelenség, hogy fertőzést követően a környéki nyirokcsomók duzzanata észlelhető, melynek hátterében legalábbis részben az ott zajló igen jelentős lymphocytaproliferáció áll.

A CD45RO-t expresszáló effektor T-lymphocyták és a plazmasejtek a vas efferenseken keresztül elhagyják a nyirokcsomót, és a nyirok, majd a véráram útján a gyulladt, fertőzött területre vándorolnak, ahol elhagyják az erpályát. Az aktivált T-sejtek VLA-4 integrin és jelentős mennyiségű LFA-1-et expresszálnak. Az előbbi a VCAM-1, az utóbbi az ICAM-1 molekulákhoz kötődik a gyulladás helyén levő aktivált vaszkuláris endothéliumon. Amennyiben a fertőzést követő egy-két héten belül szövettani metszetet készítenénk a megsebzett területről, lymphocytás, plazmasejtes beszűrődést látnánk az érintett területen (**12.1D ábra**). A plazmasejtek lokálisan antitesteket termelnek. Ezek az ellenanyagok hozzákapcsolódnak a baktériumokhoz, így egyrészt aktiválják a klasszikus komplement utat, másrészt a baktérium felszínéhez kötődve opszonizálják a patogéneket.

Mi vet véget a gyulladásnak, illetőleg az aktivált sejtek proliferációjának?

Természetesen a baktériumok elpusztítása, az **antigén eliminációja** esetében megszűnik az antigén utánpótlása

is. Ugyanakkor számos egyéb mechanizmus is határ szab a lymphocyták folyamatos aktivációjának és mitotikus aktivitásának.

A gyulladt szövetek neutrophil granulocytái **lipoxinokat kezdenek termelni**, ezáltal megakadályozzák a neutrophilek gyulladásos szövetekbe történő további kilépését, és csökkentik az érfa permeabilitását. Befejeződik a neutrophil beáramlás, és elkezdődik az apoptózis. Ezzel egyidejűleg **rezolvinok és protektinek** is szintetizálódnak, melyek a neutrophil infiltráció idejét jelentősen lerövidítik.

Az aktivált T-sejtek felszínén egy idő után megjelenik a **CTLA-4** molekula, mely ugyanúgy a B7 molekulához kötődik az antigén bemutató sejt felszínén, mint a CD28. Azonban a CTLA-4 negatív kostimulációs (ko-inhibitoros) hatást közvetít a T-sejt számára gátolva annak proliferációját és differenciációját.

Az aktivált sejtek Fas-receptort expresszálnak felszínükön, azonban ismételt stimuláció hatására megjelenik a T-sejtek felszínén a FasL is, és végső soron az ismételt antigénstimulációt követően az aktivált T-sejtek apoptózisa következik be a FasL-Fas kölcsönhatás eredményeképpen. A jelenséget aktiváció által indukált sejthalálnak (**AICD**, activation induced cell death) nevezzük.

A B-sejtek egy bizonyos ponton túli aktivációját az **antitest feedback** mechanizmusa akadályozza meg. Erre akkor kerül sor, mikor jelentős számú plazmasejt termel szolubilis antitestet az adott antigén ellen. Ekkor követ-

kezik be az, hogy a B-sejt sejt felszíni immunglobulin receptora révén megköti az adott antigént, melyhez a lokálisan rendelkezésre álló szolubilis antitest is hozzákapcsolódik. Az utóbbi immunglobulinnak az Fc-régióját ugyanazon B-sejt felszínén az Fc γ IIb-receptor köti, és negatív, azaz gátló szignál keletkezik.

Feltehetőleg fontos reguláló szerepet játszhat a gyulladásos reakció leállításában az antiidiotípus antitest hálózata is.

A gyulladásos környezetben apoptózissal elpusztuló sejtek maradványait macrophagok takarítják el, miközben az immunszuppresszív citokint, a TGF β -t bocsátják környezetükbe.

A reguláló T-sejtek (a natTreg-sejtek, a két indukált reguláló T-sejt-típus, a TH3-sejtek és a Tr1-sejtek) részben ugyancsak immunszuppresszív citokinek (TGF β és IL-10) szekréciója révén fejtik ki gátló hatásukat más T-sejtek proliferációjára és citokin termelésére.

Néhány héttel-hónappal a fertőzés bekövetkezése után az érintett területen nem találunk sem neutrophil granulocytákból/macrophagokból, sem lymphocytákból/plazmasejtekből álló infiltrációt. A helyi erek visszaalakulnak HEV-ekből hagyományos posztkapilláris venu-lákká (**12.1E ábra**).

Mindössze a keringésben maradt **T- és B-memória-sejtek és a keringő ellenanyagok** emlékeztetnek a szervezetben a kiállott fertőzésre (**12.1F ábra**).

13. A KLINIKAI IMMUNOLÓGIA ALAP- ÉS SPECIÁLIS KÉRDÉSEI

13.1. Túlérzékenységi reakciótípusok

Írta: Buzás Edit

Ha a normális, élettani immunválasz bizonyos körülmények között túlságosan erős, a behatoló mikroba, illetve a módosult saját sejt/szövet eltávolítása mellett a szervezetet magát is károsítja. Ezt nevezzük túlérzékenységi reakciónak, melyek több típusba sorolhatóak. Ez a felosztás egyfajta hagyományos kategorizálásnak tekinthető, az egyes mechanizmusokról a megfelelő fejezetekben többnyire részletesebben esik szó.

13.1.1. AZ I. TÍPUSÚ TÚLÉRZÉKENYSÉGI REAKCIÓ

Ide sorolhatóak az ún. „azonnali” (percek alatt kialakuló) típusú túlérzékenységi reakciók, más szóval az **IgE-közvetített allergiás** reakciók.

A túlérzékenységi reakció lényege a következő. Az a környezeti antigént (allergént) antigénbemutató sejtek veszik fel és mutatják be MHC-II molekulák segítségével Th-lymphocytáknak a szervezetben. Az antigén allergén hatású, így a B-sejtes válaszban a **Th2**-sejtek által termelt citokinek (**IL-4**, **IL-13**) hatására az **IgE** (reagin típusú ellenanyag) plazmasejtek általi ellenanyag termelés dominál. Az IgE a nagy affinitású IgE Fc-receptorokhoz (**FcεRI**) kötődik, melyek zöme hízósejteken és basophil granulocytákon található. Ekkor még semmiféle tünet nem jelentkezik. Amennyiben ugyanazon allergén ismételt bejut a szervezetbe, úgy a hízósejtek/basophilek

felszínén a receptorhoz kötött IgE-molekulák között kereszt-kötést hoz létre. Ezzel olyan jelet eredményez az **FcεRI** hordozó sejtekben, amely a granulomokban tárolt (pl. hisztamin), illetve újonnan szintetizált aktív mediátorok (pl. leukotriének) felszabadulásához és markáns élettani hatásához (simaizom összehúzódás, vazodilatáció, érfalpermeabilitás növekedés) vezet, valamint a késői fázisú gyulladásos mediátorok termelődését váltja ki (**13.1.1. ábra**).

A **bőralatti** kötőszövetben található hízósejtek allergén által okozott degranulációja következtében csalánkiütés (urticaria) jelentkezik

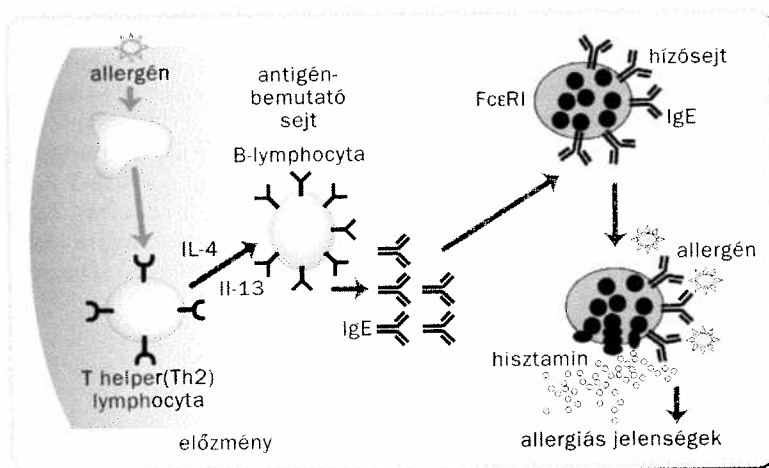
A **légúti** allergének szénanáthát, illetőleg asthma bronchiale-t idéznek elő.

A házior allergia igen gyakran a poratka ürülékében található Derp1 enzimmel szemben alakul ki. A Derp 1 a légúti hámsejtek közötti tight junction összeköttetések okkludin molekuláit képes hasítani, így áthatolni a hámsejtek között. A hám alatti kötőszövetben antigénbemutató sejtek prezentálják, Th2 sejtek aktiválódnak és IgE termelődik ellene (**13.1.2 ábra**).

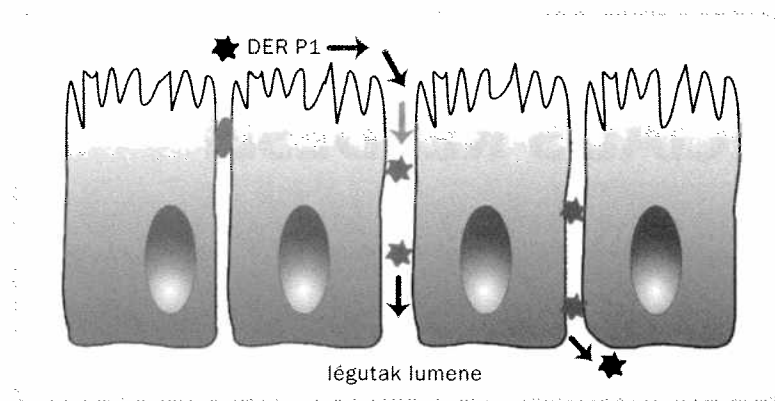
A **táplálkozási** allergének (földimogyoró, tej, tojás, hal, citrusfélék) hányással, hasmenéssel járó allergiás reakciókat válthatnak ki.

A **keringésbe jutó** nagy dózisú allergén testszerte váltja az erek mentén elhelyezkedő hízósejtek degranulációját, és így anafilaxiás reakciót hoz létre. Az anafilaxiás sokk életveszélyes állapot, mely során az érfal permeabilitása testszerte megnő, a vérnyomás csökken, és légúti konstriktio jelentkezik.

A tápcsatornán keresztül nagy mennyiségben felszívódó allergén a bőralatti kötőszövet hízósejtjeihez eljutva csalánkiütést, a keringésbe kerülve akár anafilaxiás reakciót is okozhat.



13.1.1. ábra. Az I. típusú túlérzékenység sémája



13.1.2. ábra. A házior-allergia egyik okozója, a poratka ürülékében található Derp1 enzimmel szemben kialakuló I. típusú túlérzékenység

13.1.2. A II. TÍPUSÚ TÚLÉRZÉKENYSÉGI REAKCIÓ

A tünetek kialakulásához órák (4-8 óra) szükségesek.

Ebben a reakciótípusban a szervezet saját sejtjeinek felszíni antigénjei ellen elsősorban **IgG típusú antitestek** termelődnek. Az IgG ellenanyagok túlérzékenységi reakciót és tüneteket három fő mechanizmus alapján idéznek elő.

1. Az IgG antitestek sejtfelszíni antigénekhez kapcsolódva aktiválják a **komplementrendszer**t, és így a MAC komplex kialakulása révén az antigént hordozó sejt lízisét idézik elő. A komplementközvetített károsítás gyakori a vörösvértestek (AB0 inkompatibilis transfúzió és Rh összeférhetlenség esetén, autoimmun haemolyticus anaemia), neutrophil granulocyták (autoimmun neutropeniák), vérlemezkék (idiopathias trombocytopeniák) és a vese bazális membrán antigénjei (pl. Goodpasture-szindróma) esetében.
2. Antitestfüggő celluláris citotoxicitás (**ADCC**) következik be. Ennek során az Fc γ -receptorral rendelkező macrophagok, neutrophil granulocyták, NK-sejtek, eosinophil granulocyták az FC γ -receptor révén veszik fel/pusztítják el az IgG-molekulák által opsonizált sejteket (lásd 3.2. fejezet).
3. Külön kategóriába sorolhatjuk azt a túlérzékenységi reakciótípust, amelyben az IgG-molekulák által felis-

mert sejtfelszíni antigén **receptor**funkciót lát el. A receptor ellenes antitestek lehetnek blokkoló hatásúak (pl. izomsejt felszíni acetilkolin receptorelles autoantitestek myasthenia gravisban gátolják az ideg-izom ingerület átvitelt) vagy ellenkezőleg, éppen serkentő hatásuk révén okoznak tüneteket (pajzsmirigy-hámsejt felszíni TSH-receptor-ellenes autoantitestek Graves-Basedow kórbán). A receptor ellenes antitestek jelentősen eltolhatják pozitív vagy negatív irányba az antigént hordozó célszövet működését.

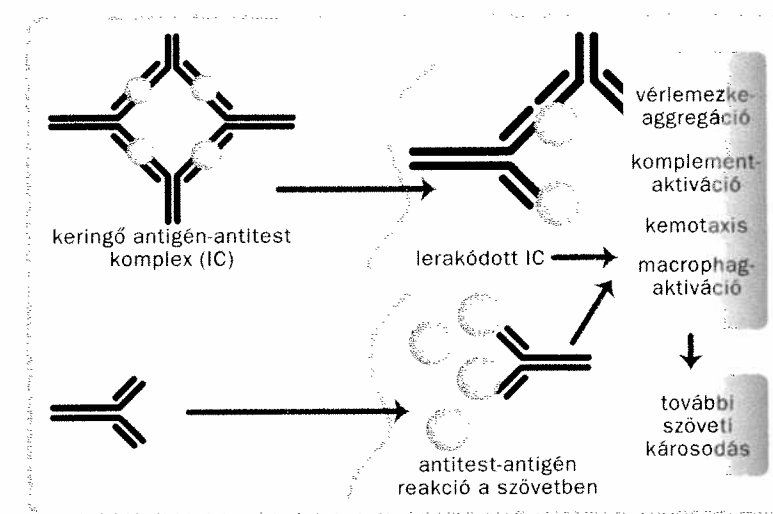
Ismeretes, hogy az IgE ϵ -láncára specifikus autoantitestek is léteznek, amelyek epitópspecifitásuktól függetlenül fokozhatják vagy gátolhatják a mediátorok felszabadulását a hízósejtekből és a basofil granulocytákból.

Az II. típusú túlérzékenységi reakció elvét a 13.1.3. ábra mutatja be.

13.1.3. A III. TÍPUSÚ TÚLÉRZÉKENYSÉGI REAKCIÓ

Kialakulásához a II. típusú reakcióhoz hasonlóan órák szükségesek.

A reakció szolubilis antigének antitestekkel képzett komplexek (immunkomplexek) képződésén és lerakódásán alapul. Ha ezeket a többé-kevésbé nagyméretű



13.1.4. ábra. A III. típusú túlérzékenység sémája

komplexeket a phagocytarendszer nem távolítja el a keringésből, lerakódásuk és lokális complement aktivációjuk helyi gyulladásos folyamatokat indít be. Lokálisan a szövethez kötött komplex **aktiválja a komplementrendszert**, emiatt **kemotaktikus faktorok** (C5a, C3a) keletkeznek, újabb leukocyták gyűlnek a helyszínre, ami tovább fokozza a gyulladást. Fokozódik a vérlemezkék aktivációja, véralvadékok keletkeznek, és megemelkedik a phagocytasejtek által kiürített bontóenzimek mennyisége, amely további szövetdestrukciót, krónikussá váló helyi gyulladást eredményez. Ide tartozik a szisztémás hatású szérumbetegség (melyet korábban lőszérummal végzett passzív immunizálás során gyakran tapasztaltak), valamint a bőrben az Arthus-jelenség. Az immunkomplexek az erek falában lerakódva érfalgyulladást (vasculitist) okoznak, a vesében lerakódó immunkomplexek nephritist, a synovialis membránban lerakódók ízületi gyulladást (arthritis) idéznek elő.

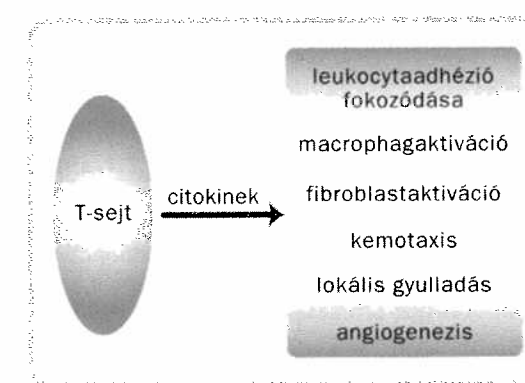
Az III. típusú túlérzékenységi reakciók elvét a 13.1.4. ábra mutatja be.

13.1.4. A IV. TÍPUSÚ TÚLÉRZÉKENYSÉGI REAKCIÓ

A késői típusú túlérzékenységi reakciókat a T-lymphocytákról szóló fejezetben (6. fejezet) tárgyaltuk részletesen.

Mint a név is utal rá, a tünetek kialakulásához a másik három túlérzékenységi reakció típushoz képest hosszabb idő (2-3 nap) szükséges. Míg az előző három túlérzékenységi reakció tüneteinek kialakításában antitestek játszottak a fő szerepet, a késői típusú túlérzékenységi reakció lényege az antigén specifikus **T-lymphocyták** (és egyéb sejtek) lokális aktivációja.

A T-sejtek (általában TH1-sejtek) által termelt citokinek hatására macrophagaktiváció következik be, lokálisan a leukocytaadhézió-fokozódás, kemotaxis, helyi gyulladás figyelhető meg.



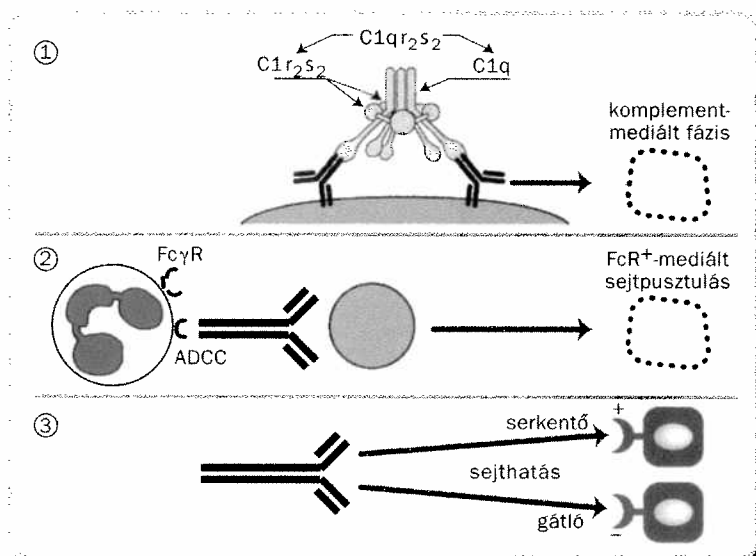
13.1.5. ábra. Az IV. típusú túlérzékenység sémája

Két fő típusát különböztetjük meg.

1. A bőr **kontakt túlérzékenységi** reakciója (kontakt dermatitis), mely kialakulása során pl. fémionok nem önmagukban, hanem fehérjékhez kapcsolódva aktiválnak T-sejteket a szervezetben (pl. Cr, Ni által okozott kontakt túlérzékenységi reakciók).
2. A tuberkulin-bőrpóba esetén megfigyelhető DTH- (delayed type hypersensitivity) reakció. Az immunizált lakosság tuberculosissal szembeni védetségét bőrpóbbal vizsgálhatjuk. A Mycobacterium tisztított fehérjefrakciójával, PPD-vel kiváltott reakció (bőrpír) 2-3 nap elteltével történő leolvasása a kialakuló DTH-reakció mértékén keresztül a Mycobacterium-specifikus T-sejtek jelenlétére (azaz a fertőzéssel szembeni védetségére) utal.

A késői típusú túlérzékenységi reakcióhoz sorolható a granuloma reakció számos jelensége is.

A IV. típusú túlérzékenységi reakció sémáját a 13.1.5. ábra mutatja be.



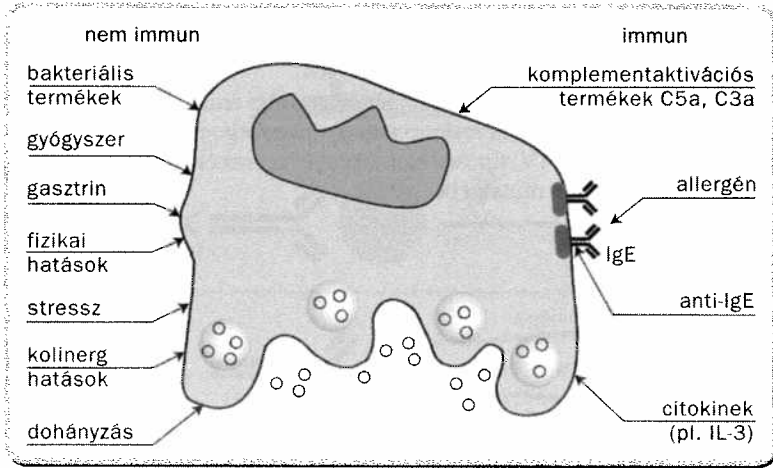
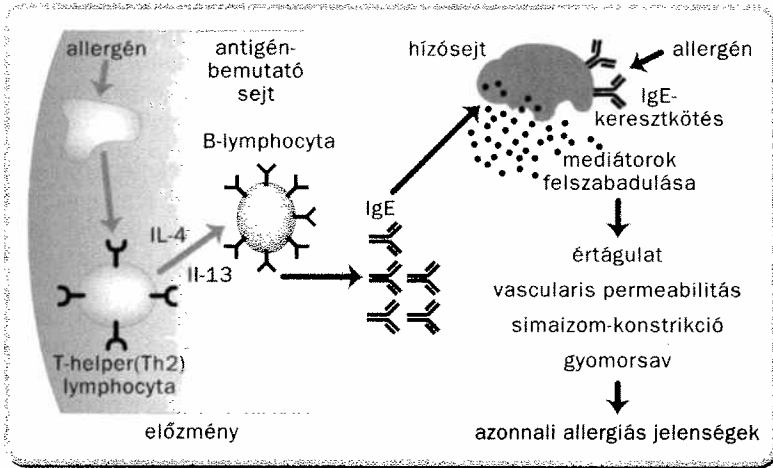
13.1.3. ábra. A II. típusú túlérzékenység sémája

13.2. Azonnali túlérzékenység, az allergiás immunválasz

Írta: Falus András

Az allergia, egyébként ártalmatlan (pl. táplálék alkotórész, pollen, házpor) vagy kevésé kóros (pl. rovarcsípés) anyagokra adott azonnali vagy krónikus gyulladásí válaszreakció, melynek kialakulásában az immunrendszer szabályozási rendellenesége játszik közre. Az allergiák legtöbbjét fokozott Th2 polarizáltságú immunzabályozás jellemzi. Az IL-4 és IL-13 lokális túlsúlya miatt a humorális immunválasz az IgE-termelés irányában tolódik el. Az IgE-molekulákat a magas affinitású IgE-receptorokon a hízósejtek és a basophil granulocyták felszínén az allergén antigén keresztkötő, ami a biogén aminokat és arachidon-sav-származékok sokaságát tartalmazó granulumok kiürülését idézi elő. A keletkezett biogén aminok között van a hisztamin is, melynek sokrétű patofiziológiai hatása igen jelentős.

Az allergiás immunválasz sémáját a 13.2.1. ábra foglalja össze. Érdekes, a Th1/Th2 egyensúly (3.4., 6. és 8. fejezetek) komplexitására utaló tény, hogy az ugyancsak inkább Th2 típusú IL-10 gátolja az eosinophil sejtek IL-5-függő helyi felszaporodását, ami terápiás lehetőséget jelent. A magas affinitású IgE Fc-receptorok jelenléte



nemcsak basophil és hízósejtekre jellemző, kimutatták, bár igen kis felszíni denzitással e receptorokat professzionális antigénbemutató sejtek (pl. macrophagok) felszínén is.

13.2.1. AZ ALLERGIÁS VÁLASZ AFFERENS SZAKASZA

Az azonnali, allergiás immunválasz lényege, hogy külföféle immunológiai és nem-immunológiai hatásokra (13.2.2. ábra) a hízósejtek és a basophil granulocyták degranulálódnak. Az immunológiai természetű hízósejt/basophil neutrophil granulocytá degranulációért, a sejtek felszínén kifejeződő magas affinitású IgE-hoz kapcsolódó IgE molekulák és az azokat keresztkötő antigén (allergén) felelős (13.2.3. ábra). Kimutatták, hogy az esetlegesen jelen levő IgE-specifikus autoantitestek pozitív vagy negatív irányban módosíthatják a degranulációt. A hízósejtek és a T-, illetve B-lymphocyták kölcsönhatásában a CD40-CD154 (CD40 ligand) kapcsolódásnak irányító szerepe van.

Igen perspektivikus az a kutatási irányzat amely az allergiás történet genetikai, illetve genomikai hátterével foglalkozik. Génexpressziós, valamint pontmutációs (SNP) vizsgálatok alapján ma már több száz gént, illetve legalább 20 nagyobb genomrégiót (13.2.4. ábra, 13.2.1. táblázat) tartanak felelősnek az allergiás „hajlam” kialakulásáért. Ezek között bizonyos MHC-II haplotípusokat,

13.2.1. ábra. Az allergiás immunválasz sémája

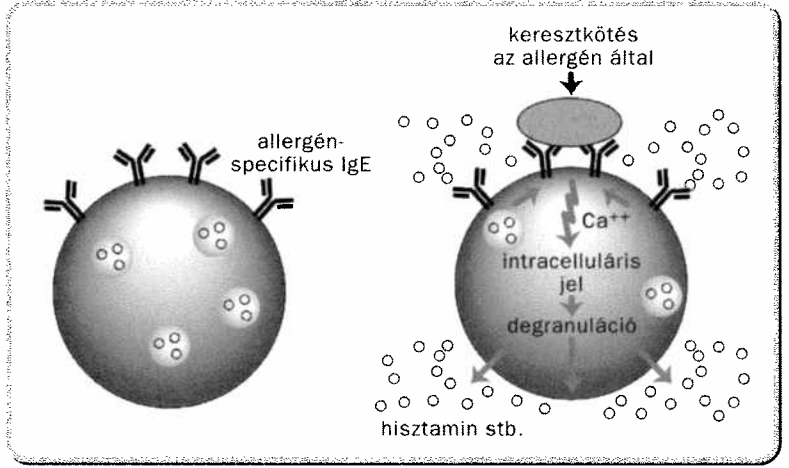
13.2.2. ábra
A hízósejtekre és a basophil neutrophil granulocytákra ható immunológiai és nem immunológiai tényezők

13.2.1. táblázat

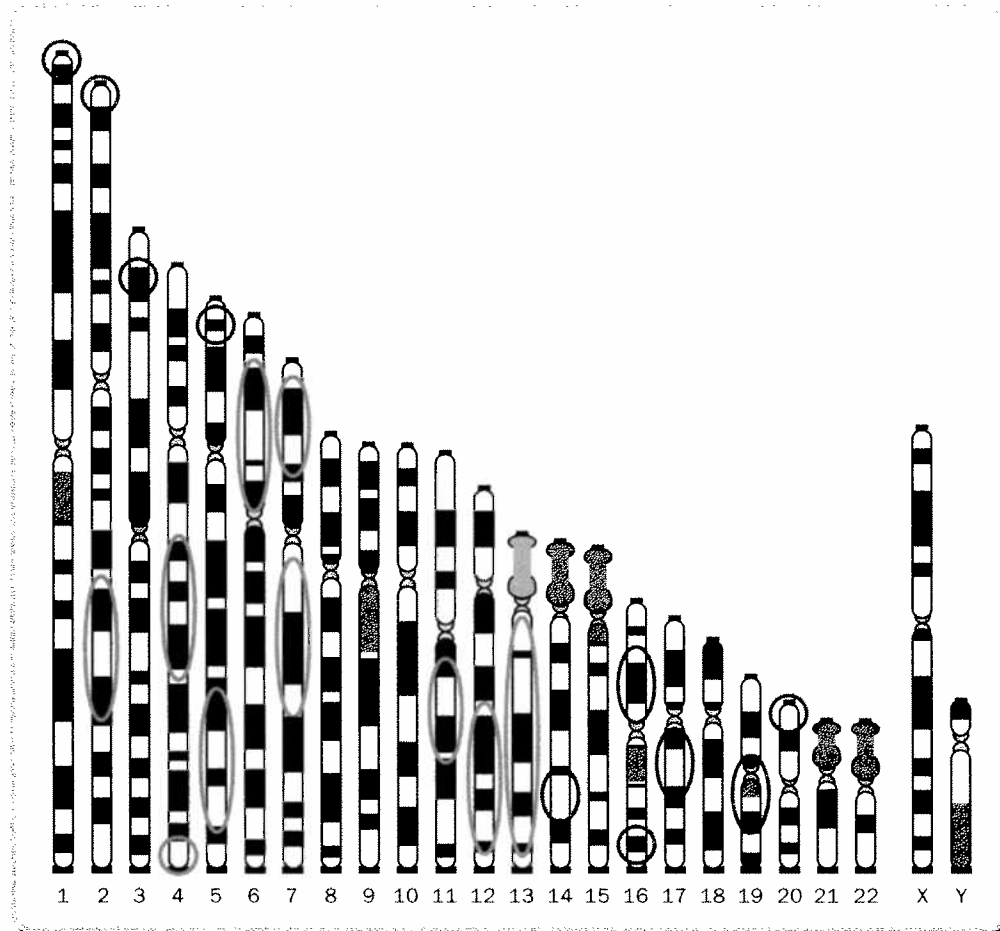
Allergiás megbetegedésekkel kapcsoltságot mutató jelölt gének kromoszóma lokalizációja és feltételezett funkciója

Kromoszóma-régió	Jelölt gének	Feltételezett funkció	Fenotípus
2q	IL-1 géncsalád	Gyulladásí válasz befolyásolása	Asthma
5q31-q33	IL-4, IL-13, GM-CSF	B-sejtek átkapcsolása IgE-termelésre, Th2-válasz kiváltása	Emelkedett IgE-szint, asthma
	IL-5	Eosinophil felszabadítása a csontvelőből, eotaxin (eosinophil kemoattraktáns) termelés fokozása	Asthma, bronchialis hiperreaktivitás
	CD 14	Bakteriális LPS-kötő receptor	Emelkedett IgE-szint
6p21.3	HLA-D	Antigénbemutatás	Specifikus IgE- vagy IgG-antitestek
	TNFα	Gyulladásí válasz közvetítése	Asztma
7q31	CFTR	Tüdőben transzmembrán klordion csatorna	Allergiás bronchopulmonalis aspergilliosis
11q13	FcεRI-β	basophil, dendritikus és hízósejteken IgE receptor	Atopia, asthma, anyai öröklődés
	CC16	Légúti gyulladás szabályozása	Asthma
12q14.3-q24.31	INF-γ	IL-4 aktivitás gátlása	Asthma, atopia, össz-IgE
	SCF	IL-4 termelés	
	STAT6	Esszenciális citokinregulált transzkripció faktor	
	NFY-γ	IL-4 és a HLA-D gének transzkripcióját növeli	
	NNOS	Az NO vasodilatator, és légúti gyulladásí regulátor	Asthma
14q11.2-q13	T-sejt-receptor α és β	Kölcsönhatásba lép az MHC-peptid komplexekkel	Specifikus IgE-antitestek
16p21	IL-4R	IL-4-nek (és az a alegység az IL-13-nak is) receptora	Atopia, asthma
17q11.2	RANTES, MCP-1 eotaxin	Leukocyták gyulladásíhoz vonzása (kemokinek)	Asthma, AEDS

A táblázatban előforduló rövidítések: IL: interleukin; GM-CSF: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; HLA: human leucocyte antigen; TNF: tumor nekrosis faktor; CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; FcεRI-β: nagy affinitású IgE-receptor β-alegység; CC16: Clara cell protein 16; INF: interferon; SCF: stem cell factor (összejt faktor); STAT6: signal transducer and activator of transcription 6; NFY-β: β-subunit of nuclear factor Y; NNOS: neuronal nitric oxid synthase; RANTES: regulated on activation normal T cell expressed and secreted; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1; MHC: major histocompatibility complex.



13.2.3. ábra
Az IgE-mediált mediátorfelszabadulás folyamata



13.2.4. ábra

Az emberi genom azon régiói, melyekben az allergiára hajlamosító gének, illetve DNS-szakaszok találhatók

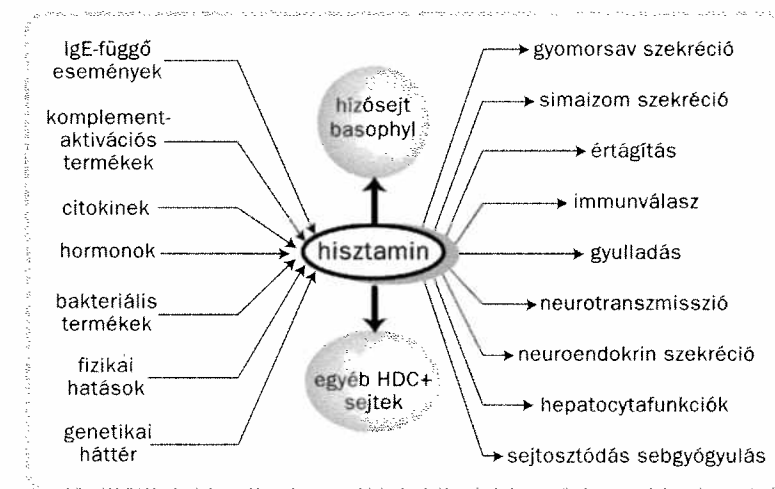
IgE FcR β láncát, illetve az IL-4-t és IL-13-t és ezek receptorait kódoló géneket különösen jelentősnek tartanak a patológiás folyamat beindításáért és fennmaradásáért.

13.2.2. AZ ALLERGIÁS VÁLASZ EFFERENS SZAKASZA

Az allergiás immunreakció legfontosabb sejtse komponensei az eosinophil illetve basophil granulocyták és a szöveti hízósejtek. Bár ezek feladatát ma legtöbbször

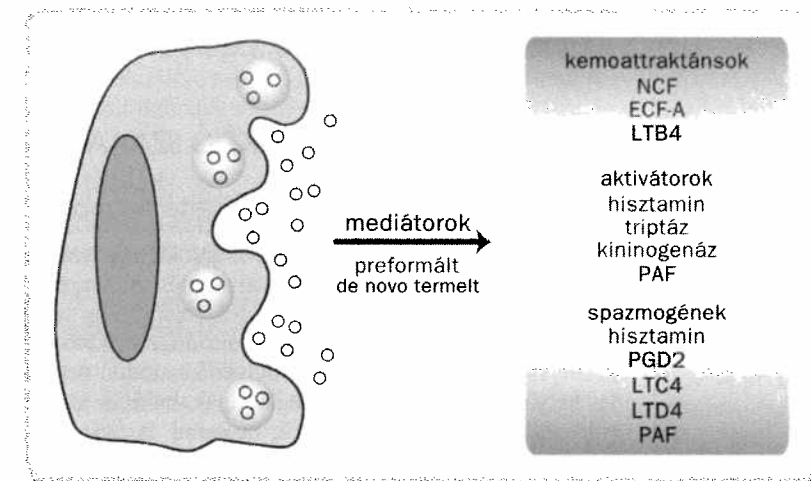
effektor funkciójukban (mediátortermelés) látjuk, megfontolandó e sejtek jelentős Th2-citokin-termelése (13.2.1. ábra) és a basophil sejtek CD40L (CD154) expressziója, amely közvetlen B-sejt-stimulációt tesz lehetővé.

A degranuláció során a sejtekből biológiailag igen aktív, preformált, illetve időben később, de novo szintetizált mediátorok szabadulnak fel. Ezek felelősek az „allergiás” reakció élettani és patofiziológiai következményeiri (13.2.5. ábra).



13.2.5. ábra

A histamin forrásai és hatásai



13.2.6. ábra

A hízósejtből felszabaduló preformált, illetve de novo termelt mediátorok biológiai hatásai

Az azonnal felszabaduló, illetve később képződő mediátorokat a 13.2.2. táblázat mutatja be.

13.2.2. táblázat

A hízósejtekből és basophil granulocytákból felszabaduló anyagok

Lipid mediátorok

LTB₄
LTC₄
LTD₄
PAF
PGD₂
PAF
PGD₂

Biogén aminok

histamin
szerotonin
Enzimek
szerin-proteázok
karboxipeptidáz-A
triptáz (hízósejt)
kininogenáz

Citokinek

IL-3
IL-4
IL-5
IL-6
IL-12
IL-13
GM-CSF
TNF α
TGF β

Kemotaktikus peptidek

neutrophil kemotaktikus faktor (NCF)
eosinophil kemotaktikus faktor (ECF-A)

Egyebek

proteoglikánok (heparin, kondroitin-szulfát)

LT: leukotrién, PG: prosztoglandin, PAF: vérlemezke aktiváló faktor, TGF: transzformáló növekedési faktor, TNF: tumornekrozis faktor

Az azonnal felszabaduló mediátorok közül talán a legjelentősebb a histamin. Ez a biogén aminosav a plazmamembránon levő **H1-** és **H2-receptorokhoz** kapcsolódva, G-proteinek aktivációján át jelentős élettani hatást fejt ki. A **H3-receptor** az idegszövetben, míg a **H4-receptor** csontvelői eredetű sejteken, így az eosinophil granulocytákon, hízósejteken és dendritikus sejteken fejeződik ki elsősorban és a fehérvérsejtek kemotaxisában igazolták a szerepét. A histamin bioszintéziséért egy hisztidin decarboxiláz (HDC) nevű enzim felelős. Minthogy a HDC, a hízósejtek és a basophil granulocyták mellett nagyon sokféle, főleg osztódó sejten expresszálódik és a histamin mint intracelluláris mediátor is hat az osztódó sejtek nagy részében, mai tudásunk szerint a **histamin biológiai jelentősége messze túlmutat az allergiás jelenségeken, jelentős szerepe van az immunválasz több pontján. Így bizonyítható a feladata a lymphocyták és macrophagaktivációban, komplementrendszer és a citokinek bioszintézisében és szabályozásában, az akutfázis-reakció során, benignus sejtosztódásban (embryonalis fejlődés, sebgyógyulás), és mai ismereteink szerint majd minden tumoros proliferációban.**

A histamin forrásait és hatásait a 13.2.6. ábra foglalja össze.

13.3. Akutfázis-reakció és gyulladás

Írta: Buzás Edit, Falus András

Az akutfázis-reakció a szervezet nagyon gyors, hatékony, azonnali fiziológias válasza a külvilág felől érkező bizonyos hatásokra, azok káros hatásának kiküszöbölésére és a homeosztázis helyreállítására. A lokális hatások (pl. szövetsérülés, vérzés, fertőzés, malignitás stb.) mediátorai elsősorban a testszerte előforduló makrofágokra, fibroblastokra, endotel sejtekre, illetve a bőrben a keratinocytákra hatnak. E sejtek válaszul gyulladásos citokineket (főként interleukin-6-ot) termelnek. Innen válik szisztémássá a folyamat. Az IL-6 részben a máj parenchyma sejtjeit akutfázis-fehérjék termelésére, részben a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengelyen keresztül kortikoszteroidok szintézisére készíti. Az akutfázis-fehérjék (pl. alvadási fehérjék, proteázinhibitorok, **gyökfogók**, komplementfehérjék) és a kortikoszteroidok egyaránt gyulladásgátló hatásúak, amelyek megakadályozzák a krónikus gyulladás kialakulását és fennmaradását.

13.3.1. AZ AKUTFÁZIS-REAKCIÓ ÉS A HOMEOSZTÁZIS

Az akutfázis-reakció (APR) a szervezet védekező reakciója, amely fizikai vagy kémiai ágens által okozott szövetkárosodás, infekciók vagy autoimmun reakció hatására alakul ki. A kiváltó októl és a károsodás helyétől függetlenül a kialakuló gyulladásos reakció tünetei ugyanazok: értágulat, érpermeabilitás-fokozódás, gyulladásos sejtek kilépése az erekből a szövetközi térbe. A reakció szisztémás tünetekkel is (pl. láz) jár. A reakcióban az immun-, a keringési és az idegrendszer egyaránt részt vesznek. Az akutfázis-reakció célja a károsodás elhárítása, a szervezet homeosztázisának helyreállítása. A folyamat során a helyi kiváltó ingerek a macrophagokon, keratinocytákon, endothel sejteken, fibrocytákon és T-sejteken gyulladásos citokinek (pl. IL-6, 3.4.3. fejezet) termelését indítják meg. Az IL-6 ezután a májban akutfá-

zis-fehérjék termelését indukálják, melyek gyulladás-csökkentő hatásuk (lásd később, 13.3.3.) (13.3.1. ábra).

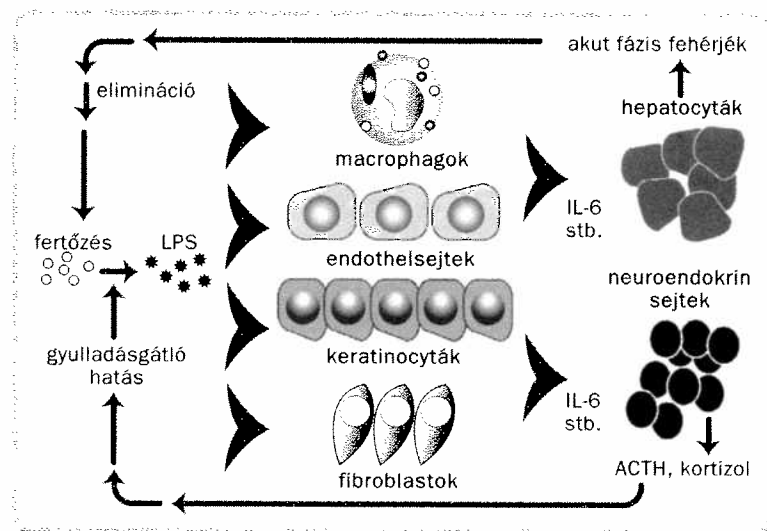
13.3.2. AZ AKUTFÁZIS-REAKCIÓ SZAKASZAI

13.3.2.1. Az akutfázis-reakciót kiváltó hatások

Az APR-t olyan külső ingerek váltják ki, amelyek károsítják a szervezet épségét: fizikai sérülés, műtét, égés, kémiai ágens által okozott sérülés, bakteriális vagy vírusos fertőzés, allergiás vagy autoimmun reakció stb. A folyamat lokálisan, a behatás helyén kezdődik. A sérülés helyén thrombocyták aggregálódnak, belőlük és a sérült szövetekből (hízósejtekből, basophil és eosinophil granulocytákból) hisztamin szabadul fel, ami a kórokozók származó anyagokkal együtt értágulatot és permeabilitásnövekedést idéz elő. Emellett az érnyílásból granulocyták és monocyták lépnek ki, és megkezdik az elhalt sejtek, illetve a kórokozók bekebelezését.

13.3.2.2. Intercelluláris jelek az APR indukciójában

A komplementrendszer is aktiválódik, ami a szövet-törmelék és a kórokozók opszonizálása révén elősegíti a fagocitózist, másrészt pedig a keletkező C3a és C5a erős kemotaktikus hatást fejtenek ki. A komplement-fragmentek, bakteriális termékek és a gyulladásos sejtek által termelt kemokinek (mint pl. monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) IL-4 és IL-5) nagyszámú gyulladásos sejt bevándorlását idézik elő. Az aktiválódott falósejtek gyulladásos mediátorokat, prosztaglandinokat és leukotriéneket termelnek, ami a gyulladás tüneteinek fokozódásához vezet. Emellett gyulladásos citokineket, IL-1-t, IL-6-ot, IL-8-at, IFN α -t és γ -t, leukaemia inhibitor faktor (LIF)-t, TNF α -t szekretálnak. Ezek egyrészt további aktivációs szignált jelentenek a falósejtek számára, és fokozzák ezek killing funkcióját, másrészt aktiválják az endothel sejteket, amelyek adhéziós molekulákat expresszálnak, ami a fehérvérsejtek érnyílásból való kilépéséhez szükséges. A monocyták a fagocitált és feldolgozott antigéneket prezentálják a lymphocyták számára. A citokineknek szisztémás hatásai is vannak, amelyek a máj fehérjeszintézis-mintázatának megváltozásához vezetnek: bizonyos fehérjék szintézise fokozódik (pozitív akutfá-



13.3.1. ábra. Az akut fázis válasz sémája

zis-fehérjék), mások termelődése csökken (negatív akutfázis-fehérjék) (13.3.1. táblázat). Nő az ACTH és a glukokortikoidok szintje, és az IL-1 a hypothalamusra hatva lázat indukál.

13.3.1. táblázat

Az akutfázis-fehérjék csoportosítása a koncentrációváltozás iránya szerint

Pozitív akutfázis-fehérjék	Negatív akutfázis-fehérjék
C-reaktív protein (CRP)	Albumin
Szérumamiloid-A (SAA)	Prealbumin
Procalcitonin	Transzferrin
α 1-antitripszin	
Komplementfaktorok	
Fibrinogén	
Haptoglobin	

13.3.3 AZ AKUTFÁZIS-FEHÉRJÉK JELENTŐSÉGE

Az akutfázis-fehérjék (APP) termelődése néhány óra vagy nap alatt 1,5-2-szeres (pl. C-reaktív protein, C3, B-faktor), 2-4-szeres (pl. α 1-antitripszin, haptoglobin, fibrinogén, C1 inhibitor) vagy akár 100-1000-szeres növekedést (C-reaktív protein –CRP, szérumamiloid-A –SAA), illetve 20-40%-os csökkenést (pl. transzferrin, albumin, prealbumin) mutat. A plazmában az albumin/globulin arány a globulinok javára tolódik el, ami gyorsult vörösvérsejt-süllyedési sebességben nyilvánul meg. Az APP-k fokozott mértékű termelődése a szövetkárosodás/infekció megszüntetésére irányuló funkciókat segíti. A C-reaktív protein (CRP) és a szérumamiloid-A (SAA) opszoninok. A komplementfaktorok a fertőzések elleni védekezést segítik. A fibrinogén és az egyéb alvadási faktorok fokozott termelődése a károsító folyamat lokálisát segítik elő lokális fibrinhaló kialakításával és a kórokozók csapdába ejtésével. A proteázgátló α 1-antitripszin az elpusztult granulocytákból kiszabaduló proteolitikus enzimeket hatástalanítja, a haptoglobin pedig a sérült vörösvérsejtekből származó hemoglobint köti meg. Az emelkedett APP-szintek a folyamat súlyosságának laboratóriumi módszerekkel való megítélését is lehetővé teszik. A mindennapi gyakorlatban a CRP-meghatározást használják a legelterjedtebben. A CRP jellemzői közé tartozik az alacsony bazális koncentráció (<5,0 mg/l), a gyors, néhány órán belüli reakciókészség, a nagymértékű, ezért jól mérhető, és az állapot súlyosságával korreláló koncentrációnövekedés. Bakteriális fertőzésekben és szövetkárosodás során nagymértékű, vírusfertőzésekben kisebb mértékű a mennyiségi növekedés.

13.3.4. AZ AKUTFÁZIS-REAKCIÓ HATÁSA AZ ARCHIDONSAV-SZÁRMAZÉKOK TERMELŐDÉSÉRE

A gyulladás helyén felszabaduló prosztaglandinok és leukotriének a fokozott érpermeabilitás, értágulat és fájdalom fő előidézői. Ezeket elsősorban a thrombocyták és

phagocytasejtek termelik (13.3.2. táblázat). A prosztaglandinok szintézisében szerepet játszó ciklooxygenáz enzim gátolja az aszpirin és az egyéb, ún. nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek.

13.3.2. táblázat

Arachidonsav-származékok és funkciójuk az akutfázis-reakció során

Származék	Hatás
tromboxán A ₂	vazokonstriktó, thrombocytaaggregáció
prostaglandin I ₂ , E ₂ , D ₂ , F _{2α}	vazodilatáció
Leukotrién B ₄	
Leukotrién C ₄ , D ₄ , E ₄	phagocytakemotaxis simaizom-kontrakció

13.4. A szervezet antimikrobiális védekezése

Írta: Mándi Yvette

Az immunrendszer egyik alapvető feladata a szervezet védelme a kórokozók, illetve fertőzésekkel szemben. A mikroorganizmusok által okozott megbetegedés nemcsak a kórokozó patogenitásától függ, hanem a gazdaszervezet ellenállásától, a természetes és specifikus védelem hatékonyságától. A kórokozók számtalan „menekülési stratégiával” rendelkeznek, melyek a természetes és a specifikus védelem celluláris és humorális komponenseinek aktivítását hatástalanítják vagy gátolják. A különböző fajta fertőző mikroorganizmusok különböző típusú immunválaszt indukálnak.

Az extracelluláris baktériumokkal szembeni védelem alapvető elemei a fagocitózis és az ellenanyagválasz. Az ellenanyagok opszonizáló hatásukkal fokozzák a fagocitózist is, és elindítják a klasszikus komplementaktivációt is. Jelentős antitoxikus, toxin-neutralizáló hatást fejtenek ki az exotoxinokkal szemben. Több exotoxin jelentős citokinaktivációt eredményez; de a legtöbb extracellulárisan támadó baktérium súlyos fertőzés esetében generalizált citokinindukció révén szisztémás patológias folyamatokat indíthat el.

Az intracelluláris baktériumokat többféle túlélési mechanizmus teszi alakalmassá, hogy sejten belül – elsősorban a phagocytákban – szaporodjanak. Ezekkel a kórokozókkal szemben alapvetően a sejt közvetített immunitás lehet hatékony: a CD4⁺ sejtek citokinjei által aktivált macrophagok és a CD8⁺ citotoxikus T-sejtek. A protektív immunválasz gyakran társul DTH-reakcióval és a granulomaképződéssel.

A vírusfertőzésekkel szemben a természetes, azonnali védelmet az interferontermelés és az NK-sejtek működése jelenti. A fertőzés korai szakaszában az extracellulárisan található vírusokkal szemben az ún. neutralizáló ellenanyagok hatásosak, és jelentősek később is, a vírusok újbóli kiszabadulása esetében. A vírusbetegségek elleni immunválaszhoz alapvetően fontos a fertőzött sejtek elpusztítása, azaz a CTL-sejtek működése. Az antivirális immunitást a vírusok gyakori antigénvariációja, az antigénprezentáció rendkívül változatos gátlása, valamint a vírusoknak az immunrendszert szuppresszálnak hatása húsíthatja meg.

A gombás fertőzésekkel szemben mind az ellenanyag közvetített, mind a celluláris immunválasz hatékony védekezést jelent; a szisztémás gombás megbetegedések általában immunszuppresszálnak egyénekben figyelhetők meg.

A paraziták – protozoonok, férgek – általában krónikus fertőzéseket okoznak, mert az antiparazita természetes, valamint specifikus védelem nem túl hatásos. Ennek oka, hogy a paraziták rendkívül sokféle módon képesek ellenállni az immunológiai effektor mechanizmusoknak, és életciklusuk is változatos lehet. Az intracelluláris protozoonokkal szemben elsősorban a sejt közvetített immunválasz aktiválódik; a férgek eliminálására leginkább az eosinophil granulocyták alkalmasa. Az eosinophilán kívül a férgek fertőzések legjellegzetesebb velejárója az IgE ellenanyag szint emelkedése.

A fertőzés létrejöttéhez szükséges lépések: a kórokozó bejutása az ún. **fertőzési** kapukon át, a kórokozó elszaporodása, a kórokozó **ellenállása** a védekező mechanizmusokkal szemben, végül a szövetek, szervek károsítása, illetve azok funkcióinak gátlása. Néhány kórokozó lokális szaporodás mellett toxinjaival áraszthatja el a szövetet.

13.4.1. AZ ANTIMIKROBIÁLIS VÉDEKEZÉS ALAPVETŐ SAJÁTSÁGAI

Szervezetünk állandóan ki van téve a mikroorganizmusok támadásának, melyek között vannak patogének, és olyanok is amelyek nem rendelkeznek betegség okozásához szükséges virulenciafaktorokkal. A mikroorganizmusokkal szembeni elsődleges védelmi vonalat a természetes barriereket jelentik. Ezek lehetnek mechanikusak, kémiaiak, illetve mikrobiális barrierekről is beszélhetünk, utóbbin az ún. normál baktériális flóra által kifejtett gátló hatást értjük patogén baktériumok elszaporodásával szemben. Mindezek az elsődleges fertőzési kapuknál – bőr, gyomor, tüdő, szem – érvényesülnek.

A bőr és a nyálkahártyák epithelialis sejtjei, valamint a keratinocyták képesek a β -defenzinek termelésére. Ezek a peptidok hasonlóak a granulocytákban tárolt α -defenzinhez, és széles spektrumú antimikrobiális aktivitással rendelkeznek baktériumokkal, gombákkal, valamint egyes vírusokkal szemben. Ez különösen fontos a

légutak és a bélrendszer epithelialis sejtjeinek ellenállásában. A *defenzin* nemcsak antimikrobiális, hanem immunregulációs funkciót is betölt; kemoattraktáns hatású a neutrophil granulocytákra és elősegíti a dendritikus sejtek érését. Indukciójában szerepet játszanak a Toll-like-receptorok is.

A defenzinen kívül fontos antimikrobiális hatás jut a *lizozimnek* és a *katelicidinnek*. Utóbbi neutrophil granulocytákból és dendritikus sejtekből is felszabadulhat.

- Mind a természetes, mind az adaptív immunitás effektor mechanizmusait mozgósítja. A két rendszer egymásra épül; a természetes immunválasz megfelelő működése elengedhetetlen a kórokozók felismerése, a korai védekező mechanizmusok és nem utolsósorban a specifikus, adaptív immunválasz előkészítése, majd „beindítása” szempontjából. Az adaptív immunválasz teszi hatékonyabbá és specifikussá az antimikrobiális védekezést, és biztosítja az immunológiai memóriát.
- A kórokozók első felismerése „érzékelése” pedig elsősorban a természetes immunrendszer effektor sejtjeinek receptorain át valósul meg (lásd mintázattfelismerő receptorok, 3.7. fejezet).
- A természetes és adaptív immunrendszer szorosan egymásra épül, és mechanizmusai meghatározott időbeni megosztásban követik egymást (**13.4.1. táblázat**). A kórokozók felismerését követően működésbe lép az azonnali, természetes védelmi rendszer (0-4 óra). Ezután rövidesen, néhány órán belül aktiválódik és néhány napig halad előre (4-96 óra) az ún. indukált természetes immunválasz – itt elsősorban azoknak a mediátoroknak, citokineknek a hatása érvényesül, melyeket a kórokozók által aktivált effektor sejtek bocsátanak ki. Együttal az így stimulált antigénprezentáló sejtek, és a termelt citokinek jelentik a nélkülözhetetlen kapcsolatot a specifikus immunválasz felé. Ez idő alatt a védekező rendszer a fertőző ágenseket részben megsemmisíti. A harmadik szakaszban pedig az egyes kórokozókkal szemben specifikusan és haté-

konyan működő humorális és celluláris immunrendszer feladata, hogy eliminálja a kórokozókat, illetve hogy az immunológiai memória is kialakuljon. A különböző kórokozókkal szemben a természetes és specifikus immunrendszer más-más komponensei aktiválódnak.

- A kórokozók számos olyan túlélési stratégiával rendelkeznek, mellyel mindkét rendszer effektív működését megghiúsítják.
- Az egyes betegségek immunpatomechanizmusában jelentős tényező, hogy nem a kórokozó, hanem sokkal inkább az immunrendszer túlméretezett válaszkciói vezethetnek szövetek, akár szervek károsodásához.

13.4.2. AZ ANTIMIKROBIÁLIS IMMUNVÁLASZ FÁZISAI

Az antimikrobiális immunválasz fázisait a **13.4.1. táblázat** foglalja össze.

13.4.3. IMMUNOLÓGIAI FOLYAMATOK AZ EXTRACELLULÁRIS BAKTÉRIUMOKKAL ÉS TOXINJAIKKAL SZEMBEN

Az extracelluláris baktériumok a gazdaszervezet sejtjein kívül szaporodnak; vérben, kötőszövetben, légutakban, a gyomor-bélrendszer lumenjeiben. Számos baktérium termel exotoxint, mely megfelelő receptorokhoz kötődve specifikus hatásával okozhatja a betegségre jellemző tüneteket. Az *exotoxinok* kiváló antigének, velük szemben specifikus antitoxikus immunitás alakul ki. Ezt használjuk ki olyan védőoltások alkalmazásával, melyben az antigén az ún. toxoid, azaz a toxicitását bizonyos mesterséges hatások következtében elvesztett, de antigenitását megtartott oltóanyag (pl. diphtheria, tetanus toxoid).

Az *endotoxin* lipopoliszacharid (LPS), a Gram-negatív baktériumok sejtfalának legfőbb alkotó része. Ezen belül a toxikus hatású lipid-A hasonló az egyes Gram-negatív baktériumokban. Így biológiai hatásai is hasonlóak, függetlenül attól, hogy mely baktériumból származik. Elsősorban a citokinkaszád aktivációjáért felelős; hatását főleg a baktériumok szétesésekor fejt ki. Kémiai természeténél fogva hőstabil, kevésbé immunogén, nem alakítható toxoiddá.

Főbb hatásai:

- a pirogén hatás, mely elsősorban a macrophagokból történő IL-1- és TNF α -termelés következménye,
- leukocytosis, majd leukocytopenia; ez a hatás ugyancsak nem közvetlenül, hanem a gyulladásos citokinek aktiválásán keresztül érvényesül,
- aktiválja a B-sejteket,
- a komplementrendszert az alternatív úton át aktiválja,
- ugyancsak a citokintermelésen keresztül fokozza a májsejtek akutfázis-fehérjéinek termelését. Nagy mennyiségű endotoxin felszabadulása súlyos fertőzések esetében sokkot válthat ki, melyet régen endotoxin sokknak neveztek, ma azonban – annak ismeretében hogy a tüneteket nem közvetlenül az endo-

toxin, hanem az általa indukált citokinek és mediátorok okozzák – szeptikus sokk-ként értelmezzük.

13.4.3.1. Természetes immunválasz

Az extracelluláris baktériumokkal szemben közvetlenül megnyilvánuló természetes immunválasz fő komponensei a *komplementrendszer*, a *fagocitózis* és a *gyulladásos válaszreakciók*.

A *komplementrendszer* természetes immunválaszban betöltött szerepe az ún. alternatív komplementaktiválódás, mely a baktériumok sejtfalának felszínén indul el, a C3 convertaze aktiválódásával (lásd Komplement fejezetet). Ezen kívül ugyancsak a komplementrendszer aktiválódása indul el az ún. lektindependens útvonalon, amennyiben mannoztartalmú bakteriális felszínhez kötődik (lásd 3.5. fejezet). A komplementaktiválódás számos ponton eredményez antibakteriális hatást: a membran attack complex (MAC) a baktériumok líziséhez vezet; az opszonizáló hatás elősegíti a baktériumok fagocitózist, a komplementaktiváció termékei pedig elősegítik a gyulladást, illetve további fehérvérsejteket vonzanak és aktiválnak a fertőzés helyén.

A *phagocytasejtek* az extracelluláris baktériumokat receptoraikon keresztül közvetlenül köthetik, de kötődhetnek a komplementtel, illetve az ellenanyagokkal kapcsolatosan is (lásd Opszonizáció). A *neutrophil granulocyták* oxigéndependens és independens úton végbemenő aktiválódása (lásd 3.3. fejezet) egyik alapvető állomása a természetes immunrendszer azonnali védelmet nyújtó mechanizmusának.

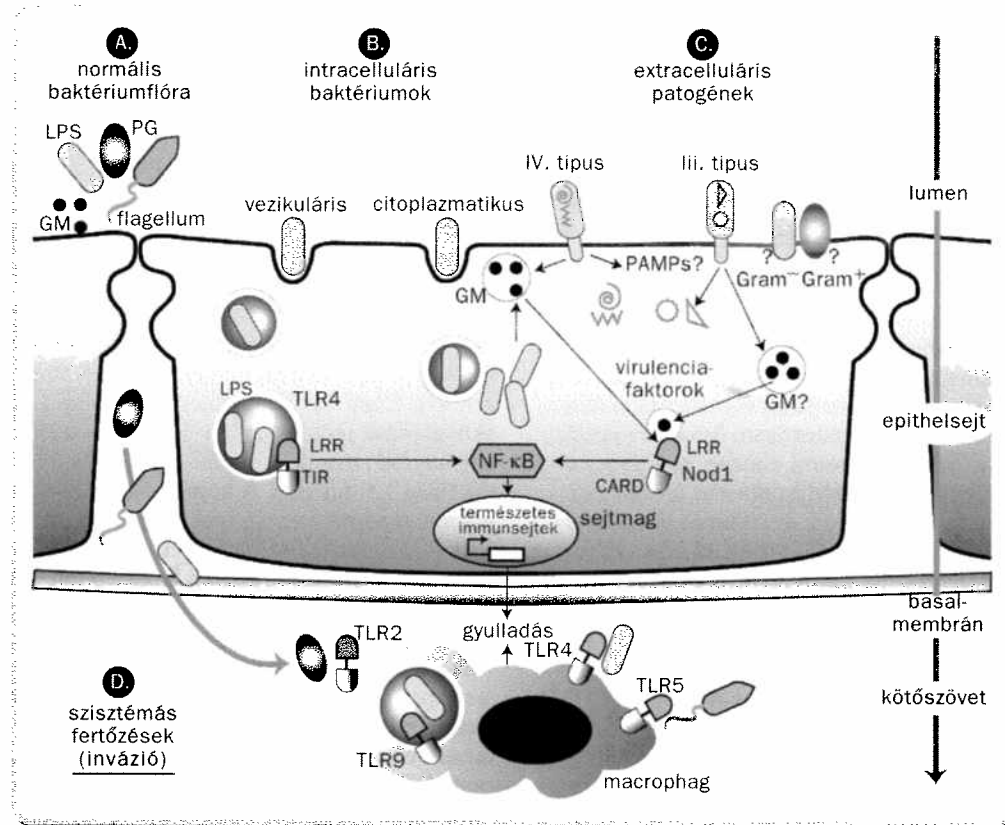
13.4.3.2. A mintázattfelismerő receptorok szerepe az antimikrobiális immunitásban

A természetes immunrendszer, mint az antimikrobiális küzdelem „védő bástyája”, valóban képes megkülönböztetni a saját és az idegen antigéneket, sőt, bizonyos mértékig a patogén és apatogén baktériumok közötti különbségeket is. A monocyták, dendritikus sejtek, bizonyos epithelialis sejtek számos mintázattfelismerő receptorral rendelkeznek (3.7. fejezet). A Gram-pozitív, valamint a Gram-negatív baktériumok sejtalkotó részeit dektáló Toll-like-receptorokból ma már 10 (egerekben 11) ismert. Ezek a receptorok olyan szignalizációs utakat közvetítenek a sejt belseje felé, melynek eredménye elsősorban az NF B-aktiváláson keresztül a gyulladásos citokinek (TNF, IL-1, kemokinek) szekréciója. Mintázattfelismerő receptorok a gastrointestinalis rendszer epithel-sejtjein belül is találhatók. Azonban itt a mintázat felismerő receptoroknak érdekes és említésre méltó funkciójuk is van, nevezetesen az, hogy a sejtek így különbséget képesek tenni „veszélyes” és veszélytelen, kommenzális baktériumok között is. A bél lumenében található normál baktériumflóra tagjai nem aktiválják a gastrointestinalis traktus epithelsejtjeit, mert azok felszínén nincsenek LPS-érzékelő TLR4-receptorok (**13.4.1A ábra**), e sejtekben inkább endosomalisan találhatók a Toll-receptorok. Csak a patogén, az intracelluláris vesiculumokba bejutó baktériumok képesek aktiválni ezeket a receptorokat. Ugyancsak a cytosolban találhatók a NOD1- és NOD2-receptorok (**13.4.1B ábra**), melyek aktiválásához az szükséges, hogy a baktérium intracellulárisan is bejusson a sejtekbe, azaz invazív legyen (enteroinvazív E. coli,

13.4.1. táblázat

Az antimikrobiális immunválasz fázisai

	Azonnali 0-4 óra	Korai 4-96 óra	Adaptív 96 óra után
	nem specifikus természetes nincs memória	nem specifikus + specifikus indukált nincs memória	specifikus indukált van memória
Barrier funkciók	bőr, epithelium nyálkahártyák	lokális gyulladás lokális TNF	IgA gyulladás
Extracelluláris kórokozók	fagocitózis alternatív komplement aktiválás	akutfázis-fehérjék T-independens B-sejt-aktiválás komplementhatások	IgM, IgG klasszikus komplementaktiválás
Intracelluláris baktériumok	monocyták macrophag aktiváció	NK macrophagaktiváció IL-1, IL-6, TNF α , IL-12	T-sejt-aktiváció IFN γ macrophagaktiváció
Vírusfertőzések	NK sejtek	IFN, IL-12, NK	CTL, IFN- γ IgG, IgA



13.4.1. ábra. Extracelluláris és intracelluláris baktériumok felismerése gastrointestinalis epithelsejtekben

Shigellák). A neminvaszív patogén baktériumok pedig az ún. III. és IV. típusú szekréciós rendszerükkel juttatnak a sejt belsejébe olyan virulenciafaktorokat (pl. *Helicobacter pylori*), melyek az intracelluláris szenzorokat aktiválják (13.4.1C ábra). Végül pedig azok a baktériumok, melyek keresztüljutnak az epithelsejtekben vagy a véráramba jutnak, a monocyták felszínén levő TLR vagy más mintázatfelismerő receptorait aktiválva indukálnak gyulladást (13.4.1D ábra).

A bakteriális fertőzéseket követő akut gyulladás egy korai védekező mechanizmus (lásd 13.3. fejezet), mellyel a szervezet lokalizálni próbálja a fertőzést, egyúttal jelzést küld a specifikus immunrendszer felé. A kapillárisok tágulásával a vérátáramlás lassul, a permeabilitás fokozása során a plazmaproteinek és a fehérvérsejtek kiáramlása nő, elsősorban a fertőzés helyére. A gyulladásos citokinek alapvető funkciója a fertőzés lokalizációja, az aktivált phagocytasejtek antimikrobás mediátorainak sikeres mozgósítása a patogén ágenssel szemben. A fertőzésnek gyakran szisztémás következményei vannak, ami elsősorban a citokinek és gyulladásos mediátorok generalizációjával, lázzal, akutfázis-fehérjék termelésével jár. Ilyenkor már az aktivált fehérvérsejtek nem a kórokozókat, hanem a kis erek endothelsejtjeit károsíthatják. Ennek számos patológias hatása figyelhető meg, ami az ún. SIRS (szisztémás gyulladásos válaszreakció szindróma), illetve szepszis tüneteiben nyilvánul meg.

13.4.3.3. A szepszis

A szepszis a korszerű antibiotikum-terápia ellenére még ma is megoldatlan problémája az orvostudománynak. Ennek egyik oka, hogy tipikusan egy olyan patoló-

giai folyamattal állunk szemben, amikor nem a baktériumok szövetkárosító vagy toxikus hatása, hanem az immunrendszer túlméretezett válaszreakciói vezetnek önpusztító módon az életfontosságú szervek funkciózavarához, és gyakran a keringés összeomlásához.

A szepszis definíciója az utóbbi évtizedekben jelentősen megváltozott. A szepszis nem azonos a bacteriaemiával. A szepszis a súlyos fertőzéssel szemben kialakult generalizált immunválasz; tulajdonképpen a SIRS egyik formája, mely infekció következtében jön létre. Jellemzi a citokinek és a vazoaktív anyagok által kiváltott vérnyomásesés, a csökkent perfúzió miatt kialakuló szervfunkciós zavarok, a metabolikus acidosis és a koagulációs rendszer aktiválódása miatt a disszeminált intravasculáris koaguláció (DIC).

13.4.3.4. Macrophagok által kibocsátott legfontosabb szepszismédiátorok

A szepszist kiváltó bakteriális komponensek a természetes immunválaszt elsősorban a mintázatfelismerő receptorokon át aktiválják. Minél többet megismerünk ezen receptorok közül (lásd mintázatfelismerő receptorok, Toll-like-receptorok), annál érthetőbbé válik, hogy nemcsak az endotoxinok, hanem számos egyéb bakteriális struktúra, illetve termék is kiválthatja a citokinek indukcióját, így pl. a Gram-pozitív baktériumok peptidoglikánrésze is, vagy a bakteriális DNS nem metilált, ún. CpG-motívumai. Bár egyre több sejtről bizonyosodott be citokintermelő képessége, a szepszises folyamatok elindításáért elsősorban a macrophagok által termelt mediátorok felelősek. Ezek szerepét foglalja össze a 13.4.2. táblázat

13.4.2. táblázat

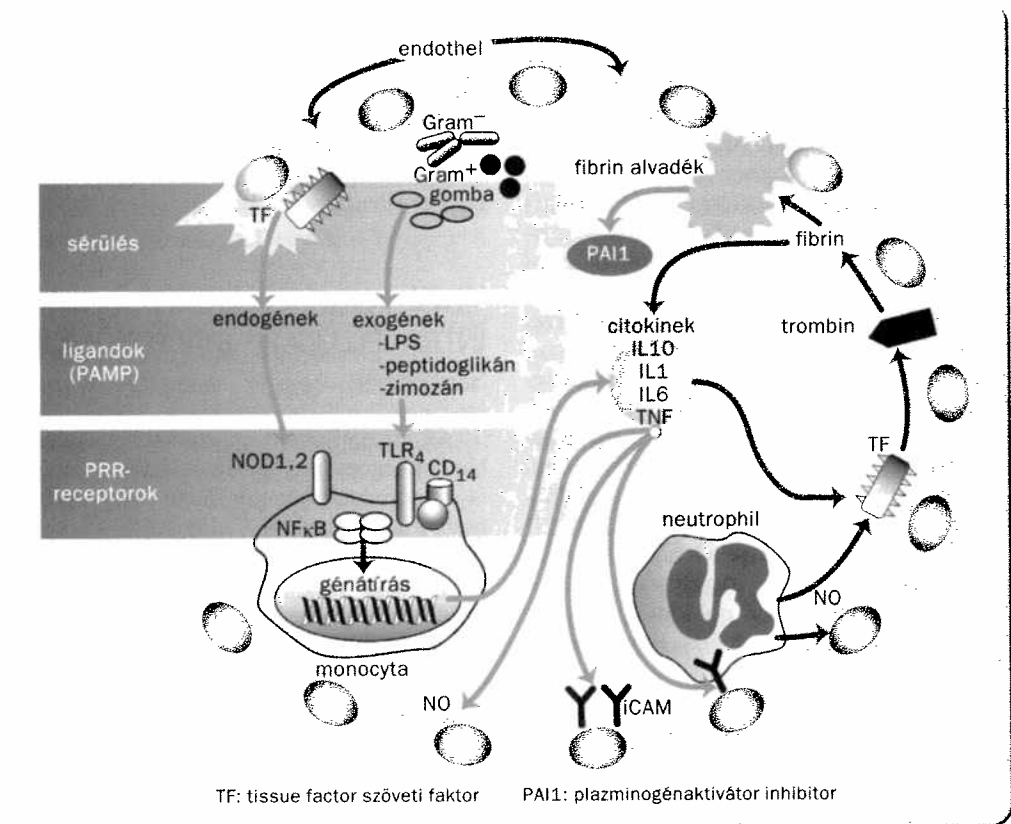
Macrophagok által kibocsátott legfontosabb szepszismédiátorok

Mediátor	Hatás
Citokinek	
TNF, IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, IFN γ , MIF, IL-10*, HMGB-1	neutrophil, lymphocyták, endothelaktiválás, adhéziós molekulák expressziófokozása, prosztoglandinok termelése, iNOS-indukció, akutfázis-proteinek termelése, láz *negatív regulátor
Kemokinek	
IL-8, MIP, MCP-1, MCP-3	neutrophilek és monocyták/macrophagok mobilizálása és aktivációja
Lipid mediátorok	
Thrombocytáaktiváló faktor, prosztoglandinok, leukotriének, tromboxán, szöveti faktor	vascularis endothel aktivációja, koagulációs kaszkád aktivációja
Oxidációs termékek	
Szuperoxid és hidroxilgyökök, nitrogén-oxid	antibakteriális hatás, DE endothel károsítás is, hypotensio

A TNF α és az IL-1 a szepszis tüneteit megindító inflammatorikus citokinek prototípusa; a bakteriális indukciót követően 30-90 percen belül kibocsátásuk megfigyelhető, és a citokinkaszkád elindításáért is felelősek. A HMGB1, ami egy nonhisztin protein az ún. késői citokin szerepét tölti be szepszisben. Szekréciója jóval a TNF- és IL-1-termelés után indul meg (24-36 óra múlva) és további TNF-, IL-1-indukcióval fenntartja, illetve súlyosítja a gyulladásos citokinek által elindított folyamatokat. (Nekrotikus sejtekből passzívan is felszabadul, valószínűleg ez is hozzájárul a nekrosis által kiváltott gyulladásos válaszreakciókhoz; egyúttal magyarázhatja, hogy apoptózis esetén miért nincs gyulladás a környezetben, hiszen apoptotikus sejtek nem bocsátanak ki HMGB1-et.)

A szepszisben a gyulladásos citokinek aktivációja a komplementrendszeren kívül a véralvadási kaszkád aktivációjával is együtt jár. Az ún. intravasculáris coagulopathiáért maga a bakteriális LPS is felelős, amennyiben indukálja az alvadási kaszkádot (szöveti faktor indukció), de a gyulladásos citokinek is szerepet játszanak az alvadásban. A TNF és az IL-1 maga is aktiválhatja a szöveti faktort. Ennek következménye a trombinképzés és a fibrinlerakódás. A plazminogen aktivator inhibitor (PAI) mennyisége is megnő, tehát a fibrinolízis akadályozott. Megfigyelhető, hogy szepszisben a természetes antikoaguláns mediátorok, mint pl. antitrombin, protein-C és a szöveti faktor inhibitor mennyisége lecsökken.

Fokozódik az endothelsejtekben az adhéziós molekulák expressziója; a neutrophilek adhézióját, illetve aktivációját követő reaktív oxidatív intermedierek toxikus hatása is hozzájárul az endothel károsodáshoz (13.4.2. ábra). Elsősorban a tüdő reagál érzékenyen a túlméretezett



13.4.2. ábra. A természetes immunválasz és a koagulációs rendszerek aktiválódása szepszisben

neutrophil stimulációra, melynek következménye lehet az ARDS (akut respiratorikus distress szindróma). Végül is az endothelkárosodás, a perifériás erek tónusának csökkenése, a mikrovaskuláris trombusok képzése az életfontos szervek szöveteinek rossz vérellátásához, hypoxiához, majd a funkció romlásához vezet. A sejtek hypoxiás állapota, valamint a májfunkció zavara egyaránt metabolikus acidosishoz vezet. A szeptikus sokk hypotóniával, perfúziós zavarral, metabolikus acidosisal járó igen súlyos állapot, mely az alkalmazott folyadékpótló és érösszehúzó terápia ellenére is fennáll, és többszervi elégtelenséggel is együtt jár.

13.4.3.5. Mikrobiális szuperantigének

A szuperantigének a konvencionális antigénnel szemben direkt módon, mint intakt proteinek kötődnek az MHC-II molekulákhoz és a TCR V β -láncához, antigénprezentáció útját kikerülve (lásd szuperantigének). Mivel a V β -génszegmentek száma aránylag kevés, ez is magyarázza, hogy egyfajta szuperantigén miért képes nagyon sokféle T-sejthez kötődni, akár a T-sejtek 25%-át is aktiválni. Szuperantigének lehetnek egyes bakteriális exotoxinok Ilyenek a TSST (toxikus sokk szindróma toxin), melyet *S. aureus* és *Str. pyogenes* törzsek termelhetnek. Ide tartoznak az ugyancsak a *Str. pyogenes* által termelt pirogén exotoxinok (Spe A-C, G-L). A SpeA és SpeC a skarlát klasszikus tüneteért felelős erythrogen toxin néven vált ismertté. Ugyancsak a *S. aureus* egyes törzsei képesek szuperantigén tulajdonságú enterotoxin termelésére is. Az aktivált T-sejtek kórosan nagy mennyiségű citokint termelnek (TNF α , IL-1 β , IL-2, IFN γ). Mindez a komplement és a koagulációs rendszer aktiválásával együtt hypotensióhoz, keringési elégtelenséghez, akár többszervi elégtelenséghez vezet, gyakorlatilag a szeptikus sokk tüneteivel. Nem elhanyagolható tényező az sem, hogy a szuperantigének az MHC-II-t expresszáló antigénprezentáló sejteket is aktiválják, többek közt a stimulált T-sejtek által termelt citokinek visszahatása révén is. A hiperaktivációt követően a T-sejtek refrakter állapotba kerülhetnek, illetve apoptózison mennek át. Mindez legalább olyan súlyos következménye egyes fertőzéseknek, mint az a tény maga, hogy a bakteriális szuperantigén nem a specifikus, a védekezésben valóban fontos T-sejteket aktiválja.

A baktériumokon kívül vírus eredetű szuperantigéneket is ismerünk. Legrégbben azonosított virális szuperantigén hatást az egér emlőtumor vírus (MMT) esetében figyelték meg. Emberi megbetegedést okozó vírusok közül a veszettség kórokozója, a rabiesvírus egyes proteinjai is szuperantigénként hatnak. A herpesvírusok közül az EBV és a cytomegalovírus antigénjei között is találhatók szuperantigének. Valószínű, hogy a T-sejtek aktiválása is hozzájárul ahhoz, hogy a B-sejtek alkalmasak legyenek arra, hogy az EBV hosszú ideig perzisztáljon a bennük. Manifeszt fertőzésekben a poliklonális T-sejt-aktiváció állhat a mononucleosis infectiosa tünetegyüttesének hátterében.

13.4.3.6. Adaptív immunválasz extracelluláris baktériumokkal szemben

Az extracellulárisan szaporodó baktériumokkal szemben elsősorban a humorális immunválasz nyújt védelmet. Az ellenanyagok alapvető funkciói: a) neutralizáció,

b) opsonizáció, valamint c) a komplement rendszer klasszikus aktivációja. A neutralizáló hatás nemcsak a baktériumokkal, de toxinjaikkal szemben is érvényesül. A komplement kaskád aktivációjában elsősorban az IgG és az IgM vesz részt. Az IgA –noha a komplement aktivációjában nem vesz részt, számos esetben megakadályozhatja a baktériumok elszaporodását a nyálkahártyákon, különösen, ha a kórokozók adhéziójáért felelős antigénekre specifikus.

A protein antigének feldolgozása során pedig a T helper sejtek is aktiválódnak, illetve citokineket termelnek. A poliszacharida sejtfal, illetve tok antigének tipikusan ún. T-independens antigének. Az extracelluláris baktériumokkal szembeni humorális immunválasz egyes esetekben patológiás következménnyel is járhat. Nagy mennyiségű antigén-ellenanyag komplex gyakorlatilag a III típusú hiperszenzitivitási reakció mechanizmusa szerint a komplexek lerakódásával ízületi gyulladásokhoz vezethet (pl. rheumás arthritis *Streptococcus pyogenes* GAS (Group A Streptococcus) fertőzéseket, *Yersinia enterocolitica* fertőzést követően). Ugyancsak hátrányos következménye a GAS fertőzéseknek a rheumás carditis, illetve a poststreptococcalis glomerulonephritis. Ezekben az esetekben nemcsak az antigén-ellenanyag komplex lerakódás, de az ún. antigén-mimikri is hozzájárul az érintett szervek (szív, vese) károsodásának, keresztreakgáló ellenanyagok következtében.

13.4.3.7. Az extracelluláris baktériumok túlélési stratégiái

Az extracelluláris baktériumok virulenciáját determináló tényezők közül jelentősek azok a mechanizmusok, melyekkel az immunrendszer válaszait semlegesítik. Így pl. a fagocitózist gátolhatják, inaktívalhatják a komplement komponenseket stb. A poliszacharid tokkal rendelkező baktériumok (pl. *Streptococcus pneumoniae*) ellenállnak a fagocitózisnak. A sejtburrok szialsav tartalma pedig az alternatív úton történő komplementaktivációt gátolja. Sok baktérium felszíni antigénjeinek (pilin fehérjék – *Neisseria gonorrhoeae*) változtatásával kerüli ki a specifikus ellenanyagok hatását.

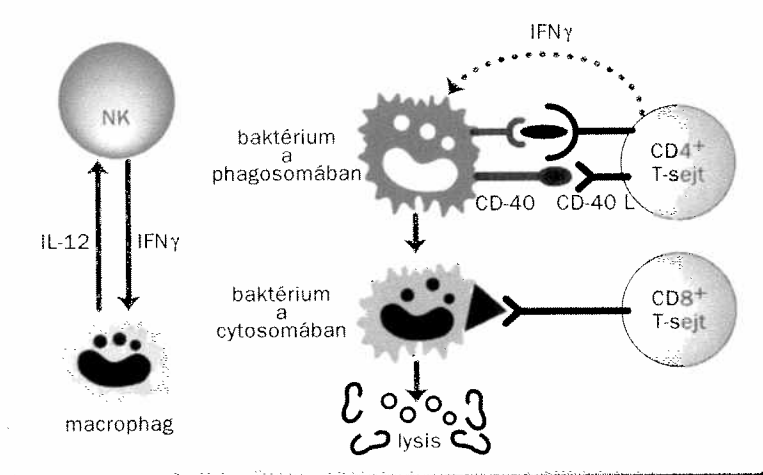
13.4.4. IMMUNOLÓGIAI FOLYAMATOK INTRACELLULÁRIS BAKTÉRIUMOKKAL SZEMBEN

Az intracellulárisan szaporodó baktériumok elsősorban a phagocytasejteken élőködnek, vagy akár tovább is szaporodnak bennük. Ezen kívül epithelialis, és endothel sejtekben (pl. Chlamydiák, Rickettsiák) találhatják meg életfeltételeiket. Mivel így elrejtve maradhatnak a keringő ellenanyagok elől, az ellenük kialakuló hatásos védelem elsősorban a celluláris immunválasz.

13.4.4.1. Természetes immunválasz intracelluláris baktériumokkal szemben

Elsősorban a fagocitózis, és a természetes ölksejtek, azaz NK-sejtek aktivitásán alapszik.

Az intracelluláris kórokozók azonban rezisztensek a fagociták antibakteriális hatásaival szemben. Az NK-sejteket a macrophagok által termelt IL-12 fogja aktiválni.



13.4.3. ábra. Immunválasz intracelluláris baktériumok ellen

Az NK-sejtek által termelt IFN γ ugyanakkor hatékony aktivátora a monocytáknak, mellyel az intracelluláris baktériumok eliminálása lehetővé válik. A természetes immunválasz általában nem elégséges az intracelluláris baktériumok eliminálásához, ezt a feladatot általában már csak a specifikus immunrendszer képes betölteni.

13.4.4.2. Specifikus immunválasz intracelluláris kórokozókkal szemben

A specifikus immunválasz intracelluláris kórokozókkal szemben ugyancsak celluláris természetű. Mind a CD4 $^{+}$, mind a CD8 $^{+}$ T-sejtek részt vesznek a hatásos immunválaszban. A fagocitált baktériumok protein természetű antigénjeiből származó peptidek az MHC-II molekulákkal kerülnek bemutatásra. A citokinek közül elsősorban az IL-12 hatása jelentős, mely a CD4 $^{+}$ T-sejtek TH1 irányba való fejlődését segíti elő. Az IFN γ aktiválja a macrophagokat, melynek eredménye az antimikrobiális anyagok termelése, pl. reaktív oxigén intermedierek, nitrogén-oxid. A CD8 $^{+}$ T-sejtek akkor vesznek részt az intracelluláris baktériumok elleni immunválaszban, ha azok – pl. *Listeria monocytogenes* – kiszabadulnak a phagolysosomából, és a citoplazmába jutnak. A fertőző ágens eradikálása – a gazdasejttel együtt – így már a CTL-sejtek feladata.

A celluláris immunválasz intracelluláris kórokozókka kapcsolatosan késői típusú túlérzékenységi reakciót (DTH) is eredményezhet. Az intracelluláris baktériumok hosszabb ideig képesek túlélni a phagocytasejteken belül, ez krónikus antigén stimulációt jelent a T-sejtek és macrophagok számára is. Mindez ún. granulomaképződést eredményez a fertőzés helyén, szöveti necrozissal és fibrozissal, a lokalizálni kívánt fertőzés körül. A protektív immunitás és a túlérzékenységi reakció egy sajátos keverékével állunk szemben a mycobacterialis fertőzések esetében, melynek klasszikus példája a *Mycobacterium tuberculosis* szembeni immunválasz. A *M. tuberculosis* gátolja a phagosoma és a lysosoma phagolysosomává történő fúzióját, így hosszú időn át élve marad a monocytákon belül. A kialakuló granulomákon belüli elsajtosodási, nekrotikus és fibrotikus elváltozások valóban a fertőzés lokalizációját eredményezhetik, miközben késői típusú allergiás reakció is jelen van. Ebben az esetben a baktérium tisztított fehérje kivonatával ki lehet váltani az ún. tuberculin reakciót, ami tulajdonképpen a bőrben megnyilvánuló DTH reakció.

Fontos megjegyezni, hogy a *M. tuberculosis* eredetű antigének prezentációja eltér a protein természetű antigének bemutatásától. Mivel a mycobacteriumok sejtfa túlnyomó többségben lipid, illetve glikolipid természetű anyagokból áll, ezeket feldolgozás után az ún. CD1 molekulákkal mutatják be a monocyták, mégpedig az ún. CD1 specifikus T-sejtek, illetve NKT-sejtek számára (lásd MHC fejezet). A Mycobacteriumok elleni védelemben a γ/δ T-sejtek is részt vesznek, valamint a dendritikus sejtek is, melyek fontos detektáló és egyúttal antigén prezentáló sejtek a T-sejtek felé (13.4.3. ábra).

Egy másik mycobacterialis fertőzés, a *M. leprae* által okozott betegség két eltérő formában nyilvánulhat meg, az ún. tuberculoid és a lepromatosus formában. Az előbbi esetben kifejezett IFN γ és IL-2-termelés figyelhető meg, míg az utóbbi esetében inkább TH2 típusú, IL-4, valamint IL-10 citokinek termelése jelentős. Ezen kívül megfigyelték, hogy az egyes MHC-II allélek is determinálhatják a betegség formáját.

A TNF szerepe is jelentős az intracellulárisan szaporodó Mycobacteriumok által indukált immunológiai válaszreakciókban, különös tekintettel a tuberculosis immunpatogenezisére. A patogén és apatogén Mycobacteriumok eltérő mértékben képesek humán macrophagokat citokinek termelésére stimulálni.

A TNF, az IFN γ -val szinergizálva monocytáaktiváló hatásán kívül minden bizonnyal protektív szerepet játszik, valamint a szöveti nekrosis kifejedésében sem elhanyagolható tényező. Figyelmeztetőek azok a megfigyelések, melyek szerint az anti-TNF-terápia (pl. rheumatoid arthritis kezelésében) a tuberculosis reaktivációjához vezethetnek.

13.4.4.3. Az intracellulárisan szaporodó baktériumok menekülési stratégiái

Az intracelluláris baktériumok számos ponton akadályozhatják a fagocitózis által való eliminációt. Ez lehet az oka a baktériumok krónikus perzisztálásának vagy éppen a betegségek fellángolásának, illetve az eradikáció megfiúsulásának. Gátolhatják a phagolysosoma kialakulását (*M. tuberculosis*, *Legionella pneumophila*) vagy éppen a phagosomamembránt károsítják (*Listeria monocytogenes* – hemolizin, illetve liszteriolizin révén). A *L. monocytogenes* ugyan szaporodni képes a monocytákban, de ha a T-sejtek által termelt IFN γ stimulálja a monocytákat, akkor már képesek lesznek a baktérium elpusztítására.

Ezzel magyarázható, hogy a manifeszt listeriosis elsősorban immunszuppresszált egyénekben, valamint terhesekben okozhat generalizált fertőzést. A *Salmonella typhi* és a *Brucella* törzsek ugyancsak képesek az intracelluláris túlélésre, ami az általuk okozott generalizált fertőzés magyarázata (lásd hastífusz). A potenciális biológiai fegyverként is emlegetett *Francisella tularensis* igen hamar kikerül a phagosomából, és a cytosolban szaporodik tovább.

13.4.5. IMMUNOLÓGIAI FOLYAMATOK A VÍRUSOK ELLEN

A vírusok obligát intracelluláris mikroorganizmusok, melyek a gazdasejtben szaporodva annak nukleinsav- és proteinszintetizáló rendszerét használják fel saját struktúráik felépítéséhez. Amennyiben a vírus szaporodása a sejt proteinszintézisét felfüggeszti, ez citopátiás hatást, majd sejtlízist idéz elő, ami a gazdasejt pusztulásához vezet. A vírusok egy része látens fertőzést okozhat, miközben a sejten belül perzisztálnak. Az antivirális immunitás egyrészt a fertőzés felfüggesztésében, másrészt a fertőzött sejtek eliminálásában nyilvánul meg. A celluláris immunválasz vírusfertőzések esetében sokkal „gazdaságosabb”, hiszen nem egy-egy, szabadon található vírus-partikula neutralizációját jelenti, hanem a vírus „gyárának”, a fertőzött sejtnak az eliminálását, mielőtt vírusok tömege szabadulna ki belőle. Leghatásosabb folyamat, ha az NK és/vagy citotoxikus T-sejtek aktivitása a fertőzött sejt apoptózisát eredményezi. Jelentősen hozzájárul az antivirális védelemhez az ADCC mechanizmus is.

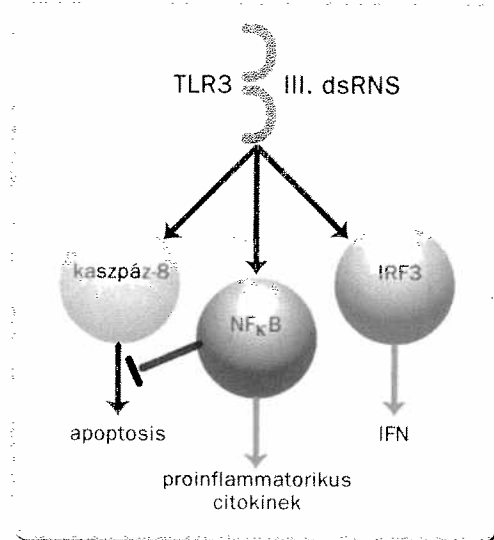
13.4.5.1. Természetes immunválasz vírusokkal szemben

A vírusszaporodás felfüggesztésében az interferonok, a fertőzött sejtek eliminálásában pedig az NK-sejtek vesznek részt.

Interferonok Az antivirális hatású interferonok neve arra utal, hogy a vírussal fertőzött sejtekben keletkeznek, és megakadályozzák a többi sejt vírusfertőzését (vírus interferencia). Vírusfertőzés hatására indukálódik az IFN α és az IFN β . Az IFN α -t elsősorban mononukleáris fehérvérsejtek, az IFN β -t pedig fibroblastok termelik vírusfertőzés hatására. Ezen kívül más mikroorganizmusok is kiválthatják termelésüket. Az interferon ugyan species specifikus, de nem vírus specifikus.

A IFN γ vagy ún. immun-interferon alapvetően az aktivált T-lymphocyták, valamint az NK-sejtek által kibocsátott citokín, elsősorban immunológiai és csak másodszorban antivirális hatással. Az IFN α és β legfőbb inducere a kettős szálú RNS. A kettős szálú RNS felismerésére a TLR3 teszi alkalmassá a sejteket. Ez a receptor többféle jelet is közvetít a fertőzött sejten; ezek egyike az interferonreguláló faktor 3 (IRF3), ezen kívül jelentős aktivációs út az NF κ B-aktiválás és következményesen a gyulladásos mediátorok termelése, de aktiválódhat az apoptózis irányába ható útvonal is (13.4.4. ábra).

A keletkezett IFN α és az IFN β hasonló receptorhoz kötődik (Janus-tirozin-kináz-család, lásd 3.4. fejezet). Az IFN-ok nem közvetlenül antivirális hatásúak, de számos, a vírus szaporodását akadályozó fehérje szintézisét indítják el. Az antivirális hatás tehát további regulatorikus



13.4.4. ábra. A TLR3 szerepe az antivirális immunválaszban

proteinek képződésének eredménye. Az antivirális hatásban legfontosabb szerepet játszó fehérjék a 2'-5'-oligoadenilát-szintetáz és egy protein-kináz. A 2'-5'-oligoadenilát-szintetáz indukciójának eredményeként az adenilált oligomerek a celluláris endoribonukleázt aktiválják, ami hasítja a vírus RNS-t. A protein-kináz pedig szelektíven foszforilálja és inaktíválja az eIF-2 eukaryota proteinszintézis-iniciációs faktort, ezáltal gátolva a vírusproteinek szintézisét (13.4.5. ábra). Az IFN-ok antivirális hatása ezen kívül megnyilvánulhat abban is, hogy serkentik a celluláris antivirális immunválaszt; növelik az MHC-I expressziót (az IFN γ az MHC-II-t is) és stimulálják az NK-sejteket, növelik az Fc-expressziót.

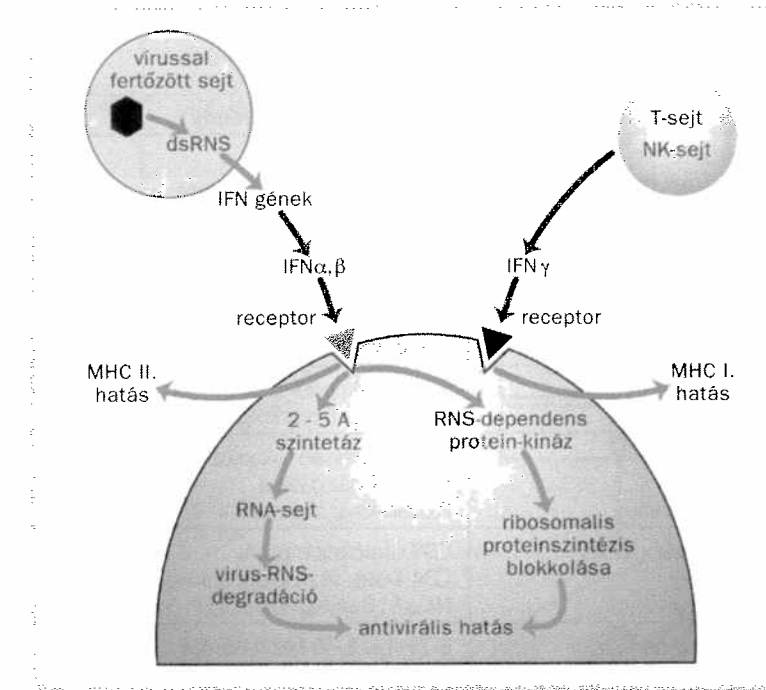
Az IFN-ok egyéb hatással is rendelkeznek: az IFN α pl. gátolhatja a sejtproliferációt, ezen alapszik egyes haematopoieticus daganatok elleni alkalmazása.

Az IFN γ stimulálja a macrophagok, a T-sejtek és az NK-sejtek citotoxikus aktivitását. Ismeretesek más IFN-ok is, pl. az IFN κ a keratinocyták, az ω pedig a fehérvérsejtek ugyancsak antivirális terméke.

A TNF, mint pleiotrop citokín, ugyancsak rendelkezik antivirális hatással, ugyanakkor bizonyos vírusok is képesek TNF-indukcióra.

A vírusokkal szembeni természetes immunválasz alapvető effektor sejtjei az **NK-sejtek**. Igen hasznos „munkamegosztás” az immunrendszer részéről, hogy az NK-sejtek aktivitását gátolja ugyan az MHC-expresszió (lásd KIR), de éppen a vírusfertőzés következtében az MHC-prezentáció számos lépése akadályozott, ezért a fertőzés korai szakaszában az NK-sejtek sok fertőzött sejttel szemben kifejthetik citotoxikus aktivitásukat. Ezek a vírussal fertőzött sejtek a T-sejtek számára észrevétlenek maradnának (lásd MHC-restrikció). Az NK-sejtek számát és aktivitását egyaránt növelik az interferonok. Így a természetes immunválasz e két komponense lép működésbe mindaddig, míg a specifikus válaszképesség beindul. Az NK-sejtek a specifikus ellenanyagválasz igen korai szakában ADCC-aktivitásokkal jelentősen hozzájárulnak az antivirális védelemhez.

A TLR3-on kívül vírusfertőzésekben fontos felismerő szerepet töltenek be más Toll-like-receptorok is. A herpesvírusok DNS-éből származó metilátlan CpG motí-



13.4.5. ábra. Az interferon antivirális hatása

vumok a TLR9-et képesek aktiválni; az influenzavírus egyszálú RNS-ét a TLR7 ismeri fel.

13.4.5.2. Specifikus immunválasz vírusfertőzésekkel szemben

A specifikus antivirális immunválasz döntő mértékben a T-sejtek működésére épül. Természetesen a humorális oldala sem nélkülözheti a T-sejtek kooperációját.

A B-sejtek képesek különböző vírussejtpókok felismerésére, majd internalizációra, és következőkben az MHC-II-vel történő prezentálásra is a Th-sejtek felé. A sejten belül szaporodó vírusok antigénjeinek prezentálása pedig az MHC-val történő prezentálás, ún. endogén útjánát valósul meg (lásd 3.6. fejezet) és a fertőzött sejtek elpusztítása is a T-sejtek feladata.

A humorális immunválasz természetesen csak az extracellulárisan található vírusok epitópjait képes lekötöni. Megakadályozhatja viszont a vírus gazdasejtbe való kötődését vagy a penetrációt. Az IgG és IgM ellenanyagokon kívül ebben jelentős szerepe van az IgA-nak is. Az ellenanyag még az ún. kicsomagolási folyamatot is gátolhatja, ha a virionnal együtt bejut a sejtbe. Az ellenanyag közvetítette vírusneutralizációt a következményesen aktivált komplement is elősegítheti. Az antivirális ellenanyagok protektív hatásának bizonyítéka, hogy egyes fertőzésekben passzív immunizációval még meg lehet előzni a betegség kialakulását (pl. hepatitis-A-fertőzés, bárányhimlő). Az ellenanyagok a vírusok felszíni antigénjeit ismerik fel – pl. influenzavírus esetében a gyorsan változó hemagglutinin és neuraminidáz antigéneket –, míg a vírus belsejéből származó mátrixproteinből vagy nukleoproteinből származó peptidek már feldolgozás után a CTL-sejtek felé kerülnek bemutatásra. Előfordul, hogy a keletkezett ellenanyagok az antigénnel komplexet alkotva gyulladásos folyamatokat és vasculitiseket idéznek elő (pl. hepatitis-B-, kanyaróvírus-fertőzést követően).

13.4.5.3. Vírusok menekülési stratégiái

Alighanem a vírusok rendelkeznek a legváltozatosabb menekülési mechanizmusokkal, melyekkel a természetes vagy specifikus immunválasz egyes lépéseit megghiúsíthatják (13.4.3. táblázat). Ennek egyik legismertebb formája a vírusok antigénjeinek gyors megváltozása. Leggyakoribb akadály a hatékony ellenanyagválasznak, hogy felszíni antigénjeiket gyorsan változtatják (pl. influenzavírus) miközben az ellenanyagválasz specifikus egy adott antigénre. A herpesvírusok sokáig látens formában maradnak az ellenanyagok elől „elbújva” a szövetekben, akár sejtről sejtre átjutva.

A vírusok több, gyakorlatilag valamennyi lépcsőfokon keresztül is meggátolhatják az MHC-I-gyel történő antigénprezentációt (endogén prezentáció MHC-I-gyel egyes lépései) kikerülve ezzel a hatékony T-sejtes immunválaszt (viszont így jó célpontjai maradnak az NK-sejtek citotoxikus reakciójának!). Az adenovírusok E1A génterméke magának az MHC-I-nek a transzkripcióját akadályozza. Más adenovírus-fehérjék (E19) pedig az endoplazmás retikulumban tartják az MHC-I molekulákat. A herpes simplex ICP47 fehérjéje a TAP transzporter funkciót akadályozza, más herpesvírusok, mint pl. a cytomegalovírus ún. US2 és US11 géntermékei az MHC-I-et kijuttatják az endoplazmás retikulumból a cytosolba, ahol az degradálódik. Ugyancsak a cytomegalovírus egy másik fehérjével, (US3) a már peptidhez kötött MHC-I továbbjutását akadályozza meg az ER-ből. Az MHC-I-gyel történő prezentáció utolsó lépése, a komplex kijutása a sejtmembránra ugyancsak felfüggeszthető vírusfertőzések hatására. Így pl. a Kaposi-sarcoma asszociált herpesvírus (KSHV) két olyan proteint kódol (K3, K5), melyek a plazmamembránról endocytosissal visszairányítják a sejt belsejébe az MHC-molekulákat. A HIV Nef-génje által kódolt protein ugyancsak internalizálja a sejt felszínén megjelenő MHC-t (13.4.6. ábra).

Vírusok által hordozott gének a citokinekkel vagy

13.4.3. táblázat

Vírusok menekülési mechanizmusai

Mechanizmus	Vírus	Eredmény
Ellenanyagok elől elrejtve	Herpesvírusok Herpes simplex vírus Varicella-zoster vírus HIV	Látens fertőzés Syncitiumképzés
Antigénváltozás	Influenzavírus HIV	Fertőzést követően is genetikai változás
Komplementgátlás	Herpes simplex vírus	Glikoprotein-C a C3-hoz kötődik
IFN-termelés gátlása	Hepatitis-B-vírus Epstein-Barr vírus	IFN-transzkripció-gátlás IL-10 (BCRF-1) blokkolja az IFN γ -termelést
IFN-hatás gátlása	Adenovírus Herpes simplex vírus	MHC-expresszió fokozásának gátlása Protein-kináz gátlása Protein-kináz inaktiválása
Lymphocytafunkciók gátlása	Herpes simplex vírus HIV Kanyaróvírus	CD8 citotoxicitás gátlás CD4 T-sejt- és macrophagkárosítás NK-, T-, B-sejt-szuppresszió
Immunszuppresszív faktorok	Epstein-Barr-vírus	BCRF-1 az IL-10-hez hasonló, TH1 helper válasz csökkentése
Antigénprezentáció gátlása*	Adenovírus Cytomegalovírus Herpes simplex vírus	19-kDa (E3 géntermék) az MHC-I transzlokációt gátolja H301 protein blokkolja a β_2 -mikroglobulin-expressziót ICP47 blokkolja a TAP-ot
Gyulladásos válasz gátlása	Poxvírus, adenovírus	TNF, IL-1 gátlása

*további példákat lásd szövegben

citokinreceptorokkal homológ molekulákat kódolhatnak. A „virokinek” a citokineket utánozzák, a „viroceptorok” pedig a receptorokét. Utóbbiak szekretálódhatnak a fertőzött sejtből, megakadályozva ezzel a citokinek valódi hatását. Az EBV például az IL-10-hez hasonló immunszuppresszív hatású fehérjét kódolhat.

Az immunszuppresszív hatás abban is megnyilvánulhat, hogy sok vírus képes éppen az immunrendszer sejtjeit károsítani, pl. a kanyaró-, rubeola-, mumps- és herpesvírusok, ezzel átmeneti ellenanyag-termelés és granulocytafunkció-csökkenést is okoznak, következményes bakteriális felülfertőzés veszélyével. Legdurvább módja az immunrendszer „kijátszásának”, amit a HIV-fertőzés eredményez: az immunválaszban kulcsszerepet játszó CD4⁺ sejtek fertőzése, illetve eliminálása.

13.4.6. DENDRITIKUS SEJTEK SZEREPE AZ ANTIBAKTERIÁLIS, ANTIVIRÁLIS IMMUNVÁLASZBAN

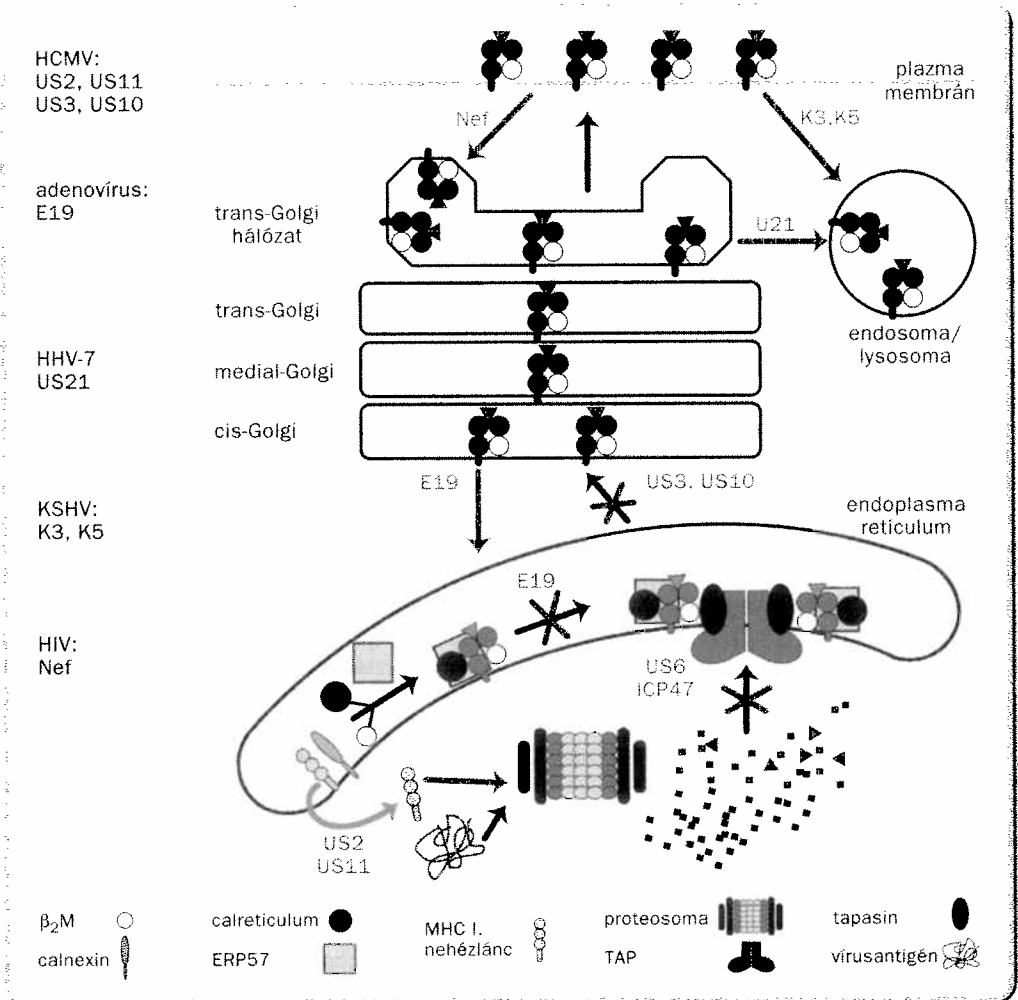
A szövetekben (és a bőr alatt) található dendritikus sejtek alapvető funkciója, hogy a mikrobiális antigéneket felismerve, majd internalizálva azokat a perifériás nyirokszervekben levő T-sejtekhez szállítsák, illetve prezentálják. A felszínükön jelen levő DEC205 lektinreceptor révén alkalmasak fagocitózásra, de makropinocitózissal is felvesznek antigéneket. A mikrobiális védekezés szempontjából lényeges, hogy rendelkeznek Toll-like receptorokkal, melyek segítségével bakteriális sejtfal alkotó részeket, bakteriális DNS-ből származó CpG-darabokat ismernek fel. Jelentős ligandjuk a bakteriális hő-

sok fehérjék is, melyek szintén aktiválhatják a dendritikus sejteket. A dendritikus sejtek részt vesznek az antivirális védekezésben is; a T-sejtes immunválaszt stimulálják. A vírusok a sejtek felszínéhez kötődve vagy akár a sejt belsejébe jutva is aktiválhatják a dendritikus sejteket (lásd TLR 7, TLR9), és elindulhat a vírusantigének prezentálása az MHC-I-en vagy akár az MHC-II-n keresztül. A dendritikus sejtek által felismert antigének származhatnak gombákból is, így az antifungális védekezésben is részt vesznek.

A nyirokszövetekbe jutva már az éretlen dendritikus sejtől érett dendritikus sejté válnak; MHC-I és MHC-II molekulákkal prezentálják a felvett antigéneket; és megjelenik rajtuk a B7-molekula is, ezen kívül kemokinek kezdenek termelni. Jelentős a szerepük *Mycobacterium tuberculosis* fertőzéssel szembeni immunválaszban is; ugyanis a monocytákban élősködő baktériumok egy része átjuthat a dendritikus sejtekbe, melyek ugyancsak CD1-molekulájukkal prezentálhatják a lipid, illetve glikolipid természetű antigéneket további T-sejtek, főleg NKT-sejtek számára (13.4.7. ábra).

13.4.7. IMMUNOLÓGIAI FOLYAMATOK GOMBÁS FERTŐZÉSEKKEL SZEMBEN

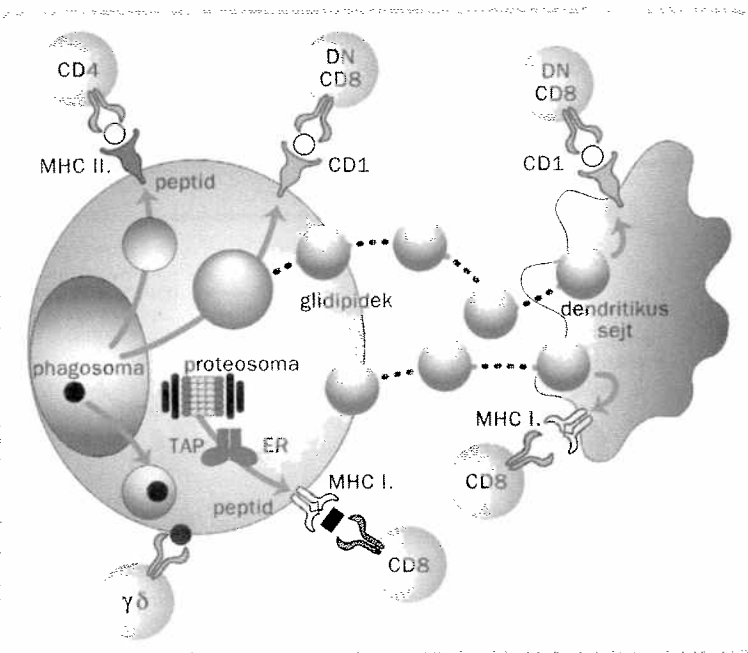
A természetes immunválasz alapvetően a neutrophilek és a monocyták phagocytatevékenységén alapszik. Neutropeniával járó betegségek esetén éppen ezért fokozott hajlam figyelhető meg gombás fertőzésekre. A természetes immunválasz elindításában fontos szerepe van a gombák felszínén levő patogénasszociált molekulák-



13.4.6. ábra. Az MHC-I-en át történő antigénbemutatás gátlása vírusokkal (Hewith EW. Immunology 2003. nyomán)

nak (PAMP, lásd ott). Mannózureceptorok révén a neutrophilek és monocyták pl. igen gyorsan felismerik a *Candida albicans* sarjadzó gombát, egyik alapvető funkciójuk

az ún. *Candida* „killing”, mely a komplementtel történő opsonizációval még effektívebb. A *Candida albicans* elsősorban a nyálkahártyák és a bőr felszínén szaporodik;



13.4.7. ábra. Mycobacterium eredetű antigén prezentációja

szövetekbe való terjedését a sejt közvetített immunválasz akadályozza. A Candida-eliminációban a dendritikus sejtek is részt vesznek, különösen a bőr alatti kötőszövetben. Generalizált Candida-fertőzés elsősorban gyengített immunrendszerű betegek esetében tapasztalható.

A **specifikus immunválaszban** a T-sejtek aktivitása a döntő tényező, pl. a fakultatív intracelluláris *Histoplasma capsulatum* vagy a *Cryptococcus neoformans* sarjadzó formájával szemben. Az intracellulárisan szaporodó gombák generalizált szétterjedése esetében is jelentkezik DTH-reakció és granulomaképződés. Nem véletlen, hogy az ún. szisztémás gombás fertőzések (histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidosis) diagnózisában elterjedtek a tuberculin típusú bőrpróbák. Ugyanakkor a gombás fertőzések ellenanyagválaszt is indukálnak, de az ellenanyagoknak nem annyira protektív, mint inkább diagnosztikai jelentőségük van. A celluláris immunválasz jelentőségét gombás betegségekben az is bizonyítja, hogy az immunosuppresszív kezelések hatására, valamint az AIDS esetében a betegek igen érzékenyvé válnak az ún. opportunistá gombás megbetegedésekre (pl. aspergillosis).

13.4.8. IMMUNOLÓGIAI FOLYAMATOK PARAZITAFERTŐZÉSEKKEL SZEMBEN

A paraziták – protozoonok és férgek – re ndkívül sokféle csoportját jelentik a szervezetünket megtámadó élősködőknek. Nemcsak rendszertanilag, morfológiailag és méretben mutatnak igen nagy változatosságot, de gyakran bonyolult életciklusuk miatt is változatos patomechanizmus szerint okoznak megbetegedést. Ezen kívül különböző szövet- vagy szervspecifitással rendelkeznek. Így az immunológiai védekezés sokkal komplikáltabb velük szemben, mint a baktériumok és vírusok ellen.

13.4.8.1. Természetes immunválasz

A **fagocitózis** elsősorban a protozoonokkal szemben jelent hatékony védelmet, de nagyon sok protozoon rezisztens lehet a phagocytasejtek aktivitásával szemben. Pl. a Leishmaniák nem pusztulnak el a phagolysosomban, csak az aktivált macrophagok (pl. gamma-IFN ha-

tásra) jelentenek hatékony védelmet velük szemben. A neutrophilek phagocytaktivitása nagyobb, mint az eosinophil granulocytáké. A férgek túlságosan nagy méretűek a fagocitózishoz, viszont aktiválhatják a komplementkaskád alternatív útját.

A citokinek közül a tumornekrózis-faktor termelése jelentős szerepet tölt be a lázas epizódok megjelenésében malariafertőzés esetében.

13.4.8.2. Specifikus immunválasz

Az intracellulárisan szaporodó protozoonokkal szembeni effektív immunválaszban – az intracellulárisan szaporodó baktériumok elleni immunválaszhoz hasonlóan – elsősorban a T-sejtes immunválaszon van a hangsúly, mind a CD4⁺, mind a CD8⁺ sejtek aktiválódnak.

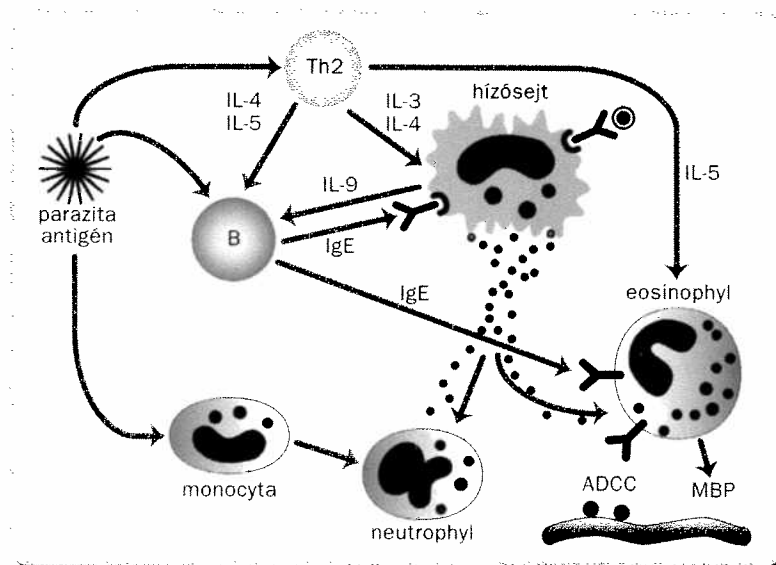
A vérben, testnedvekben szaporodó parazitákkal és az extracelluláris térben megtalálható férgekkel szemben pedig elsősorban a TH2-immunválasz, az ellenanyag-közvetített reakciók dominálnak, ezen belül is kifejezetten az **IgE**-ellenanyag-termelés, valamint az eosinophil granulocyták és a hízósejtek aktivitása a meghatározó. A hízósejtek gyulladásos és kemoattraktáns hatású mediátorok kibocsátásával, következményes neutrophil és eosinophil granulocytá vonzásával elősegítik a lokális immunválaszt (**13.4.8. ábra**).

Éppen egyes paraziták nagy mérete miatt nem az intracelluláris, hanem az extracelluláris killing mechanizmusok érvényesülnek, elsősorban az antitestdependens celluláris citotoxicitás (ADCC). Ebben az esetben az IgE és IgG közvetítik a kapcsolatot a parazita és az effektor sejtek között. Az ADCC-reakcióban részt vehetnek az eosinophil granulocyták és az NK-sejtek vagy akár a macrophagok is.

A gastrointestinalisan fertőző protozoonokkal szemben tekintélyes mennyiségű IgA is termelődik (*Giardia*, *Entamoeba*).

Az intracellulárisan szaporodó protozoonok körül gyakran alakul ki granuloma (pl. Shistosomák és petéik körül a májban, húgyhólyagban). A képződött granuloma, bár lokalizálhatja a fertőzést, gyakran fibrotikus elváltozássá fajul, ami a szervek funkciókárosodásával járhat.

Különös jelentősége van az **eosinophil granulocyták**



13.4.8. ábra. Parazitákkal szembeni immunválasz

felszaporodásának parazitafertőzésekben. Felszínükön IgG- és IgE-receptorok vannak, melyeken keresztül akár nagyobb lárvák vagy férgek megkötésére alkalmasak. Az eosinophilek által kibocsájtott ún. **major bázikus proteín** az egyik leghatásosabb toxin parazitákkal szemben.

A citokinek közül nyilvánvalóan a TH2-citokinek szabadulnak fel nagyobb mennyiségben; elsősorban IL-4, IL-5. Maga az IgE-osztályú ellenanyag-termelés és az eosinophilia is ennek a következménye. Az IgE kötődése az eosinophil granulocyták Fcε-receptorához a granulomok tartalmának kiürüléséhez vezet. A major bázikus proteín sokkal hatékonyabban öli a helmintheket, mint a neutrophil granulocyták és monocyták toxikus metabolitjai és proteolitikus enzimeit. A **magas IgE-szérumszint** és az **eosinophilia** a **férges fertőzések jellegzetes tünete**. A hízósejteken levő IgE-receptorokhoz lekötődve elsősorban hisztamin és parazitatoxikus mediátorok kibocsátását eredményezi. Az IgG-ellenanyagok pedig mint opszoninok vesznek részt a komplementaktiválás révén az antiparazitás védelemben. Az adaptív immunválasz gyakran szövetkárosító hatáshoz is vezethet, mely DTH reakcióban, majd pedig granulomaképzésben nyilvánulhat meg. A filariásnak pl. ugyan-csak tipikus tünete a nyirokutak körüli fibrózis és limphoedema.

A paraziták különleges életciklusa miatt gyakran nehéz feladat elé állítja az immunrendszert, de hátráltatja a vakcináció megoldását is. Például a malária esetében a plasmodiumok ellen termelt ellenanyagok nem mutattak protektív hatást. Ehhez nyilván hozzájárul, hogy a kórokozó változtatja az antigenitását.

13.4.8.3. Paraziták menekülési mechanizmusai

Leggyakoribb oka az ellenanyagok hatástalanságának a fent említett antigénváltozások. Ez több parazita esetén megfigyelhető, pl. Trypanosomák a fertőzés folyamán is változtatják felszíni antigénjeiket, így a tünetek újra és újra ismétlődnek, amint újabb antigenitású paraziták jelennek meg a vérben. A plasmodiumok esetében ezt a problémát súlyosbítja, hogy többféle átalakulási formában vannak jelen, megannyi más antigénstruktúrával. Ezen kívül pl. a *Plasmodium falciparum*mal fertőzött betegekben mind a CD4⁺, mind a CD8⁺ lymphocyták száma csökkent. Egyes Leishmania specíesek pedig éppen az IL-2-t használják fel növekedésük serkentésére. A Trypanosomák közül a *Trypanosoma cruzi* pedig a komplement elbontását elősegítő DAF (decay accelerating

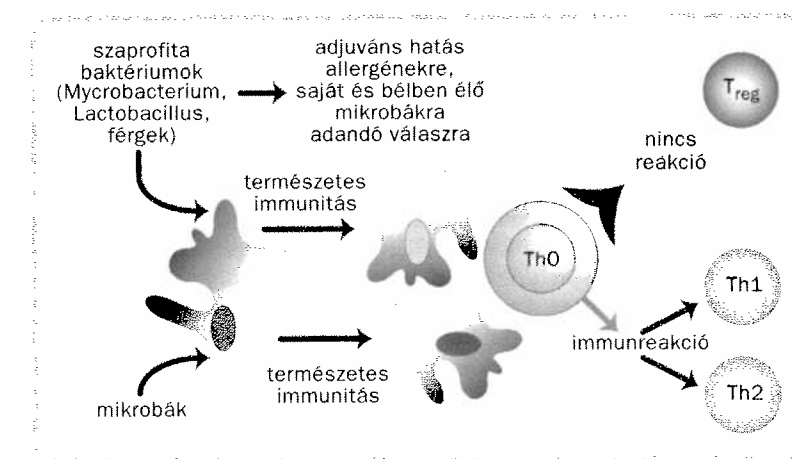
factor) fehérjét termeli. Különös adottsága még egyes parazitáknak, hogy cystás formában is ellenállhatnak az immunrendszer működésének.

13.4.9. A Treg-SEJTEK SZEREPE AZ ANTIMIKROBIÁLIS IMMUNITÁSBAN

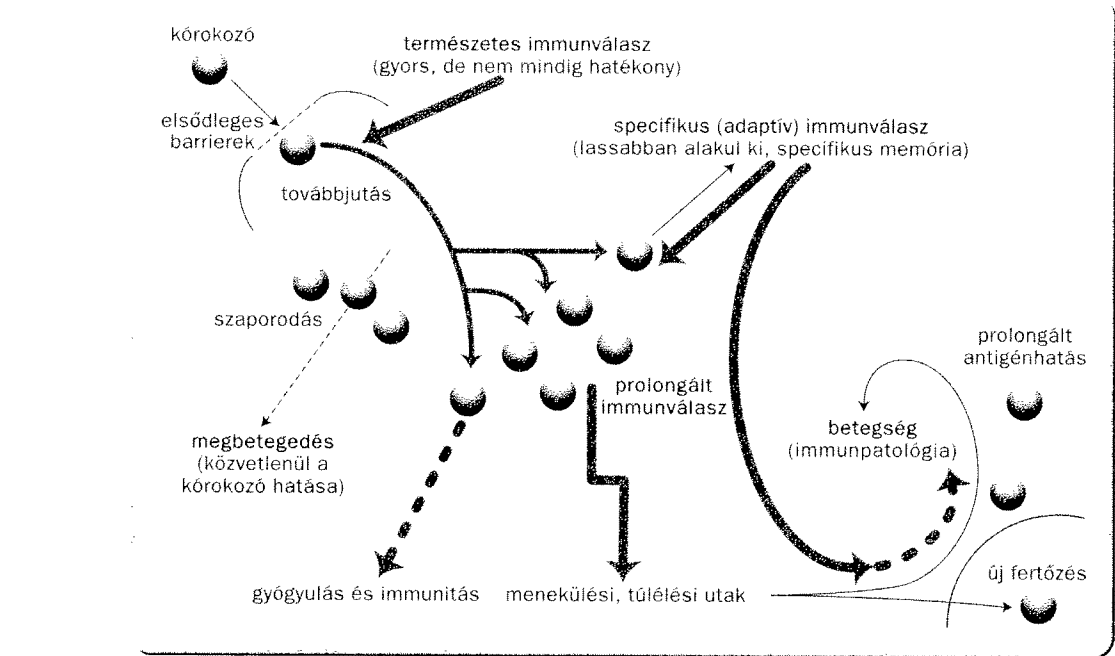
A regulatorikus T-sejtek (Ld Treg-sejtek) egyik alapvető funkciója, hogy képesek az ún. Th1/Th2 egyensúlyt biztosítani. Az IL-10 és TGFβ-termelő képességük inkább negatív reguláló szerepükre utal. Aktivitásukat genetikai tényezők is befolyásolják, mint pl. a FOX P3 transzkripciós faktor esetleges mutációja. Természetes, folyamatos aktivációjukhoz jelentős mértékben hozzájárulnak a környezetünkben és endogén mikroflóránkban található szaprofita mikroorganizmusok. Feltételezik, hogy ezek a nem patogén mikrobák vagy akár helminthek állandó „tréningben” tartják e reguláló sejteket. Ezt látszik bizonyítani, hogy éppen a parazitafertőzések, melyek pedig Th2-immunválaszt indukálnak, kísérletesen csökkenthetik az allergiás reakciókat, amelyek pedig ugyancsak Th2-kontroll alatt állnak. A helminthek szerepét ebben az esetben a Treg-sejtek indukálásában látják, ami pedig az allergiás reakciókban hiányos. Mindez magyarázza az ún. higiéne hipotézist allergiás betegségekkel kapcsolatban; eszerint a szaprofita fertőzésnek ki nem tett egyedek (magas életszínvonal, tökéletes higiéne stb.) nem rendelkeznek megfelelő mértékben aktivált Treg-sejtekkel, így az immunválasz könnyen eltolódhat Th2 irányba, de ugyanígy megszorodhat a tipikusan Th1 jellegű betegségek (Crohn-betegség) aránya is. Úgy tűnik tehát, hogy szervezetünk immunológiai egyensúlyához, illetve az abban részt vevő Treg-sejtek fiziológiás aktiválásához elengedhetelen a nem patogén szaprofita „jóbarát” mikroorganizmusok állandó induktív hatása (**13.4.9. ábra**).

13.4.10. AZ ANTIMIKROBIÁLIS VÉDEKEZÉS KÜLÖNBÖZŐ KIMENETELI

A fertőzés nyomán bekövetkező élettani és patofiziológiai folyamatok igen sokfélék. A betegség (patológia, tünetek) oka nemcsak a kórokozó elszaporodása, hanem az immunológiai válaszreakciók következménye is lehet (**13.4.10. ábra**).



13.4.9. ábra. A Treg-sejtek fiziológiás aktiválása és a nem patogén szaprofita mikroorganizmusok induktív szerepe



13.4.10. ábra. Az antimikrobiális immunválasz folyamatának áttekintése; fizioiógias és patológiás kimenet

13.5. A tumorimmunológia alapjai

Írta: Rajnavölgyi Éva

A tumorok elleni immunológiai védekezés a fizioiológiásan működő immunrendszer egyik legkiemeltebb feladata. A kinövő, esetleg metasztatizáló tumorok „endogen parazitáknak” tekinthetők, amelyek mikroevolúciós lépések sorozata során válnak „ellenállóvá” az immunrendszer több irányú támadásaival szemben. Az immunrendszer és a tumorok „háborúja” sok komponensű, dinamikájában, „megoldásaiban” igen színes folyamat. A fejezet a tumor immunológiai hatásait (tumorantigének), az immunrendszer antitumor mechanizmusait, illetve a tumor „escape” útjait mutatja be, és kitér a ma alkalmazott immunológiai terápiák néhány lehetőségére.

13.5.1. A TUMOROK ÉS AZ IMMUNRENDSZER KÉTIRÁNYÚ KAPCSOLATA

Mai ismereteink szerint a tumorok kialakulása soklépcsős folyamat, melynek során egyetlen szomatikus sejtben genetikai hibák (nukleotidcsere, beépülés, deléció, kromoszómaátrendeződés vagy DNS-szakaszok rekombinációja) sora halmozódik fel, miközben a nem szabályozott sejtosztódásra képes és/vagy a programozott sejthalált elkerülő mutáns sejtek szelektálódnak és végül korlátlanul szaporodó rosszindulatú (malignus) sejtcsoporthat alakulnak. Mivel a genetikai hibák száma az életkorral fokozatosan nő, a daganatok kialakulása általában idős korban gyakoribb, de a csiravonalat ért genetikai változások örököi lehetők, ami fiatalkori tumorok kialakulását

is eredményezheti. Bizonyos kémiai anyagok, pl. a dohányfüst összetevői a DNS-ben nukleotidhelyettesítéseket váltanak ki, a radioaktív és ultraibolya sugárzás DNS-töréseket, nukleotid-keresztkeztéseket, hibás rekombinációt vagy kromoszómatranszlokációt indukálnak. Ezek a változások **karcinogén** hatásúak, míg a vírusok mintegy 15%-a, így pl. a krónikus fertőzést és a fokozott sejtosztódást kiváltó DNS-vírusok (herpes, papilloma) és az RNS-vírusok közül a retro- (humán T-sejt leukaemiavírus, HTLV-1) és a lentivírusok (HIV) **onkogén** tulajdonsággal rendelkeznek. A hepatitis B és C vírusok, vagy a *Helicobacter pylori* által okozott krónikus fertőzés által kiváltott fokozott sejtpusztulás és szöveti regeneráció szintén fokozza a tumorok kialakulásának valószínűségét.

A jóindulatú daganatok elhatároltak és növekedésük korlátozott, míg a folytonosan osztódó tumorokra a szövethatárok áttörése és más szövetek inváziója jellemző. Azok a sejtosztódást elősegítő növekedési faktorok, receptorok, jelátvivő és a génátírást szabályozó molekulák (~100 fehérje), melyek mutációja korlátlan sejtosztódást vált ki, a fizioiológiásan működő sejtekben protoonkogénként vannak jelen, míg a malignus sejtekben **onkogénként** viselkednek. A mutáns sejtek nem kívánatos osztódását gátló **tumorsuppresszor gének** (p53, Rb) mutációja szintén malignus átalakuláshoz és különböző típusú **neoplasiák** kialakulásához vezethet. A tumorok kialakulásában a genetikai faktorok és a környezeti tényezők egyaránt részt vesznek, a folyamat megelőzésében kulcsszerepet játszanak a különböző sejt típusokban közös szabályozó, ellenőrző és helyreállító mechanizmusok, melyek **az immunrendszerrel függetlenül** próbálják megakadályozni a malignus sejtosztódást. A tumorimmunológia alapvető kérdése, hogy 1) az immunrendszer képes-e felismerni a rosszindulatú sejteket, 2) a felismerés a tumorgenezis melyik stádiumában történik meg, és 3) a kiváltott immunválasz mennyire hatékony. A tu-

13.5.1. táblázat

Példák a tumorantigének különböző típusaira

TUMORSPECIFIKUS ANTIGÉNEK	Antigén	Tumor	Immunválasz
Víruseredetű	HPV16 E6 és E7 fehérje	Méhnyakrák	CTL
Mutációval kialakult onkogén/tumorsuppresszor gén Részt vesznek a malignus transzformációban	Ciklinfüggő kináz (CDK4) β-katenin Ras	Melanoma Vastagbél-, májcarcinoma leukaemia	CTL CTL CTL
Mutációval kialakult egyéb gének Nem vesznek részt a malignus transzformációban	Random Egyedi TSA		

TUMORASSZOCIÁLT ANTIGÉNEK	Antigén	Tumor	Immunválasz
Onkofetális	CEA AFP	Carcinoma - colorectalis - hepatocellularis	Ellenanyag, CTL
Cancer-testis (CT)	MAGE- V3 NY-ESO-1	Melanoma	Ellenanyag, CTL
Megváltozott poszttranszlációs módosulás	Mucin/MUC-1	Emlőrák Hasnyálmirigyrák	Ellenanyag, CTL
Szövet specifikus differenciáció	CALLA/CD10 Tirozináz Felszíni Ig	Leukaemia Melanoma B Lymphoma	CTL Ellenanyag, CTL
Onkogén vírusok által kódolt tumor antigének	Közös virális fehérjék		

CALLA – common acute lymphoid leukemia antigen, CEA – carcinoembryonalis antigen, CTA – cancer testis antigen, CTL – citotoxikus T-lymphocyt, Ig – Immunoglobulin, CML – krónikus myeloid leukaemia

morimmunológia a daganatsejtek és az immunrendszer kétirányú kapcsolatával, a betegség immunterápiás kezelésének és gyógyításának lehetőségeivel foglalkozik.

13.5.2. TUMORANTIGÉNEK

A tumorsejtek közös sajátága a genetikai instabilitás és a sejtciklus-szabályozás valamilyen zavara. A tumorok folytonos növekedése és az immunválasz védekező mechanizmusai által kifejtett szelekciós nyomás hatására a tumorsejtekben újabb mutációk jöhetnek létre, amelyek „neoantigének” megjelenését eredményezhetik. A daganatos betegek szérumban található ellenanyagok és a tumor szövetből, a tumor közeli nyirokcsomókból vagy a perifériás vérből izolálható T-lymphocyták vizsgálata számos **tumorantigén** azonosítására adott lehetőséget. Kémiai természetűek szerint a tumorantigének lehetnek szénhidrátok, lipidek, fehérjék, melyekkel szemben ellenanyag és/vagy T-sejt-válasz alakulhat ki. A **tumor-specifikus antigéneket** (TSA) csak a tumorsejtek fejezik

ki, míg a **tumorasszociált antigének** (TAA) zöme olyan, különböző családokba sorolható fehérje, melyek bizonyos szövetekben (here, petefészek, trophoblast) kis mennyiségben megjelennek, a többi szövetben azonban kifejeződésük gátolt vagy csak a sejtfajlás korai szakaszára jellemző. Ezek a fehérjék speciális, immunológiai-lag kitüntetett szöveti kifejeződésük miatt immunológiai toleranciát nem indukálnak, de megnövekedett kifejeződésük a tumorokban immunválaszt vált ki. Ezeket a terápiás szempontból ígéretes tumorantigéneket **cancer testis** (CT) antigéneknek nevezzük (13.5.1. táblázat).

13.5.3. A TUMORELLENES IMMUNVÁLASZ

Az immunrendszer sejt és humorális, természetes- és antigénspecifikus összetevői egyaránt részt vesznek a tumorokra adott immunválaszban. Az *in vitro* modellekben szerzett tapasztalatokat azonban nagyon nehéz az *in vivo* folyamatokra alkalmazni és terápiás célra hasznosítani. A nagyméretű, előrehaladott fejlődési stádiumban

lévő daganatok szinte észrevétlenül kialakulása arra enged következtetni, hogy az immunrendszer nem kellő időben ismeri fel a daganatsejteket és/vagy nem megfelelően tud védekezni a saját sejtekhez nagyon hasonló malignus szöveti sejtekkel szemben. Ezért a tumorimmunológia központi kérdése, hogy miben különbözik a tumorelles immunválasz a sok fertőző betegséggel szemben kialakuló, hosszú távú védelmet kiváltó protektív immunválasz kialakulásától.

13.5.3.1. Természetes immunitás

Bizonyos daganatok esetében a komplementrendszer alternatív úton történő aktivációja a tumorsejtek elpusztításához vezet, de a tumorelles immunitásban az elsődleges szerepet a macrophagok és az NK-sejtek játsszák. Az aktivált macrophagok által termelt reaktív oxigén gyökök, lysosomal enzimiek és gyulladásos citokinek antitumor hatásúak. A TNF α monokint felfedezésekor a tumorelles védekezés fő mediátorának vélték, de ma már tudjuk, hogy a TNF hatása sokrétű. A rövid életű reaktív oxigén gyökök apoptózist indukálnak és közvetlenül hatnak a tumorsejtekre, míg a tumor ellenes immunválasz fokozása és a tumorszövet vascularizációjának gátlása közvetve idézi elő a tumorsejtek pusztulását. Az NK-sejtek aktivációját az aktivált DC-k és macrophagok által termelt IL-12-citokin és a stimulált T-sejtek által termelt IL-2 segíti elő. A nem fehérje természetű antigéneket felismerő, $\gamma\delta$ TCR-t hordozó CD8 $^{+}$ $\delta\delta$ sejtek szerepe szintén sok tumorban bizonyított. Az NK-sejtek citotoxikus aktivitását az MHC-I csökkent sejt felszíni expressziója segíti elő (lásd később), az NK-mediált sejtpusztítással szemben elsősorban a haematopoieticus tumorok, azon belül is az LFA-1 molekulát hordozó myeloid eredetű tumorsejtek érzékenyek.

13.5.3.2. A tumorspecifikus T-lymphocyták aktivációjának feltételei

A tumorantigénekre specifikus, szerzett immunválasz mechanizmusai közül a fő szerepet az $\alpha\beta$ TCR-t hordozó CD8 $^{+}$ **citotoxikus T-sejtek** játsszák. A tumor sejtek felszínén megjelenő MHC-I-peptid komplexeket felismerő CTL-sejtek direkt sejtölő mechanizmusok révén Fas-dependens és independens úton (10.3.1.1.) egyaránt kiválthatják a tumorsejtek pusztulását. A TA-k ellen irányuló T-lymphocyták a tumoros egyedek vérében, a tumorszövetben és a környező nyirokcsomókban is detektálhatók, funkcionális aktivitásuk *in vitro* körülmények között kimutatható. Ennek ellenére a tumorok spontán immunológiai regressziója nagyon ritka. Az is igazolt, hogy a TA-val történő vakcináció eredményeként indukált effektor T-lymphocyták megjelenése sem mindig vezet a tumor eliminációjához, és tumoros betegekben sokszor csak funkcionálisan inaktív tumorspecifikus T-sejtek mutathatók ki. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a tumorelles celluláris immunválasz hatékonysága nem megfelelő.

Annak ellenére, hogy az immunrendszer sok esetben nem képes a tumornövekedés megakadályozására, a tumorsejtek az immunrendszer számára mint megváltozott saját sejtek jelennek meg és már a tumorképződés kezdeti szakaszában a szöveti sejtekben megjelenő TA-k intracelluláris lebomlása során képződő peptidok az MHC-I molekulák által bemutatásra kerülhetnek. Kostimulációs

molekulák és citokinek hiányában azonban a tumorsejtek önmagukban nem indítják el a T-lymphocyták elsődleges aktiválását, a tumorantigének bemutatásában kiemelt szerepe van a szöveti környezetben található hivatásos APC-knek, elsősorban a DC-knek. Bár a DC-k az élő sejtekről leváló membrán törmelék is képesek felvenni, a TA-k leghatékonyabb bemutatása az apoptózissal vagy nekrozissal elpusztult tumorsejtek bekebelezését követő „keresztprézenciáció” révén történhet meg (5.3.3. fejezet). A tumorképződés korai szakaszában a gátolt apoptózis program miatt a hozzáférhető TA-k mennyisége azonban korlátozott és a daganat növekedése gyulladást sem provokál. Így a DC-k nem aktiválódnak és gyulladásos tumorelles T-sejt-válasz sem alakul ki. Ezért a gyorsan szaporodó sejtek viszonylag hosszú ideig „észrevétlenek” maradhatnak az immunrendszer számára.

Az áttétes daganatsejtek mintegy felében kimutatták, hogy felszínükön az MHC-I molekulák kifejeződése jelentősen csökken, aminek hátterében a sejt felszínre történő szállítást befolyásoló változások állnak. Így pl. az α -láncot vagy a β 2-mikroglobulint kódoló gének mutációja vagy az ER peptid ellátását és az újonnan szintetizált MHC-I molekulák peptidokkal való „feltöltését” biztosító TAP-transzporterek mutációja és gátolt működése egyaránt vezethet olyan sejtek megjelenéséhez, melyek csökkent antigénprezentáló képességgel rendelkeznek. Ennek eredményeként a már kialakult tumorelles CD8 $^{+}$ sejtek aktivációja csökken. Másik lehetőségként merül fel, hogy a tumorszövet – hasonlóan a fiziológián működő sejtekhez – immunológiai toleranciát indukál. Ezt támasztják alá azok az eredmények, amelyek szerint tumoros betegekben megnő a reguláló T-lymphocyták (Treg) képződése. Ezek a lymphocyták gátolják a tumorspecifikus T-lymphocyták osztódását, effektor funkcióit és a tumorregressziót.

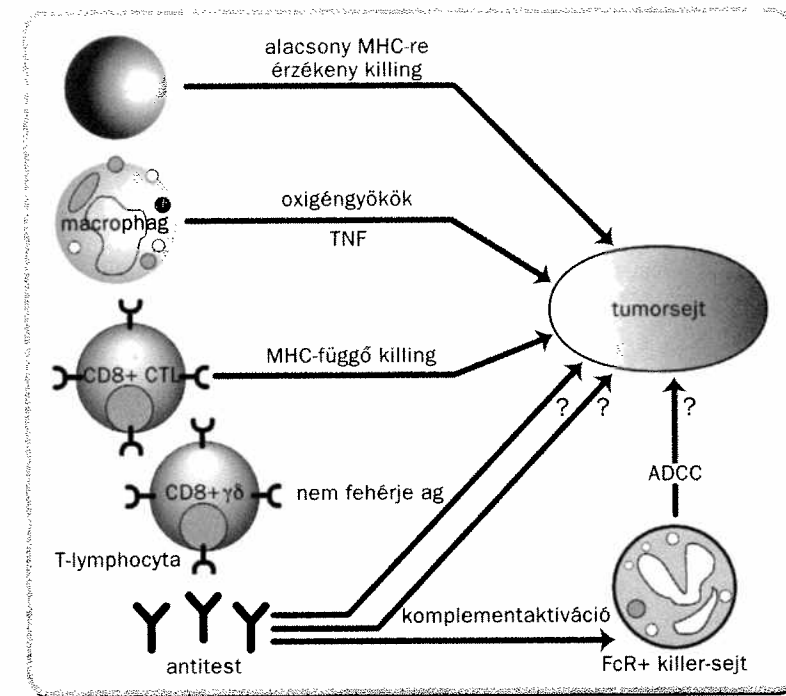
13.5.3.3. A természetes ölősejtek szerepe a tumorsejtek elpusztításában

Az NK-sejtek gátló receptorai (KIR) a HLA-B vagy HLA-C által kódolt sejt felszíni molekulák peptidokkal képzett komplexeit ismerik fel, így a sejt felszíni MHC-I molekulák csökkenése elősegíti az NK-sejtek aktiválódását és a tumorsejtek elpusztítását. Ezt a lehetőséget használják ki az AML betegek HLA-haploidititikus csontvelő transzplantációja során. Amennyiben a befogadó szervezet sejtjei kevesebb kötődni képes KIR-molekulát hordoznak, mint a donor sejtek, az új környezetben a citotoxikus NK-sejtek felismerik a nem közös MHC-I molekulák hiányát a befogadó szervezeten leukaemia sejtjein és elpusztítják azokat. A transzplantációt megelőzően a donor HLA és KIR haplotípusainak meghatározásával előre jósolható a terápia hatékonysága (3.6. fejezet).

Az epithelialis tumorok többsége kifejezi a MIC fehérjét, amelyek az NK-, a $\gamma\delta$ T- és a CD8 $^{+}$ T-sejtek aktiváló NKG2D-receptorához kötődik. A MIC-NKG2D kölcsönhatás az NK-sejtek aktivációja révén elősegíti a tumorsejtek elpusztítását, míg a tumor eredetű proteázok által lehasított oldott MIC-fehérje az NKG2D-receptorhoz kötődve meggátolja ezt a folyamatot.

13.5.3.4. Tumorelles ellenanyagok

A tumorantigénre specifikusan felismerő természetes antitestek biológiai jelentősége kérdéses. Bizonyos



13.5.1. ábra. A tumorok elleni immunológiai védekezés fő mechanizmusai

tumoroknál az antitestek teszik lehetővé az antitestfüggő celluláris citotoxicitást (ADCC) kialakulását, a komplementet jól aktiváló ellenanyagok szintén elősegíthetik a tumorsejtek elpusztítását. A tumorelles antitestek azonban gátló hatásúak is lehetnek és csökkenthetik az eredményes CTL-válasz kialakulását. A paraneoplasias antitestek (pl. anti-Hu, Yo, Ri) a tumoros állapot jellegzetes kísérői, míg az *in vitro* előállított és módosított tumor ellenes ellenanyagok a passzív immunterápia ígéretes eszközei (lásd később). A tumorelles immunválasz főbb effektor mechanizmusait a 13.5.1. ábra mutatja be.

13.5.4. A TUMORSEJTEK MENEKÜLÉSI MECHANIZMUSAI

A gyorsan osztódó, genetikailag instabil tumorsejteket az immunrendszer védelmi mechanizmusai további változtatásokra kényszerítik, melyek lehetőséget adnak az immunfolyamatok ellenőrző funkciói előli menekülésre. Ezek a mechanizmusok érinthetik a tumorantigénre, azok antigéndetermináns csoportjait, a hivatásos APC-k funkcióit, a segítő T-lymphocyták és a sejtölő képességgel rendelkező NK- és CD8 $^{+}$ T-lymphocyták funkcionális aktivitását.

A sejt felszíni tumorantigének alacsony expressziója és folyamatos vedlése a felismerés elkerülését eredményezi. A sejt felszíni tumorantigénre leírták, hogy fizikailag fedve lehetnek a fokozottan termelődő glükokalix által, hasonló „lefedő” hatást tulajdonítanak a lokális véralvadási tényezőknek (pl. fibrinnek) is. A sejt felszínről „shedding” útján leváló szolubilis tumorantigének gátolják az ellenanyagok általi felismerést, míg a sejt felszíni TA-hoz kötődő ellenanyagok internalizációt és lebomlást idéznek elő, ami kedvez a tumor növekedésének. A leváló antigének általában meglehetősen „ragadósak” és a környéki szöveti sejtekhez kötődve megtévesztik a B-sejteket és az ellenanyagok általi felismerést. Az oldott tumorantigének továbbá gátolhatják a macrophagok és a

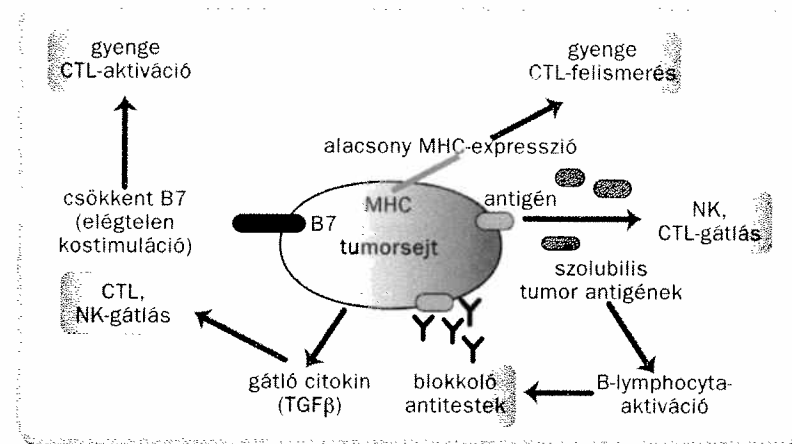
CTL-k által közvetített hatékony sejt immunválaszt és hozzájárulhatnak a blokkoló hatású antitestek képződéséhez is. A szolubilis tumorantigén-antitest komplexek emellett az NK-sejtek Fc-receptorához kötődve azok sejtölő funkcióját is csökkenthetik.

A TA-k szerkezetének módosulása, immunogenitásának csökkenése lehetőséget nyújthat a tumorspecifikus immunválasz ellenőrző funkciójának kikerülésére. Ezt igazolja, hogy néhány kivételtől eltekintve az experimentálisan indukált tumorok, illetve az immortalizált tumorsejtek antigenitása jelentősen nagyobb, mint az *in vivo* előforduló, az immunrendszer folyamatos szelekciós hatására kifejlődő tumoroké, melyek csak gyenge immunreakciót váltanak ki.

Tumoros betegekben kimutatták, hogy a vérben keringő DC-k száma mintegy felére csökken, miközben megnő az immunszuppresszív hatású korai myeloid előalakok aránya. Különböző, gyorsan növekvő szolid tumorokban csak kevés éretlen DS mutatható ki, amelyek nem fejleszthetnek ki kostimuláló molekulákat, és így nem képesek a hatékony T-sejt-aktivációra.

Az emberi tumorok 30–50%-ában – az invazív stádium megjelenésével együtt – megfigyelhető a HLA-molekulák legalább egy allotípusának csökkent kifejeződése, ami biztosítja az áttétet képező vaiások „szökését” a celluláris immunválasz kontrollja elől.

A tumorszövet által termelt, immunszuppresszív hatású mediátorok, citokinek kedveznek a tolerogén APC-k és a reguláló T-lymphocyták differenciálódásának és az immunológiai tolerancia kialakulásának. Az immunszuppresszív hatású TGF β gátolja a lymphocyták működését, a macrophagok prosztataglandintermelésének fokozása révén a CTL-aktivitást, emellett angiogenikus hatása miatt javítja a daganat vérellátását. A daganatsejtek zöme rezisztens a TGF β proliferációt gátló hatásával szemben, miközben nagy mennyiségben termeli a citokint. Ezek a hatások együttesen a tumor növekedésnek kedvező mikrokörnyezet kialakulásához vezetnek (13.5.2. ábra).



13.5.2. ábra. A tumor-„escape” legismertebb útjai

13.5.5. A TUMORELLENES IMMUNTERÁPIA LEHETŐSÉGEI

Mai szemléletünk szerint a tumorok kialakulása annak következménye, hogy az immunválasz nem megfelelő időben aktiválódik és nem kellő intenzitású és hatékonyságú. Ezért a tumorelles immunterápiás eljárások elsődleges célja a **tumorelles immunológiai védelem fokozása**.

Régi megfigyelés, hogy bizonyos bakteriális fertőzések tumorregressziót válthatnak ki, és ha az immunrendszer allogén tumorsejtekkel szembesül, a kilökődési reakció a tumorsejtek elpusztítását eredményezi. Ez egyrészt kizárja a tumorsejtek egyik szervezetből a másikba történő átjutásának lehetőségét, másrészt igazolja, hogy a malignusan szaporodó tumorsejtek érzékenyek a CTL-ek öltő funkciójával szemben. A tumorelles immunválasz fokozásának egyik ígéretes *nem antigénspecifikus* eljárása az adjuváns terápia, amikor a tumorszövetbe gyulladást kiváltó **BCG** (bacillus Calmette-Guérin) Mycobacteriumot vagy Corynebacteriumot juttatnak, ami fokozott macrophagaktivációt és sejtes immunválaszt idéz elő. Fokozott T-sejt-aktivációt próbáltak elérni kisdózisú anti-CD3 ellenanyag adagolásával, vagy gyulladást keltő citokinekkal (IL-2, TNF, IFNα és γ) is.

13.5.5.1. Passzív immunterápia

Lényege, hogy a tumorsejtek eliminációját *in vitro* előállított ellenanyagok vagy *in vitro* felszaporított autológ sejtek bevitelével próbálják elérni. A **passzív ellenanyag-terápia** során az adott tumortípusra jellemző sejt-felületi molekulák ellen irányuló humanizált monoklonális ellenanyagokat használnak, melyek a tumorsejtek kimutatására és specifikus elpusztítására is alkalmasak. A sejtpusztítás mechanizmusa az ellenanyag egyedi sajátosságaitól és mesterséges módosításától függően eltérő lehet, így pl. a radioaktív izotóppal (I^{131} , Y^{99}) vagy citotoxikus szerrel (kémiai, növényi vagy bakteriális toxinok) kapcsolt ellenanyagok, az **immunotoxinok** direkt sejtpusztító hatást gyakorolnak a tumorsejtekre. Az ellenanyag szerepe az irányítás, aminek eredményeként a hagyományos kemoterápiás kezeléssel ellentétben a tumor antigént nem hordozó sejtek nem károsodnak. Az ellenanyagok effektor funkciót a B-lymphoma-sejtek felszínén kifejeződő Ig idiotípust felismerő antiidiotípust ellenanyagok segítségével használják ki. A **4.6.1. táblázat-**

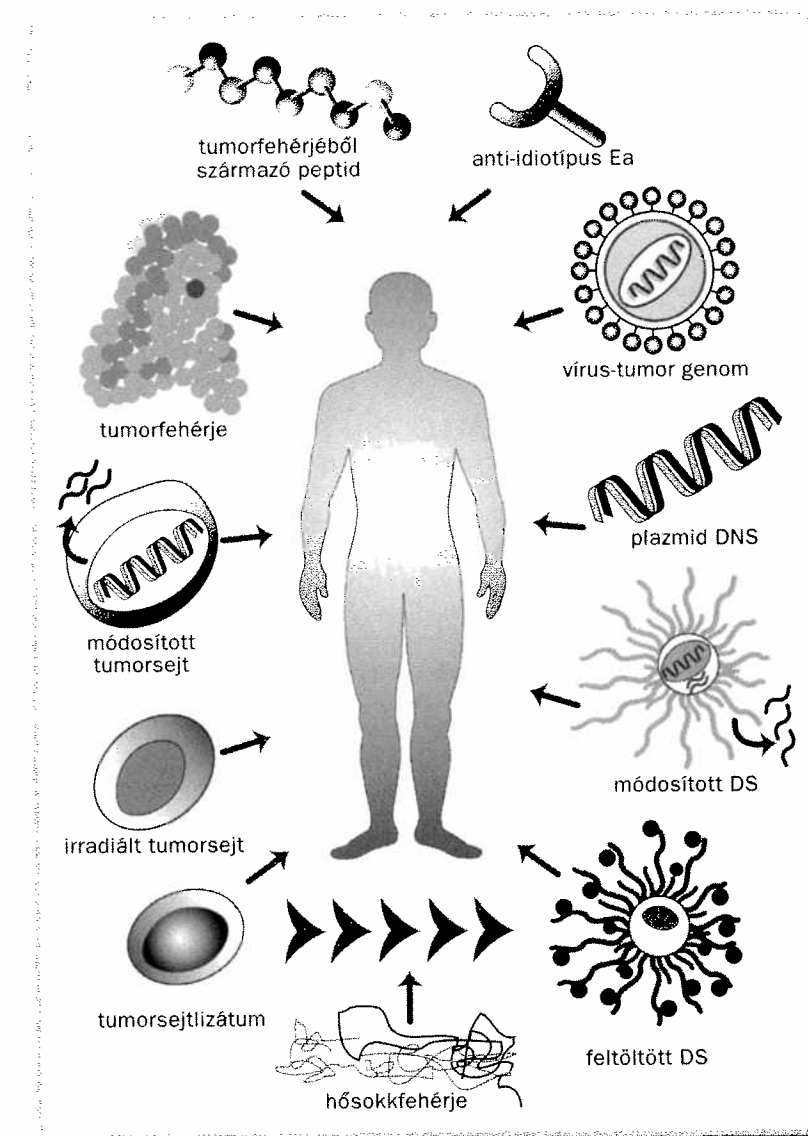
ban azokat a monoklonális antitesteket soroljuk fel, amelyeket valamilyen formában már terápiai célból kipróbáltak.

A perifériás vérből vagy a tumorszövetből izolált **autológ** tumor infiltráló lymphocyták (TIL) vagy a tumor-specifikus CD8⁺ effektor T-lymphocyták *ex vivo* elszaporíthatók és felhasználhatók **passzív sejterápiára**. Az beteg ily módon „felkészített” saját sejtjei a tumor antigének felismerését követően specifikus citotoxicitási reakciót és tumor regressziót eredményezhetnek.

Az citokinek jelenlétében *in vitro* felszaporított **LAK** (limfokinnel aktivált killer) sejtek elsősorban természetes (NK, NKT és γδ T-sejt) effektor sejteket tartalmaznak, melyek szintén felhasználhatók passzív immunterápiára. Az NK-sejt mediált sejtpusztítással szemben a szolid tumorokból származó sejtek kevésbé érzékenyek, így ezt a mechanizmust elsősorban a hematológiai tumorok kezelése során használják ki.

13.5.5.2. Aktív immunterápia

Az **aktív immunterápiás eljárások** stratégiája az előzetesen azonosított vagy az autológ tumorsejtekből izolált tumorantigének immunogenitására fokozására és a tumorelles gyulladással immunválasz erősítésére irányul. Ennek a stratégiának számos eltérő alkalmazási lehetősége van, amelyek a tumorantigén alkalmazási módjában (tumorsejt, tumorantigént kódoló gén, rekombináns fehérje, peptid), a szervezetbe juttatás módjában (tumorsejt, dendritikus sejt, adjuvánsok) térnek el egymástól. Az aktív vakcinációhoz először szaporodásában gátolt, géntechnológiai úton módosított tumorsejteket alkalmaztak. Így pl. a különböző **citokinek** (IL-2, IL-4, GM-CSF, IFNγ), **kostimulátor molekulák** (B7), vagy az endogén antigének prezentálását elősegítő **TAP gének** bevitelével „felvértezett” sejtekkel próbálták meg **terápiás vakcinációt** végezni. Molekuláris adjuváns hatással rendelkeznek a tumorsejtekből izolált **hősokkfehérjék** (pl. kalnexin, kalreticulin, gp96), a leghatékonyabb celluláris adjuvánsoknak a **dendritikus sejtek** bizonyultak. A legfontosabb immunterápiás eljárások elvét a **13.5.3. ábrán** foglaltuk össze. Ezek az aktív immunizálási eljárások – szemben a passzív immunizálással – a beteg **immunrendszerének aktiválásán** alapulnak. Ezeknek az új, egyedi immunterápiás eljárásoknak a sikere nagymértékben függ a tumor típusától, a tumor-



13.5.3. ábra. Az aktív tumor-specifikus immunterápia lehetőségei

fejlődés stádiumától, az alkalmazott vakcinálási stratégiától és emellett egyedileg is változó lehet.

13.5.5.3. Csontvelő-átültetés

A CTL-ek antitumor-aktivitását használják ki a hematológiai tumorok (akut myeloid leukaemia – AML, krónikus myeloid leukaemia – CML, akut lymphoid leukaemia – ALL) allogén csontvelő-átültetéssel történő kezelésekor. A terápia során a beteg radio- vagy kemoterápiáját követően egy másik egyedből származó csontvelői őssejtekkel állítják helyre a károsított immunrendszert. Az allogén csontvelői sejtekből differenciálódó citotoxikus T-sejtek a beteg szöveti sejtjei – köztük a tumorsejtek – által bemutatott „idegen” MHC-I-peptid komplexek felismerése révén hozzájárulnak a visszamaradt tumorsejtek elpusztításához, de emellett a GVH re-

akció révén az egészséges szövet károsodásához is vezethetnek. Érdekes módon az antileukaemia hatás abban az esetben is érvényesül, ha a csontvelő átültetéshez HLA-azonos testvérből származó csontvelői sejteket alkalmaznak, különösen akkor, ha a női donor sejtjeit férfi recipiensbe juttatják. Ebben az esetben a citotoxikus T-lymphocytákat csak olyan, nem azonos aminosav-sorrenddel rendelkező fehérjékből származó peptidok aktiválhatják, amelyeket a **közös** HLA fehérjék bemutatnak. Ilyen peptidok származhatnak az Y kromoszómán kódolt fehérjékből vagy bármely allotípus variánsokkal rendelkező (polimorf) fehérjékből. Ezeket az intracelluláris, endogén CTL epitópokat eredményező fehérjéket – szemben a fő hisztokompatibilitási gén komplex által kódolt HLA gének termékeivel – **minor hisztokompatibilitási antigéneknek** nevezzük.

13.6. A szervátültetés és a graft versus host reakció immunológiai háttere

Írta: Falus András, Buzás Edit

Ha a szerv- vagy szövetátültetés fajazonos, de genetikailag eltérő egyedek között zajlik le, allotranszplantációról beszélünk. Genetikailag azonos (egypetéjű ikrek) vagy saját szüret átültetését autotranszplantációnak, más fajba történő átültetést xenotranszplantációnak nevezzük. Az átültetett sejt/szövet a graft (auto-, allo-, xenograft), amely a donor szervszövetből származik, erre reagál a recipiens (a gazdaszervezet) a megfelelő immunreakcióval. Ebben az alfejezetben csak az alloreaktív immunválasz mechanizmusának néhány kérdését tekintjük át. A genetikai eltéréstől függő módon, a gazdaszervezet kilökésével (reakcióval) távolítja el az allograftot a szervezetéből, ez a *host versus graft* reakció. A terhességet (lásd 13.7.) leszámítva az allotranszplantáció mesterséges beavatkozás, amelynek célja vagy egy hiányzó vagy kórosan működő szerv/szövet (pl. vese, máj, bőr, cornea, hasnyálmirigy szigetsejt) vagy haematopoieticus rendszer (pl. csontvelő) pótlása, kicserélése. Az immunkompetens szövetek átültetése esetén a graft reagál a gazda szervezet ellen (*graft versus host* reakció). Sajátos ketősséget jelent a vérátömlesztés, a transzfúzió, hiszen a vérben immunkompetens sejtek (lymphocyták, kis számban pluripotens őssejtek) is találhatók ezért bizonyos esetekben a *host versus graft* és *graft versus host* (lásd később) reakcióval is számolni kell. A fejezet a allogén transzplantáció immunológiai eseményeit, a reakció terápiás lassításának vagy megakadályozásának eseményeit és a graft versus host reakció lényeges mozzanatait foglalja össze.

13.6.1. AZ ALLOGÉN SZERVÁTÜLTETÉS IMMUNOLÓGIAI KÖVETKEZMÉNYEI

Az allograftra a recipiens elsősorban az **$\alpha\beta$ T-sejtek** reagál. A felismert alloantigének a graft MHC-molekulái, melyeket a recipiens T-sejtek közül azok ismernek fel, amelyek keresztreakciót adnak az MHC-alloantigénnel. Az allogén peptid felismerése közvetlen és közvetett lehet és több MHC-függő és attól független tényező hatása alatt állhat. Az MHC allotipizálásra régebben használt *in vitro* teszt, a kevert leukocytareakció során is a megfelelő alloreaktív T-sejtek válaszolnak proliferációval. Az allograft kilökésében az allospecifikus T-sejteknek nemcsak közvetlen citotoxikus hatásuk van, de aktiválva a késői túlérzékenységi (**DTH**) reakciót, közvetve is (pl. **macrophagokon** át is) hozzájárul a kilökődéshez. Emellett **alloantitestek** is keletkeznek, ezek a graft endothelhez való kötődés és helyi komplement-aktiváció révén fokozzák a lokális gyulladásos reakciót. Így jöhet létre a **hiperakut reakció** (xenoantitesteknél még gyakrabban és intenzívebben), mely leginkább komplementinhibitorokkal gátolható (3.5. fejezet), emellett a felszíni szénhidrát-komponensek, illetve az ezek szintéziséért felelős glükózil-transzferázok felé terelődött a figyelem.

Az allotranszplantációban előforduló akut reakcióban több folyamat is lezajlik.

Vascularis reakció során a graft ereinek sejtjei nekrotizálódnak. Ebben a folyamatban is jelentős szerepe van a komplementet aktiváló alloantitesteknek, de alloreaktív T-sejtek is közreműködnek.

Az **akut celluláris reakció** során a sejtközvetített immunreakciók egész sora zajlik. Ide tartozik a DTH, a citotoxikus T-sejtek és az NK-sejtek által okozott sejtlyzisz.

A **krónikus reakció** alatt fibrosis, vascularis sclerosis alakul ki a graft szövetben, ami szövettanilag a sebggyógyulásra, illetve a krónikus, macrophag eredetű mesenchyma növekedési faktor által mediált DTH folyamatokra emlékeztet.

13.6.2. AZ ALLOGRAFT-KILÖKÖDÉS MEGAKADÁLYOZÁSA

Két megközelítést ismerünk. Az első a gazdaszervezet **immunszuppressziója**. Ennek során az alloreaktív T-sejtek gátlása vagy eltávolítása történik. A gátlást kortikoszteroidokkal, illetve az IL-2-termelés megakadályozásával cyclosporin-A-val végzik. A cyclosporin-A, valamint a hasonló immunszuppresszív gyógyszer (az FK-506) az IL-2 génexpressziójához szükséges transzkripciós faktorokat gátolja, ezzel a T-sejtek osztódását akadályozza meg. Ide tartozik még a B-sejtek, tehát az alloantitest-termelés gátlása, melyet a sejtosztódást gátló anyagokkal pl. azathioprinnal végeznek, illetve a gazdaszervezet toleralizálása a graft MHC-re nézve. Utóbbit többek mellett előimmunizálással vagy a kostimulációs jel gátlásával (pl. szolubilis CTLA-4, lásd 6. fejezet) lehet elérni.

A második megoldás elvileg a **graft immunogenitásának csökkentése**. Ezt előre a megfelelő donor/recipiens pár kiválasztásával, pl. minél közelebbi rokon donor kiválasztásával lehet elérni. Ma már nemzetközi komputeres adatbankok segítik egy-egy beültetendő szervet váró betegnél az optimális MHC-jü donor kiválasztását.

Ex vivo manipulációk (pl. a graft szteroid infúziója a beültetés előtt) is ismertek a graft immunogenitásának csökkentésére, ezek azonban még nem elterjedtek az emberi átültetésben.

13.6.3. CSONVELŐ-ÁTÜLTETÉS, GRAFT VERSUS HOST REAKCIÓ

A pluripotens őssejtek átvitelére immundefektusokban, illetve malignus hematológiai betegségekben, az endogén csontvelő eltávolítása után kerül sor. A sikeres csontvelő-átültetés feltétele az átvitt sejtek megtapadása, osztódása, illetve elsősorban citokinek irányította differenciálódása. Az őssejtek markereinek, adhéziós tulajdonságainak, citokinreceptorainak jellemzése a csontvelő-átültetés egyik központi kérdése.

Ekkor az aktív immunválaszra képes graft reagálhat a gazdaszervezet alloantigénjeire, ez a **graft versus host** (GVH) reakció. *Akut GVH* esetén elsősorban a bőr, máj és a gastrointestinalis szövetek nekrozisa következik be, míg a bizonyos értelemben autoimmunításra emlékeztető *krónikus GVH* folyamán fibrosis és atrophias jelenségek láthatók. GVH betegségben elsősorban, teljesnek alig mondható mai tudásunk szerint, alloreaktív T- és NK-sejtek vesznek részt, jelentős szerepük van egyes citokineknek (pl. TNF, IL-1, IL-6).

13.7. Immunológiai párbeszéd az anya és a magzat között

Írta: Szekeres Júlia

A magzat genetikai állományának felét az apától örökl, így fele részben az anya számára idegen antigéneket fejez ki. Primitív 20%-ában, többször szült asszonyok 40–60%-ában apai antigénnel reagáló antitestek mutathatók ki, ami arra utal, hogy az anyai immunrendszer felismeri a magzat jelenlétét. A felismerés nem veszélyezteti a terhességet, ellenkezőleg, elindítja azokat a mechanizmusokat, melyek a magzat számára kedvező körülményeket teremtenek. Az anyai eredetű trophoblast – mely a terhesség alatt folyamatos kapcsolatban áll az anyai vérrrel, illetve szövetekkel – képezi az anyai és magzati felszín közötti érintkezési határfelületet. Elsőrendűen itt van lehetőség a magzati antigének anyai lymphocyták általi felismerésére, illetve a trophoblast lehet az anyai immunválasz támadásának célpontja. *In vitro* körülmények között citokinek hiányában a trophoblast rezisztens mind az NK-, mind a CD8⁺ T-sejtek citotoxikus hatásával szemben. A jelenség azzal magyarázható, hogy a trophoblast – kevés HLA-C kivételével – nem fejez ki polimorf HLA-antigéneket, ennek megfelelően a trophoblastsejtek által bemutatott antigéneket a CD8⁺ T-lymphocyták nem ismerik fel. Jelen van azonban a trophoblaston két nem polimorf HLA-antigén, a HLA-G és a HLA-E. Ezen antigének funkciója sokrétű, többek között ligandjai az NK- és γ/δ T-sejteken található killer inhibitor receptorok egy csoportjának, ami magyarázatot adhat a trophoblast NK-mediált lizissel szembeni rezisztenciájára. A deciduában a perifériás vérhez képest százszorosára feldúsult γ/δ T-sejtek túlnyomó része aktivált állapotban van. Tekintve, hogy ezen sejtek egy csoportja MHC-restríció nélkül is képes antigéneket felismerni, feltehető, hogy a γ/δ T-sejtek játszanak szerepet a magzatra jellemző antigének felismerésében. Annak ellenére, hogy a trophoblast megvédi a magzatot T-sejtek támadásától, az anyai immunrendszer felismeri a terhesség létrejöttét és minőségileg megváltozott immunválasszal reagál.

13.7.1. MEGVÁLTOZOTT CITOKINTERMELES ÉS CSÖKKENT NK-AKTIVITÁS SZEREPE A TERHESSÉG FENNTARTÁSÁBAN

A fetoplacentális egység két oldala citokineken keresztül hat egymásra. Az anya által termelt citokinek befolyásolják a méhlepény méretét, a magzat által kifejezett idegen antigének milyensége, ezzel szemben, meghatározza az anyai citokintermelés minőségét. Normális lefolyású terhességből származó trophoblastsejtekkel stimulált lymphocyták Th2-típusú citokinekkel termelnek. Vetélésből származó trophoblastsejtek azonos körülmények között Th1-típusú választ indukálnak.

Normális terhesség alatt a perifériás *citokintermelés* egyensúlya Th2 irányban tolódik el. Várandós nők immunoglobulin termelése fokozott, sejt közvetítette válaszadási készsége, különösen az NK aktivitás csökkent mértekű.

A Th1-citokinek hatása a terhesség kimenetele szempontjából kedvezőtlen. Az IFN γ citotoxikus T-lymphocytákat és NK-sejteket aktivál, TNF α -hoz hasonlóan gátolja a trophoblast növekedését, illetve a Th2-citokinek termelő sejtek szaporodását. A leírt hatások következtében egérben, mind az IFN γ , mind a TNF α kis dózisban

gátolja a magzat növekedését, nagyobb dózisban vetélést okoz. Habitualis vetélőkben emelkedett TNF α - és β -szint mutatható ki, ami arra utal, hogy ezen citokinek emberben is közrejátszhatnak a szokványos vetélés kialakulásában.

A Th1-válasz kedvezőtlen hatásával szemben a fetoplacentális egység Th2 típusú citokinek termelésével védekezik.

Az IL-10 hiánya a terhesség alatt káros a magzat fejlődése szempontjából. IL-10 hiányos egerek súlyos károsodásokkal születnek, nagyságuk pedig az ugyanazon anyától született többi egérnek csak kétharmada. A magzati károsodás kivédhető az anyák IL-10 kezelésével, illetve a Th1 citokinek semlegesítésével.

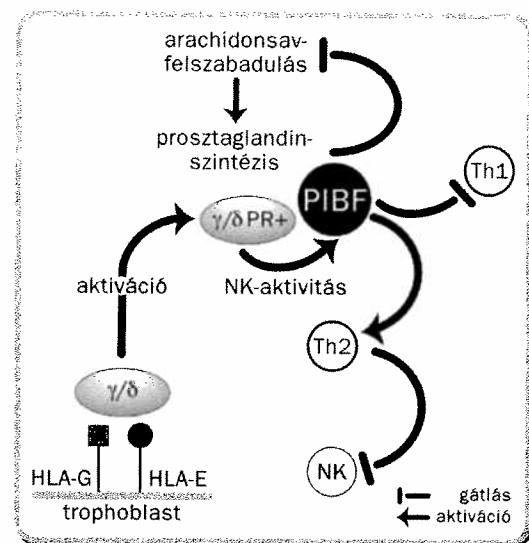
Az eddigiek összefoglalásaként megállapítható, hogy a normális magzati fejlődés nagy mértékben a citokintermelés egyensúlyától függ. A Th2 irányban eltolított citokintermelés kedvező, míg a Th1-túlsúly kedvezőtlen a terhesség kimenetele szempontjából.

A decidualis lymphocyták mintegy 60%-a NK-sejt, melyek a perifériás NK-sejtekhez hasonlóan fel vannak fegyverkezve mindazokkal a mechanizmusokkal, melyek a citotoxikus hatás kifejtéséhez szükségesek, mégsem károsítják a magzatot. Olyan bombához hasonlíthatók, amely aktiválva van ugyan, de nem robban fel. Feltehetően a lokálisan magas hormonkoncentrációk membránstabilizáló hatása miatt ezek a sejtek nem degranulálódnak és a perforin nem szabadul ki.

A normális lefolyású terhességet alacsony perifériás NK-aktivitás jellemzi. Igazolt tény, hogy a fokozott NK-aktivitás kulcsszerepet játszik a terhesség megszakadásában. Károsodott egérmagzatokban és méhlepényekben NK-sejtes infiltrációt mutattak ki. Az NK-aktivitás fokozásával terhes egerekben vetélés idézhető elő. Az NK-sejtek által közvetített citotoxikus mechanizmusok elősegíthetik a méhlepény idő előtti leválását a méhfalról, másrészt az NK-sejtek által termelt TNF α a prosztata-glandinok szintézisének serkentése révén szerepet játszhat a méh összehúzódásainak fokozásában, következésképpen a vetélés, illetve a szülés elindításában. Emberi terhességben a magas NK-aktivitás és a terhesség spontán megszakadása közötti összefüggés direkt módon nem bizonyítható, de egészséges terhesekben a perifériás NK-aktivitás lényegesen alacsonyabb, mint nem terhes egyénekben, és a spontán terhességmegszakadás minden formáját megelőzően az NK-aktivitás emelkedése figyelhető meg.

13.7.2. PROGESZTERONFÜGGŐ IMMUNOLÓGIAI SZABÁLYOZÁS

Az emberi terhesség fennmaradásához nélkülözhetetlen progeszteron hatásai mediátorfehérjéken keresztül valósulnak meg. Immunválaszra kifejlesztett hatását egy 34 kD molekulásúlyú szekretált fehérje, a progeszteron indukálta blokkoló faktor (PIBF) közvetíti, amely az arachidonsav-felszabadulást gátolva csökkenti a méhösszehúzódásokért felelős prosztaglandinok termelődését és immunológiai hatásai révén egerekben megakadályozza a vetélést. PIBF hatására fokozódik a Th2-citokinek termelődése és ez mediátor szerepet játszik az NK-aktivitás terhesség alatti alacsony szinten tartásában is. Az NK-aktivitás fokozódása egerekben a terhesség megszakadásához vezet, ami azonban egyidejű PIBF ke-



13.7.1. ábra. A PIBF szabályozó szerepe

zeléssel kivédhető. A terhesség alatt normálisan termelődő endogen PIBF biológiai hatásának neutralizálása viszont az NK-aktivitás fokozódását és a terhesség megszakadását eredményezi. Humán terhességben a PIBF szérumszintje összefügg a terhesség kimenetelével, habituális vetélők, illetve spontán terhességmegszakadás klinikai tüneteit mutató nők vérében a PIBF koncentrációja egészséges terhesekhez képest jelentősen csökkent. A fehérje hiánya együtt jár az NK-aktivitás fokozódásával és a terhesség következményes megszakadásával (13.7.1. ábra).

13.8. Autoimmunitás

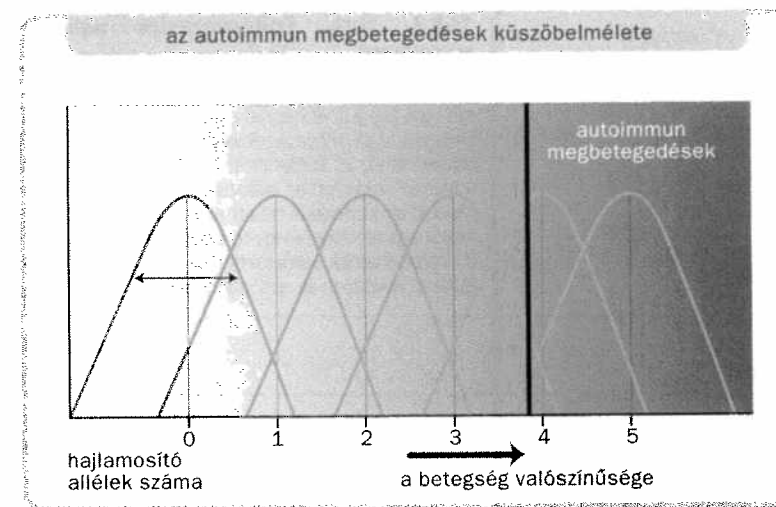
Írta: Buzás Edit

Az immunrendszer működésének tanulmányozása során korán nyilvánvalóvá vált, hogy az immunrendszer a szervezet saját antigéneivel szemben kóros, szövethárosodáshoz vezető immunreakciókat alakíthat ki, melyet Paul Ehrlich *horror auto-toxicus*-nak nevezett. Tágabb értelemben az autoimmunitás fogalma magába foglalja a természetes autoimmunitást is, mely aktív védőmechanizmus a legfontosabb, az evolúció során megőrzött molekulák védelmére. Ebben a fejezetben a kóros autoimmunitás, azaz az autoimmun megbetegedések legfontosabb vonatkozásait foglaljuk össze. Az evolúció során számos, feladatát jól ellátó molekula szerkezete konzerválódott több-kevesebb mértékben, emiatt a patogének és az emberi szervezet molekulái között sok szerkezeti hasonlóság van. Minthogy a hasonló molekulák szerkezetű saját és patogén epitópok egyértelmű elkülönítése nem lehetséges szerkezeti jegyek alapján, ezért az immunrendszer további molekuláris információkat kell, hogy figyelembe vegyen annak eldöntésére, hogy az illető antigén saját vagy idegen, veszélyes vagy ártalmatlan. A lymphocyták érése során a sejtek igen korán kapcsolatba kerülnek a saját antigéneikkel, ekkor különösen érzékenyek az erős antigénstimulációra, mely jelenlétében elpusztulnak vagy inaktíválódnak. Az állandó magas antigénkoncentráció inkább a saját antigének jellemző sajátossága. Ezzel szemben az idegen patogénnel hirtelen kerül kapcsolatba az immunrendszer, ebben az esetben igen hirtelen nő meg az anti-

génkoncentráció, melyre a lymphocyták aktivációval reagálnak. Mint azt korábban, a természetes immunitás kapcsán áttekintettük, a veleszületett immunitás kulcsfontosságú kostimulációs molekulák expressziójának indukciójával járul hozzá a saját – nem saját, veszélyes – ártalmatlan antigének elkülönítéséhez. Az autoimmun megbetegedések esetében a saját antigénekkal szembeni immuntolerancia elvesztése vezet a kóros autoimmunizációhoz.

13.8.1. AZ AUTOIMMUN MEGBETEGEDÉSEK ÁLTALÁNOS JELLEGZETESSÉGEI

1. Az autoimmun betegségek külön-külön nem túl gyakoriak, de mint betegségecsoport, a felnőtt lakosság kb. 5%-át érintik.
2. Az autoimmun kórképek klasszikus felosztása szerint **szervspecifikus** és **szisztémás** autoimmun megbetegedéseket különböztethetünk meg. A szervspecifikus típusra példa a két autoimmun pajzsmirigy-gyulladás, a Basedow-kór és a Hashimoto-thyreoiditis. Mindkét esetben a pajzsmirigyben kifejeződő saját antigénekkal (autoantigénekkal) szembeni immunreakciók képezik a megbetegedése alapját. Míg az első esetben a pajzsmirigy-hámsejtek TSH-receptorával szemben termelődnek autoantitestek, addig a második esetben a pajzsmirigy-peroxidáz (TPO) enzimmel szemben termelődnek ellenanyagok. A szisztémás megbetegedésekre példa az SLE (szisztémás lupus erythematosus), melyben a minden sejtben jelen levő autoantigénekkal, pl. kromatin vagy az RNS-érésben fontos szerepet játszó spliceosoma antigénjeivel szemben termelődnek ellenanyagok a szervezetben.
3. Az autoimmun megbetegedések tüneteinek kialakításában **autoantitestek**, keringő vagy szövetekben lerakódott **immunkomplexek**, illetve **T-sejtek** egyaránt szerepet játszhatnak. A megbetegedések autoimmun jellege igazolható avval, hogy adoptív transzferrel (autoantitestekkel vagy autoreaktív T-sejtekkel) a betegség átvihető egészséges recipiens szervezetekbe. Az adoptív transzfer lehetőségére arra utal, hogy egyetlen sejt (pl. T-sejt) önmagában elegendő lehet a kóros autoimmun folyamatok elindításához. Azonban feltételezhető, hogy a patogénnel szembeni immunreakciókhoz hasonlóan, az autoimmun betegségek többsége esetében is a T- és B-lymphocyták, valamint a dendritikus sejtek együttes működése vezet a kóros immunreakciók kifejlődéséhez. Példaként említhetjük a szervspecifikus 1-es típusú diabetes mellitust, melyben jóllehet a szövethárosodásért elsősorban a Langerhans-sziget antigénekkal reagáló T-sejtek állnak, a dendritikus sejtek és B-lymphocyták is fontos szerepet játszanak a folyamatban, mint antigénbemutató sejtek.
4. Az autoimmun megbetegedéseket **krónikus lefolyás** jellemzi, mely során fellobbanások (exacerbációk) és a tünetek enyhülésével járó időszakok (remisszió) váltakoznak. Míg a patogénnel szembeni immunválasz befejeződik a baktériumok, vírusok, gombák elpusztításával, addig az autoimmun megbetegedésekben a folyamatosan és sokszor testszerte termelődő autoantigének utánpótlása nem szűnik



13.8.1. ábra. Az autoimmunitás kialakulásának küszöbelmélete

Az autoimmun megbetegedések többségükben multifaktoriális öröklődésűek. A komplex genetikai hajlam kialakításában sok gén hatása érvényesül, melyhez bizonyos környezeti tényezők hatása társul. Minél több hajlamosító alléll rendelkezik valaki, annál közelebb kerül a betegség küszöbhez. Azonban egy adott hajlamosító allél hatását jelentősen befolyásolhatják bizonyos környezeti tényezők.

meg. Emiatt válnak az autoimmun megbetegedések krónikussá.

5. Az autoimmun megbetegedések általában a **felnőttkor** megbetegedései. Mai értelmezésünk szerint a patogénnel szembeni védelem árát bizonyos értelemben az autoimmun megbetegedésekkel fizetjük meg. Tekintettel arra, hogy ezek a megbetegedések általában felnőttkorban jelentkeznek, evolúciós szempontból előfordulásuk még mindig kisebb kockázatot jelent, mint az olyan viszonylagos immunhiányos állapot, mely ugyan hatékonyabban visszaszorítaná az autoimmun megbetegedések kialakulását, de kedvezne bizonyos fertőzések kialakulásának, és ezáltal veszélyeztetné azt, hogy az egyed elérje az ivarérett kort, és utódokat hozzon létre.
6. Az autoimmun betegségekre jellemző a **progresszív jelleg**, a kóros folyamatok folyamatos előrehaladása jellemző.

A hosszan tartó gyulladás kapcsán gyakran barriereket áttörve szabadulnak ki a szövetekből a korábban elzárt, szekvesztrált autoantigének. A krónikus gyulladás kapcsán felszabaduló citokinek és kemokinek hatására neutrophilek, macrophagok vándorolnak a gyulladt területre, és effektor mechanizmusai révén további szövethárosodást eredményeznek. A folyamat előrehaladtával a károsodott szövet molekulái folyamatosan szabadulnak ki a gyulladt szövetből, és a gyulladás színhelyén mind több antigénbemutató sejt (B-sejt és dendritikus sejt) is található. Ennek köszönhetően ugyanazon molekula további epitópjai, illetve további szövetből kiszabaduló molekulák válnak másodlagos, harmadlagos stb. autoimmun célpontokká. A folyamatot intra- és intermolekuláris epitópterjedésnek (**epitope spreading**, 13.8.1. ábra) nevezzük. Az epitópterjedés tehát az a jelenség, mely során a kezdeti, egyetlen epitóppal szembeni immunreakció számos más specifikus T- vagy B-sejt aktiválódását eredményezheti.

A kifejlődő immunválasz immunkomplexek képződése és azok eliminációja révén jelentősen lecsökkeni bizonyos autoantigének koncentrációját, így az adott autoantigének nem képesek toleralizálni az újonnan kialakuló lymphocytákat. Az ilyen autoreaktív sejtek gyulladásos környezetben aktiválódhatnak, és hozzájárulhatnak a krónikus autoimmun betegség fenntartásához.

7. Az autoimmun megbetegedések általában gyakrabban fordulnak elő **nőkben**. A jelenség háttere nem tisztázott, nem világos, hogy hormonális hatások vagy egyéb, nemhez kötött különbségek felelősek az autoimmun kórképek nőkben való gyakoribb előfordulásáért.
8. Az autoimmun megbetegedések túlnyomó többsége **multifaktoriális eredetű**, tehát a háttérben számos hajlamosító gén és környezeti tényező együtállása figyelhető meg (13.8.2. ábra).
9. A közelmúlt vizsgálati eredményei alapján a Th17-sejtek szerepe valószínűsíthető számos autoimmun megbetegedés kialakulásában.

13.8.2. AZ AUTOIMMUN MEGBETEGEDÉSEK GENETIKÁJA

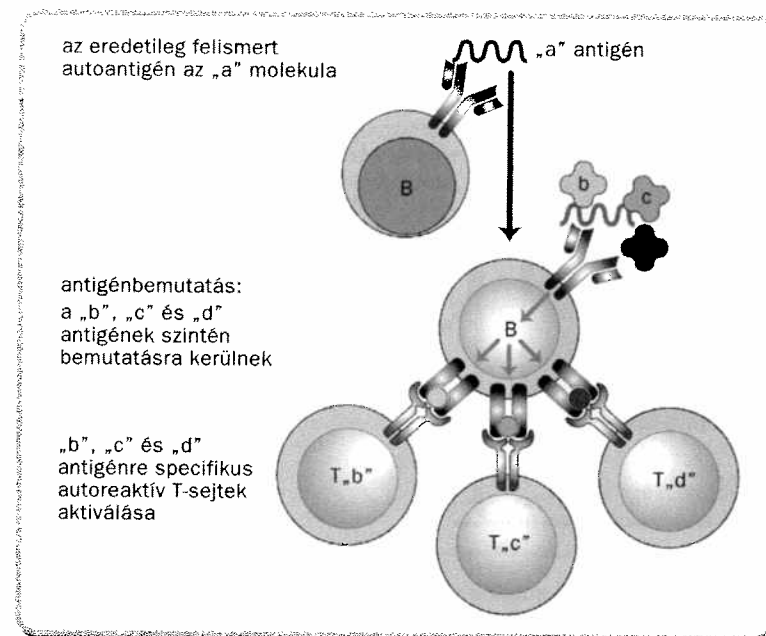
Az autoimmun megbetegedések túlnyomó **többsége komplex** genetikai hátterű, multifaktoriális öröklődésű kórkép. A tünetek háttérben számos gén és környezeti tényező együtállása figyelhető meg.

Az igen **ritka monogén**, egyetlen gén mutációjára visszavezethető, mendeli öröklődésű megbetegedések néhány kitüntetett gén kulcsszerepére hívták fel a figyelmet.

Ilyen például az APECED szindróma, mely a szöveti antigének thymuson belüli ektópiás expressziójáért felelős AIRE gén mutációjára következtében alakul ki. Hasonlóképpen egyetlen gén, az esetek többségében a Fas gén mutációjára vezethető vissza az ALPS (autoimmun lymphoproliferatív szindróma), melynek megfelelője egészben az MLR/lpr spontán autoimmun megbetegedést mutató egértörzs. Itt említhetjük a reguláló T-sejtekben expresszálódó foxp3 gén mutációjára esetében kialakuló IPEX szindrómát (immunodisregulatio, poliendocrinopathia, enteropathia, X-hez kötött), melynek megfelelője a foxp3-hiányos autoimmun tüneteket mutató *scurfy* egér.

A komplex genetikai hátterű megbetegedések esetében a betegség hajlam kialakítása szempontjából legfontosabb genetikai tényező az **MHC**.

Számos autoimmun megbetegedés mutat erős asszociációt bizonyos HLA-allélekkel (pl. a spondylarthritis ankylopoetica nevű, a csigolyaközi ízületekre lokalizált autoimmun gyulladás asszociál a HLA B27-tel, az első-



13.8.2. ábra. Epitópterjedés (epitope spreading)

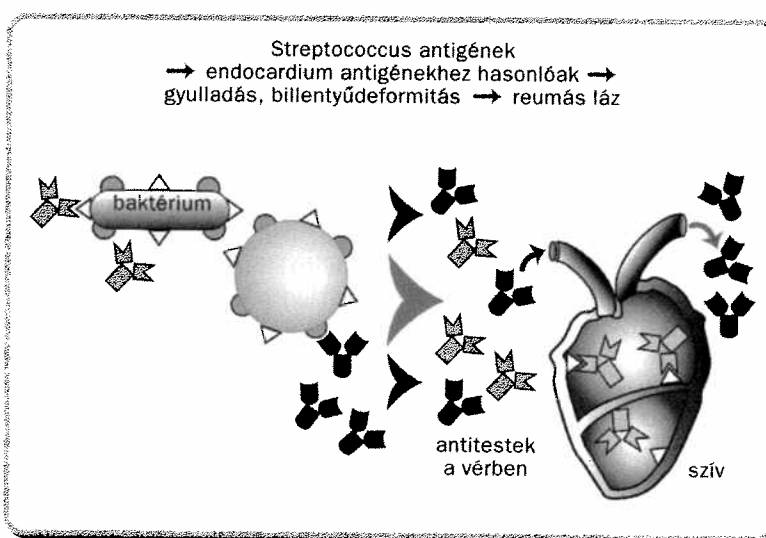
Az autoimmun megbetegedések esetében igen gyakran egyetlen autoepitóp vagy autoantigénnel szembeni tolerancia hiánya vezet autoreaktív T- vagy B-sejtek aktivációjához és autoantitest termeléséhez. Azonban a folyamat során pl. az autoreaktív B-sejt a receptor-mediált endocitózissal felvett molekulakomplex egyéb tagjait is prezentálja, és így további autoreaktív T-sejtek is aktiválódhatnak, autoreaktív B-sejtek aktiválódását segíthetik, miközben az epitópfelismerés terjed.

sorban a kéz és a láb ízületeit érintő rheumatoid arthritis asszociál HLA DR4-gyel). Az autoimmun megbetegedésekre való hajlam kialakításában az MHC alapvető szerepe nem meglepő, hiszen a folyamatban az autoreaktív T-sejtek igen fontos szerepet játszanak, és a T-sejtek adott autoantigénre vonatkozó válaszkészsége alapvetően az MHC típusától függ. A HLA-molekulák határozzák meg, mely autoantigének kerüljenek bemutatásra T-sejtek számára. Másrészt a HLA-molekulák kulcsszerepet játszanak a T-sejt-repertoár kialakításában (a thymuson belüli antigénbemutatót és így a szelektációs folyamatokat meghatározva).

13.8.3. A GENETIKAI HAJLAM KIALAKÍTÁSÁBAN SZEREPET JÁTSZÓ, MHC-N KÍVÜLI GÉNEK

- Ide tartoznak az autoantigén hozzáférhetőségét és eliminációját befolyásoló gének. Közéjük sorolhatjuk a thymuson belüli szöveti antigén expresszióért felelős

- AIRE gént. A C1q, C3 és C4 komplementfehérjék fontos szerepet játszanak az apoptotikus sejtek és immunkomplexek „eltakarításában”. Amennyiben az apoptotikus sejtek maradványai és az immunkomplexek tovább jelen vannak, aktiválhatnak autoreaktív T-sejteket autoimmun megbetegedést előidézve.
- Apoptózis gének: pl. a Fas gén terméke igen fontos szerepet játszik a szövetkárosodást előidéző immunreakciók megfékezésében
- A jelpályák elindításának küszöbértékeit befolyásoló gének. Ide sorolhatjuk a lymphocitaaktiválódás negatív regulátorainak génjeit, pl. a gátló Fc-receptorok vagy az ITIM motívummal rendelkező CD22 B-lymphocyta-receptor génjét.
- A citokinek expresszióját befolyásoló gének.
- A kostimulációs molekulák expresszióját befolyásoló gének, melyek közül kiemelkedő a CTLA-4 génje. A CTLA-4 a CD80 (B7.1) és CD86 (B7.2) molekulát köti ligandként, és erős gátló jelet közvetít a T-sejtek felé. A gén egerekben való kiütése halálos kimenetelű limfoproliferatív szindróma kialakulását eredményezi.



13.8.3. ábra. A reumás láz kialakulása keresztreaktív antitestek megjelenése következtében

13.8.1. táblázat

Fertőző ágensek és emberi fehérjék közötti igazolt molekuláris mimikri

Protein	Reziduum	Szekvencia
Humán citomegalovírus IE2 HLA-DR molekula	79 60	P D P L G R P D E D V T E L G R P D A E
Poliovírus VP2 Acetilkin-receptor	70 176	S T T K E S R G T T T V I K E S R G T K
Papillomavírus E2 Insulinreceptor	76 66	S L H L E S R G D S V Y G L E S R G D L
Rabiesvírus-glikoprotein Insulinreceptor	147 764	T K E S L V I I S N K E S L V I S E
<i>Klebsiella pneumoniae</i> nitrogénáz HLA-B27 molekula	186 70	S R Q T D R E D E K A Q T D R E D L
Adenovírus 12 E1B α-Gliadin	384 206	L R R G M F R P S Q C N L G G G S F R P S Q Q N
Humán immundeficiencia vírus p24 Humán IgG konstans régió	160 466	G V E T T T P S G V E T T T P S
Measles-vírus P3 Kortikotropin	13 18	L E C I R A L K L E C I R A C K
Measles-vírus P3 Mielin bázikus protein	31 61	E I S D N L G Q E E I S F K L G Q E

Forrás: MBA Oldstone. *Cell* 1987; 50:819. nyomán

13.8.4. AZ AUTOIMMUNITÁS KIALAKULÁSÁHOZ VEZETŐ LEHETSÉGES MOLEKULÁRIS MECHANIZMUSOK

- Gyógyszerek és toxinok hatása** (pl. procainamid, Au, Hg) esetében.
 - Fertőzések** során a gyulladásos mediátorok fokozott termelése figyelhető meg, fokozott kostimuláció jön létre, mely befolyásolhatja ártatlan „bystander” sejtek funkcionális állapotát, ezek aktivációjához vezethet. A szövetkárosodás ismert módon szöveti antigének felszabadulását eredményezheti.
 - Immunológiai keresztreakciók, **molekuláris mimikri** (13.8.1. táblázat). Számos, szerkezetében többkevesebb hasonlóságot mutató peptidepitópok esetében igazolható volt immunológiai keresztreaktivitás emberben. Bizonyos patogén eredetű fehérjék és szénhidrátok nagyfokú szerkezeti hasonlóságot, esetleg egyezést mutathatnak bizonyos saját molekulákkal. Az alacsony/közepes saját aviditású receptorral rendelkező lymphocyták kikerülnek a perifériára. Az erős proinflammatorikus stimulusok még az anergiás sejteket is aktiválhatják. A patogének alapvetően magasabb helyi antigéndózist biztosítanak immunogén formában, míg normális körülmények között az antigén kevésbé volna hozzáférhető autoreaktív sejtek számára.
- A Streptococcus-fertőzést követően kialakuló reumás láz esetében olyan antitestek termelődnek (és lehetséges módon T-sejtek aktiválódnak), melyek a Streptococcus-antigéneket és bizonyos szöveti, pl. szívbillentyű-antigéneket egyaránt felismernek és a

létrejövő szövetkárosodás billentyűhibák kialakulását eredményezheti (13.8.3. ábra).

- Random események.** Néha autoreaktív T- és B-sejtek véletlen találkozás, pl. infekció során elegendő lehet az autoimmun folyamatok elindulásához.

13.9. Immunhiányok

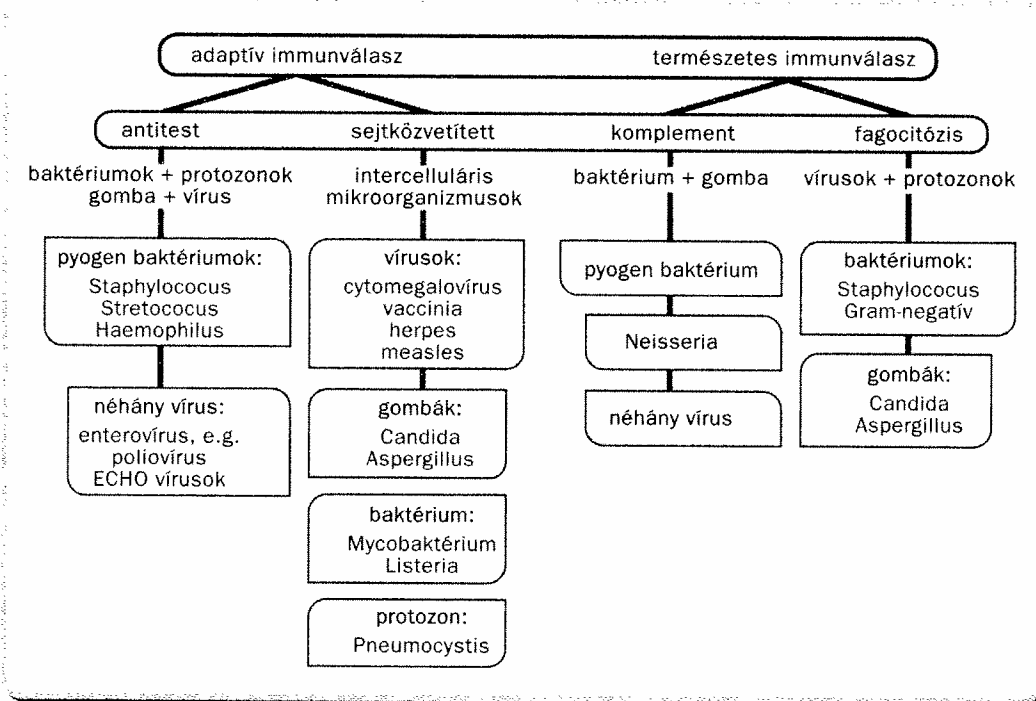
Írta: Falus András, Buzás Edit

Az immunhiányok eredetük szerint veleszületettek (primerek vagy kongenitálisak), illetve szerzett (másodlagos) eredetűek lehetnek. Általánosságban elmondható, hogy az igen heterogén eredetű immunhiányok a fertőzésekre (13.9.1. ábra), daganatokra való fokozott érzékenységet idézik elő. Ebben az alfejezetben csak az alloreaktív immunválasz mechanizmusának néhány kérdését tekintjük át.

13.9.1. PRIMER IMMUNHIÁNYOK

A genetikailag meghatározott immunhiányok tanulmányozása hiányos (funkcionális értelemben „génkiütött”-nek tekinthető) vagy kórosan alulműködő génekkel rendelkező emberekben hatalmas segítséget ad egyes enzimek, receptorok, membránfehérjék valódi jelentőségének megértésében.

A **B-lymphocyták** (tehát az ellenanyagképzés) örö-



13.9.1. ábra. Az immunhiányok és fertőzések előfordulása

költ deficienciái között említhetők az X kromoszómához kötött agammaglobulinaemia (XLA), bizonyos izotípusok (pl. IgA, IgG3, IgG2) hiánya, illetve IgG- és IgA-hiány fokozott IgM-termelés kíséretében. Túlzott IgM-termelés során a CD40-ligand molekuláris defektusát találták.

A **T-lymphocyták** (tehát a sejtközvetített immunválasz) primer defektusai között ismert a thymushypoplasziaként jelentkező DiGeorge-szindróma (állatmodellként ide sorolható a nude egér) és az IL-2 termelés, valamint a TCR/CD3 (lásd 6. fejezet) deficienciája.

Kevert, kombinált T-, B-sejtes immunhiány a súlyos kombinált immunhiányos szindróma (SCID), ahol számos ponton (több kromoszómán) mutatható ki genetikai hiba. Legjobban az adenoazin-dezamináz- (ADA) hiány ismert, mely egy toxikus nukleinsav intermedier keletkezésén át, illetve abnormális adenozinreceptoron át történő fokozott cAMP-képződésen keresztül okozza a T- és B-sejtek gátolt képződését. Előfordul többek mellett a purin-nukleozid-foszforiláz (PNP), illetve a több, a yc- láncot tartalmazó citokinreceptorokon keresztül képzett jelátvitelben szereplő tirozin-kináz (JAK3) pontmutációi és a génátrendeződésben kritikus jelentőségű RAG enzimek hiánya is.

Előfordulnak SCID egerek is, ezeket jól lehet laboratóriumi környezetben in vivo kísérleti immunológiai objektumokként használni.

A CD43 deficienciával is jellemezhető **Wiskott-Aldrich-szindróma** (WAS) és az **ataxia-telangiectasia**, melynél a jelátvitelben, a sejtciklus szabályozásban, DNS-repair-ben szereplő ATM-fehérje károsodott, a több más szervrendszert is érintő immunhiányok közé sorolható.

A phagocytasejtek deficienciái közül a szuperoxidtermelés deficienciájával járó krónikus granulomás betegség (CGD), a leukocita adhézis deficienciák (LAD, β 2-integrin vagy E-szelektin ligand deficiencia) és a Chédiak-Higashi-szindróma emelhető ki.

A primer immunhiányok kezelésére immunglobulin adagolást, csontvelőátültetést, illetve a közeljövőben génterápiát (ADA) alkalmaznak.

Az elsődleges immunhiányokban máig felismert genetikai hibákat nemzetközi, komputeren elérhető adatbázisok tartják nyilván és a **13.9.1. táblázat** foglalja össze. A táblázat nem tartalmazza a komplementhiányokat.

13.9.2. SZERZETT IMMUNHIÁNYOK

13.9.2.1. HIV-fertőzéssel kapcsolatos immunhiány (AIDS)

A könyv igen sok fejezetében került szóba a HIV-fertőzés és annak klinikai (13.9.2. ábra) immunológiai vonatkozásai, ehelyütt kizárólag az immunhiányok egy fajtájaként tárgyaljuk, a teljesség igénye nélkül.

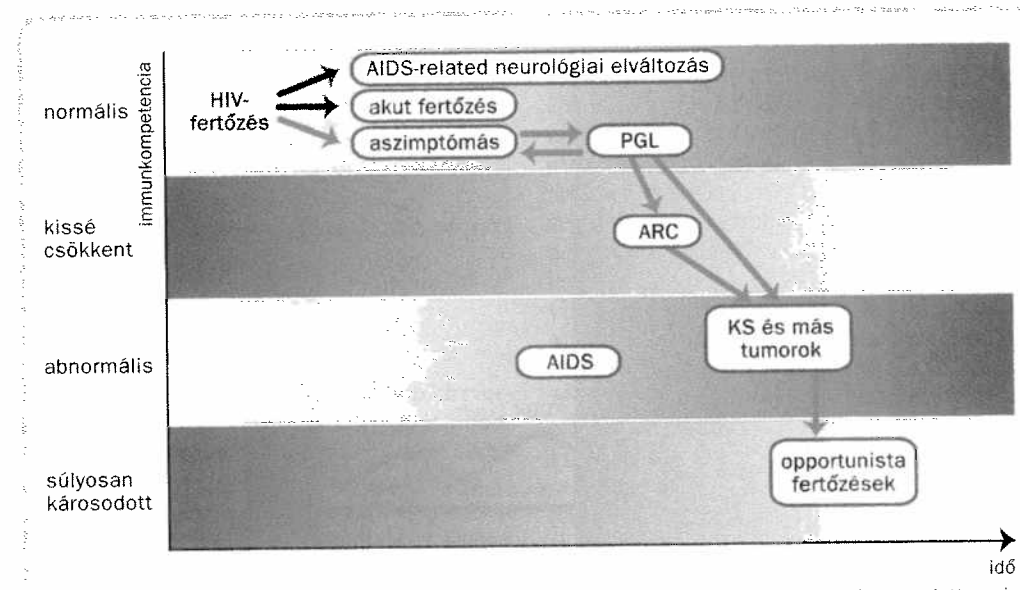
A ma már három változatban ismert RNS-vírus fertőzésével kapcsolatos immunhiányos betegségben a természetes és szerzett immunválasz egyaránt érintett. A CD4⁺ sejtek számának csökkenése mellett, a fő tárolósejtként ismert macrophagok funkciói is romlanak. Az immunrendszer humorális (antitestek, komplement) és sejtes (Tc) védekezésének, a Th1/Th2 arány jelentőségének részletei, az előnyös vagy hátrányos oldalak sok vonatkozása ma még nem tisztázott.

Nemrég vált világossá, hogy a HIV elsődleges celluláris receptora a CD4-molekula önmagában nem elégséges a vírus bejutásához. Kiderült, hogy a HIV gp120 fehérjeje koreceptorokat is használ a bejutáshoz, ezek kemokinreceptorok, a fusin (CXCR4) T-lymphocytában illetve a CCR5 a macrophagotropikus vírus esetében (13.9.1. ábra). A megfelelő kemokinek kompetitívek a HIV-vel, gátolhatják azok kapcsolódását. Arra is fény derült, hogy a koreceptorok bizonyos mutációt hordozó em-

13.9.1. táblázat

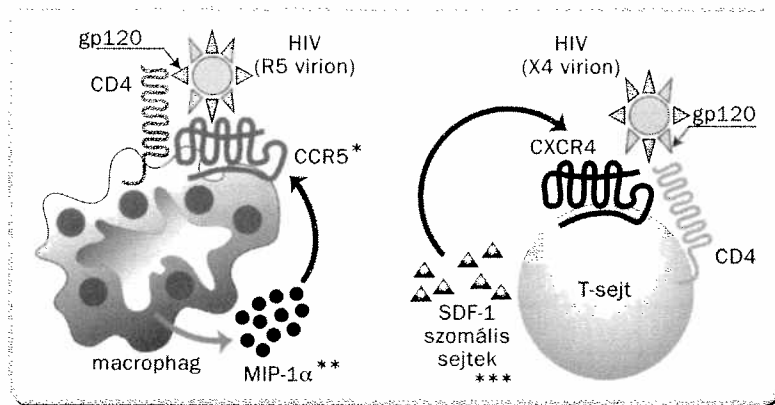
Elsődleges immunhiányok molekuláris genetikai háttere

Megbetegedések	Öröklődésmenet	Betegek neme	Életkor a diagnózis felállításakor
A humorális immunitás: B-sejt-differenciáció és ellenanyag-termelés érintettsége			
Gyakori varábilis immundeficiencia	Nem meghatározott	mindkét nem	>2 év; de lehet 20-as vagy 30-as
Szelektív IgA-deficiencia	Nem meghatározott	mindkét nem	>4 év
Bruton-féle vagy X-hez kötött agammaglobulinaemia	X-hez kötött	fiúk	>6 hó
T-sejt-defektusok és kombinált B- és T-sejt-defektusok			
Severe combined immuno-deficiency (SCID)	X-hez kötött	fiúk	<6 hó
T-sejt hiányos, B-sejt kompetens		autoszomális recesszív	mindkét nem <6 hó
T-sejt hiányos, B-sejt hiányos		autoszomális recesszív	mindkét nem <6 hó
DiGeorge syndroma	Autoszomális domináns vagy spontán	mindkét nem	<6 hó
Wiskott-Aldrich syndroma (WAS)	X-hez kötött	fiúk	<6 hó
Ataxia-telangiectasia	Autoszomális recesszív	mindkét nem	>5 év
X-hez kötött hyper IgM	X-hez kötött	fiúk	változó
Fagocitamegbetegedések			
Krónikus granulomás megbetegedés	X-hez kötött (az esetek 70%-a) vagy autoszomális recesszív (az esetek 22%-a)	fiúk > lányok	általában <5 év; diagnózis 20-as és 30-as években
Komplementhiányok			
Komplement hiányok	Autoszomális recesszív, autoszomális domináns vagy X-hez kötött	mindkét nem	bármely életkorban



13.9.2. ábra. A HIV- (humán immunhiány vírus) fertőzés klinikai spektruma

PGL: perzisztáló generalizált lymphadenopathia, ARC: AIDS-jellegű komplex, KS: Kaposi-sarcoma



13.9.3. ábra. A HIV kapcsolódása macrophagokhoz és T-sejtekhez

A CCR5 mutációja (CCR5 delta32) gátolja a kötődést. A MIP-1α és a SDF-1 természetes ligandumok mutációja módosítja a koreceptorhoz való kötődést.

berek fokozottabban rezisztensek a HIV-fertőzéssel szemben. Bizonyították, hogy ezek a mutációk etnikai csoportonként eltérőek, kaukázoidokban sokkal gyakrabban fordulnak elő mint afrikaiakban. A HIV gp120 fehérje mellett a gp41 molekulának is jelentőséget tulajdonítanak, elsősorban a gazdasejtbe való penetráció folyamán (**13.9.3. ábra**). A macrophagok (MIP-1α) és a stroma (SDF-1) által termelt kofaktorok genetikai variabilitása szintén módosítja a HIV-fertőzés mértékét.

A HIV-fertőzéssel járó immunológiai változások három fő szakaszának immunológiai jellegzetességeit vázlatosan az alábbiakban tekintjük át.

1. szakasz (fertőzés utáni 6.-10. hét)

- HIV-specifikus antitestek megjelenése.
- HIV-pecifikus CTL-ek megjelenése.
- A HIV-parikulumok zöme antitestet és komplementet kötve a nyirokcsomók follicularis dendritikus sejtjei

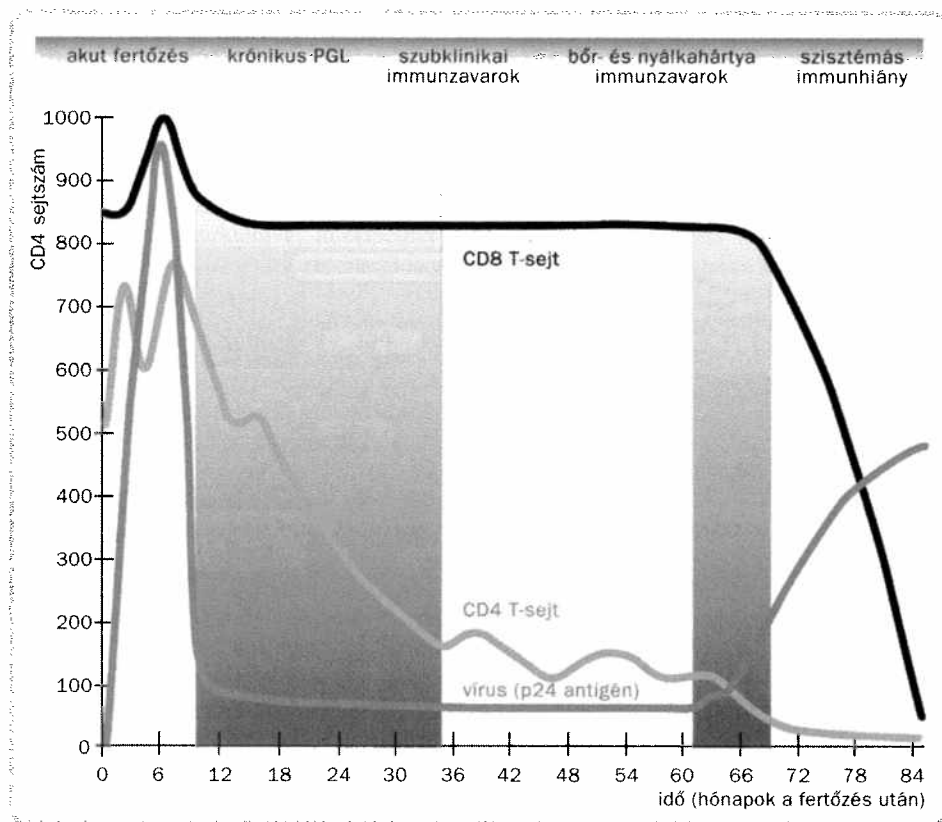
(FDC) és más dendritikus sejtek felszínére kerül, a vérben kevés marad.

2. szakasz (A HIV betegség első néhány éve)

- Romlik az APC funkció (pl. a B7 kostimulációs molekulák számának csökkenése miatt).
- Fokozatosan Th0/Th2 dominancia alakul ki.
- A neutralizáló antitestek helyett „serkentő-enhancing” ellenanyagok jelennek meg.
- Az immunrendszer aktiválódik, emelkedik a vérben a TNFα-szint.
- A CD4⁺ T-sejtek apoptotikus pusztulása fokozódik.
- Kimutathatók a CD8⁺ T-sejtek által termelt HIV-gátló citokinek (IL-16).
- Fokozatosan nő a HIV mennyisége a vérben.

3. szakasz (végső periódus)

- Tovább fokozódik az immunrendszer aktivációja.



13.9.4. ábra. T-sejt-szubpopulációk és a klinikai állapot változása HIV-fertőzés után

- Emelkedik a HIV-specifikus CTL-ek száma és aktivitása.
- A fertőződött follicularis dendritikus sejtek elpusztulnak, a nyirokcsomók tönkremennek.
- A CD4⁺ T-sejt-szám rohamosan esik, a CD8⁺ sejtek vírusellenes hatása csökken.
- Általános immunhiányos tünetek és daganatok alakulnak ki.

A T-sejt-alcsoportok arányának, illetve a klinikai tünetek változásának időbeli összefüggését a **13.9.4. ábra** mutatja.

Az AIDS betegség során jelentkező oportunistafertőzések és tumorok tünetegyüttesének terápiája, megelőzése (vakcináció), epidemiológiai kezelése e században az emberiség egyik legnagyobb egészségügyi kihívásának tekinthető.

13.9.2.2. Egyéb szerzett immunhiányok

A másodlagos immunhiányok etiológiai tényezői között említhető a gyógyszeres és egyéb immunosuppresszív kezelések (kortikoszteroidok, cyclosporin A, besugárzás), alultápláltság, egyes tumorok (pl. a malignus gammopathiák, leukémiák mellett jelentkező immunhiányok) és a fertőzések (kanyaró, HTLV-1, Mycobacterium, egyes gombák) egész sora.

13.10. Immunizálás és oltóanyagok

Írta: Rajnavölgyi Éva

A védettség kialakításának két lehetősége van:

1. az elsődleges immunválaszt és az immunológiai memória kialakulását aktív immunizálással, az adott egyed immunrendszerének aktiválásával váltják ki;
2. a veszélyeztetett egyed szervezetében passzív immunizálással más egyedből származó ellenanyagokkal vagy saját, *in vitro* előkészített sejtekkel biztosítják az átmeneti immunológiai védelmet.

Az immunrendszer sejtjes és molekuláris komponenseinek azonosítása, az immunválasz mechanizmusainak megismerése, a molekuláris genetika és genomika eszközei a vakcináció kezdeti sikerei után napjainkban új stratégiai és módszertani lehetőségeket kínálnak a régóta ismert fertőző betegségek elleni hatékonyabb oltóanyagok kifejlesztésére és az újonnan felbukkanó vagy megjelenő kórokozók elleni védelemre.

Az immunológia első, az orvosi gyakorlatban közvetlenül felhasználható eredménye annak felismerése volt, hogy a kórokozókkal szemben védettség (immunitás) váltható ki. Az immunrendszer ilyen célú, megelőző „felkészítést” elsőként Ázsiában, majd 1721-től Európában alkalmazták úgy, hogy az enyhe lefolyású betegségben szenvedő egyedek bőrkütyüéseiből nyert kis dózisu feketehimlő vírust belégzéssel vagy bőrbe karcolással egészségesekbe juttatták. Az 1780-as években *Edward Jenner* elsőként igazolta, hogy a tehén (vaccus) himlővírus bőr-

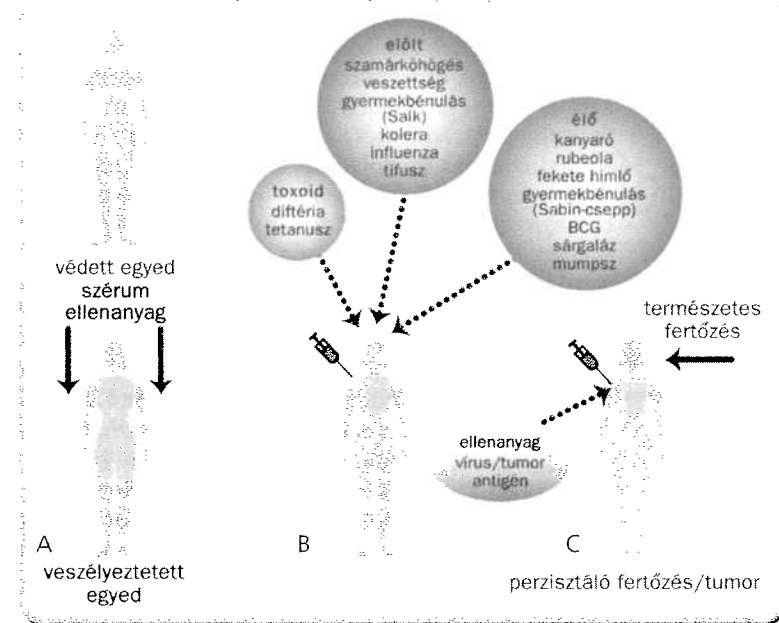
be adása emberben véd az emberi feketehimlő fertőzéssel szemben. Jenner vakcinációs kísérlete az immunológia tudományának első felfedezése volt, de a vakcináció sikertörténete csak a XIX. században, további fontos összefüggések feltárását követően folytatódott. Ebben az időben izolálták és dolgozták ki az első mikroorganizmusok tenyésztési feltételeit és igazolták kapcsolatukat bizonyos betegségekkel. *Louis Pasteur* 1885-ben mesterségesen legyengített veszettség vírussal váltott ki védelmet a betegséggel szemben, míg *Emil Behring* és munkatársai 1890-ben igazolták, hogy a bakteriális toxinok a fertőzésen átesett egyedek szérumban található komponensekkel (szérumterápia) semlegesíthetők. Ezt követően – bár az immunrendszer sejtjeiről, molekuláiról és működéséről szinte semmit sem tudtak – néhány gyakori gyermekbetegség megelőzésére sikerült hatékony oltóanyagot előállítani, és a feketehimlő elleni vakcináció eredményeként pedig ezt a korábban rettegett betegséget az 1970-es évekre a teljes emberi populációból kiirtani.

13.10.1. MEGELŐZŐ AKTÍV IMMUNIZÁLÁS

A patogének immunológiai szempontból rendkívül összetettek, általában a természetes és az adaptív immunválaszt is aktiválják és számos, a B- és T-lymphocyták számára felismerhető epitópot hordoznak. A megelőző (preventív) vakcináció célja az adott kórokozóval specifikusan, gyorsan és hatékonyan reagáló memória sejt és ellenanyagokat termelő plazmasejtek képződésének kiváltása. A vakcináció elvileg a humorális és a celluláris immunválasz kiváltására egyaránt alkalmas, de a védettség kialakulása időigényes, azonban hosszú távú védelem váltható ki, amelynek hatékonysága az ismételt oltásokkal tovább fokozható. Preventív vakcinációs eljárásokat olyan kórokozók ellen sikerült kifejleszteni, amelyek emberben beavatkozás nélkül **akut** fertőzést váltanak ki és néhány hét után – egyedről függően – vagy a patogén teljes eltávolítását vagy halált okoznak.

A hagyományos oltóanyagokban erre a célra a teljes kórokozó betegséget nem okozó változatát, így elölt vagy inaktivált vírusokat (influenza, veszettség, Salk-polio-myelitis) vagy az emberi sejtekben kevésbé szaporodó, súlyos betegséget nem okozó élő, legyengített (attenuált) kórokozókat (kanyaró, mumps, három eltérő törzset tartalmazó Sabin poliomyelitis vírus, Bacille Calmette-Guérin/BCG intracelluláris baktérium) alkalmaznak. A tényleges patogénekhez legjobban az élő kórokozót tartalmazó vakcinák hasonlítanak, de alkalmazásuk a nagy hatékonyság mellett potenciális veszélyekkel is járhat, mivel a legyengített kórokozó bizonyos egyedekben visszanyerheti patogenitását. Így pl. a Sabin-csepp alkalmazásakor elsőként kis immunogenitáshoz, de inaktivált oltóanyagot alkalmaznak, majd a már felkészített szervezetbe juttatott „emlékeztető” immunizálás során adják az élő vírust. Mivel a teljes vírus vakcinák előállítása sok esetben nem lehetséges és a nukleinsavak inaktivációja sem biztonságos, nagy jelentősége van az alegység (subunit) oltóanyagoknak, amelyekben az adott kórokozónak csak azon szerkezeti egységeit (pl. vírusból származó vagy rekombináns felszíni fehérje) használják, amelyek neutralizáló ellenanyagok képződését váltják ki (pl. hepatitis-B-vírus felszíni antigén/HbsAg).

Az inaktivált bakteriális toxinok (toxoidok) megtart-



13.10.1. ábra. A vakcináció lehetőségei

A természetes fertőzést követően védetté vált egyed szérum ellenanyagai a veszélyeztetett szervezetbe juttatva passzív védelmet nyújtanak (A – passzív immunizálás). A betegséget okozó kórokozókól származó toxinok, az előlt vagy legyengített élő kórokozók a veszélyeztetett szervezetbe juttatva immunválaszt és a további fertőzésekkel szemben védelmet váltanak ki (B – aktív immunizálás). A természetes fertőzést követő perzisztáló patogénekkal vagy tumorokkal szemben az immunválasz passzív vagy aktív vakcinációval is erősíthető (C – terápiás vakcináció)

ják immunogenitásukat és T-sejt-függő ellenanyagválasz indukálására is képesek. A képződő ellenanyagok egy része neutralizáló hatású, azaz megakadályozza a toxinok – eltérő mechanizmusok révén kifejtett – sejtkárosító hatását. Az orvosi gyakorlatban a diphtheria és tetanusz toxoidokat a szármárkőhőgést okozó *Bordetella pertussis* baktériummal együtt, kombinált vakcinaként alkalmazzák (DiPerTe), amelyben az előlt baktérium az oltás helyén gyulladást vált ki és elősegíti a hatékony toxoid ellenes immunválasz kiváltását. Kombinált vakcinaként alkalmazzák az élő attenuált kanyaró, mumps és rubeola vírusokat tartalmazó oltóanyagot is.

A tokos baktériumok (*Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*) felszínét a patogenitást és az antigén tulajdonságokat meghatározó faj- és törzsspecifikus ismétlődő szénhidrát alegységek (poliszacharidok) burkolják, melyek az alternatív úton át nem aktiválják a komplement rendszert. A poliszacharid-alegység vakcinák felnőttekben a T-sejtektől független, IgM típusú, komplement aktiváló ellenanyagok képződését váltják ki, de két évesnél fiatalabb gyermekekben nem indukálnak hatékony ellenanyag választ. Ha a szénhidrát-alegységeket kovalensen olyan fehérjehordozóhoz (pl. diphtheria toxoid) kapcsolják, amelyek a helper T-lymphocyták aktivációja révén IgG-típusú, szénhidrát-specifikus ellenanyagok képződését váltják ki, a gyermekekben is hatékony alegység vakcinát lehet előállítani (gyerekkori agyhártyagyulladást megelőző *H. influenzae* oltóanyag). A CD4⁺ és CD8⁺ T-sejtek által felismerhető epitópok aminosav szekvenciáját magukban foglaló szintetikus peptidek hordozó nélkül is alkalmazhatók alegység vakcinaként, de felhasználásukat a T-sejt felismerés MHC függése jelentősen korlátozza.

13.10.2. AZ ADJUVÁNSOK SZEREPE AZ OLTÓANYAGOKBAN

A természetes immunválasz mechanizmusai és a patogének által kiváltott gyulladásos reakciók jelentősen hozzájárulnak a kórokozók elleni hatékony immunválasz

kialakulásához és a sikeres vakcinációhoz is. Az alegység vakcinák esetében a tisztított patogén eredetű fehérjék vagy a szintetikus peptidek nem váltanak ki gyulladást az oltás helyén és ezért gyenge immunogének. Ezért az ilyen típusú vakcinák fontos komponensei az adjuvánsok, amelyek a természetes immunválasz aktivációja révén fokozzák a kiváltott immunválaszt. Az állatkísérletekben leggyakrabban alkalmazott adjuváns a komplett **Freund-adjuváns**, mely ásványi olajban szuszpendált előlt Mycobacteriumokat tartalmaz. Az adjuváns gyulladást keltő hatóanyaga a természetes immunitást aktiváló N-acetilmuramyl-L-alanin-D-izoglutamin (MDP) és a bakteriális sejtfal komponensek, míg az antigén vizes oldatával képzett olaj-víz emulzió elősegíti a fehérje hivatásos APC-k általi felvételét. Emberi alkalmazásra leggyakrabban alumínium alapú géleket alkalmaznak, amelyek biztonságosak ugyan, de a Th2-sejtek aktivációja révén elsősorban az ellenanyag képződést segítik elő. Az újonnan kifejlesztett adjuvánsok speciális olaj-víz emulziók, immunstimuláló komplexek (ISCOM) vagy a TLR-okra ható szintetikus ligandumok.

Az immunizálás hatékonyságát jelentősen befolyásolja a beadás helye és módja is. A legtöbb vakcinát bőrbe vagy izomba oltva alkalmazzák, ami a legtöbb patogén esetében nem a természetes bejutás módja. Ennél hatékonyabb, egyszerűbb és olcsóbb lenne a mucosális felszínen keresztül történő bejuttatás, de ennek optimális és biztonságos módja még nem kidolgozott.

13.10.3. PASSZÍV IMMUNIZÁLÁS ELLENANYAGOKKAL

Az eljárás során más egyedekben természetes fertőzés vagy kísérleti állatokban mesterséges immunizálás eredményeként kialakult ellenanyagok beadásával váltják ki az immunitást. Az eljárás során a befogadó szervezet immunrendszere nem aktiválódik, így az eljárás passzív, de azonnal hat és gyors de átmeneti védelmet nyújt. A bevitt ellenanyagok hatását a szabályozott lebomlás sebessége határozza meg. Neutralizáló ellenanyagok beadásával védekeznek a tetanustoxin, a skorpió és a kígyóméreg ká-

rosító hatása ellen és alkalmazzák a tumor ellenes immunterápiában is (13.5. fejezet). A fajidegen ellenanyagok bejuttatása ellenanyagválaszt válthat ki, ami gátolja a védő hatást és túlérzékenységi reakciókat is eredményezhet. A legújabb ellenanyag alapú antitoxinok és terápiás készítmények humán vagy humanizált ellenanyagokat tartalmaznak.

13.10.4. TERÁPIÁS IMMUNIZÁLÁS – IMMUNMODULÁCIÓ

A preventív vakcináció eddig alkalmazott stratégiai nem bizonyultak hatékonyak a krónikus fertőzést kiváltó kórokozókra, mint pl. a különböző paraziták (malária), intracelluláris baktériumok (tuberculosis) és vírusok (HIV, hepatitis C) ellen. Ezekre a kórokozókra jellemző, hogy törzsfejlődésük során számos, az immunrendszer védelmi mechanizmusait elkerülő folyamatot fejlesztettek ki, aminek következtében az egyedileg eltérő mértékű és hatékonyságú immunválasz nem minden esetben vezet a patogén eltávolításához, és így hosszan tartó (perzisztáló) fertőzés alakulhat, amelynek során a betegség kimenetelét a gazdaszervezet és a kórokozó kétirányú kapcsolata határozza meg. A krónikus fertőzés során csak a nem kellő hatékonyságú immunválasz „erősítésére”, **terápiás vakcináció** útján történő modulálására van lehetőség. Ehhez nagyon hasonló helyzet a már kialakult tumorsejtek elleni immunválasz erősítése a megfelelő tumorantigénnel végzett immunizálással (13.5.5.).

13.10.5. REVERZ VAKCINÁCIÓ – AZ OLTÓANYAG-GYÁRTÁS ÚJ KIHÍVÁSAI

Az 1960-as évekre a sikeres vakcinációs programok és az antibiotikumok felfedezése lehetővé tette a polio-myelitis járványok megakadályozását és a tuberculosis gyógyítását, ami ahhoz az optimista következtetéshez vezetett, hogy az emberiség legyőzte a fertőző betegségek által okozott problémákat. Az 1981-ben kezdődő HIV világjárvány, a világszerte kialakult antibiotikum rezisz-

tens baktérium törzsek kialakulása és a napjainkban kialakuló új járvány veszélyek arra hívják fel a figyelmet, hogy a modern világ újabb kihívásokat jelent az immunrendszer megfelelő előzetes „felkészítésén” alapuló vakcinációs eljárásoknak.

A molekuláris biológia és genomika az ártalmatlan és a kórokozó mikroorganizmusok összehasonlító vizsgálatában, a patogének genetikai állományának feltérképezésében és a célzottan tervezett „intelligens vakcinák” kifejlesztésében is jelentős áttörést eredményezett. A jelenleg hozzáférhető módszertani háttér új lehetőségeket kínál az újonnan felbukkanó fertőző ágensek gyors azonosítására, genetikai jellemzésére, az immunrendszer által felismerhető B- és T-sejt-epitópok predikciójára, kiválasztására. A nagy áteresztő képességű eljárások (chip technológia) útján nyert adatok bioinformatikai feldolgozásával pl. azonosíthatók az adott patogén konzervált és egyedi membrán fehérjei, az ártalmatlan és betegséget kiváltó rokon fajok összehasonlításával a virulencia faktorok. A kiválasztott patogén eredetű antigének immunogenitása állatkísérletekben vizsgálható, a T- és B-sejt-epitópok számítógépes programokkal jósolhatók. Az így kiválasztott fehérjék és epitópok az adott betegségben szenvedő, vagy tünetmentes (védett) betegek szérumban megjelenő ellenanyagokkal vagy T-lymphocytákkal validálhatók. A genomikai és proteomikai módszereken alapuló „reverz vakcinológia” új lehetőségeket nyitott a patogenitás csökkentésére, a legyengített kórokozók és az alegység vakcinák előállítására is.

A hagyományos vakcinációval szemben a DNS-vakcináció során a patogének azonosított génszakaszait expressziós vektorba építve oltják be a veszélyeztetett egyedekbe. A módszer előnye, hogy módszertanilag egyszerű, gyors, könnyen standardizálható, ami nagy mennyiségű stabil termék előállítását teszi lehetővé, emellett a nagy patogenitású kórokozók esetében is lehetőséget nyújt a megfelelő antigének vakcinációs célú előállítására. A kis immunogenitású DNS-vakcinák hatékonyságát azonban a bejuttatás módja és hatékonysága és a megfelelő adjuvánsok alkalmazása teszi alkalmassá a megfelelő immunológiai védelem kiváltására.

14. A LEGELTERJEDTEBB IMMUNOLÓGIAI MÓDSZEREK ELVE

Írta: Lakos Gabriella

14.1. CD-markerek vizsgálata

A fehérvérsejtek felszínén nagyszámú különféle molekula expresszálódik, amelyek közül jónéhány sejtvonal-specifikus, differenciálódási vagy aktiváltsági marker. Ezeket az antigéneket nemzetközi megegyezés szerint, monoklonális antitestekkel való reakciómintázatuk alapján CD (cluster of differentiation) jelöléssel látják el. A ma ismert CD-antigének száma jóval 200 felett van, és expressziójuk kimutatásával információt nyerünk a vizsgált sejtek típusára, érettségi stádiumára és aktiváltsági állapotára vonatkozóan.

Kimutatásukra a megfelelő CD antigénre specifikus monoklonális antitesttel történő jelölést alkalmazzák. A monoklonális antitestek fluorokrómmal konjugáltak, ezáltal az antitestet kötött sejtek aránya áramlási citometriával meghatározható. Többféle, különböző fluorokróm molekulával konjugált monoklonális ellenanyag használatával kettes/hármas/négyes jelöléseket végezhetünk, amely azzal az előnnyel jár, hogy bizonyos antigének együttes expresszióját is tanulmányozhatjuk (pl. a T helper lymphocyták CD3 és CD4 pozitívak).

Alkalmazás

A CD antigének expressziójának vizsgálata mind a kutatásban, mind a diagnosztikában nélkülözhetetlen. A legfontosabb alkalmazási területek:

- lymphocytaszubpopulációk meghatározása (T-, B-, NK-sejtek),
- primer immundeficienciák diagnosztizálása (pl. T- és/vagy B-sejt-hiány, CD18-hiány, CD40-ligandhiány stb.),
- lymphocyták aktiváltsági állapotának meghatározása fertőzésekben, autoimmun betegségekből,
- HIV-fertőzés (CD4⁺ sejtszám) monitorozása,
- leukaemia, lymphomatipizálás és követés,
- perifériás őssejtek számának meghatározása őssejt-transzplantációt megelőzően.

14.2. A vér sejtösszetétele

A vér alakos elemei a vörösvértestek, fehérvérsejtek (lymphocyták, granulocyták, monocyták) és vérlemezkék (thrombocyták). Számuk és megoszlásuk hematológiai automatával vagy perifériás vérkenet vizsgálatával határozható meg. Az alakos elemek száma és egymáshoz viszonyított aránya életkorfüggő. Csecsemőkben és kisgyermekben magasabb a lymphocytaszám, ezen belül is a B-sejtek aránya. Az itt közölt értékek a felnőttekre jellemző referencia tartománynak felelnek meg.

	Abszolút sejtszám	% fehérvérsejt
Fehérvérsejtek	4,8–10,8 G/l	
lymphocyták	0,9–4,44 G/l	19–41
neutrophil granulocyták	1,9–8,0 G/l	40–74
eosinophil granulocyták	0,01–0,6 G/l	0,1–5
basophil granulocyták	0,01–0,2 G/l	0,1–1,5
monocyták	0,16–0,88 G/l	3,4–9
Vörösvérsejtek	4,2–5,4 T/l	
Vérlemezkék	150–400 G/l	

Alkalmazás

Az egyes sejtípusok száma, alakja, nagysága és differenciáltsági állapota számos betegségben jellemzően változik, ezért a „vérkép” vizsgálata az egyik legalapvetőbb labor diagnosztikai eljárás.

14.3. HLA-tipizálás szerológiai és molekuláris biológiai módszerekkel

A humán leukocytá antigének (HLA) a fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) humán megfelelői. A HLA-molekulákat I. (HLA-A, -B, -C) és II. (HLA-DR, -DQ, -DP) osztályba soroljuk, és a WHO által meghatározott módon jelöljük. Az I. osztályba tartozó antigéneket ma még főként limfocitotoxicitási teszttel, szerológiai úton, a II. osztályú antigéneket vagy szerológiai módszerrel, vagy DNS-szinten, a gének tipizálásával határozzuk meg. Egyes HLA-antigének sejtfelszíni expressziója fluorokrómmal jelölt monoklonális antitestek felhasználásával, áramlási citometriával is kimutatható a lymphocyták felszínén. Gyakran alkalmazott módszer ez pl. a HLA-B27 antigén kimutatására.

14.3.1. LIMFOCITOTOXICITÁSI TESZT

HLA I. osztályú antigének meghatározására a vizsgálandó személy szeparált lymphocytáit használjuk, II. osztályú antigének meghatározására szeparált B-lymphocytákat (a perifériás T-sejtek nem hordozzák a HLA-II. osztályú antigéneket). A sejteket mikrotitráló lemezekben specifikus alloantitestekkel (pl. többször szült nők vagy politranszfundált személyek szérumból előállított, illetve aktív immunizálással nyert ellenanyagokkal) inkubáljuk. Ezután aktív komplementet (frissen fagyasztott nyúlserumot) adunk a sejtekhez, amely az antitestet kötött sejteket komplementmediált lízis útján elpusztítja. A membránkárosodás következtében a sejtekhez adott vitális festék (tripánkék) a károsodott (vagyis az adott an-

tigént hordozó) sejteket megfesti, míg az ép sejtek a festéket nem veszik fel. A reakció fáziskontraszt-mikroszkópban értékelhető, és a különböző antitestekkel adott reakció-mintázat alapján a HLA-antigének típusa meghatározható. Számos cég forgalmaz antitesttel előre be-töltött, kész tipizáló tálcákat.

14.3.2. MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI MÓDSZEREK

Elsősorban a HLA-II. osztályú antigének meghatározására használatosak a szekvenciaspecifikus primereket, vagy szekvencia-specifikus oligonukleotidokat alkalmazó PCR-metodikák (PCR-SSP, PCR-SSO). Ezek segítségével azok a HLA-allélek is meghatározhatók, amelyek szerológiai tipizálással nem különböztethetők meg. A tesztek között kis felbontású és nagy felbontású kitek találhatóak. Először általában kis felbontású módszerrel meghatározzák a típust (pl. HLA-DRB1*04), majd nagy felbontású módszerrel a szubtypust (pl. HLA-DRB1*0401).

14.3.3. SEJTPROLIFERÁCIÓ

A kevert lymphocytakultúra (MLC) eljárás során ismert HLA-típusú személyek előzőleg (pl. mitomycin C-vel) osztódásképtelenné tett lymphocytáit inkubálják a vizsgálendő személy lymphocytáival. Az ismert HLA-típusú lymphocyták tehát mint stimulátorok szerepelnek. Minél eltérőbb a HLA-allotípus, annál jelentősebb aktiválódást és proliferációt (DNS-szintézist) mutatnak a vizsgálendő sejtek. Ez a módszer nem alkalmas a pontos HLA-típus meghatározására, de pl. jól használható annak megítélésére, hogy transzplantáció esetén a recipiens idegennek ismeri-e fel a donor sejtjeit, szöveteit. Ezzel a módszerrel még nem azonosított HLA-antigének jelenléte is lehet következtetni.

Alkalmazás

A HLA-antigének meghatározásának legfontosabb alkalmazási területe a szerv- és csontvelő-transzplantáció. A kilöködés esélye annál kisebb, minél nagyobb mértékű a HLA-antigének egyezése a donor és a recipiens között. Emellett egy adott személy HLA-antigénjeinek meghatározása öröklődési (pl. családvizsgálat), igazságügyi (kriminalisztikai, apasági), illetve betegségasszociációs vizsgálatok céljából lehet fontos.

14.4. Malignus hematológiai kórképek molekuláris genetikai diagnosztikája a génátrendeződés vizsgálatával

A T-sejt-receptor gamma-lánc és az immunoglobulin nehézlánc gén átrendeződésének vizsgálata arra ad választ, hogy a vizsgált sejtek között van-e monoklonális sejtpopuláció. A vizsgálatot PCR technikával végzik. Pozitív esetben egy adott típusú génátrendeződés dominanciája figyelhető meg a mintában, ami monoklonális, tumoros sejtpopuláció jelenlétére utal. Normális esetben

minden sejt más típusú génátrendeződést hordoz, így a génszakaszok hossza sejtenként különböző.

Alkalmazás

Egyéb, más markerek használata mellett malignus hematológiai kórképek diagnózisának felállításában és követésében (minimális reziduális betegség kimutatásában) használható módszer.

14.5. Immunoglobulinok mennyiségi, minőségi vizsgálata és izolálása

A vérben található immunoglobulinok (IgG, IgA, IgM, IgD és IgE) meghatározására számos módszer áll rendelkezésre, amely lehetővé teszi számunkra, hogy mindig az adott célnak (koncentrációintervallum, mintaszám, minőségi vagy mennyiségi vizsgálat) megfelelő technikát válasszuk.

14.5.1. RADIÁLIS IMMUNDIFFÚZIÓ (RID)

Ha agar- vagy agarózgélbe a mérendő immunoglobulinra specifikus ellenanyagot keverünk, majd a vizsgálandó mintát (szérum, egyéb testnedv) a gélbe vágott lyukba cseppentjük, a mintában található fehérjék a gélben szabadon diffundálnak, és reakcióba lépnek az ellenanyaggal. Ezáltal a lyuk körül precipitációs gyűrű alakul ki, amelynek átmérője a mérendő antigén (immunoglobulin) koncentrációjával arányos. Ismert koncentrációjú standardok felhasználásával a módszer pontos mennyiségi meghatározást tesz lehetővé. A RID pontos, megbízható, de időigényes és nem automatizálható módszer, emiatt általában kis mintaszámú, különleges vizsgálatokra használják (pl. IgG-alosztályok mérése).

14.5.2. TURBIDIMETRIA, NEFELOMETRIA

Az immunoglobulinok (és egyéb fehérjék) meghatározásának pontos, specifikus, automatizált módja. Mindkét módszer antigén–antitest reakción alapul: a mérendő antigén a mintához adott specifikus ellenanyaggal immunkomplexeket képez. Mind a turbidiméterben, mind a nefelométerben egy fénysugár vetül a mérendő mintára, amely az immunkomplexeken szórást szenved. A turbidiméter a mintába belépő és abból kilépő fénysugár intenzitása közötti különbséget (a fényelnyelést), míg a nefelométer az oldalra irányuló fényszórást méri. A nefelométer nagyobb érzékenységgű, ezért alacsonyabb tartományokban való mérésre alkalmasabb.

14.5.3. ELISA (ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY)

Kilencvanhat lyukú mikrotitráló lemezben végrehajtott, szilárd fázisú immunoesszé. Igen alacsony koncentrációtartományban való mérésre alkalmas, specifikus eljárás. Egyéb elterjedt változatában a mérendő antigénre specifikus (monoklonális) „capture” antitest a szilárd fá-

zishoz kötve található, majd az ide bekötődő antigén egy második, az első antitesttől eltérő epitópspecifitását, enzimmel konjugált „detektor” ellenanyaggal reagál. Az enzim megfelelő szubsztrátját a lemez mélyületeihez adva a mintában levő antigén mennyiségével arányos intenzitású szín fejlődik ki, amely fotométerben mérhető. Az ELISA egyéb változatait ld. 14.6.4. fejezet.

14.5.4. IMMUNELEKTROFORÉZIS, IMMUNFIXÁCIÓS ELEKTROFORÉZIS

Immunoglobulinok minőségi eltéréseinek vizsgálatára alkalmas eljárások. Ha a plazma/szérumfehérjéket elektromos térben, agaróz gélben töltésük szerint szétválasztjuk, majd immundiffúzióval specifikus antitestekkel precipitáltatjuk, a precipitációs ívek helyzete minőségi és mennyiségi felvilágosítást nyújt a jelenlevő immunoglobulinokról. Ha két dimenzióban (Laurell-elektroforézis) hajtjuk végre az immunelektroforézist (először agarózban, majd 90°-kal elfordítva ellenanyag-tartalmú gélben), az egyes molekulák fragmentjeinek mennyiségére is felvilágosítást kaphatunk.

Könnyebben értékelhető és az immunelektroforézist lassan kiszorítja az immunfixációs elektroforézis, amelynek során az első lépés szintén az elektroforézis, majd az ily módon szétválasztott molekulákat könnyű- és nehéz-lánc-specifikus ellenanyagokkal precipitáltatjuk, és a precipitálódott fehérjéket megfestjük. Ily módon az adott immunoglobulin pozícióját, esetleges minőségi és mennyiségi eltéréseit is megítélhetjük. Ma ez a standard módszer monoklonális gammopathiák diagnosztizálására és követésére. Érzékenysége kb 100–200 mg/l, a vizeletben ürülő Bence–Jones-fehérje (monoklonális szabad könnyűlánc) kimutatására legalkalmasabb metodika. Mindkét fent említett módszerrel nem csak az immunoglobulinok, hanem minden más fehérje vizsgálható, ha specifikus ellenanyag áll rendelkezésünkre.

14.5.5. IMMUNGLOBULINOK IZOLÁLÁSA

Globulintermesztetüknél fogva az immunoglobulinok kisézési (pl. ammónium-szulfáttal) és alkoholos frakcionálási eljárásokkal könnyen elválaszthatók az albumintól. A további tisztításhoz ioncserélő kromatográfia, gél-szűrés, valamint preparatív elektroforézis használható. Az IgG Fc-részének protein A-hoz, illetve G-hez való specifikus affinitását kihasználva, protein A-t vagy G-t tartalmazó agarózoszlopokon az IgG megkötődhet, majd speciális pufferrel eluálható. Adott antigénre specifikus ellenanyag izolálásához affinitástisztítási eljárást használhatunk, amelynek során az antitest az oszlophoz (szilárd fázishoz) kovalensen kötött antigénhez kapcsolódik, majd onnan leoldható.

Alkalmazás

A fenti módszerek az immunoglobulinok mennyiségi és minőségi eltéréseinek vizsgálatára alkalmasak plazmából, szérumból, vizeletből és egyéb testnedvekből. A diagnosztikában a mennyiségi eltérések vizsgálatának immunhiányos állapotok, gyulladások, fertőzések, allergiás kórképek esetén van jelentősége, míg a minőségi vizsgálatoknak a monoklonális gammopathiákban ter-

melődő monoklonális immunoglobulinok azonosításában van szerepe.

Az immunoglobulinok izolálása és tisztítása általában kutatási célt szolgál.

14.6. Specifikus ellenanyagok kimutatása és meghatározása

14.6.1. AGGLUTINÁCIÓ

Sejtek, részecskék felszínén található antigénekkal reagáló IgM típusú antitestek képesek agglutinálni az antigént hordozó korpuszkuláris elemeket. Ezt direkt agglutinációnak nevezzük, és pl. a vércsoport-szerológiában a vörösvértestek antigéntulajdonságainak meghatározására használjuk. Ha a sejt/partikulum felszíni antigénjéhez kapcsolódó első antitestet (IgG-t) egy második, anti-IgG ellenanyaggal reagáltatjuk, és ez a második ellenanyag váltja ki az agglutinációt, indirekt agglutinációról beszélünk.

14.6.2. PRECIPITÁCIÓ

Szolubilis antigének specifikus antitestjükkel az antigén–antitest ekvivalencia körülményei között oldhatatlan immunkomplexeket, csapadékot képeznek.

14.6.3. INDIREKT IMMUNFLUORESZCENCIA (IIF)

Elsősorban autoantitestek kimutatására alkalmazott módszer. A vizsgálendő szérumot tárgylemezre fixált szubsztráttal (szervmetszettel, sejtvonallal) reagáltatjuk. A szubsztráthoz kötődő ellenanyagokat FITC-vel konjugált anti-humán immunoglobulinnal mutatjuk ki. A preparátumot fluoreszcens mikroszkópban vizsgálva meg tudjuk mondani, hogy a szubsztrát mely komponenséhez kötődött ellenanyag. Az IIF-technika az antinukleáris antitestek (ANA) kimutatásának standard módszere.

14.6.4. ELISA (ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY)

Specifikus ellenanyagok meghatározása céljából végzett ELISA során az antigént kapcsoljuk a szilárd fázishoz (mikrotitráló lemez mélyületeihez), majd inkubáljuk az antitestet tartalmazó mintával. A létrejött antigén–antitest komplexet enzimmel (pl. tormaperoxidázzal, alkalikus foszfátázzal) konjugált második antitest (anti-humán immunoglobulin), majd a megfelelő szubsztrát hozzáadásával detektáljuk. A színreakció mértéke arányos a mintában levő specifikus ellenanyag mennyiségével. Az ELISA/EIA módszernek számos változata ismert. Az eljárás érzékenységét további erősítő komponensek (pl. avidin/biotin) alkalmazása tovább növelheti. Az ELISA módszer előnye, hogy pontos mennyiségi meghatározást tesz lehetővé és automatizálható. A jelölés típusától függően radio- és fluoreszcens immunoassay-k is összeállíthatók, illetve kereskedelmi forgalomban beszerezhetők.

14.6.5. WESTERN BLOT, DOT BLOT

A western blot (immunoblot) módszer lényege egy antigénelegy poliakrilamid-gélelektroforézist követő transzfere nejlonmembránra, majd ennek reagáltatása a vizsgálandó, antitesttartalmú mintával. A kötődés kimutatása enzimmal jelölt második antitest segítségével, színreakció vagy kemiluminiscencia alapján történik. Ez a módszer (megfelelő molekulasúly-markerek alkalmazása mellett) lehetővé teszi az antitesttel reagáló antigén molekulasúlyának többé-kevésbé pontos meghatározását. Emiatt ma elsősorban kutatások során alkalmazzák, pl. autoantitestek kimutatására és specificitásuk meghatározására. Felhasználásának azonban van néhány korlátja. Egyrészt az antigénként használt sejt kivonatok több száz proteint tartalmazhatnak, ezért egy adott sáv azonosítása az esetleg jelen lévő, nagyszámú többi között általában nem egyszerű. Másrészt maga a technika az antigének denaturálásával jár, vagyis azok elveszítik harmadlagos szerkezetüket, ugyanakkor jó néhány antitest a natív szerkezetű antigénnel, konformációs epitópokkal reagál.

A dot blot vizsgálat során tisztított antigént rögzítenek a membránra, és ezt reagáltatják a vizsgálandó mintával. Diagnosztikai célból, autoantitestek kimutatására alkalmazott eljárás. Sem a western blot, sem a dot blot nem kvantitatív módszerek.

Alkalmazás

Az ellenanyagok kimutatása és mennyiségi meghatározása nagy diagnosztikai jelentőséggel bír. Fertőzések igazolása, autoantitestek vagy allergénspecifikus ellenanyagok kimutatása a leggyakoribb alkalmazási területek. Az ellenanyagszint meghatározása számos esetben a terápia eredményességének követésében is igen informatív laboratóriumi paraméter. A western blot eljárással számos fertőzés (pl. HIV fertőzés) verifikációját végzik.

14.7. A celluláris citotoxicitási aktivitás meghatározása (CMC, NK-sejt-aktivitás és ADCC reakció)

A sejtközvetített immunitásnak több típusa ismert. A citotoxikus T-sejtek működése MHC-restrikció alá esik, vagyis csak azonos MHC-antigént hordozó sejtekkel szemben működik, míg az NK- (természetes ölő) sejtek eltérő MHC-antigénnel rendelkező targetsejtet is képesek elpusztítani. Ezen aktivitások vizsgálata során az elpusztítandó targetsejteket ^{51}Cr -izotóppal jelölik, majd a sejtpusztulás, ezáltal a citotoxikus aktivitás mértékére az elpusztuló sejtekből felszabaduló izotóp mennyiségének meghatározásából következtetnek. Többféle target/citotoxikus sejt arány alkalmazásával a citotoxicitás mennyiségi jellemzése érhető el. Az utóbbi években számos, a radioaktív izotóp használatát mellőző citotoxicitási teszt került forgalomba. Ezek egy része az ép és elpusztult sejtek eltérő festékfelvevő képességén, és a festéket (pl. 7-amino-aktinomycin D) felvett sejtek arányának áramlási citometriával történő meghatározásán

alapul, mások az elpusztuló sejtekből kiszabaduló enzim aktivitását mérik megfelelő szubsztrát hozzáadásával (pl. ADP-ATP átalakulást luciferáz enzim segítségével, lumineszcenciával). Elterjedt még a mitokondriumok metabolikus aktivitásán alapuló MTT teszt, amelynek lényege, hogy az élő sejtek a színtelen tetrazóliumsókat színes, fotometriásan mérhető formazánná redukálják.

14.7.1. CMC (SEJTMEDIÁLT CITOTOXICITÁS) MEGHATÁROZÁSA

Az MHC-restrikció alá eső citotoxikus T-sejt (T_c) aktivitásának mérésére MHC-azonos, de valamilyen endogén antigént (vírus, baktérium, tumor) hordozó célsejteket használnak.

14.7.2. NK-SEJT-AKTIVITÁS MEGHATÁROZÁSA

Mivel az NK-sejtek citotoxikus aktivitása nem esik MHC-restrikció alá, általában kevés MHC-I molekulát kifejező tumorsejtvonalakat (pl. K562) használnak célsejtekként.

14.7.3. ADCC (ANTITESTFÜGGŐ CELLULÁRIS CITOTOXICITÁS) MEGHATÁROZÁSA

Célsejtekként IgG típusú antitesttel fedett sejteket [pl. anti-D-vel jelölt Rh(D)⁺ vörösvértesteket] alkalmazznak. Az effektorsejt Fc-receptora a célsejt felszínéhez kötött IgG-molekula Fc-részéhez kötődik.

Alkalmazás

A sejtközvetített immunválasz működésének mérésére többek között immunhiányos állapotok kivizsgálása és jellemzése, autoimmun betegségek patomechanizmusának tisztázása, graft-versus-host betegség vizsgálata vagy tumorok elleni immunválasz lemerése esetén kerül sor.

14.8. A bőrpróbák az immunreaktivitás vizsgálatában

A bőrpróbák az azonnali túlérzékenységi reakciók, valamint a sejtközvetített immunválasz *in vivo* vizsgálatának legelterjedtebb módszerei.

14.8.1. PRICK-TEST

Allergiás betegekben az allergén identifikálásának specifikus *in vivo* módszere. Általában az alkar belső felszínén végzik, ahol az allergénkivonat bőrre való csepegtetése után kb. 1 mm mély szűrt sebet ejtenek megfelelő eszközzel. A kialakuló azonnali típusú túlérzékenységi reakció bőrpírban és duzzanatban nyilvánul meg, amely 30 perc múlva, megfelelő pozitív (hisztamin) és negatív kontrollok mellett olvasható le.

14.8.2. EPICUTAN TESZT

Kontakt dermatitis esetén a kiváltó anyag azonosítása céljából végzett vizsgálat. Az allergént tartalmazó korongokat a beteg hátára helyezik, és tapasszal rögzítik. A bőrreakciót 24 óra múlva értékelik.

14.8.3. INTRACUTAN TESZT

A sejtközvetített immunválasz vizsgálatára steril antigénkivonatokat juttatnak a vizsgálandó személy bőrébe intracutan injekcióval. A próbához olyan antigént használnak, amellyel a vizsgálandó személy nagy valószínűséggel találkozott (pl. tetanus toxoid, mumps vagy Candida antigén). A reakciót (duzzanatot) 48 óra múlva értékelik.

Hasonló bőrpóba szolgál a Mycobacterium tuberculosis elleni védetség, illetve fertőzöttség kimutatására is (tuberculin bőrpróba).

Alkalmazás

A prick tesztet allergiák, az epicutan tesztek kontakt dermatitis (ekzema) kivizsgálásában, az intracutan bőrpróbákat a celluláris immunreaktivitás vizsgálatára alkalmazzák primer vagy szekunder immunhiányos állapotokban (pl. HIV-fertőzés).

14.9. Lymphocytaproliferációs tesztek szerepe az immunreaktivitás vizsgálatában

A lymphocyták aktiválódásának egyik legfontosabb jele a sejtosztódás beindulása (blastos transzformáció). A sejtosztódást specifikus antigénnel és nem specifikus mitogénnel egyaránt ki lehet váltani. T-sejt-mitogének a konkanavalin-A (ConA) és a fitohemagglutinin (PHA), illetve a T-sejt-receptor keresztökötése révén aktivál az anti-CD3 monoklonális antitest. B-sejt-mitogén a pokeweed mitogén (PWM). A sejtproliferáció mértéke a lymphocyták válaszkészségétől, reaktivitásától függ. A stimulálás módját a vizsgálandó funkciótól függően kell megválasztani.

A sejtproliferáció intenzitását legpontosabban a DNS-szintézis mértékével lehet meghatározni. A klasszikus ^3H -timidin inkorporációs tesztben a sejt kultúrát a megfelelő aktivátorral együtt tenyésztjük, majd 48-72 óra múlva ^3H -timidint adunk a sejtekhez. A 4-12 órás inkubációs idő során a jelzett timidin beépül az újonnan szintetizálódó DNS-be. A sejtekbe bekerült radioaktív izotóp aktivitásának meghatározásából következtetünk a sejtproliferáció mértékére. A radioaktív jelöléssel ellátott nukleotidok helyett ma egyre gyakrabban alkalmazzák a nukleotidanalóg bróm-deoxiuridint (BrdU), amelynek DNS-be való beépülését enzimmal vagy fluorokrómmal jelölt antitesttel detektálják. Ettől eltérő elven működnek a mitokondriumok metabolikus aktivitásán alapuló MTT tesztek és analógjaik, amelyekben az élő sejtek a színtelen tetrazóliumsókat színes, fotometriásan mérhető formazánná redukálják.

Alkalmazás

A lymphocytaproliferáció vizsgálata a sejtközvetített immunválasz jellemzésére használható, segítséget nyújt a celluláris immunhiányos állapotok diagnosztizálásában. Specifikus antigénnel (tetanus toxoid, PPD, CMV peptid) való stimulálás az adott antigénnel szembeni reaktivitásról ad információt. Autoimmun betegségek patomechanizmusának kutatásában autoantigénnel szembeni reaktivitást vizsgálhatunk.

14.10. B- és T-sejtek számának meghatározása

A T- és B-lymphocytákat legpontosabban az általuk expresszált specifikus CD-markerek segítségével, áramlási citofluorometriával lehet kimutatni. A T-lymphocyták felszínén található T-sejt-receptor (TCR) a CD3 molekulához kapcsolódik. A T-sejtek meghatározásához a többláncú CD3-komplex ϵ -lánc ellen irányuló ellenanyagokat használják leggyakrabban. A CD3⁺ sejtek hordozhatják a CD4 (helper T-sejtek) vagy a CD8 antigént (citotoxikus T-sejtek). A B-lymphocyták specifikus CD-markere a CD19 és a CD20. Emellett a B-sejtek antigénspecifikus receptorként (BCR) sejtfelszíni immunoglobulint expresszálnak, amely megfelelő ellenanyag birtokában szintén kimutatható. Áramlási citometriával az adott CD markert hordozó sejt aránya adható meg a vizsgált sejtpopuláción (lymphocytapopuláción) belül (%-ban), az abszolút sejtszám meghatározásához ismerni kell az abszolút lymphocytaszámot.

Alkalmazás

A lymphocyta-szubpopulációk meghatározása az immunhiányos állapotok kivizsgálásának egyik első lépése. Számos fertőzőes és autoimmun kórképben jellemzően változik meg a lymphocytapopulációk összetétele (pl. akut vírusfertőzésben gyakran a CD8⁺ sejtek kerülnek túlsúlyba a CD4⁺ sejtekkel szemben). Emellett lymphomák és leukaemiák tipizálásában és követésében van jelentősége a T- és B-sejtszám meghatározásának.

14.11. Keringő antigén–antitest komplex (immunkomplex) meghatározás fizikokémiai, immunkémiai és biológiai eljárásokkal

A keringésben folyamatosan találhatók antigén–antitest komplexek, amelyek különböznek az antigén jellegében, az ellenanyag osztályában, az antigén–antitest arányban, méretükben stb. A keringő immunkomplex-szint mérésnek limitált gyakorlati jelentősége van. Az immunkomplex-mérési módszereknek két fő típusuk van.

14.11.1. FIZIKOKÉMIAI ELJÁRÁSOK

Polietylén-glikol (PEG) 2,5–3,0%-os koncentrációban a keringő immunkomplexeket precipitálja, a natív im-

munglobulinok oldatban maradnak. A precipitált frakció immunglobulin- illetve komplementtartalma immun-diffúzióval vagy egyéb immunoassay-vel meghatározható.

14.11.2. BIOLÓGIAI ELJÁRÁSOK

A biológia elvén történő kimutatások főként az immunkomplexek azon tulajdonságát használják ki, hogy azok aktiválni képesek a komplementrendszerre. Ezek közül is a szilárd fázisú C1q kötési tesztek a legelterjedtebbek. Az immunkomplexek kötődnek a szilárd fázishoz rögzített C1q-hoz, a komplementrendszer első komponenséhez, majd az immunkomplexeket enzimmel jelölt anti-humán Ig segítségével, ELISA technikával mutathatjuk ki. Ha a C1q latex részecskék felszínén van, és a hozzá kapcsoló immunkomplexeket egy anti-humán Ig percipitálja, akkor a meghatározást nefelométerrel végezhetjük.

Alkalmazás

Számos kórképben mérhetünk magasabb keringő immunkomplex-szintet, ebből következik, hogy a jelenség nem betegség-specifikus. Fertőzésekben, egyes szisztémás autoimmun betegségekben (leginkább szisztémás lupus erythematosusban), cryoglobulinaemiákban, komplementdeficienciákban általában magasabb az immunkomplexszint.

14.12. Hibridómák és monoklonális antitestek

A monoklonális antitestek immunkémiai és antigénspecifitás tekintetében azonos, egyetlen sejt utódsejtjei által termelt, mesterségesen előállított (termeltetett) ellenanyagok. A monoklonális ellenanyagok előállításának módszere azon alapszik, hogy immunizált állatok (legtöbbször egér) lépsejtjei mesterséges körülmények között fuzionálthatók (pl. polietilén-glikol jelenlétében) immunglobulint nem szekretáló, de folyamatosan osztódó myelomasejtekkel. Az ily módon létrejött hibrid sejtek (hibridómák) izolálhatók, és tovább tenyésztethetők. A hibridómák közül kiválaszthatók a célnak leginkább megfelelő (legspezifikusabb) ellenanyagokat termelő klónok, amelyek immortalizáltak, és folyamatosan termelik a monoklonális antitestet. Az antitest-termeltetés történhet sejt kultúrában és kísérleti állatban. Az utóbbi esetben a hibridómákat egerek peritoneális üregébe injekciózzák, ahol belőlük antitesttermelő tumor képződik. A monoklonális antitest az ascitesből izolálható.

A B-sejtes hibridómák mellett T-hibridómák is előállíthatók.

Alkalmazás

A sejtfüziós technika segítségével meghatározott specifitású és izotípusú ellenanyagok állíthatók elő gyakorlatilag korlátlan mennyiségben. A monoklonális ellenanyagokat a kutatásban és a diagnosztikában antigének azonosítására, lokalizálására használják (pl. CD-markerek elleni antitestek). Emellett jelentős a monoklonális antitestek terápiás felhasználása autoimmun és

daganatos megbetegedésekben (anti-TNF α , anti-CD20), valamint transzplantációt követő immunszuppresszív kezelés során (anti-CD3).

14.13. Fc- és komplementreceptorok kimutatása

Minden immunglobulin-izotípusnak ismert a saját Fc-receptora. Az Fc- és komplementreceptorok az immunrendszer sejteinek felszínén találhatók, az immunrendszer effektor funkcióiban és az immunregulációban játszanak kiemelt szerepet. Mérésükre immunkémiai és biológiai meghatározások állnak rendelkezésre.

14.13.1. KIMUTATÁS ÁRAMLÁSI CITOFLUORIMETRIÁVAL

Az Fc γ R1, II és III a CD64, CD32 és CD16-nak felel meg, míg az Fc ϵ RII a CD23-nak. Megfelelő monoklonális ellenanyag segítségével ezek a receptorok áramlási citometriával kimutathatók a sejtek felszínén csakúgy, mint a CR1 (CD35) és CR2 (CD21).

14.13.2. BIOLÓGIAI MÓDSZER

Funkciójuk alapján kötési eljárásokkal is mérhetők az Fc- és komplementreceptorok. Megfelelő izotípusú antitestekkel fedett vörösvértesteket vagy más partikulumokat alkalmazva „rosetta” (EA) számlálással végezhető el az Fc-receptorok vizsgálata. A meghatározás nem kvantitatív, csak a receptorok számában/funkciójában bekövetkező nagyobb változásokat tudja kimutatni. Ha a vizsgálatban használt részecske (sejt) komplementtel érzékenyített, akkor a rosetták száma a komplementreceptorok (CR1) számára utal (EAC).

14.13.3. MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI MÓDSZER

Az Fc γ R-osztályokon belül polimorfizmusokat is megkülönböztetünk (pl. Fc γ RIIIa, Fc γ RIIIb). A különböző Fc γ RIII izoformákat, mint hajlamosító tényezőket, számos betegséggel hozták összefüggésbe. A polimorfizmusok megkülönböztetése PCR reakcióval lehetséges.

Alkalmazás

Fagocitózis deficienciák kivizsgálása, autoimmun betegségek patomechanizmusának kutatása, malignus onkohematológiai kórképek tipizálása során végzett vizsgálatok.

14.14. Citokinek mérése immunkémiai, molekuláris biológiai és biológiai módszerekkel

A citokinek rendkívül rövid (percek, másodpercek) életidejű anyagok, amelyek hatásukat elsősorban autokrin és parakrin módon, tehát lokálisan fejtik ki, így a

szisztémás keringésben mért citokinszintek nem sokat árulnak el lokálisan zajló folyamatokról. Több információt szolgáltat az in vitro sejtenyészetek különböző körülmények között történő citokintermelésének a meghatározása, amely modellezhet bizonyos in vivo történéseket. Mérésük a kívánt célnak és a vizsgálni kívánt funkcióknak megfelelően sokféleképpen végezhető.

14.14.1. ELISA

A citokinek mérésére sokféle ELISA (vagy egyéb jelet előidéző szilárd fázisú immunoassay) van forgalomban, amelyek különböző érzékenységek, ezért mindig a kívánt célnak (a várható koncentrációnak) megfelelő módszert kell választani.

14.14.2. BIOLÓGIAI MÓDSZEREK

Biológiai hatásuk alapján a citokinek mérése funkcionális teszttel, általában érzékeny, citokinfüggő sejtvonallakkal történik (citokin bioassay-k). A citokinek hatására bekövetkező válasz lehet a sejt vonalak proliferációja, aktiválódása, citotoxicitás indukálása, kemotaxis, kolóniaformálás stb. A hatás lemerése ismert koncentrációjú standardok alkalmazása esetén mennyiségi meghatározást tesz lehetővé.

14.14.3. CITOKINTERMELEÉS VIZSGÁLATA EGYEDI SEJTSZINTEN

A nyugvó sejtek citokintermelése minimális. Aktivált sejtek citokin termelésének vizsgálata egyedi sejt szinten megfelelő monoklonális ellenanyagok felhasználásával lehetséges. Az egyik lehetőség, amikor a reakció 96 lyukú mikrotitráló lemezben, ELISPOT technikával történik, ahol a citokintermelő sejteket (az ELISA analógiájára) enzimmel konjugált anticitokin ellenanyag és színreakció segítségével azonosítjuk és számláljuk. A másik lehetőség, hogy a sejtmembrán permeabilizálása után fluorokrómmal jelölt anticitokin ellenanyagokkal jelöljük a sejteket, és a pozitív sejtek arányát áramlási citofluorometriával határozzuk meg. Ennek a módszernek az az előnye, hogy egyidejűleg sejt felszíni antigén jelölése is megvalósítható, amely felhasználható a sejtek azonosítására (pl. CD4⁺ T-helper-sejt).

14.14.4. CITOKINTERMELEÉS VIZSGÁLATA mRNS-SZINT ALAPJÁN

A citokintermelés vizsgálatának érzékeny módszere az mRNS-ek kimutatása Northern blotlalt vagy génamplifikációval kapcsolt eljárásokkal (reverz transzkriptáz (RT)-PCR). Még pontosabb kvantitatív meghatározást tesz lehetővé a real time PCR.

14.14.5. T-HELPER 1/T-HELPER 2 SEJTARÁNY MEGHATÁROZÁSA

A Th1- és Th2-sejtek citokintermelésük alapján különíthetők el. A Th1-sejtek elsősorban IFN γ -t és IL-2-t ter-

melnek, a Th2-sejtekben pedig IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 és IL-13 mutatható ki. A fent említett módszerek közül mind az áramlási citometria, mind a citokintermelés mRNS-szinten történő meghatározása használható. A meghatározást megelőzően a sejteket stimulálni kell (pl. anti-CD3-mal vagy PMA-val), hogy a citokintermelés mérhető legyen. Legelfogadottabb az IFN γ /IL-4 termelő sejtek arányának vagy az IFN γ /IL-4 mRNS arányának a meghatározása.

Alkalmazás

A klinikai gyakorlatban a szérumból/plazmából történő citokinvizsgálatoknak csak néhány esetben van klinikai jelentősége: az IL-6-szint myeloma multiplexben prognosztikus értékű, míg a TNF α -szint-mérés szeptikus (endotoxin) sok súlyosságának megítélésében nyújt segítséget. Mitogén- vagy antigénaktivált lymphocyták citokintermelésének mérése nélkülözhetetlen a veleszületett immundeficienciák kivizsgálásában.

A sejtek citokintermelésének vizsgálata in vitro körülmények között, primer vagy immortalizált sejt vonalakban az immunológiai hátterű betegségek patomechanizmusának vizsgálatában, új terápiás eljárások kidolgozásában, az immunválasz szabályozásával kapcsolatos kísérletekben központi szerepet játszó módszer.

Számos autoimmun és fertőző betegségben (pl. HIV- vagy Mycobacterium fertőzések) és allergiás állapotban jelenthet prognosztikai információt a Th1/Th2 arány meghatározása.

14.15. A komplementrendszer funkcionális és immunkémiai vizsgálata

14.15.1. A KOMPLEMENTRENDSZER FUNKCIONÁLIS ÉS IMMUNKÉMAI VIZSGÁLATA

A komplementrendszer vizsgálata két módon történhet: a komplementfaktorok mennyiségi meghatározásával (immunkémiai módszerrel) és funkcionális tesztekkel. A mindennapi gyakorlatban a 3. és 4. komplementfaktor (C3, C4) mérése terjedt el leginkább, *turbidimetria* vagy *nefelometria* segítségével. Az egyéb komplementfaktorok mennyiségi meghatározására (mivel csak komplementdeficiencia gyanúja esetén indokolt vizsgálatok), csak speciális laboratóriumokban van mód. A komplementrendszer egészének és egyes összetevőinek funkciója biológiai hatásuk alapján mérhető. A biológiai minta teljes komplementaktivitása szenzibilizált (antitesttel fedett) vörösvértestek lízisével („CH50”) mérhető. Az utóbbi időben szilárd fázishoz kötött immunglobulint is alkalmaznak az összkomplement-aktivitás meghatározására. A kötött immunglobulin a vizsgálandó mintában levő komplementrendszerrel aktiválva, majd megfelelő inkubációs időt követően valamelyik terminális komplementkomponens detektálásával (ELISA módszer elve alapján) lehet a rendszer aktivitására következtetni. Az egyes komponensek funkciója az adott faktorokra hiányos tengerimalac szérummal (ahol a mérendő faktor mennyisége a limitáló tényező) határozható

meg. A fokozott in vivo aktiválódás felhasználásos (konsumpciós) hipokomplementémiához vezet, és a komplement degradációs termékek (C3a, C5a, C4b, Bb, C5b-C9) szintjének emelkedésével jár. Utóbbiak ELISA vagy RIA technikával mérhetők.

Alkalmazás

Komplementfaktor-deficienciák, autoimmun betegségek kivizsgálása, követése során értékes információt nyújtanak a komplementvizsgálatok Alacsony faktorszint és alacsony aktivitás mögött állhat ritka veleszületett deficiencia: ilyenkor a rendszer összaktivitása gyakorlatilag nulla. Csökkent faktorszintek és funcionális aktivitás háttérében súlyos májkárosodás és májelégtelenség (a komplementfaktorokat a máj termeli), vagy fokozott felhasználódás is lehet (pl. bizonyos autoimmun betegségekben, elsősorban SLE-ben, cryoglobulinaemiában, intravazalis hemolízis esetén, vagy hypocomplementaemiás urticariás vasculitisben). SLE-ben a komplementaktivitás értéke fontos aktivitási paraméter.

14.16. A phagocyták aktivitása, a fagocitózis mérése

A phagocytasejtek működése funkcionális tesztekkel vizsgálható. A kemotaxis, a fagocitálóképesség és a bekebelezett kórokozó elpusztításának képessége (killing) megfelelő in vitro rendszerekben modellezhető.

14.16.1. A KEMOTAXIS VIZSGÁLATA

A meghatározás Boyden-kamrában történik, ahol a kamra két kompartmentjét (3–5 μm pórusnagyságú) membrán választja el egymástól. A membrán fölötti térben a vizsgálandó, szeparált phagocyták helyezkednek el, az alsó térben levő oldat a hívójelet tartalmazza, amely lehet valamely kemokin, C5a-tartalmú (zimozánnal aktivált) szérum, fMLP stb.

A membránba bevándorolt phagocyták száma fénymikroszkóppal határozható meg. Az újabb (kereskedelmi formában beszerezhető) tesztek 24-96 lyukú lemezekben is lehetővé teszik a kemotaxis vizsgálatát. A sejteket gyakran fluoreszcens anyaggal jelölik, és az átvándorolt sejteket fluoreszcenciáméréssel detektálják. A kemotaxis normális végbemeneteléhez a sejtfelszínen expresszálódó adhéziós molekulák szükségesek. Kimutatásukra áramlási citometria alkalmazható.

14.16.2. A FAGOCITÓZIS VIZSGÁLATA

A klasszikus módszer szerint szeparált monocytákat vagy granulocytákat együtt inkubálnak ellenanyaggal fedett vörösvérsejtekkel, valamint komplementtel opsonizált vagy natív élesztőrészecskékkal, majd mikroszkópban vizsgálják és számlálják a sejtek által megkötött vagy bekebelezett részecskéket. Ezzel a teszttel mind az IgG-t kötő Fc-receptorok, mind a komplement- és a szénhidrátreceptorok által mediált fagocitózis vizsgálható. Az újabb tesztek immunglobulinnal és komplementtel opsonizált, FITC-cel jelölt *E. coli*t használnak. A vizsgálandó vérmintával való inkubációt követően a bakté-

riumo(ka)t bekebelezett granulocyták és monocyták százalékos aránya, valamint azok aktivitása (a bekebelezett baktériumok száma) is meghatározható áramlási citofluorometriával. Nem opsonizált baktériumok használata esetén az adott vérminta opsonizáló képessége is vizsgálható.

14.16.3. A SZUPEROXID (O_2^-) TERMELES ÉS A KILLING FUNKCIÓ VIZSGÁLATA

A O_2^- -t a NADPH-oxidáz nevű enzim termeli, és a szuperoxid-diszmutáz (SOD) alakítja át H_2O_2 -vé. A szeparált granulocyták O_2^- -termelését a ferricitokróm-C SOD-dal gátolható redukciója alapján vizsgáljuk. A reakció során keletkező ferrocitokróm-C spektrofotometriás meghatározása alapján következtetünk a O_2^- -termelésre.

A nitroblue-tetrazolium (NBT) teszt lényege, hogy a granulocyták a sárga színű tetrazóliumfestéket felveszik, és a szuperoxid-anion közreműködésével kék színű formazánná alakítják. A reakciót NBT-vel inkubált perifériás vérből készült keneten értékeljük a pozitív granulocyták százalékos arányának megadásával. A granulocyták aktiválása endotoxinnal, bakteriális kivonattal vagy zimozánnal a pozitív sejtek arányát 15–50%-kal megnöveli.

A teljes vér kemilumineszcencia módszer azon alapul, hogy az aktivált phagocyták által termelt O_2^- a reakció-elegyhez adott luminolt oxidálja. A reakció során fotonok emittálódnak, amelyet luminométerrel detektálunk. A mérés során különböző aktivátorokat alkalmazhatunk (PMA, fMLP, zimozán). Az eredményeket az összehasonlíthatóság érdekében egységnyi granulocytaszámra érdemes vonatkoztatni.

Az áramlási citometria elvén működő tesztekben a vizsgálandó vérmintát opsonizálatlan *E. coli* baktériumokkal inkubálják, és az oxidatív szabadgyök-termelést dihidrorodamid (DHR) fluoreszcens szubsztrát hozzáadásával mérik.

A „killing” funkció mérése mikrobiológiai módszerrel történik. A módszer elve az, hogy ismert számú baktérium vagy gomba szeparált phagocytasejtekkel történő együtt-inkubálása után visszamérik az életképes baktériumok vagy gombák számát.

Alkalmazás

Veleszületett és szerzett immunhiányos állapotok diagnosztizálására használható módszerek. Krónikus granulomatosus betegség (CGD) esetén a phagocyták nem képesek O_2^- -t termelni.

14.17. A gyulladásos reakciók laboratóriumi mérése

A gyulladás akutfázis-reakciót indukál a szervezetben, amely sokféle módon vizsgálható, leginkább az akutfázis-fehérjék koncentrációjának a méréseivel. Főleg generalizált fertőzések (szepszis) esetén a keringő IL-6 és TNF α -szint is emelkedett, ezek mérése azonban nem a rutin diagnosztika része. Ezek (más citokinekkel együtt) a máj fehérjeszintézis-mintázatának megváltozásához vezetnek: bizonyos fehérjék szintézise fokozódik (pozi-

tív akutfázis-fehérjék), mások termelődése csökken (negatív akutfázis-fehérjék).

Bár sokféle akutfázis-fehérje ismert, diagnosztikus jelentősége azoknak van, amelyek koncentrációja gyorsan és jelentős mértékben reagál a gyulladással vagy szövetkárosodással járó elváltozásokra: ilyen a C-reaktív protein (CRP) vagy a szérum-amiloid-A (SAA) és prokalcitonin. A többi protein akutfázis-fehérje jellegéről csak azért érdemes tudni, mivel az akutfázis-reakció ezeknek a fehérjéknek a mennyiségében pozitív vagy negatív változást idéz elő, amelyet a laboratóriumi leletek interpretálásánál figyelembe kell venni A mindennapi gyakorlatban a CRP meghatározást használják a legelterjedtebben. A CRP jellemzői közé tartozik az alacsony bazális koncentráció (<5,0 mg/l), a gyors, néhány órán belüli reakciókészség, a nagymértékű, ezért jól mérhető, és az állapot súlyosságával korreláló koncentrációnövekedés. Bakteriális fertőzésekben és szövetkárosodás során nagymértékű, vírusfertőzésekben kisebb mértékű a mennyiségi növekedés. A SAA mérése ma még nem elterjedt, bár egyes adatok szerint a CRP-nél érzékenyebb marker. A prokalcitonin szintje elsősorban bakteriális fertőzések, bakteriális szepszis esetén emelkedik meg, és újszülöttek, koraszülöttek állapotának megítélésében nyújt nagy segítséget.

14.17.1. A CRP-SZINT MEGHATÁROZÁSA

Bár ELISA-val is mérhető, mind gyorsasága, mind pontossága miatt az automatizált immunoesszék, a turbidimetria vagy nefelometria az ajánlott módszer.

14.17.2. A VÖRÖSVÉRSEJTEK SÜLLYEDÉSI SEBESSÉGÉNEK MEGHATÁROZÁSA (WESTERGREEN)

A vörösvérsejt süllyedési sebesség elsősorban az albumin/globulin aránytól függ, amely gyulladások során a globulin irányba tolódik el (a pozitív akutfázis-fehérjék a globulinfrakcióban találhatók). Kevésbé érzékeny, mint a CRP mérés, lassabban reagál, és sok, gyulladástól független tényező befolyásolja (pl. a vörösvérsejtszám).

Alkalmazás

Az akutfázis-fehérje (CRP) mérések legfontosabb indikációs területei:

- infekciók monitorozása, antibiotikus terápia hatásosságának megítélése,
- bizonyos autoimmun gyulladások aktivitásának megítélése (rheumatoid arthritis, vasculitis),
- műtétek után a sebgyógyulás nyomkövetése, szövődmény, sebfertőzés diagnosztizálása,
- szervtranszplantációknál a rejekció diagnosztizálása, előrejelzése,
- fertőzések elkülönítése egyéb kórképektől rossz reaktivitású, nehezen megítélhető állapotú (újszülött, idős, eszméletlen) betegeknél.

Az egyes mérések eredményeivel szemben sokkal nagyobb diagnosztikus értéke van az (akár naponta végzett) sorozatméréseknek, amellyel megítélhető a folyamat kinetikája, a koncentráció csökkenő vagy növekvő tendenciája.

14.18. Granuloma-modellek

Paraziták (pl. Leishmania, Schistosoma) vagy baktériumok (pl. Mycobacterium, Listeria) bejuttatásával kísérleti állatokban máj- és lépgranulomák hozhatók létre. Ezek a képletek a granulomatosus gyulladás modelljének tekinthetők, sejtösszetételük (macrophagok, eosinophilék, lymphocyták) és a bennük zajló immunológiai történések jól tanulmányozhatók. A granuloma-modellek nagymértékben elősegítették a Th1- és Th2-mediált gyulladások jellegzetességeinek a feltárását, és különösen a máj Th2-mediált fibrózisának karakterizálását.

Alkalmazás

Fertőző betegségek patogenezisének vizsgálata, Th1- és Th2-mediált gyulladások tanulmányozása, a fibrosis patogenezisének és terápiájának kutatása.

14.19. Összes és allergénspecifikus IgE mérése

A szérum teljes IgE mennyisége immunkémiai módszerrel, nefelometriával, turbidimetriával, ELISA-val határozható meg. Az allergénspecifikus IgE mérést a klasszikus RAST (radio-allergosorbent test) mellett ELISA-val, lumineszcens immunoassay-vel, dot blotlal végezhetjük. Minden esetben a szérumban lévő specifikus IgE-molekulák szilárd fázishoz kötött tiszta allergénkivonattal reagálnak.

Alkalmazás

Allergiás betegségekben mind az össz-IgE mérésének, mind az allergénspecifikus IgE meghatározásának jelentősége van. Az össz-IgE-szint az allergiás betegek csak mintegy kétharmadában magasabb. Az allergénspecifikus IgE kimutatása önmagában, megfelelő klinikai tünetek nélkül nem diagnosztikus értékű.

14.20. Lymphocyta- és monocytaizolálás

14.20.1. SÚRÚSÉGI GRÁDIENS CENTRIFUGÁLÁS

A mononuclearis sejtek (lymphocyták és monocyták) sűrűsége eltér az egyéb alakos elemek sűrűségétől, ezáltal ún. sűrűségi gradiens centrifugálással tőlük elválasztható. A leggyakrabban erre a célra 1,077 g/ml-es sűrűségű Ficoll-Hipaque-ot (pl. Histopaque-ot) alkalmaznak. Megfelelő kémcsőbe először Ficoll oldatot pipettáznak, majd erre PBS-sel duplájára hígított, heparinnal vagy EDTA-val alvadásgátlólt teljes vért rétegeznek, ügyelve, hogy a vér ne keveredjen a Ficollal. A csövet ezután 25-30 percig centrifugálják, 400 g-vel, szobahőmérsékleten. Ennek eredményeképpen a kémcsőben legfelül a vérplazma fog elhelyezkedni, amelyet óvatosan le kell szívni. Ez alatt található a mononukleáris sejteket tartalmazó gyűrű, alatta a Ficoll, legalul a granulocytákat is magában foglaló vörösvérsejt-szuszpenzió. A sejtgyűrűt óvatosan le kell szívni (minél kevesebb Ficoll keveredjen

hozzá), és egy tiszta kémcsőbe pipettázni. Az így izolált sejteket kétszer kell PBS-sel mosni, majd RPMI táp-folyadékba felvenni. A sejtszuspenzió lymphocytákat, monocytákat és thrombocytákat tartalmaz. Amennyiben a thrombocyták eltávolítása szükséges, a PBS-be felvett sejtszuspenziót 400 g-vel, 20 percig kell centrifugálni. A thrombocyták a felülúszóban maradnak, és könnyen eltávolíthatók. Az így nyert ún. perifériás mononukleárus sejtszuspenzióból (PBMC) monocyták feldúsítását leg-egyszerűbben fokozott adherenciájuk alapján, kitapasztással lehet elérni.

14.20.2. SZEPARÁLÁS FLUORESCENCE ACTIVATED CELL SORTERREL (FACS)

Az izolálándó sejteket fluorokrómmal konjugált, megfelelő monoklonális antitesttel jelölve a FACS készülék (speciális áramlási citométer) képes detektálni, és a többi sejtől elkülöníteni a jelölést hordozó sejteket. Ily módon igen nagy tisztaságú sejtszuspenziót nyerhetünk.

14.20.3. SEJTSZEPARÁLÁS MÁGNESES GYÖNGYÖKKEL

A módszer szintén monoklonális antitestek használatán alapul, azonban itt az antitestek mágneses gyöngyök felszínén helyezkednek el. A gyöngyöket a sejtszuspenzióhoz keverik, majd azokat (a monoklonális antitestek révén megkötött sejtekkel együtt) mágneses szeparátorral elválasztják a többi sejtől. Monocyták PBMC-ből való szeparálásához pl. anti-CD14 használható.

Alkalmazás

Minden olyan esetben, ahol sejtek in vitro vizsgálatát végzik, vagyis mind a kutatásban, mind a diagnosztikában elterjedten használt módszer.

14.21. Polimeráz láncreakció (PCR)

A polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction – PCR) rövid DNS-szakaszok sokszorozására szolgáló molekulárbiológiai technika. A vizsgálandó DNS mennyiségének növelése lehetővé teszi az adott DNS-szakasz különböző módszerekkel való további tanulmányozását, feldolgozását. A PCR reakció alapvető kellékei a következők:

- DNS-templát: az a DNS-szakasz, amely tartalmazza a sokszorosítani kívánt szekvenciát.
- Primerek: 18-25 nukleotidból álló DNS-szakaszok, amelyek szekvenciája komplementer a sokszorosítandó DNS-szakasz elejének és végének szekvenciájával.
- Taq-polimeráz: hőstabil DNS-polimeráz, amely a DNS-szintézist végzi.
- Nukleotidok: a DNS építőkövei.
- Puffer: a DNS-szintézishez optimális ionösszetételű puffer.

Maga a reakció ún. thermal cycler-ben megy végbe, amely az egyes lépésekhez szükséges hőmérsékletet biztosítja. Egy tipikus PCR reakció 20-35 ciklusból áll. Minden ciklus az alábbi lépésekből tevődik össze:

1. Denaturálás: a kettősszálú DNS inkubálása 94–96 °C-on, amely a szálak szétválásához vezet.
2. Annealing: 45–60 °C-on végbemenő lépés, amelynek során a primerek a nekik megfelelő komplementer-szekvenciákhoz kötődnek.
3. Extension: a DNS-szintézis szakasza. Az előző lépésnél kb. 5 °C-kal magasabb hőmérsékleten megy végbe. A Taq-polimeráz a primerektől kiindulva megszentetizálja a komplementer DNS-szálat.

A ciklusok során a sokszorosítandó DNS mennyisége exponenciálisan nő. A PCR nagyon érzékeny metodika. A legkisebb DNS-szennyeződés is fals eredményekhez vezethet. Az előkészítést lamináris fülkében, steril körülmények között tanácsos végezni, csakis erre a célra használt pipettákkal és eszközökkel.

Az RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction) mRNS detektálására (génexpresszió vizsgálatára) szolgáló PCR-módszer. Az első lépésben reverz transzkriptáz (RNS-dependens DNS-polimeráz) az mRNS-ről dNTP-k felhasználásával komplementer DNS (cDNS)-t szintetizál. Ezután egy standard PCR reakció következik a cDNS megfelelő szakaszának sokszorozása céljából.

Az RT-PCR kvantitatív formája a real-time RT-PCR vagy qRT-PCR. A módszer lényege, hogy minden ciklus után detektálják a képződött DNS mennyiségét. A mennyiségi meghatározás történhet a DNS-be interkaláló fluoreszcens festékekkel, vagy olyan, fluorokróm-mal konjugált oligonukleotidokkal (próbákkal), amelyek csak a PCR-termékbe beépülve adnak jelet. Kezdetben az újonnan szintetizálódó DNS mennyisége lassan nő, majd a folyamat egy exponenciális növekedés stádiumába lép, végül, a reagensek elhasználódása miatt elér egy tetőfokot, platót. Az, hogy az exponenciális fázis mikor következik be, a kiindulási cDNS mennyiségtől függ. A qRT-PCR technikák különböző minták mRNS tartalmát hasonlítják össze azon az alapon, hogy mikor következik be a DNS-szintézis exponenciális fázisa. Az expressziót általában egy kontrollként használt, ún. house-keeping gén expressziójára normalizálják.

14.22. Immunhisztokémia

Az immunhisztokémia olyan szövettani eljárás, melynek során szöveti struktúrákat, sejteket, sejtfelszíni (pl. receptor) vagy intracelluláris struktúrákat azonosítunk specifikus monoklonális vagy poliklonális antitestek felhasználásával. Használhatunk fagyasztott vagy formalinnal fixált, paraffinba ágyazott szövetből készült metszeteket. Az eljárás a kimutatni kívánt struktúra jellegétől, elhelyezkedésétől, mennyiségétől függ. Típusosan fixálás, antigénfeltárás, primer antitesttel való jelölés, szekunder antitesttel való jelölés, színreakció kiváltása, elenfestés és mikroszkóppal való értékelés az eljárás lépései. Ha a jelölés fluorokrómmal jelölt második antitesttel történt, a metszetet fluoreszcens mikroszkóp alatt kell vizsgálni.

Alkalmazás

Számos betegség diagnosztikájának alapja a szövettani vizsgálat. Az immunhisztokémia tumorok, autoimmun

betegségek diagnosztizálása, jellemzése mellett a kutatásban is széles körben használt. Betegségek patomechanizmusának, a kóros elváltozások sejtes összetételének, kísérleti állatokban indukált kórképek vizsgálatának nélkülözhetetlen eszköze.

14.23. Természetes ellenanyagok mérése

A természetes ellenanyagok főleg IgM típusú antitestek, amelyek folyamatosan képződnek az egészséges szervezetben különböző, nem patogén mikrobákkal, ételkomponensekkel és saját, konzervatív szerkezetű, életfontosságú molekulákkal szemben. Baktérium-antigénrel történő keresztreakálásuk miatt ebbe a csoportba tartoznak az AB0 vércsoport antigének izohemagglutininjei is (anti-A, anti-B), amelyeknek mennyisége agglutinációs vizsgálattal határozható meg. Az egyéb antibakteriális ellenanyagok mennyisége passzív hemagglutinációs eljárással vizsgálható. A normális szint alá eső csökkenő izohemagglutinin titer a csökkent humorális immunreaktivitás jele.

Alkalmazás

Veleszületett vagy szerzett immunhiányos állapotok kivizsgálásakor használatos módszerek. Csecsemő-és időskorban a természetes ellenanyagok mennyisége fiziológiásan alacsonyabb.

14.24. Immunizálás

Kísérleti állat (nyúl, birka, egér stb.) szervezetébe juttatott antigén immunválaszt indukál, amely antitest-termeléssel jár együtt. Adjuvánsok (pl. Freund-adjuváns, azaz hővel előlt Mycobacterium olajos szuszpenziója) jelenlétében a válaszreakció fokozható. Az antigén adagolása és az immunizálás helye kritikus, túl nagy adag antigén immunparalízist válthat ki. A több helyre (intra- és subcután, intramusculárisan) beadott antigén hosszú ideig a beadás helyén marad. Az első oltás után néhány héttel újabb immunizálás hajtható végre, és ez a „boost” oltás jelentősen fokozza az antitest titerét és az ellenanyag affinitását.

Alkalmazás

A kísérleti állatok immunizálásával előállított poliklonális ellenanyagokat széles körben alkalmazzák mind a kutatásban, mind a diagnosztikában. Immunoesszék, immunhisztokémiai módszerek alapvető reagensei.

14.25. Vakcináció

A vakcináció (aktív immunizálás) célja hosszú ideig ható, specifikus immunitás kialakítása, amelyért lényegében hosszú élettartamú memória T- és B- lymphocyták felelősek. Ennek eredményeképpen baktériumok, vírusok elleni protektív immunmemória alakul ki. Az antigén bejuttatása általában intramuszkuláris vagy szubcutan injekcióval történik. A nyálkahártya-immunitás kialakításához az antigén alkalmazható orálisan (pl. orális polio

vakcina), vagy inhalálás formájában (pl. influenza vakcina) is. A megfelelő immunitás kialakításához az esetek nagy részében többszöri oltás szükséges.

Vaksinaként elsősorban az alábbi biológia anyagok használhatók:

- élő, attenuált (legyengített vagy inaktivált) baktériumok, vírusok,
- tisztított (olykor módosított), vagy rekombináns antigének,
- fertőző vírus vektorral bevitt bakteriális vagy virális antigének.

Egyidejűleg több kórokozóval szembeni vakcináció is elvégezhető kombinált oltóanyagok segítségével (pl. Di-Per-Te). A hatásosabb immunválasz kialakítása érdekében a szóban forgó antigént olykor erős immunreakciót kiváltó más antigénnel konjugálják (pl. a kisgyermek számára készített poliszaccharid vakcinákat fehérje-antigénnel).

Passzív immunizálás során antitesteket viszünk be a szervezetbe. Ez esetben a hatás az antitestek lebomlásáig tart, immunmemória nem alakul ki. Ezt a formát általában akkor alkalmazzák, ha közvetlen fertőzésveszély áll fenn, az aktív immunizálásra nincs idő, vagy a beteg immnureaktivitása gyenge, és nem várható érdemi immunválasz kialakulása.

Az első vakcinációt *Edward Jenner* 1798-ban végezte tehénhimlő vírusával.

Alkalmazása

A vakcináció célja fertőző betegségekkel szembeni védettség kialakítása. A széles körű védettség kialakítása egy adott fertőző betegség eradikálásához is vezethet (a himlő megszűnését 1979-ben hirdette ki a WHO). A kötelező védőoltásokon kívül megkülönböztetünk önkéntes, valamint megbetegedési veszély vagy foglalkozási veszélyeztetettség esetén adható védőoltásokat.

14.26. Small interfering (si)RNS – RNS-interferencia (RNAi)

Tóth Sára

Az RNS-interferencia jelenségét vagy más néven a posztranszkripcionális géncsendesítést (PTGS = post-transcriptional gene silencing) növényekben már régebben ismerik. Azonban a jelenség állati, illetve emlőssejtekben való előfordulására csak az 1990-es évek végén találtak bizonyítékot! Növényekben elsősorban a kétfonalas RNS-t tartalmazó vírusok inaktiválódása kapcsán írták le. Állatokban mind a génműködés szabályozására, mindpedig a spontán vagy vírusfertőzés miatt kialakult kétszálú RNS-darabok megsemmisítésére szolgáló mechanizmus. Megfigyelések szerint a kétszálú dsRNS-t vagy a hajtűszerű szerkezetű egyszálú RNS-t egy dicer („kockára vágó”) enzim olyan kisebb, 21-23 nukleotidnyi darabokra hasítja, amelyeknek 3' végein 2 nukleotidnyi túlnyúlás (overhang) van. Ebből a rövid RNS-duplexből, olyan egyszálú mikroRNS-ek vagy siRNS-ek (short interfering RNA = rövid interferáló RNS) keletkeznek,

amelyek az **RNS interferencia komplex** (RISC) fehérjével és a mikroribonukleoproteidekkel (miRNP) asszociálnak. Az RNS-interferencia során, ha bármelyik egyszerű siRNS tökéletesen komplementer RNS-szekvenciát talál, ahhoz kapcsolódva, a target szekvencia szétadarabolódását váltja ki. Vagyis, ha volt a bejutott vírusra jellemző mRNS szekvencia, az ily módon megsemmisülhet, s a vírus nem tudja hatását kifejteni (erre eddig csak növényekben találtak in vivo bizonyítékot). Az RNAi másik lehetősége a hajtűszerű RNS-ekből kialakult stRNS (short temporal RNA= rövid időszaki RNS), amely a vele nem tökéletesen komplementer mRNS-sel párosodva (mismatch) leállítja a transzlációt, azaz a gén hatását felüggesztve, mintegy elcsendesíti azt.

Ilyen csendesítő hatású RNS-re mind Caenorhabditis elegansban, mindpedig Drosophilában van példa. Az stRNS-t kódoló gének az RNS interferencia segítségével más géneket képesek elcsendíteni, s ezzel az egyedfejlődés időbeli menetét szabályozni.

Az RNS-interferencia jelensége nemcsak elméleti szempontból fontos: gondosan megtervezett szintetikus siRNS-ekkel képesek lehetünk bizonyos gének kikapcsolni, s ezzel azok funkcióját azonosítani. De a legnagyobb érdeklődés várható antivirális felhasználásukat övezi.

14.27. Microarray módszerek

Wiener Zoltán

A microarray módszerek lehetővé teszik számos gén expressziójának tanulmányozását vagy adott gén(ek) polimorfizmus/mutáció vizsgálatát egyetlen kísérletben, gyorsan és hatékonyan. A módszer a hibridizáció elvén alapul. Maga az eszköz egy kicsiny szilárd hordozóra (üveglapra, nejlonmembránra, szilikonchipse) felvitt nagyszámú (akár 40 000) DNS-mintából áll, amely lehet genomikus DNS, cDNS vagy oligonucleotidok. Az egyes DNS-fragmentek jól meghatározott, megfelelő elrendezésű pontokban találhatók. A microarray által hordozott DNS hibridizáltatható mRNS-ről szintetizált, fluorokrómmal jelölt cDNS-sel vagy genomikus DNS-sel. Előbbi esetben génexpressziós profilvizsgálatról van szó, vagyis arról kapunk felvilágosítást, hogy az array-ben szereplő gének milyen mértékben fejeződnek ki a vizsgált személyben/kísérleti állatban. Az ilyen típusú vizsgálatoknak igen nagy szerepe van betegségek patome-

chanizmusának kutatásában. Az eredményt értékelő készülék megfelelő letapogató fej segítségével egy digitális képet készít a microarray-ről, és számítógép detektálja a fluoreszcencia lokalizációját, típusát és intenzitását. Az eredményeket speciális software segítségével értékelik. A fluoreszcens jel színe és lokalizációja mondja meg, hogy egy adott gén milyen szinten expresszálódik (a kontrollhoz viszonyítva), illetve, hogy egy adott mutáció vagy SNP jelen van-e.

Bonyolult statisztikai és bioinformatikai elemzéssel a gének mintázatának (illetve a géntermékek) közötti kölcsönhatási hálózat feltérképezésével a genetikai-genomikai szabályozásnak egy új szintje tárul fel. A microarray technológia a klinikumban a különböző betegségek diagnózisában, kezelésében is felhasználható lesz majd. Megfelelő kísérlettervezéssel ugyanis olyan gének „halászhatók ki” (ezek a biomarkerek), melyek expressziós szintje egy adott betegség pontosabb diagnózisának felállításában, vagy éppen az optimális kezelési stratégia kiválasztásában segítséget nyújthat az orvosok számára.

14.28. SNP-genotipizálás

SNP-nek (single nucleotide polymorphism) nevezzük a DNS-szekvenciában bekövetkező, egyetlen nukleotidot érintő változást (cserét). A humán genomban 100-300 bázispáronként található egy SNP. Azonban nem minden egyéni variációt tekintünk SNP-nek; a nukleotidcsere populációs gyakorisága el kell érje az 1%-ot ahhoz, hogy SNP-nek nevezzük. Az SNP-k felelősek a humán genom variabilitásának mintegy 90%-áért. Az SNP-k genetikailag stabil markerek, emiatt biológiai markerként használhatók a genetikai kutatásokban. A legtöbb SNP-nek nincs hatása az adott sejt funkciójára, míg mások bizonyos betegségekre való hajlammal társulnak (pl. aki az apolipoprotein-E a többi variánsból egyetlen SNP-ben különböző E4-variánsát hordozza, nagyobb valószínűséggel lesz Alzheimer-kóros). Az SNP-k meghatározzák környezeti faktorokra (pl. fertőzések) vagy valamely gyógyszerre adott válaszreakció jellegét, erősségét is. Az SNP-k feltérképezése óriási haszonnal járhat a diagnosztika és a farmakogenetika számára.

Számos SNP tipizáló módszer ismeretes, mint a PCR-RFLP, az allélspecifikus PCR, a „single base extension” (talán a legjobban elterjedt), allele-specific hybridization and primer extension (bead array módszerrel kombinálva) és microarray módszerek.

Függelék

Összeállította: Pállinger Éva, Mándi Yvette, Falus András

Függelék 1. táblázat

Differenciációs antigének (CD)

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD1 a, b, c, d, e	MHC-I homológ	thy, DC, B alcs.
CD2	CD58 (LFA-3)R	T
CD3	TCR komplex része	Thy, T
CD4	koreceptor, HIV R	T-alcs., Mo
CD5	T-akt., polireaktív B-n, CD72 ligand	B-alcs., T alcs.
CD6	ligandja: CD166	T-, B-alcs.
CD7	thymocytá érés	T, Thy, NK, hemopoietikus őssejtek
CD8	koreceptor, járulékos m.	T-alcsop., NK-alcsop.
CD9	preB-adhézió	preB, M, thr
CD10	CALLA, neutr. endopeptidáz, Zn-metalloproteináz	ly progenitor, neu, csv stromasejtek, epithel
CD11a	LFA-1	leu
CD11b	CR3 (C3biR)	mo, gran, NK
CD11c	Integrin α -lánc Ligand: iC3b, CD54 (ICAM-1), fibrinogén, bakteriális LPS	Mo, gran, NK, B, DC
CDw12		Mo, gran, thr, NK
CD13	aminopeptidáz, Zn-metalloproteináz	M, gran
CD14	LPS-rec.	Mo, B
CD15	LeuM1, Lewis X, 3-fukozil-N-acetil-laktózin	gra, mo, eo, myeloid
CD16	Fc γ RIII	neu, mo, NK
CD17	laktozilceramid	gra, mo, mf, ba, CD19+ B, tonsillaris DC
CD18	CD11 asszociált, integrin β 2	leu
CD19	B prolif., CR2-vel (CD21) kapcsolt, B-sejt-fejlődés	B
CD20	L26, MS4A1 (membrane spanning 4 domains) B prolif., ioncsatorna	B
CD21	CR2 (C3dR), EBV-R, IFN α R	B, follicularis DC, pharyngealis és cervicalis epithel, egyes thymocyták és T-sejtek
CD22	BL-CAM (B-sejt adhéziós molekula) lektin, CD45 ligand	B
CD23	Fc ϵ RII, alacsony affinitású IgE rec.	akt. B, akt. mo/Mf, T-alcsop., thr, eo, follicularis DC, Langerhans-sejtek, bélcsatorna-epithel
CD24	hőstabil antigén homológ (HAS) Ligand: P-szelektin	B, gran, epithel, thy, mo
CD25	Tac antigén, IL-2R α chain, IL-2R, p55, Ly-43	akt.: B, T, Mo, oligodendrocyta, thymocytá alcsop., Mf, NK, DC alcsop.
CD26	Tp103, THAM(egér), ADA-kötő fehérje (adenozin-deamináz-kötő fehérje), DPP-IV (dipeptidilpeptidáz) ektoenzim	széles körben expr.
CD27	CD70 receptor, T akt.	T alcs.
CD28	járulékos m., kostimulációs molekula ligand: CD80	T, akt. B, plazmasejtek egy része
CD29	thr. GPIIa, integrin β -1 (ITGB1), fibronectin rec. β -alegység, VLA (CD49) β -alegység	T, Mo, gran, thr, fibroblast, hízósejt, endothel
CD30	Ki-1, Ber-H2	gra, plazmasejt, mo, decidua, akt.: T, B, NK

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD31	PECAM-1	endothel, thr, megakaryocyt, osteoclast, T, NK, plazmasejt, fibroblast, trophoblast
CD32	FcγRII	Mo, Mf, B, NK, gran, eo, ba, thr, plazmasejtek egy része
CD33	gp67, p67, Siglec-3 Ligand: szialoglikokonjugátumok, sejt-sejt adhézió	myeloid sejtek, DC
CD34	gp105-120, Mucosialin Ligand: CD62L (L-szelektin), sejt-sejt adhézió, összejt differenciálódás	össejtek, stromasejtek, endothel, fibroblast
CD35	CR1 (1. típusú komplement rec.), C3bR, C4bR, immun adherencia receptor	vt, B, T alcso., Mo, neu, eo, folliculis DC, podocyta, astrocyta
CD36	GPIV (thr glykoprotein IV), GPIIb, OKM5 Ag, PASIV Ligand: EC mátrixkomponensek, trombospodin Apoptotikus sejtek eliminálása fagocitózissal, thr-adhézió és -aggregáció	Mo, Mf, thr, vt, keratinocyt, endothel, epithel, DC, B, zsírsejt
CD37	gp52-40 B-sejteken nemkovalensen kapcsolt: MHC-II, CD19, CD21, TM4SF, CD53, CD81, CD82 molekulákhoz	B, T, Neu, Mo
CD38	T10, ADP-riboil-cikláz, ciklikus ADP-ribóz-hidroláz Ligand: CD31	plazmasejtek, hemopoiitikus progenitorok, B, T, Mo, NK, eritroid, neuron
CD39	Ekto-apiráz B homotípiás adhézió	Akt.: T, B, NK, Mf, DC, Langerhans, Mo,
CD40	Bp50 TNF rec. szcs. tagja (TNFRSF) Ligand: CD154 B-sejt-érés	B, Mo, Mf, Thr, DC, endothel, fibroblast, keratinocyt, Langerhans-sejt
CD41	Glycoprotein IIb (GPIIb), ITGA2B(integrin αIIb chain) Ligand: fibrinogén, von Willebrand-faktor (vWf), fibronektin, vitronektin, trombospodin thr-aktiváció	thr, megakaryocyt
CD42a	GPIX thr-adhézió és -aktiváció	thr, megakaryocyt
CD42b	GPIIbα glikokalicin Ligand: von Willebrand-faktor (vWf), trombin thr-adhézió és -aktiváció	thr, megakaryocyt
CD42c	GPIIbβ thr-adhézió és -aktiváció	thr, megakaryocyt
CD42d	GPV thr-adhézió és -aktiváció	thr, megakaryocyt
CD43	Leukoszialin, szialoforin, leu-szialoglikoprotein, gpL115, Ly-48 (egér), W3/13(patkány) Ligand: CD54 T-sejt-aktiváció	T, B, NK, plazmasejt, gran, megakaryocyt, thymocyt, Langerhans
CD44	Pgp-1 (ly homing rec. & phagocytic glycoprotein 1), HCAM, gp85, ECMR III. (extracellular matrix receptor type III), Hermes antigén, Ly-24(egér), HUTCH-1, Ligand: hialuronsav, laminin, kollagén, fibronektin, oszteopontin, mátrix-metalloproteinázok Leu-aggregáció, -adhézió, -vándorlás	széles körben expr.
CD45	LCA (leu közös Ag), B220, T200, EC 3.1.3.4, CD45 (R,RA,RB,RC,RO), Ly-5 (egér) jelátviteli molekula	leu
CD45RO	T200, UCHL-1, CD45 izoforma Ligand: CD22	akt./memória T-sejt, B, Dc-alcso., mo, gran, Mf, corticalis thy.

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD45RA	T200, CD45 izoforma	B, mo, nyugvó/naív T, medullaris thy
CD45RB	T200, CD45 izoforma	T alcso., B, mo, mf, gran, DC, NK
CD45RC	T200, CD45 izoforma	B, NK, thy, mo, DC, T alcso. Th, Tc
CD46	MCP (membrán kofaktor protein) Ligand: C3b, C4b, veszettség vírus receptor komplement aktiváció szabályozása	széles körben expr. <i>Nem expresszálódik vvt-ken</i>
CD47	IAP (integrinasszociált fehérje), Rh-asszociált protein, gp42, neurophilin, OA3 (ovarian carcinoma antigen), Ig szcs. tagja trombospodin rec., sejtadhézió	széles körben expr.
CD47R	MEM-133, IAP, MER6, OA3, Rh- asszociált protein, gp42, neurofillin Integrinekkel asszociált	leu, széles körben expr
CD48	Blast-1, Hu Lym3, BCM1(egér), OX-45, Sgp-60 Ligand: CD2	leu, széles körben expr.
CD49a	VLA-1α lánc (very late antigen α1 chain), α1 integrin lánc Ligand: laminin-1, kollagén sejtadhézió	Akt.: T, B, Mo
CD49b	VLA-2α lánc, α-2 integrin lánc, GPIa Ligand: laminin, kollagén, fibronektin, e-kadherin thr adhézió az endothelhez angiogenezis	thr, Akt.: T, B
CD49c	VLA-3α lánc, α-3-integrin-lánc Ligand: laminin, kollagén, fibronektin, trombospodin sejt-sejt és sejt-mátrix adhézió	T, Mo, B, széles körben expr.
CD49d	VLA-4α lánc, α-4-integrin-lánc Ligand: fibronektin, trombospodin, VCAM-1 sejt-sejt és sejt-mátrix adhézió Tu-progresszió és -metasztázis	Mf, T, B, eo, ba, NK, DC, myeloid sejtek, eritroid prekurzorok
CD49e	α-5-integrin-lánc, FNRα lánc, VLA-5α lánc Ligand: fibronektin, fibrinogén sejtadhézió	thy, T, mo, thr, korai B-sejt progenitorok, akt. B
CD49f	VLA-6α lánc, α-6 integrin lánc, platelet gpl Ligand: laminin hemidezmoszóma-képződés	thy, T, mo
CD50	ICAM-3 (intercelluláris molekula-3) Ligand: CD209 (DC-SIGN) kostimulációs molekula sejtadhézió	leu, endothel
CD51	ITGAV (integrin α V lánc), vitronektin rec., VNR-α lánc Ligand: vitronektin sejtadhézió	thr, endothel, akt. leu, NK, gran, mf simaizomsejtek
CD52	CAMPATH-1, HES, komplementközvetített és ADCC, a humanizált CD52 mAt (CAMPATH-1H) terápiás hatású malignus lymphomában és RA-ban	thy, ly, mo mf
CD53	OX-44 (patkány), TM4SF (tetraspan) jelátvitel Nem-kovalensen asszociált: CD2, CD29/CD49d, MHC-I és II, CD19, CD20, CD21, CD37, CD81, CD82	leu, osteoblast, osteoclast
CD54	ICAM-1 (intercelluláris adhéziós molekula-1) Ig szcs. tagja Ligand: CD11a/CD18 (LFA1) sejtadhézió	akt. endothel, akt.: T, B, mo indukálható: epithel, fibroblast, endothel szolid tumorok
CD55	DAF (decay accelerating factór), GPI-kötött Ligand: komplement komponensek, CD97 komplement aktiváció szabályozása	széleskörben expr.

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD56	NCAM (neuralis sejt adhéziós mol.), NKH-1, Leu-19 Ig szcs. tagja Ligand: CD56 (homotípiás kötődés), kondroitin-szulfát, proteoglikán neuron fejlődés, migráció	NK CD4 ⁺ és CD8 ⁺ T-alcso.
CD57	HNK-1, Leu-7 Ligand: CD62L és CD62P (<i>nem köti a CD62E-t</i>) sejt-sejt adhézió	NK, T alcso.
CD58	LFA-3 (ly funkció-asszociált Ag) Ligand: CD2 killer és célsejtek közti adhézió	széles körben expr.
CD59	Protektin, MIRL, H19, MACF, P-18, 1F-5Ag, HRF20 GPI-kötött Ligand: C8, C9 (komplement 8 és 9) komplement mediálta lízis szabályozása Genetikus hibája: PNH (paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria)	leu, vvt, thr, endothel, epithel, placenta, spermium
CD60	T-sejt-kostimuláció	thr, T-alcso., thy. epithel, akt. keratinocyta, synovialis fibroblast
CD60a	GD3 Ligand: egyes gangliozidok apoptózis reguláció A malignus melanoma pozitív markere	thr, T alcso., thy. epithel, akt. keratinocyta, szinoviális fibroblast, simaizom, asztrocita
CD60b	9-O-acetil-GD3 T-sejt-kostimuláció	T-alcso., memória Th, hemopoietikus progenitorok
CD60c	7-O-acetil-GD3 T aktiváció	T
CD61	β3-integrin lánc, GPIIb/IIIa, 9-O-acetil-6D3 Ligand: immobilizált fibrinogén thr-adhézió és aggregáció Hiánya/kóros működése okozza a Glanzmann-thrombastheniát	thr, megakaryocyta
CD62E	ELAM-1, LECAM-2, E-szelektin C típusú lektin Ligand: oligoszacharidok leu-endothel adhézió, „rolling”	akt. endothel, csv, megakaryocyta, placenta
CD62L	L- szelektin, LECAM-1, LAM-1, MEL-14 (egér), Leu-8, TQ1 C típusú lektin Ligand: oligoszacharidok leu-endothel adhézió, „rolling”	leu
CD62P	P-szelektin, LECAM-3, GMP-140, PADGEM C-típusú lektin Ligand: oligoszacharidok neu „rolling” az aktivált endothelen neu adhézió a thrombushoz	akt thr, megakaryocyta, akt. endothel,
CD63	ME491, MLA1, PTLGP40, LIMP, gp55, granulofizin, LAMP-3 (lizoszomális-memb.-asszociált glikoprotein), NGA (neuroglandular Ag) M4SF szcs. tagja Nem kovalansen asszociált: CD9, CD81, VLA-3, VLA-4, VLA-6 jelátvitel, sejtfajlás szabályozása	széleskörben expr. a lysosomákban, aktiváció hatására a felszínre jut
CD64	FcγRI, FcR I Ig-szcs. tagja Ligand: aggregált IgG ADCC, immunkomplex elimináció	Mo, Mf, neu, eo, DC

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD65	Ceramid dodekaszacharid, VIM-2	gran, mo alcso., myeloid
CD65s	Szialisált-CD65, VIM2 Ligand: E-szelektin, P-szelektin fagocitózis	gran, mo, myeloid, leukaemia
CD66a	BGP (Biliary glycoprotein), NCA-160, CEA család (carcinoembryonalis Ag) Ig-szcs. tagja Ligand: CD66a, N. gonorrhoea rec. sejtadhézió	neu, mf, myeloid, T, NK, epithel
CD66b	CGM6, NCA-95, CD67, CEA család GPI-kötött Ig-szcs. tagja sejtadhézió	gran
CD66c	CEA család, NCA, NCA-50/90 Ig-szcs. tagja sejtadhézió	gran, epithel, colon-cc
CD66d	CEA család, CGM1 Ig-szcs. tagja sejtadhézió	gran
CD66e	CEA család Ig-szcs. tagja sejtadhézió	epithel
CD66f	SP-1, PSG (terhesség-spec. glikoprotein) immunrendszer regulációja, a fetus védelme	syncytiotrophoblast, embryonalis máj, placenta, myeloid sejtek
CD68	Macrosialin (egér), gp110 LAMP (lysosoma-assz. membr. feh.) Ligand: oxLDL	mo, mf, DC, neu, ba, hízósejt, myeloid prog., akt. T
CD69	AIM (aktivációt indukáló molekula), EA 1, GP34/28, VEA („very early activation” [egér]) MLR-3, C-típusú lektin jelátviteli folyamatok	hemopoietikus sejtek
CD70	CD27-Ligand, Ki-24 antigén TNF-szcs. tagja Ligand: CD27 T-sejt-kostimuláció	akt. T és B, Sternberg-Reed-sejtek
CD71	T9, transferrin receptor Ligand: transferrin sejtosztódás szabályozása	proliferáló sejtek, leu: alacsony mértékű expr.
CD72	egérben: Lyb-2, Ly-32.2, Ly-19.2 C típusú lektin Ligand: CD5 B-sejt-fejlődés	valamennyi B-sejt érési stádium, kivéve a plazmasejt, DC alcso.
CD73	ECTO-5'-nukleotidáz, GPI-kötött szabályozza az adenosin sejtfelszíni rec-hoz történő kapcsolódását	T- és B-alcso., DC, endothel, epithel
CD74	saperon MHC-II molekulák sejtfelszínre jutásának szabályozása Ag prezentáció	MHC-II + sejtek
CD75	Laktózamin, szialoglikán sejtadhézió	érett B, germinális centrum B, T, csv, vvt, epithel
CD75s	α-2,6-szialisált laktózamin szialoglikán CD95 mediálta apoptózis regulációja	érett B, T alcso., leukaemia endothel, epithel,
CD76	nincs elérhető információ	

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD77	BLA (Burkitt-lymphoma antigén), CTH (ceramid trihexozid), Gb3 (globotriaocilceramid), pk vércsop. Ag CD19-cel asszociált, hatással van a CD19 sejtfelszíni expr.-ra	germinális centrum B, epithel, endothel, Mf, DC,
CD78	nincs elérhető információ	
CD79a	MB1, Igα, Ly-54, Ig szcs. tagja Jelátvitel	B: preB érési stádiumtól kezdődően, kivéve a plazmasejt,
CD79b	B29, Igβ, Ig szcs. tagja Jelátvitel	B: preB érési stádiumtól kezdődően, kivéve a plazmasejt
CD80	B7, B7-1, BB1, Ly-53 Ig szcs. tagja Ligand: CD28, CD152 (CTLA-4) T-sejt-kostimuláció	Akt.: T, B és mf, DC, Langerhans-sejt
CD81	TAPA-1 (target for anti-proliferative antigen-1), TM4SF Ligand: hepatitisvírus-C sejtnövekedés szabályozása	hemopoietikus sejtek
CD82	R2, C33, IA4, 4F9, KAI1 (Kangai 1), TM4SF T-sejt-aktiváció	hemopoietikus sejtek, kivéve vvt
CD83	HB15 Ig szcs. tagja Ag prezentáció, li-aktiváció	DC
CD84	GR6 Ig szcs. tagja homofil adhéziós molekula fokozza az IFNγ szekréciót	thymocyta, hemopoietikus sejtek
CD85a	ILT/LIR család NK mediálta citotoxicitás Gátló rec. MHC-I molekulák számára	Mo, mf, DC, gran,
CD85b	ILT8 ILT/LIR család NK mediálta citotoxicitás	Mo, mf, DC, T, B, NK
CD85c	LIR8, LILRB5 ILT/LIR család NK mediálta citotoxicitás	Mo, mf, DC, T, B, NK
CD85d	ILT4, LIR2, MIR10, LILRB2 MHC-I (HLA-A, -B, -G1, -E) receptor NK mediálta citotoxicitás gátlása	Mo, mf, DC, T, B, NK
CD85e	ILT6, LIR4, LILRA3 ILT/LIR család NK mediálta citotoxicitás	Mo, mf, DC, T, B, NK
CD85f	ILT11 ILT/LIR család NK mediálta citotoxicitás	Perifériás lymphocyták
CD85g	ILT7 ILT/LIR család NK mediálta citotoxicitás	Mo, mf, DC, T, B, NK
CD85h	ILT1, LIR7, LILRA2 ILT/LIR család NK mediálta citotoxicitás	Mo, mf, DC, T, B, NK
CD85i	ILR6, LILRA1 ILT/LIR család NK mediálta citotoxicitás	Mo, mf, DC, T, B, NK

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD85j	ILT2, LIR1, MIR7, LILRB1 NK mediálta citotoxicitás gátlása	myeloid és lymphoid sejtek Erősen expr.: ALL, preB ALL, B-CLL, B-NHL, HCL Expr. myeloid leukaemiákban is CD30+ CTCL-ben
CD85k	ILT3, LIR5, HM18, LILRB4 NK mediálta citotoxicitás gátlása Gátló rec. MHC-I molekulák számára	Mo, mf, DC
CD85l	ILT9 Ligand: FcRγ lánc	Mo, mf, DC, T, B, NK
CD85m	ILT10 Ligand: FcRγ lánc	Mo, mf, DC, T, B, NK
CD86	B7-2, B70 Ligand: CD28, CD152 (CTLA-4) T-sejt-kostimuláció	DC, memória B, germinális centrum B
CD87	uPAR (urokináz plazminogén aktivátor rec.) GPI-kötött CD11a/CD18, CD11b/CD18 komplexekhez és Src-kinázokhoz assz. Sejtfelszíni plazminogén aktiváció	Széles körben expr.
CD88	C5aR (5. komplement componens rec.), C5R1 TM7SF Ligand: C5a Granulocyta aktiváció	Gran, mo, DC, HEPG2 sejtvonal, astrocyta, microglia
CD89	Fcα-R, IgA receptor, IgA Fc-receptor Ligand: IgA1, IgA2 Immunológiai védelmi mechanizmusok	myeloid vonal, akt. Eo, alveolaris és lép Mf
CD90	THY-1 Ig szcs. tagja nemkovalensen kapcs. az Src család tirozin-kináz Fyn tagjával lymphocyta kostimuláció	Hemopoietikus őssejt, neuron, thymocyta
CD91	ALPHA2M-R (α2-makroglobulin rec.), LRP (low density lipoprotein rec.-related protein) Lipoprotein-metabolizmus	phagocytasejtek Nem expr. APC-n
CD92	CTL1 jelátvitel	mo, neu, gran, T- és myeloid sejtvonalak, ba, hízósejt
CD93	GR11 O-szialoglikoprotein	myeloid sejtek, AML blastok
CD94	Kp43 C-típusú lektin Ligand: HLA-A, HLA-B, HLA-C MHC-I felismerés	NK, T aksop.
CD95	APO-1 (apoptózis antigén 1), FAS, TNFRSF6, APT1 TNF rec. szcs. Ligand: CD178 apoptózis	Akt.: li, mo, neu, fibroblast, apoptotikus sejtek
CD96	Tactile Ig-szcs. tagja Ligand: CD155 aktivált T- és NK-sejtek adhéziója	NK, akt. T
CD97	EGF-TM7 család tagja Ligand: CD55 neu migráció	akt. T és B, mo, mf, DC, gran

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD98	4F2, FRP-1, RL-388 (egér) Ligand: CD29, CD147, tropomiozin, aktin sejtaktiváció és aggregáció	aktivált sejtek
CD99	MIC2 gén termék, E2, CD99R T-sejt-adhézió szabályozása CD4 ⁺ /CD8 ⁺ thymocytá apoptózis	leu
CD100	SEMA4D Ligand: CD45, CD72, plexin B mo migráció, T- és B-aktiváció, T/ B és T/DC interakció	hemopoietikus sejtek
CD101	V7, p126, IGSF2 Ig-szcs. tagja T-sejt-kostimuláció	mo, gran, mucosalis T, aktivált T
CD102	ICAM-2 (intercelluláris adhéziós molekula-2) Ig szcs. tagja Ligand: CD11a/CD18 LFA-1, CD50, CD54 lymphocytaecirkuláció	ly, mo, thr, vascularis endothel
CD103	ITGAE (integrin α E), HML-1 Ag (humán mucosalis li Ag 1), α 6 Ligand: E-kadherin li homing, retenció, aktiváció	intestinális intraepiteliális lymphocyták HSL (hajás sejt leukemia)
CD104	ITGB4 (integrin β 4), TSP-180 (tumorspecifikus protein 180-Ag-egér), β 4 CD49f-fel együtt alkotja az α 6 β 4 integrint Ligand: laminin, plektin sejt-sejt és sejt-mátrix interakció	epithel, Schwann-sejt, endothel alcso., keratinocytá, thymocytá
CD105	ENG (Endoglin) III. típusú TGF β -receptor Ligand: TGF β angiogenezis	endothel, akt.: mo és Mf B-sejt-prekurzorok, csv stromasejtek, wt
CD106	VCAM-1 (vascularis sejt adhéziós molekula-1), INCAM-110 Ligand: CD49d/CD29, VLA-4, α 4 β 7 leu-adhézió, transzmigráció	endothel, follicularis DC, Mf, csv stromasejtek
CD107a	LAMP-1(lysosoma-asszociált membrán protein-1) Ligand: galaptin védi a lysosoma membránt a szolubilis lysosomal enzimektől tu-metasztatizáció	széles körben expr.
CD107b	LAMP-2 (lysosoma-asszociált membrán protein-2) Ligand: galaptin védi a lysosomamembránt	széles körben expr.
CD108	JMH (John-Milton-Hagen) humán vércsoport Ag, SEMA7A(szemaforin 7A) Ligand: Plexin C1 (VESPR) mo aktiváció	wt, lymphoblastok, alacsony mértékben a lymphoid és a myeloid sejteken
CD109	8A3, E123, 7D1 GPI-kötött neonatal alloimmune thrombocytopenia, posttransfusion purpura	Akt.: T, thr endothel, tumorsejtek
CD110	MPL (mieloproliferatív leukaemia vírus onkogén), TPO-R (Thrombopoietin Receptor), C-MPL Ig-szcs. tagja Ligand: thrombopoietin thr-képződés	hemopoietikus őssejtek és progenitorok, megakaryocytá, thr

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD111	HlgR (herpesvírus Ig-szerű rec.), PRR1, PVRL1 (poliovírus rec.1), Nectin 1, HevC intracelluláris adhéziós molekula Ig-szcs. tagja epithelsejt-fiziológia	széles körben expr.
CD112	PRR2 (poliovírus rec. 2), Nectin-2, HVEB (herpesvírus entry protein B), PVRL2 Ig-szcs. tagja vírusreceptor	széles körben expr.
CD113	nincs elérhető információ	
CD114	CSF3R, HG-CSFR, G-CSFR (granulocytá kolónia stimuláló faktor) Ig szcs. tagja Ligand: G-CSF neu-differenciálódás	gran, mo, érett thr.
CD115	M-CSFR (mf kolónia stimuláló faktor), CSF-1R, c-fms proto-onkogén Ig-szcs. tagja Ligand: M-CSF mo, mf differenciálódás	mo, mf, myeloid, osteoclast
CD116	GM-CSF Receptor α -lánc Ig szcs. tagja Ligand: GM-CSF myeloid differenciálódás	Mo, Mf, Neu, Eo, fibroblast, endothel, osteoblast, myeloid, DC, leukaemia
CD117	c-KIT, SCFR (stem cell faktor rec.) Ig-szcs. tagja Ligand: c-kit őssejt differenciálódás	hemopoietikus őssejtek és progenitor sejtek
CD118	LIF receptor, gp190 I-es típusú citokin rec. szcs. Ligand: LIF, OSM, CNTF, CT1 sejtdifferenciálódás és proliferáció	epithel, mo, fibroblast, embryonalis őssejt
CD119	IFN γ R (interferon γ R), IFN γ R α Ig-szcs. tagja Ligand: IFN γ immunológiai folyamatok szabályozása	széles körben expr.
CD120a	TNFR-I (TNF Rec. I), p55 TNF-receptor-szcs. Ligand: TNF α , LT α immunológiai folyamatok szabályozása	széles körben expr.
CD120b	TNFR-II (TNF Rec. 2), p75, TNFR p80 TNF-receptor-szcs. Ligand: TNF α , LT α immunológiai folyamatok szabályozása	széles körben expr.
CD121a	IL-1R, 1-es típusú IL-1R Ig-szcs. tagja Ligand: IL-1 α , IL-1 β T-aktiváció, fibroblastproliferáció, gyulladásreguláció	széles körben expr.
CD122	IL-2R (β -lánc) Ig-szcs. tagja IL2R és IL15R közös lánc T, B aktiváció	akt: T, B, NK, Mo, Mf
CD123	IL-3R (α -lánc) Ig-szcs. tagja hemopoiézis szabályozása	hemopoietikus prekurzorok

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD124	IL-4R, IL-13R (α -lánc) Ig-szcs. tagja előaktivált T- és B-sejtek-növekedése	érett T és B, hemopoietikus prekurzorok, fibroblast, epithel, endothel
CDw125	IL-5R (α -lánc) eo-differenciálódás	eo, ba, akt. B
CD126	IL-6R (α -lánc) hemopoiezis szabályozása, gyulladás szabályozása	T, mo, akt. B, plazmasejt, myeloma
CD127	IL-7R (α -lánc), p90 Ig-szcs. tagja Ig-génátrendeződés, T-sejt-fejlődés	proB, érett és éretlen T, lymphoid progenitor,
CDw128a	IL-8R (α -lánc), CXCR1 kemokinreceptor neu migráció	neu, ba, T alcso., mo, keratinocyta
CDw128b	IL-8R (β -lánc), CXCR2 kemokinreceptor	érett gran,
CD129	CD129 (α -lánc), IL-9R erythroid és myeloid prekurzorok növekedése, Akt. T-sejtek növekedése	Akt. T, B, myeloid, eritroid
CD130	IL-6R β , IL-11R, gp130, IL-6, IL-11, LIF, CNF, onkosztatin M és kardiotropin-1 rec. közös lánc jelátvitel	széleskörben expr.
CD131	GM-CSFR, IL-3R, IL-5R (β -lánc) Ig-szcs. tagja jelátvitel	széleskörben expr.
CD132	IL-2R, IL-4R,IL-7R,IL-9R, IL-15R (γ lánc), közös citokin-rec. γ -lánc jelátvitel	széleskörben expr.
CD133	AC133, PROML1 (hemopoietikus őssejt Ag, pominin-like 1), prominin (egér) TM5SF őssejt marker	hemopoietikus őssejtek és progenitorok
CD134	OX40 TNF-rec. szcs. tagja Ligand: OX40L B-proliferáció, Ig-termelés	akt. T, Treg, lymphoblast
CD135	STK-1, FLT3 (FMS-szerű tirozin-kináz 3), Flk-2 (egér), Ig-szcs. tagja Ligand: FLT3L hemopoietikus őssejt differenciálódás	haematopoieticus őssejtek és progenitorok
CDw136	msp receptor (Mf stimuláló prot. rec.) csillócsapás-frekvencia szabályozása	bőr, vese, tüdő, máj, bél
CDw137	T-sejt-kostimuláció	T, B, Mo, epithel
CD138	SYNDECAN-1, HSP (heparán-szulfát proteoglikán) Ligand: extracelluláris mátrixfehérjék sejtdhézió, növekedésszabályozás	éretlen B, plazmasejt, <i>nem expr. az érett keringő B-sejteken</i>
CD139	B-031	B, mo, gran
CD140a	PDGF-R , PDGFR α (thr. eredetű növekedési faktor rec. α) sejtproliferáció és differenciálódás	endothel, fibroblast, thr, mesenhymalis sejt, simaizom, chondrocyta
CD140b	PDGFR β (thr. eredetű növekedési faktor rec. β) sejtproliferáció és differenciálódás	endothel, fibroblast, thr, mesenhymalis sejt, simaizom, chondrocyta

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD141	TM (trombomodulin), fetomodulin C-típusú lektin protein-C-aktiváció	endothel, keratinocyta, thr, megakaryocyta, mo, neu, synovialis sejtek
CD142	TF (szöveti faktor), alvadási faktor III, tromboplasztin, F3 véralvadás	keratinocyta, epithel, astrocyta, myocardium
CD143	ACE (angiotenzinkonvertáló enzim), kinináz II, Ec 3.4.15.1, peptidil-dipeptidáz-A Ligand: angiotenzin-I, bradikinin vérnyomás szabályozás	endothel, epithel, fibroblast, mf, neuron
CD144	VE-CADHERIN (vaszkuláris endoteliális kaderin), kadherin-5 endothelsejt-kapcsolódások	endothel, őssejt alcso.
CD145	<i>nincs elérhető információ</i>	
CD146	MUC 18, S-endo, A32, MCAM, Mel-CAM (melanoma sejtdhéziós molekula) Ig-szcs. tagja sejtdhézió	trophoblast, endothel, simaizom, melanoma, akt. T, DC
CD147	EMMPRIN (extracell. mátrix metalloproteináz indukáló), M6, OX47 (patkány), CE9, Basign, pg42 (egér), A11 (csirke), HT7, neurotelin, 5A11 Ig-szcs. tagja sejtdhézió	széleskörben expr.
CD148	HTPT-ETA, DEP-1(high density-enhanced PTP 1), p260 foszfatáz jelátvitel	gran, mo, DC, fibroblast, thr, B
CD149	<i>nincs elérhető információ</i>	
CD150	IPO-3, SLAM (signaling lymphocyte activation molecule) Ig-szcs. tagja lymphocytaaktiváció	thymocyta, CD45RO ⁺ T alcso., B alcso., DC
CD151	PETA-3, SFA-1 tetraspanin család β 1-integrinekkel kapcsolódik sejtdhézió és vándorlás	thr, megakaryocyta, mo, endothel, epithel
CD152	CTLA-4 (Tc -asszociált protein-4) Ig szcs. tagja Ligand: CD28, CD80, CD86 T-sejt-aktiváció downregulációja	Akt. T és B
CD153	CD30 Ligand (TNFSF8) TNF szcs. tagja Ligand: CD30 T-sejt-kostimuláció	akt. T és Mf
CD154	CD40 Ligand (TNFSF5), T-BAM, TRAP (TNF-függő aktivációs feh.), gp 39 TNF-szcs. tagja Ligand: CD40 T-sejt-kostimuláció; Th1-képződés szabályozása	Akt.: li, ba, hízósejt, mo, thr, T,
CD155	PVR (poliovírus receptor)	mo, mf, myeloid, thymocyta, tumorsejtek
CD156a	ADAM-8 (diszintegrin és metalloproteáz domén 8), MS2 humán sejtdhézió, leu-extravazáció, gyulladás	myeloid
CD156b	ADAM17 (diszintegrin és metalloproteináz domén 17), TACE (TFN α konvertáló enzim), cSVP (kigyóméregszerű proteáz) membránkötött TNF α és TGF α lehasítása	T, neu, endothel, mo, mf
CD157	BST-1 (csv stroma sejt Ag), BP-3/IF-7 (egér), Mo5, Ly-65 ektoenzim preB-sejt-növekedés	gran, mo, lymphoid progenitor

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD158a	KIR2DL1, p58.1 Ig-szcs. tagja Ligand: HLA-C NK mediálta citotoxicitás gátlása	NK, T-alcso.
CD158b1	KIR2DL2, p58.2 Ig-szcs. tagja Ligand: HLA-C NK mediálta citotoxicitás gátlása	NK, T-alcso., éretlen B
CD158b2	KIR2DL3, p58.3 Ig-szcs. tagja Ligand: HLA-C NK mediálta citotoxicitás gátlása	NK, T-alcso.
CD158c	KIR2DS6, KIRX, KIR3DP1 Ig-szcs. tagja NK mediálta citotoxicitás gátlása	NK, T-alcso.
CD158d	KIR2DL4, KIR103AS Ig-szcs. tagja Ligand: HLA-G NK mediálta citotoxicitás aktiválása	NK, T-alcso.
CD158e1	CD158e1- KIR3DL1, NKB1, NKB1B, p70, CD158e2- KIR3DS1, NKAT10 Ig-szcs. tagja Ligand: HLA-B NK mediálta citotoxicitás gátlása	NK, T-alcso.
faautoCD158f	KIR2DL5A Ig-szcs. tagja NK mediálta citotoxicitás gátlása	NK, T-alcso.
CD158g	KIR2DS5 Ig-szcs. tagja NK mediálta citotoxicitás aktiválása	NK, T-alcso.
CD158h	KIR2DS1, p50.1 Ig-szcs. tagja Ligand: HLA-C NK mediálta citotoxicitás aktiválása	NK, T -alcso.
CD158i	KIR2DS4, p50.3 Ig-szcs. tagja Ligand: HLA-C NK mediálta citotoxicitás aktiválása	NK, T-alcso.
CD158j	KIR2DS2, p50.2 Ig-szcs. tagja Ligand: HLA-C NK mediálta citotoxicitás aktiválása	NK, T-alcso.
CD158k	KIR3DL2, p140 Ig-szcs. tagja Ligand: HLA-A NK mediálta citotoxicitás gátlása	NK, T-alcso.
CD158z	KIR3DL3, KIRC1 Ig-szcs. tagja NK mediálta citotoxicitás gátlása	NK, T-alcso.
CD159a	NKG2, KLRC1 (killer sejt C típusú lektinszerű rec. család 1) NKG2 gén család Ligand: HLA-A,B,C T- és NK-sejtek negatív szabályozása	NK, T-alcso.

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD159c	NKG2C, KLRC2 C típusú lektin szcs. NK aktiváció	NK, T-alcso.
CD160	BY55 antigén, NK1, NK28 Ig szcs. tagja Ligand: HLA-C Tc-kostimuláció	NK, T-alcso., intraepiteliai lymphocita, citotikus lymphocita
CD161	NKR-P1A family, KLRB1 (killer sejt B típusú lektinszerű rec. család 1) NK mediálta citotxicitás	NK, T alcso., thymocita, memória T
CD162	PSGL-1 (P-szelektin glikoprotein ligand 1), PSGL mucin Ligand: CD62E, L, P leu-adhézió	leu, összejt
CD162R	PEN5 (post-translational modification of PSGL-1), PSGL1, SELPLG (selectin P ligand) NK-sejt-differenciálódás	NK
CD163	M130 antigén, GHV61, RM3/1 Scavenger receptor szcs. Ligand: hemoglobin és haptoglobin komplexek	mo, mf, myeloid
CD164	MGC-24v (multi-glikozilált core protein 24), MUC-24 szialomucin hemopoézis	hemopoietikus progenitor
CD165	AD2, gp37 thr képződés, leu–endothel interakció	li, thymocita, mo, thr
CD166	ALCAM (akt. leu sejtadhéziós mol.), CD6 Ligand, BEN, SC-1, DM-GRASP, neurolin, KG-CAM Ig szcs. tagja Ligand: CD6 T-sejt-fejlődés	thymusepithel, akt. T és mo, epithel, endothel, fibroblast
CD167a	Discoidin domén receptor 1 (DDR1) tirozin-kináz receptor citoskeleton organizáció az aggregáció során	epithelsejtek, cc
CD168	Hialuronsav mediálta motilitás receptor (RHAMM) Szignalizáció, adhézió, migráció	bronchialis epithelsejtek, neuronok
CD169	szialoadhezin	MF kivéve a microgliát
CD170	Sziálsav kötő Ig-szerű lectin 5 (SIGLEC5) Sejt-sejt interakció	neu
CD171	adhéziós molekula normál neurohisztogenezis	posztmitotikus neuronok, glia, epithelsejtek, egyes lymphoid és myeloid sejtek, Mo
CD172	SIRP alpha (sign. reg. protein) adhéziós molekula Ligandja: CD47 T-sejt-aktiváció	myeloid (mo, mf, DC, gran) neuron
CD173	H2 vércsoport, Ag, korai hematopoézis marker	CD34 ⁺ hemopoietikus progenitorok, vt
CD174	Lewis Y antigén, lektin migráció, apoptózis	CD34 ⁺ hemopoietikus progenitorok, normál és malignus epithelsejtek
CD175	TN	össejtek, epithelsejtek, myeloid sejtek
CD175s	STN, szializált TN metasztatizáció	agresszív tumorok, cc

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD176	Thomsen-Friedenreich (TF) onkofetális vércsoport antigén, galaktóz-béta 1-3 N-acetil-galaktózamin-alfa	CD34+ őssejtek
CD177	neu membrán glikoprotein NB1 (NB1 gp) HNA-2 ^a Neu-endothel adhézió	Neu, myeloid sejtek
CD178	CD95 ligand, Fas ligand (CD95L, FasL) apoptózis, T-sejt mediálta citotoxicitás	Tc, aktivált T-sejtek, here, Sertolli sejtek, placenta, elülső szemcsarnok, neuron, pajzsmirigy-epithelium, Sternberg–Reed-sejtek
CD179a	VpreB1 A preB-sejt-receptor egyik komponense Korai B-sejt-differenciálódás	preB-sejtek
CD179b	lambda5 A preB-sejt receptor egyik komponense Korai B-sejt differenciálódás	preB-sejtek
CD180	RP105 B-sejt LPS felismerés (TLR család tgja)	„mantle zone” B-sejtek és a marginális zóna B-sejtek erősen expresszálják, egyéb B-sejtek gyengén, keringő mo, DC
CD181	CXCR1, IL-8RA, CD128a IL-8 receptor alfa	gra, mo, ba, T, keratinocyta
CD182	IL-8R2, IL-8RB, CXCR2 IL-8 receptor béta	neu, ba, eo, T, mo, NK, endothelsejtek, keratinocyta, melanomasejtek
CD183	CXCR3 Ligand: CXCL9, CXCL10, CXCL11 Integrin mediálta effektor T – endotheladhézió, Th1-aktiváció és IFN -termelés	gyulladt szövetek T-sejtei, eo, plazmocitoid DC, hemopoietikus progenitor, <i>naív T-sejtek</i> <i>NEM expr.</i>
CD184	CXCR4, Stroma sejt eredetű faktor 1 (SDF1), Ligand: CXCL12, HIV/SIV koreceptor B-sejt-fejlődés, myelopsia, kamrai septumképződés a gyomor-bél rendszer ereinek fejlődése, idegrsz. fejlődése	érett/éretlen vérsejtek, endothelsejtek, epithelsejtek, astrocyták, neuronok
CD185	CXCR5 B-sejt -migráció, differenciálódás, aktiváció, Burkitt-lymphoma-képződés	T, B, kisagyi neuronok, Burkitt-lymphoma-sejtek
CD186	CXCR6 Ligand: CXCL16 HIV1-2/SIV koreceptor	leu, lép, thymus, placenta, prostata
CD187	<i>nincs elérhető információ</i>	
CD188	<i>nincs elérhető információ</i>	
CD189	<i>nincs elérhető információ</i>	
CD190	<i>nincs elérhető információ</i>	
CD191	CCR1 Ligand: RANTES, MIP-1 alfa, MCP-3 Effektor immunsejtek migrációja a gyulladás helyére	Mf, T
CD192	CCR2 Ligand: MCP-1	mo

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD193	CCR3 Ligand: eotaxin (CCL11), eotaxin-3 (CCL26), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13), RANTES (CCL5) HIV1 koreceptor Eo akkumuláció az allergiás légutakban	eo, ba, Th1, Th2, légúti hámsejtek
CD194	<i>nincs elérhető információ</i>	
CD195	CCR5 Ligand: MIP-1 alfa és béta, MCP-2, RANTES HIV koreceptor Granulocyta proliferáció és differenciálódás	T, Mf promyeloblast sejtvonal
CD196	CCR6 Ligand. MIP-3 alfa B-sejt-érés B-sejt Ag indukálta differenciálódás T- és DC-migráció a gyull. helyére	memória T, éretlen DC
CD197	CCR7 (BLR2, CMKBR7, EBI1) Memória T-sejtek vándorlása a gyulladás helyére, B-sejt-aktiváció EBV fertőzés hatására, DC érés	lymphoid szövetek aktivált T és B
CDw198	CCR8 Ligand: TARC (timusz aktiváció reg. cit.), MIP-1 béta	thymus, aktivált T
CDw199	CCR9 (chemokine C-C motif receptor 9), CMKBR9, D6, GPR-9-6 Ligand: CCL25, SCYA25, TECK T-sejt-fejlődés	T egyes alcso., thymocyta melanoma, IEL
CD200	OX2 (immunadhezín) Immunsuppresszív szignál	FDC, thymocyta, B, T, neuron, vese glomerulus, syncytiotrophoblast, endothel
CD201	EPC-R (endothel protein C rec.) Ca-függő protein-C-kötés	endothel
CD202b	Tie2, TEK Ligand: angiopoietin-1 Vasculogenesis, endothelsejt-proliferáció	endothel, őssejtek
CD203c	E-NPP3 (ektonukleotid pirofoszfatáz), PDNPP3 (foszfodiészteráz 3)	ba, hízósejt, myeloid, prostata, uterus, glioma
CD204	Mf scavenger rec. 1 Makromolekula endocitózis	myeloid sejtek, Mf
CD205	DEC 205 Ag prezentáció	DC, thymusepithel-sejtek
CD206	Mf mannózureceptor Ligand: oligomannóz tartalmú szénhidrátok Fagocitózis, pinocitózis	Mo, Mf, DC
CD207	langerin (Langerhans-sejt spec. c-típusú lektin) Endocitózis	Langerhans-sejtek
CD208	DC-LAMP (LAMP3, TSC403) DC érés	DC, primer tumorok (uterus-, nyelőcső-, emlő-cc)
CD209	DC-Sign (DC specifikus c-típusú lektin) Ligand: ICAM-3 HIV-1 gp120 koreceptor DC-T adhézió	DC
CDw210	IL-10R	mo, mf, B, T, LGL, NK, lép, thymus, placenta, tüdő, máj

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD211	nincs elérhető információ	
CD212	IL-12R béta1	aktivált T, NK
CD213a1	IL-13R alfa1 alacsony affinitású IL-13R	T, B, mo, fibroblast, endothel, szív, máj, vázizomzat, ovarium
CD213a2	IL-13R alfa2 magas affinitású IL-13R	B, mo, placenta
CD214	nincs elérhető információ	
CD215	nincs elérhető információ	
CD216	nincs elérhető információ	
CD217	IL-17R	széles körben expr.
CD218a	IL-18R alfa	T, NK, DC
CD218b	IL-18R béta (IL-18RAP)	T, NK, DC
CD219	nincs elérhető információ	
CD220	inzulinreceptor	széles körben expr.
CD221	IGF-1R (inzulinszerű növ. faktor 1 rec.) sejtproliferáció, differenciálódás	széles körben expr.
CD222	IGF-II R (mannóz-6-foszfát rec.=M6PR) adhézió, tumor növekedés, TGFβ-LAP receptor, plazminogén receptor	széles körben expr.
CD223	LAG-3 (lymphocyta aktivációs gén 3)	aktivált T és NK
CD224	GGT (gamma-glutamil-transzferáz)	leu, őssejt
CD225	Leu-13 (IFN indukálható transzmembr. feh.) antiproliferatív hatás adhézió	széles körben expr.
CD226	DNAM-1, PTA-1 (thrombocyta-T aktivációs Ag 1)	NK, tr, mo, T és B alcsoport
CD227	EMA, MUC1, episialin, MUC 1 (mucin 1), PEM, PUM, DF3 antigén, H23 antigén Ligandok: CD54, szelektinek, CD169, Grb2, β-katenin, GSK-3b sejtfelszín védelem adhézió és migráció szabályozása	őssejtek egy csoportja, epithel, lymphocyták egy része, mo, B, FDC, myeloma
CD228	MTf (melanotranszferrin), p97 transzferrin szupercsalád tagja	őssejtek, melanoma, agy, bél, simaizom, Alacsony mértékű expresszió: leu, csv
CD229	T-lymphocyta felszíni antigén, Ly-9 (lymphocyta antigén 9), az Ig-szupercsalád tagja, T-sejt-adhézió és fejlődés	thymocyta, T, B, NK
CD230	Prion protein, p27-30 apoptózis védelem, Mutáció: Gerstmann-Straussler disease, Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), familiáris fatális insomnia	széleskörű expresszió, legnagyobb mértékű expr.: neuron, FDC
CD231	TALLA-1 (T ALL asszociált antigén 1), A15, MXS1, TM4SF2, CCG-B7 sejtnövekedés, fejlődés, aktiváció	T-ALL, neuroblastoma, normál agyi neuronok, endothel, NEM expr. B, mo
CD232	VESPR (Vírus kódolt semaforin receptor), PLXNC1 (Plexin C1) Ligand: CD108 Immunmodulátor vírusfertőzésekben	Széleskörű expresszió, B, Mo, gran, NK

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD233	Band 3, AE1 (Anion cserélő protein 1), EPB3 (erythrocyta membrán protein band 3), SLC4A1, Diego vércsoport Ag Klorid/bikarbonát transzport Mutáció: hereditaer spherocytosis, ductalis acidosis	vt
CD234	FY-glikoprotein (DARC), Duffy-vércsoport Ag, kemokin receptor: IL-8, MGSA, RANTES, MCP-1	vt, endothel, epithel Purkinje sejtek
CD235a	GYPA (glikoforin A), MN vércsop. Ag, aggregáció elleni védelem	vt
CD235b	GYPB (glikoforin B), MN vércsop. Ag aggregáció elleni védelem	vt
CD236	GYPC/D (glikoforin C/D)	vt, őssejt, thymus, vese, máj, gyomor, tüdő
CD236R	GYPC (glikoforin C), Gerbich-vércsop. Ag Szerepe van a P. falciparum sejten belüli fejlődésében	vt, őssejt
CD237	nincs elérhető információ	
CD238	KELL (Kell vércsoport Ag) endotelin-3 konvertáló enzim	vt, őssejt, hemopoietikus progenitorok
CD239	BCAM (B-sejt adhéziós molekula), LU (Lutheran vércsoport Ag) Ig-szupercsalád tagja vt-differenciálódás és -vándorlás	vt, őssejt, endothel, epithel, fibroblast
CD240CE	Rh30CE (Rhesus vércsop. CcEe antigén) Az Rh50-nel, a CD47-tel és a GYB-vel asszociálva alkotja az Rh -antigént	vt
CD240D	Rh30D (Rhesus vércsop. D-antigén) Az Rh50-nel, a CD47-tel és a GYB-vel asszociálva alkotja az RhD antigént	vt
CD240DCE	Rh30D/CE crossreactive mabs, az Rh-vércsoport része	vt
CD241	RhAg (Rhesus vércsop.-asszociált glikoprot.) TM12SF szcs. tagja ammonium transzport protein	vt
CD242	ICAM-4 (intercell. adhéziós molekula 4), LW (Landsteiner-Wiener vércsop. Ag, Ig-szcs. tagja Ligand: LFA-1 Vvt-fejlődés és -elimináció	vt
CD243	MDR-1 (multidrug rezisztencia protein 1), P-gp (P-glycoprotein), ABC-B1, P170 Hidrofób gyógyszer/toxin pumpa	őssejt, progenitor sejt, tumorsejtek egy része, vér-agy gát endothelium, placenta, proximalis vesetubulus, mellékvesekéreg
CD244	2B4, NAIL (NK aktivációt-indukáló ligand), p38 Ligand: CD48 NK- és T-aktiváció	NK, T, Mo, DC, Ba
CD245	p220/240 T-, NK-sejt-kostimuláció és jelátvitel	T, B, NK, Mo, gran, thr
CD246	ALK (anaplasztikus lymphoma kináz) Ligand: pleiotrofin receptor-tirozin-kináz	T, anapl. lymphoma T-sejtek, endothel
CD247	T-sejt-receptor δ-lánc, Foszforilált formája a ZAP-70-hez kötődik A tu-t infiltráló T-sejtek csökkent CD247 expressziója a tumorprogresszióval hozható összefüggésbe. SLE-ben gyakori a defektív expresszió	T, NK

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD248	Endosialin, TEM1, CD164 szialomucin-like 1, CD164L1 Angiogenezis, tumorprogresszió Véralvadás	fibroblast, endothel, tumor
CD249	APA (aminopeptidáz A), gp160, BP-1, ENPEP Ligand: oligopeptidek angiotenzin-II-vel és kolecisztokinin-8-cal asszociált, cinkfüggő metallopeptidáz, Angiotenzin-II–angiotenzin-III konverzió	stromasejtek, csontvelő, thymusepithelium, endothel, korai B-sejtek
CD250	nincs elérhető információ	
CD251	nincs elérhető információ	
CD252	OX40 ligand, CD134L, TXGP1, TNFSF4 (TNF rec. szupercsalád 4. tagja) Ligand: OX40 T-sejt-kostimuláció	DC, aktivált B, Mo, hízósejt, endothel
CD253	TRAIL, APO2L, TNFSF10 TNF szupercsalád tagja Apoptózis indukció	aktivált: T, B, Mo, NK
CD254	TRANCE, RANKL, OPGL, TNFSF11 TNF-szcs. tagja osteoclastdifferentiálódás, csontfejlődés Segíti a DC-ket a naív T-sejtek indukciójában	aktivált T, stromasejtek, osteoclast, osteoblast, nyirokcsomó, csontvelő
CD255	TWEAK, TNFSF12, APO3L Szerepe van az apoptózisban	aktivált mo
CD256	APRIL, TNFSF13 (TNF szupercsalád 13. tagja), TALL2, TRDL-1 T- és B-sejt-proliferáció Tumorphiliferáció	Mo, Mf, leukocyta, myeloid
CD257	BlyS, BAFF, TALL1, THANK, TNFSF13b (TNF szcs. 13b tagja) Indukálhat aktivációt, proliferációt, differenciálódást és sejthalált	myeloid, DC, aktivált mo
CD258	LIGHT, TNFSF14 (TNF szcs. 15. tagja), HVEM (herpes vírus entry mediator ligand), LT-β T-sejt-proliferáció és citokinszekréció	éretlen DC, aktivált T és Mo
CD259	NGF	
CD260	nincs elérhető információ	
CD261	TRAIL-R1, APO2, TRAILR1, DR4, TNFRSF10a (TNF-szcs. 10a tagja) apoptózis	tumorsejtek, aktivált T, leu nagyon alacsony expr.
CD262	TRAIL-R2, DR5, TRAILR2, KILLER, TRICK2, TNFRSF10b TNF-szcs. tagja Ligand: TRAIL (CD253) Apoptózis	széles körben expr.
CD263	TRAIL-R3, Dcr1, TRAILR3, TNFRSF10c (TNF-szcs. 10c tagja), LIT, TRID TNF-szupercsalád tagja Apoptózis	ly, alacsony mértékben számos sejten expr.
CD264	TRAIL-R4, Dcr2, TRAILR4, TNFRSF10d (TNF szupercsalád 10d tagja), TRUND TNF-szupercsalád tagja Apoptózis	ly, széles körben expr.

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD265	RANK, TNFRSF11a (TNF szupercs. 11a tagja), TRANCE, EOF, FEO, OFE, ODFR, PDB2 TNF-szcs. tagja, Csontátépülés, nyirokcsomó-fejlődés, T-DC kommunikáció	széles körben expr., DC, osteoclast, aktivált Mo
CD266	TWEAK-R, TNFRSF12A (TNF szcs. 12a tagja), Fn14, FN14, TWEAKR TNF-szcs. tagja Ligand: TWEAK (CD255) Endothelsejt-növekedés és -migráció	epithel, endothel, keratinocyta
CD267	TACI, TNFRSF13B (TNF szcs. 13B tagja) Ligand: TALL1 és TALL2 TNF-szcs. tagja Gátolja a B-sejt-proliferációt	aktivált T, myeloma, alacsony mértékben: B
CD268	BAFF-R, TNFRSF13C (TNF szcs. 13C tagja), BR-3 TNF szupercsalád tagja, B-sejt-fejlődés	ly, B, T-n alacsony expr.
CD269	BCMA, BCM, TNFRSF17 (TNF szcs. 17. tagja) TNF szupercsalád tagja B-differenciálódás és proliferáció Plazmasejt-túlélés	B, Plazmasejt
CD270	LIGHT	
CD271	NGFR (nerve growth factor receptor), TNFRSF16 (TNRF-szcs. 16. tagja), p75, NTR, LNGFR NGF alacsony affinitású receptora Neuronok túlélését és pusztulását szab.	stroma sejtek, neuron, Schwann-sejtek, melanocita, FDC, Mo, csv, mesenhyialis sejtek,
CD272	BTLA (B and T lymphocyte attenuator) Immunglobulin-szcs. tagja T ly gátló receptora (hasonló, mint a CD152)	Th1, akt. T és B
CD273	B7-DC, PD-L2, PDCG1L2 PDCD1LG2 (programozott sejthalál 1 ligand 2), Gátolja a TCR indukálta proliferációt és citokintermelést	DC, Mf, akt T és Mo
CD274	B7-H1, PD-L1, PDCD1LG1 (programozott sejthalál 1 ligand 1) Immunglobulin-szcs. tagja Gátolja a TCR indukálta proliferációt és citokin termelést	DC, akt. T és Mo, Mf, B, NK, epithel
CD275	ICOSL (indukálható T kostim. ligand), B7-H2, LICOS, ICOSLG, B7RP1, GL50, KIAA0653 Fokozza az anti-CD3 stimulált T-sejtek proliferációját és citokin teremlését	DC, akt. Mo, Mf, kismértékben: T és B
CD276	B7-H3 (long) (B7 homolog 3) B7 család tagja T-sejt-proliferáció, aktiváció és IFN -termelés	Akt. Mo és T, DC alcso., epithel
CD277	BT3.1, BTF5 BT-család tagja T-aktiváció és -funkció szabályozása	T, B, NK, DC, Mo, összejt egy csop., endothel
CD278	ICOS (inducible T-cell co-stimulator), AILIM CD28 család tagja T-aktiváció, proliferáció, citokintermelés, T-sejt-fejlődés ICOS hiányban CVID alakul ki	akt. T, thymocyta, Th2 alcso.
CD279	PD-1 (programozott sejthalál 1), PDC1, hPD-1, SLEB2 Immunglobulin-szcs. tagja Ly klonális szelekció	akt. T és B, thymocyták egy csoportja

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD280	Endo180, TEM22, MRC2, uPARAP, KIAA0709 C-típusú lektincsalád kollagénreceptor	myeloid progenitorok, fibroblast, Mf alcso., endothel alcso., osteoclast, chondrocyta
CD281	TLR1 (Toll-like receptor 1), TIL TLR-család tagja TLR2-vel és LPS-sel asszociálódhat Gram-pozitív baktériumokra specifikus	Neu, Mo, Mf, DC, keratinocyta
CD282	TLR2 (Toll-like receptor 2), TIL4 TLR család tagja Gram-pozitív baktériumokat és Mycobact. köt	Mo, Neu, Gran, Mf, DC, keratinocyta
CD283	TLR3 (Toll-like receptor 3) TLR család tagja, ASV dsRNS receptor vírus infekció során I-es típusú IFN termelődést indukál	DC, fibroblast, epithel
CD284	TLR4 (Toll-like receptor 4) TLR család tagja, ASV MD2-vel és Cd14-nel asszociálva LPS-t köt Gram negatív bakt. elleni védekezés	Mo, Mf, DC, Neu, endothel
CD285	TLR5 (Toll-like receptor 5), TIL3 TLR család tagja LPS kötés	leu
CD286	TLR6 (Toll-like receptor 6)	
CD287	TLR7	
CD288	TLR8 (Toll-like receptor 8)	
CD289	TLR9 (Toll-like receptor 9) TLR-család tagja Bakteriális DNS receptor	DC alcso., Mo, Akt B
CD290	TLR10 (Toll-like receptor 10)	
CD291	TLR11 (Toll-like receptor 11)	
CD292	ALK-3, BMPR1A (bone morphogenetic protein receptor type 1A) TGFβ szcs. 1. típus Szerin/treonin kináz Embryonalis csontformálódás	csont progenitor sejtek, mesenhymalis sejtek, epithel, chondrocyta, neuron
CDw293	ALK6, BMPR1B (bone morphogenetic protein receptor type 1B), TGFβ szcs.1. típus, Ligand: BMP2, 4, 7, GDF-5 Embryonalis csont és porc kialakulása	csont progenitor, chondrocyta, epithel, mesenhymalis sejtek
CD294	CRTH2, GPR44, PGRD2, G proteinhez kapcsolt receptor 44, DP2 prostaglandin D2 (PGD2) receptor Allergiareguláció	eo, ba, Th2
CD295	LEPR (leptin receptor), OBR, B219 Zsírövet felépülés szabályozása Ligand: leptin	széles körben expr., hemopoietikus sejtek
CD296	ART1 (ADP-riboszil-transzferáz 1), ART2, RT6 sejtmetabolizmus szabályozása	T- és NK-alcso., Neu, izomsejt, epithel
CD297	ART4, ADP-ribosziltranszferáz 4, Dombrock vércso. Ag, DOK1, DO sejtmetabolizmus szabályozása	erythroblast, vvt, akt. Mo, T

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD298	Na,K-ATPázβ3 subunit, ATP1β3 NA ⁺ /K ⁺ transzport	széles körben expr.
CD299	DC-SIGNR (DC-SIGN-related), L-SIGN, DC-SIGN2, CD209L (CD209 antigen-like) C-típusú lektin (ASV) ICAM-3 (CD50) és HIV-1 gp120 kötés Máj sinusoid endothel és ly interakció	endothelsejtek egy csoportja
CD300a	CMRF35 Ag, CMRF35 család, CMRF35H, CMRF35H9, IRC1, IRC2, IRP60 Immunglobulin-szcs. tagja Inhibitor hatású receptor (stim. után csökken az expr.)	gran, Mo, Mf, Neu, NK, T, B
CD300c	CMRF35 family, CMRF35A, CMRF35A1, LIR Immunglobulin-szcs. tagja Aktivátor típusú receptor	gran, Mo, Mf, Neu, NK, T, B
CD300e	CMRF35L1	Mo, Mf, DC alcsoport
CD301	MGL, CLECSF14, HMGL, HML2, HML Glikolizált antigének (Gal/GalNAc) endocitózisa Sejtadhézió Mf migráció	éretlen DC, Mf
CD302	DCL1, BIMLEC C-típusú lektinreceptor Glikolizált antigének endocitózisa Hodgkin-lymphomában DEC205-tel fúziós feh-t alkot	gran, Mo, Mf, DC
CD303	BDCA2, CLECSF11 (C-típ. lektin szcs 11. tagja), DLEC, HECL Ag kötés és bemutatás	DC alcsoport
CD304	BDCA4, Neuropilin, Neuropilin-1, NRP1 Semaforin család (SEMA) VEGF165-tel és semaforinokkal kapcsolódik DC-T interakció	T, DC alcso., neuron, endothel, tumor
CD305	p40, LAIR-1 (leu asszociált Ig-like receptor-1) Immunglobulin-szcs. tagja Ligand: Ep-CAM Inhibitor hatású	T, B, Mo, Mf, Neu, DC
CD306	LAIR-2 (leukocyte associated Ig-like receptor 2) Sejtaktivációt és gyulladást gátló	T, mo
CD307	IRTA2 (Ig szcs rec. transzlokáció assz. 2), FcRH5, BXMAS1 Immunglobulin-szcs. tagja B-sejt-fejlődés és aktiváció	B alcsoport
CD308	VEGFR1	
CD309	KDR (a típusú III receptor tirozin kináz), VEGFR2, FLK1, VEGFR Ligand: VEGF Angiogenezis	őssejtek egy csoportja, endothel, tumorsejtek
CD310	VEGFR3	
CD311	EMRI	
CD312	EMR2 (EGF-like modulit tart. mucinszerű hormon rec.2) epidermal growth factor-7-transmembr. (TM7) protein család tagja Ligand: kondroitin-szulfát (CS), glükózaminoglikán, CD55 Adhézió, migráció, fagocitózis	Neu, Mo, Mf, DC, akt li,
CD313	EMR3	

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CD314	NKG2D, NKGD, KLR, D12S2489E, KLRK1 (killer sejt lektinszerű rec. alcsalád K 1 tag), Ligand: MICA, MICB, H60, ULBPs, MHC-I NK aktiváció, T kostimuláció	NK, T alcsoport
CD315	CD9P1, SMAP6, FPRP, KIAA1436, EMI-F, Prostaglandin F2 receptor negative regulator, Immunoglobulin-szcs. tagja CD81-gyel és CD9-cel képes asszociálódni	B, akt Mo, megakaryocita, hepatocita, epithel, endothel
CD316	EWI2, PGRL, CD81P3, KASP, IgSF8 (immunoglobulin superfamily member 8), CD81-gyel és CD9-cel képes asszociálódni, migráció	B, T, NK, hepatocita
CD317	BST2 (bone marrow stromal cell antigen 2), HM1.24 preB-sejt-növekedés	T, B, NK, Mo, plazmasejt, DC, stromasejt, fibroblast
CD318	CDCP1 (CUB domain-containing protein 1), SIMA135 Sejtadhézió az EC mátrixhoz Korai hemopoiezis	őssejt alcsoport, epithel, hematopoietikus sejtek, tu
CD319	CRACC, SLAMF7 (SLAM family member 7), 19A, 19A24 protein, CS1 ERK útvonalon át növeli az NK citotoxikus hatását Lymphocytaadhézió szabályozás	NK, T-alcso., B-alcso. DC-alcso.
CD320	8D6 (8D6 antigén), FDC (follicular dendritic cell) LDL receptor Germinális centrum B-sejtjeinek fejlődése Tumorképződés	FDC
CD321	JAM-1 (junctional adhesion molecule 1), JAM, JAM-A, F-11R, KAT, JCAM, PAM1 Immunoglobulin-szcs. tagja Ligand: PAR3, LFA-1, reovírus Vérlemezké aggregáció, leukocita-transzmigráció	széles körben expr.
CD322	JAM-2 (junctional adhesion molecule-2), VE-JAM Immunoglobulin-szcs. tagja Ligand: PAR-3, $\alpha 4 \beta 1$ integrin, JAM3 Sejt-sejt interakció	T-alcso., B, Mo, endothel
CD323	JAM-3	
CD324	E-Cadherin, Cadherin 1, CDHE, CDH1, Uvomorulin, ECAD, Arc1 Sejt-sejt, sejt-mátrix interakció Tumorprogresszió	őssejt, erythroblast, epithel, keratinocita, trophoblast, thr
CDw325	N-kadherin, kadherin-2, NCAD, CDHM, CDH2 Ligand: N-kadherin, catenins, FGFR, PS1 Malign. T-sejteken és tumorokon összefügg az agresszivitással, metasztatizálással Sejt-sejt, sejt-mátrix adhézió	őssejt, leu, endothel, epithel, neuron
CD326	Ep-CAM, EGP40, MIC18, TROP1, EGP, hEGP-2, KSA, M4S1, MK-1, GA733-2, LY-74, TACSTD1 (tu ass. Ca signal transducer 1) Ligand: LAIR-1, LAIR-2, Ep-CAM. Ca-független homofil sejt-sejt adhézió	epithel
CDw327	Siglec6 (szialsav-kötő Ig-szerű lektin 6), OB-BP1, CD33L, CD33L1 Immunoglobulin-szcs. tagja Ligand: leptin, sialyl-Tn Szialsavfüggő adhézió	B, gran, trophoblast

Elnevezés	Funkció	Sejteloszlás
CDw328	Siglec7 (szialsav-kötő Ig-szerű lektin 7), AIRM1, p75 Immunoglobulin-szcs. tagja Ligand: GD3, LSTb Inhibitor hatású receptor	NK, Mo, T-alcso., gran
CDw329	Siglec9 Immunoglobulin-szcs. tagja Ligand: GD1a, LSTc Szialsavfüggő adhézió Immunválasz negatív regulációja	T-, B- és NK-alcsoportok, Mo, gran, neu, hepatocita
CD330	Siglec10	
CD331	FGFR1 (fibroblast növekedési faktor rec. 1), FLT2, FLG TM tirozin kináz Ligand: aFGF, bFGF, K-FGF Nagy affinitású FGF-receptor Embryonális fejlődés, sebgyógyulás	fibroblast, epithel
CD332	FGFR2 (fibroblast növekedési faktor rec. 2), KGFR (keratinocita növekedési faktor rec), TK14, BEK, KSAM-1 TM tirozin-kináz Ligand: aFGF, bFGF, K-FGF, FGF-6 Nagy affinitású FGF-receptor Embryonális fejlődés, sebgyógyulás	fibroblast, epithel
CD333	FGFR3 (fibroblast növekedési faktor rec. 3), JTK4 TM tirozin-kináz Ligand: aFGF (nagy affinitású FGF receptor) Embryonális fejlődés, sebgyógyulás Ajak- és arcfejlődés, tumornövekedés	fibroblast, epithel
CD334	FGFR4 (fibroblastnövekedési faktor rec. 3), JTK2, TKF TM tirozin-kináz Ligand: aFGF, FGF19 (Nagy affinitású FGF receptor) Embryonális fejlődés, sebgyógyulás Endoderma- és vázizomzat-fejlődés	fibroblast, epithel li, Mf
CD335	NKp46, Ly94, NCR1 (natural cytotoxicity triggering receptor 1), Immunoglobulin-szcs. tagja NK-sejt-aktiváció	NK
CD336	NKp44, Ly95, NCR2 (natural cytotoxicity triggering receptor 2), Immunoglobulin-szcs. tagja NK-sejt-aktiváció	NK
CD337	NKp30, Ly117, 1C7, NCR3 (natural cytotoxicity triggering receptor 3), Immunoglobulin-szcs. tagja NK-sejt-aktiváció	NK
CDw338	ABCG2 (ATP-kötő kazetta alcsalád G (WHITE) 2) BCRP, BCRP1, ABCP, MRX, MXR, MXR1, BMDP, ABC15, EST157481 multi-drug rezisztencia (MDR) protein xenobiotikumok transzportja emlő-cc rezisztencia fehérje	őssejt-alcsoportok
CD339	Jagged 1 (Alagille syndrome), JAG1, JAGL1, hJ1 A Notch ligandja Hemopoiezis szabályozása: proliferáció, differenciálódás	stromasejtek, epithel

Függelék 2. táblázat
Citokinek és receptoraik

Citokin						Citokinreceptor			
Név	Fő funkció	Forrás	Bioassay	Mol. súly kDa	Gén	Szerkezet, család**	Eloszlás	Mol. súly kDa	Gén
IL-1 α IL-1 β IL-1 Ra	sokféle	M, Mac, T,B,NK, endo, thy izom, glia	thymoc. T vonalak	17.5 17.4	2q12-21 2q13-21	type 1 -CD121a type 2 - CD121b Ig	T,B,M, kerat NK, neut, endo stb.	80 60	2q12 2q12-22
	inhibitor								
	T-sejt növekedési faktor	T	IL-2 dep. T vonalak	15-20	4q26-27	3 lánc α: Tac - CD25 β-CD122 γ- (γ _C) Hp	T,B,NK, M, macr	55 70-75 64	10p15-14 22q11.2-12 Xq13
IL-3	hemopoes	akt.T, hízó eos	TF-1, MO7e, AML193 leukemia vonalak, csv- kolonia	14-30	5q23-31	két lánc α-CD123 β -gp140 Hp	hemato-poetikus sejtek, M, B	70 120	Yp13.3 Xp22.3 22
IL-4	sokféle	hízó, T, csv- stroma	T blast, CD23 expr., MO7e sejtvonal	15-19	5q31	két lánc α - CD124 γ - (γ _C) Hp	T,B, hízó, Mac, M, epith, endo, fibrobl	140 64	16p12.1-p11.2 Xq13
IL-5	eos érés	hízó, T, eos		45	5q23-31	két lánc α - CD125 β -gp140 Hp	eos, baso	60 120	3p26 22

Citokin						Citokinreceptor			
Név	Fő funkció	Forrás	Bioassay	Mol. súly kDa	Gén	Szerkezet, család**	Eloszlás	Mol. súly kDa	Gén
IL-6	sokféle	Mac, T, fibrobl, endo, glia	B9 sejtvonal CESS-IgG term	26	7p21-14	két lánc α - CD126 β -gp130- CD130 Hp	B, T, M, hepat, epith, ideg	80 130	1 5 és 17
IL-7	T,B érés	csv, thymus, lép	preB vonal T-blast	20-28	8q12-13	két lánc α - CD127 γ - (γ _C) Hp	PreT, preB, thy, T, NK	68 64	5p13 Xq13
IL-8	kemotax proinflam angiogen	sokféle	neutr. kemotax	6-8	4q12-21	egy lánc- CD128 Gpr	neut, baso, T,B	58-67	2q35
IL-9	erythroid hemopoiesis, T diff	Th2, Hodgkin	T-blast	32-39	5q31.1	két lánc α γ - (γ _C) Hp	Th, macr, tumorok hízó	54	?
IL-10	Th2 hatás	Th0, Th2, M, Macr, kerat	IFN γ gátlás, hízósejt vonalak	35-40	1	egy lánc If	haemato- poeticus sejtek B	90-110	11
IL-11	hemopoes	csv stroma, fibroblast	T1165 sejtvonal	23	19q13.3- 13.4	két lánc α β -gp130- CD130 Hp	B, haemato- poeticus	151 130	5 és 17
IL-12	Th1 hatás T, NK akt	M, macr, B, T	IFN γ serkentés	két lánc 30-33- (p35) 35-44 (p40)	?	gp130-szerű Hp	T,NK	180	?

Cítokin						Cítokinreceptor			
Név	Fő funkció	Forrás	Bioassay	Mol. súly kDa	Gén	Szerkezet, család**	Eloszlás	Mol. súly kDa	Gén
IL-13	anti-inflam. hatású, IgE indukció	akt. T	B prolif.	9-12	5q31	két lánc (lásd IL-4) Hp	?	?	?
IL-14	B prolif., antitest term. gátlás, Bf-szerű	T, B-leukemia	B prolif.	60	?	egy lánc	B, B-leukemia	?	?
IL-15	IL-2 szerű	sokféle	T prolif.	14-15	?	IL-2R β γ- (γ _C) Hp	?	70-75 64	22q11.2-12 Xq13
IL-16	HIV repl. gátlás ? ly kemo attraktáns	CD8 T	?	4x14	15	CD4	CD4+T M, eos	59	?
IL-17	IL-8, IL-6 aktiváció	T	?	?	?	?	?	?	?
IL-18	IFN γ, TNFα, fas ligand/indukció IL-12- szerű	LPS ind macr, Kupffer	májsejt citotox	18	?	?	?	?	?
IL-19 (IL-10 család)	IL-6, TNF-α ind. mo-ból IL-4, IL-5, IL-10 IL-10 ind. T-ből	akt. mo B	?	?	1q32	IL család IL-20, IL-24-el közös	?	?	?
IL-20 (IL-10 család)	autocrin keratinocita faktor	mo keratinocita	?	?	1q32	IL-20, IL-24-el közös	?	?	?
IL-21 (IL-2 család)	B proliferáció NK stim csv progenitor stim	akt. CD4 ⁺ T			4q26-27	IL-21 R NLR			

Cítokin						Cítokinreceptor			
Név	Fő funkció	Forrás	Bioassay	Mol. súly kDa	Gén	Szerkezet, család**	Eloszlás	Mol. súly kDa	Gén
IL-22 (IL-10 család) (IL-TIF)	pro-inflam-mato- rikus akut ph pr.	NK Th1 T hízósejt		26	12q15	IL-10 R2 CRF 2-4			
IL-23	pro-inflam-mator ikus memoria T indukció IFNγ indukció	aktivált DC		heterodimer IL-12 p40 p19	1	IL-23 R IL-12 Rβ			
lin0 IL-24 (IL-10 család) MDA**	megakaryocita diff. malignus sejtb IL-6, TNFα ind.	T sejt, mo melanocita vascularis simaizom NK, B, T		35	1q31	IL-20 IL-19 közös			
IL-25 (SF-20 IL-17 család)	ly proliferáció Th2 hatások IgE, eos emelk. IL-4, IL-5, IL-13 ind.	csv-stroma sejtek Th2 sejtek			19p13	Thymus közös antigén			
IL-26 (IL-10 család)	IL-8, IL-10 term. fokozás CD54 expr.	CD4 R0 T sejtek NK Th1		36 homodimer	12q15	IL-10 R2 IL-20 R1	?	?	?
IL-27	CD4 T sejt aktiváció Th1 válasz	DC		heterodimer IL-30 p28	?	gp130 és WSX-1 T rec.			
IL-28 A (IFN-λ-1)	aktiválás (HepB, HepC) oligoadenylate sy	DC vírus inf. dsRNA			19q13	IL-28 B IL-29 IL-10 Rβ IL-28 Rα/ IFN-λ			

Cítokin						Cítokinreceptor			
Név	Fő funkció	Forrás	Bioassay	Mol. súly kDa	Gén	Szerkezet, család**	Eloszlás	Mol. súly kDa	Gén
IL-28 B (IFN-λ-2)	aktiválás (HepB, HepC) oligoadenylate sy MHC I emelk.	DC virus inf. dsRNA			19q13	IL-28 A IL-29 IL-28 Rα / IFN-λ IL-10 Rβ			
IL-29 (IFN-λ-3)	aktiválás (HepB, HepC) oligoadenylate sy MHC I emelk.	DC virus inf. ds RNA			19q13	IL-28 A ésB IL-28 R / IFN-λ IL-10 Rβ			
IL-30	?	aktivált antigén prezentáló sejtek		IL-27 p28 alegysége	16q11	?	?	?	?
IL-31	allergiás r dermatitis	akt. T sejtek		4 helix	12q24	IL-31 RA oncostatin M			
IL-32α,β,γ,δ	gyulladás TNF-α IL-8 MIP-2 fokozódás	akt. T akt. NK IL-12 / 18 stim. NK	?	?	16q13	?	?	?	?
BDNF agyi eredetű neurotro-phikus faktor	idegsejtek érése	agy, izom, tüdő	embryonális idegsejt osztódás	27	11p13-14	egy lánc trkB NGF	idegrendszer	145	17q21-22
CNTF ciliáris neurotro-phikus faktor	idegsejtek érése	szem, n.vagus	embryonális idegsejtek túlélése	22	11	két lánc α-GPI-kötött β-gp130- CD130 Hp	idegrendszer izom 5 és 17	72 130	?

Cítokin						Cítokinreceptor			
Név	Fő funkció	Forrás	Bioassay	Mol. súly kDa	Gén	Szerkezet, család**	Eloszlás	Mol. súly kDa	Gén
EGF epidermális növ. faktor	epithel osztódás, sebgyógyul-ás	ectodermá-lis sejtek, M	A431 sejtvonal osztódás	6	4q25	egy lánc (c-erbB), TGFα R vaccinia vírus R TK	sokféle	170	7
wEpo erythro-poetin	vörösvértest, vérelemekzés	vese, máj	csv kolónia-képzés TF-1 sejtvonal	36	7pter-q22	egy lánc Hp	csv	85-100	19p
FGF fibroblast növ. faktor aFGF bFGF	sejtosztódás angiogen.	agy sokféle	endothel sejtosztódás	16-16.5	5q31.3-33.2 4q25-27	heparan-SO4 receptor-család** FGFR1 FGFR2 FGFR3 FGFR4 Herpes s. vírus R lg, TK	sokféle	160 135 125 140	8p12 10q25.3-26 4p16.3 5q33-qter
G-CSF granulocyta kolónia stimuláló faktor	neutrophil gr. osztódás, differen-ciálódás	macr, fibrobl, endo, csv stroma	csv kolónia-képzés NF560 sejtvonal	21	17q21-22	egy lánc Hp,lg	neut, endo, placenta, vérelemekze	150	1p35-34.3
GM-CSF granulocyta/monocyt a CSF	myeloid fejlődés, endothel osztódás megakario-cyta érés	T, macr, fibrobl, endo	csv kolónia képzés AML-193, DA-1, FDC-P1 sejtvonalak	22	5q21-32	két lánc α -CD116 β -gp140 Hp	neut, M, endo, fibrobl, Langerhans	80 120	Xp22.3 Yp13.3 22
I-309/ TCA-3	M kemokin (CC)	T, hiszósejt	M kemotaxis	8-16	17q11-21	?	?	?	?

Cítokin						Cítokinreceptor			
Név	Fő funkció	Forrás	Bioassay	Mol. súly kDa	Gén	Szerkezet, család**	Eloszlás	Mol. súly kDa	Gén
-IP10	M, T kemokin (CXO)	kerat, M, T, endothel, fibrobl	M kemotaxis	6-7	4	?	?	?	?
IFNα család (több)	anti-vírus hatás, osztódás-gátlás MHC I stim	M, macr, ly	vírus citopathia gátlása, Daudi sejtvonal gátlása	16-27	9	IFNαB-R IFNα/β If	sokféle	95-110 102	21q22.1
IFNβ	anti-vírus hatás osztódás-gátlás MHC I stim.	fibrobl, epith	vírus citopathia gátlása, Daudi sejtvonal gátlása	20	9p22	IFNα/β If	sokféle	102	21q22.1
IFNγ	sokféle	T, NK	vírus citopathia gátlása, Daudi sejtvonal gátlása	40-70	12q24.1	két lánc α CD119 β- AF-1 If	sokféle	90 ?	6q12-22 21q22
IGF-1,2 insulin szerű növ. faktor	sokféle anti-apoptikus	sokféle		13-16	?	?	sokféle		
LIF leukemia inhibitoros faktor	akut fázis, hematopoie-sis, kolínerg idegi fejlődés, embryonalis állapot fenntartása	T, fibrobl, máj, szív, melanoma	M1 sejtvonal	45	22q14	két lánc α β- gp130 Hp	embryonalis őssejt, M, máj, placenta	190 130	5p12-13 5 és 17

Cítokin						Cítokinreceptor			
Név	Fő funkció	Forrás	Bioassay	Mol. súly kDa	Gén	Szerkezet, család**	Eloszlás	Mol. súly kDa	Gén
M-CSF monocyta-CSF	M fejlődés, osztódás	sokféle	M kolónia képzés csv-ből M-NFS60 sejtvonal	45-90	5q33.1	egy lánc CD115 c-fms termék lg, TK	macr, placenta	150	5q33-35
MCP-1,2,3 M kemoattrak-táns fehérje	M kemokin (CC) basofil aktiváció	M,T. fibrobl, endo, izom, kerat	M kemotaxis	8-18	17q11.2-21	két receptor	M	?	?
iMIF migráció gátló faktor	macr aktiváció, migráció gátlás	T, M, endo hypophysis	M migráció gátlás	12.5	?	Gpr	?	?	?
MIP-1α macr gyulladáso fehérje	B, eos, Tc kemokin (CC), őssejt osztódás gátlása	T,B, Langerhans, neutrophil macr	eos kemotaxis csv kolónia képzés gátlása	8-200 -aggregátum	17q11-21	egy lánc	T, macr, eos	52	3p21
MIP-1β	leukocyt kemokin (CC), myeloid érés	T,B, macr	T kemotaxis	69	17q11-21	Gpr	T, B, M, HELA, K562	?	?
MIP-2 (GRO/ MGSA)	neutrophil kemokin (CX) myeloid osztódás fibrobl, melanoma	M, fibrobl, epith, endo	neutrophil kemotaxis melanoma osztódás	7.9	4q12-21	IL-8R (CD128) Gpr	neutrophil, M, endo, melanoma	6-8	2q35

Cytokinek								Cytokineceptor			
Név	Fő funkció	Forrás	Bioassay	Mol. súly kDa	Gén	Szerkezet, család**	Eloszlás	Mol. súly kDa	Gén		
TGFα transzformáló növ. faktor	EGF-szerű, membrán-kötött	sokféle, M, keratinocyta	A431 sejt vonal osztódása	6	2	c-erbB EGF-R vaccinia v R TK	sokféle	170	7		
TGFβ β1,β2,β3	sokféle, sebgyógy. hemopoiesis, differenciálódás gátlás	sokféle	MV-1-L sejt vonal osztódás gátlása	25	β1 19q13 β3 14q24	három típus (Szerin-treonin kináz)	sokféle	53-65	?		
TNFα tumor nekrosis factor*	sokféle szol. és membrán-kötött forma	M, macr, B,T, fibrobl	L929, WEHI sejt vonalak	52	6p213	1.típus CD120a 2.típus CD120b NGF	sokféle	55 75	12p13 1p36-32		
Név	Fő funkció	Forrás	Bioassay	Mol.súly kDa	Gén	szerkezet, család**	Eloszlás	Mol.súly kDa	Gén		
TNFβ (limfotoxin-LT)	citotoxicitás embr. diff szol. és membrán-kötött forma	T,B	L929, WEHI sejt vonalak	25	6p213	1.típus CD120a 2.típus CD120b NGF	sokféle	55 75	12p13 1p36-32		
Tpo thrombo-poetin	megakario-cyta növ faktor	máj, vese, izom	megakar. kolónia képzés	60	?	c-mpl Hp	megakario-cyta vérfelmezke	68.6	1p34		

Függelék 3. táblázat

Kemokinreceptorok és ligandjaik

Kemokin	Eredeti nómen- klatúra	Kemokinreceptor	Legfontosabb funkció
CC kemokinek			
CCL1	I-309	CCR8	monocyta kemotaxis és migráció
CCL2	MCP-1	CCR2	különféle fehérvérsejtpopulációk kemotaxisa
CCL3	MIP-1α	CCR1, CCR5	különféle fehérvérsejtpopulációk kemotaxisa
CCL4	MIP-1β	CCR5	T-sejt, dendritikus-sejt, monocyta, NK-sejt kemotaxisa; HIV koreceptor
CCL5	RANTES	CCR1, CCR3, CCR5	különféle fehérvérsejtpopulációk kemotaxisa
CCL7	MCP-3	CCR1, CCR2, CCR3	különféle fehérvérsejtpopulációk kemotaxisa
CCL8	MCP-2	CCR3, CCR5	különféle fehérvérsejtpopulációk kemotaxisa
CCL9/CCL10		CCR1	
CCL11	Eotaxin	CCR3	eosinophil-, basophil-, és Th2 sejtek kemotaxisa
CCL12	?	CCR2	különféle fehérvérsejtpopulációk kemotaxisa
CCL13	MCP-4	CCR2, CCR3	különféle fehérvérsejtpopulációk kemotaxisa
CCL14	HHC-1	CCR1, CCR5	
CCL15	MIP-1δ	CCR1, CCR3	különféle fehérvérsejtpopulációk kemotaxisa
CCL16	HHC-4	CCR1, CCR2	
CCL17	TARC	CCR4	T-sejtek és basophil-sejtek kemotaxisa
CCL18	DC-CK1	?	
CCL19	MIP-3β/ELC	CCR7	T-sejtek és dendritikus-sejtek migrációja a nyirok-csomók parafollikuláris zónájába
CCL20	MIP-3α	CCR6	
CCL21	SLC	CCR7	T-sejtek és dendritikus-sejtek migrációja a nyirok-csomók parafollikuláris zónájába
CCL22	MDC	CCR4	T-sejtek és basophil-sejtek kemotaxisa
CCL23	MPIF-1	CCR1	
CCL24	Eotaxin-2	CCR3	eosinophil-, basophil-, és Th2 sejtek kemotaxisa
CCL25	TECK	CCR9	astrocyta migráció
CCL26	Eotaxin-3	CCR3	eosinophil-, basophil-, és Th2 sejtek kemotaxisa
CCL27	CTACK	CCR10	dermális sejtek migrációja
CCL28	MEC	CCR10	dermális sejtek migrációja
CXC kemokinek			
CXCL1	GROα	CXCR2	neutrophil kemotaxis
CXCL2	GROβ	CXCR2	neutrophil kemotaxis
CXCL3	GROγ	CXCR2	neutrophil kemotaxis
CXCL4	PF4	CXCR3B	trombocita aggregáció
CXCL5	ENA-78	CXCR2	neutrophil kemotaxis

Kemokin	Eredeti nomen- klatúra	Kemokinreceptor	Legfontosabb funkció
CXCL6	GCP-2	CXCR1, CXCR2	neutrophil kemotaxis
CXCL7	NAP-2	CXCR2	neutrophil kemotaxis
CXCL8	IL-8	CXCR1, CXCR2	neutrophil kemotaxis
CXCL9	Mig	CXCR3	effektor T-sejt kemotaxis
CXCL10	IP-10	CXCR3, CXCR3B	effektor T-sejt kemotaxis
CXCL11	I-TAC	CXCR3	effektor T-sejt kemotaxis
CXCL12	SDF-1α/β	CXCR4	különféle fehérvérsejtpopulációk kemotaxisa; HIV koreceptor
CXCL13	BCA-1	CXCR5	B-sejt migráció a follikulusokba
CXCL14	BRACK		
CXCL16	–	CXCR6	
C kemokinek			
XCL1	Lymphotaktin	XCR1	T-sejt és NK-sejt kemotaxis
XCL2	SCM-1β	XCR1	
CX ₃ C kemokinek			
CX3CL1	Fraktalkin	CX3CR1	T-sejt, NK- sejt, és macrophag kemotaxis; CT és NK-sejt aktiváció

Függelék 4. táblázat
HLA-markerek és betegségek kapcsoltsága egyes autoimmun betegségek esetében

Betegség	Kapcsolódó HLA-marker	A betegség relatív kockázata
spondilitis ankylopoetica	B*2704	87,4
reaktív arthritis (Reiter-betegség)	B*2705	37,0
reumatoid arthritis	DRB1*0401 DRB1*0404 DRB1*0405	4,2
lupus erythematosus	DR3	5,8
diabetes mellitus (1-es típus)	DR3 DQB1*0201 DR4 DQB1*0302 DR2 DRB*1501 DRB*0101 DQB1*0602	3,3 2,4 6,4 9,5 0,19 0,15
Addison-betegség	DR3	6,3
myasthenia gravis	DR3 B8	2,5 3,4
sclerosis multiplex	DR2 DRB1*1501 DRB5*0101 DQB1*0602	4,1
Graves-betegség	DR3	3,7
Hashimoto-betegség	DR11	3,2
coeliakia	DR3 DQB1*0201 DQA1*0501 DR7,11 DR7, DQB1*0201 DR11,DQA1*0501	10,8 6,0-10,0
dermatitis herpetiformis	DR3	15,9
pemphigus vulgaris	DR4	14,4
psoriasis vulgaris	CV6	13,3
Goodpasture-betegség	DR2	15,9
glomerulonephritis membranosa idiopath.	DR3	12,0

The New England Journal of Medicine, 2000.

Függelék 5. táblázat
A magyar populáció haplotípus-gyakorisága (4000 donor)

#	HLA-A	HLA-B	HLA-DR	Gyakoriság	„Broad” HLA-A	„Broad” HLA-B	„Broad” HLA-DR	„Broad” gyakoriság
1	1	8	3	0,046722	1	8	3	0,062
2	1	8	17	0,015497	1	8	3	0,062
3	3	7	15	0,014902	3	7	2	0,019
4	3	7	16	0,002861	3	7	2	0,019
5	3	7	2	0,001360	3	7	2	0,019
6	2	18	11	0,018403	2	18	5	0,018
7	2	44	4	0,013850	2	12	4	0,015
8	2	12	4	0,001314	2	12	4	0,015
9	23	44	7	0,010642	9	12	7	0,013
10	23	12	7	0,001339	9	12	7	0,013
11	24	44	7	0,000807	9	12	7	0,013
12	9	44	7	0,000335	9	12	7	0,013
13	2	7	15	0,011823	2	7	2	0,012
14	2	7	16	0,000355	2	7	2	0,012
15	2	44	16	0,009712	2	12	2	0,012
16	2	44	15	0,001197	2	12	2	0,012
17	2	12	2	0,000401	2	12	2	0,012
18	2	12	15	0,000335	2	12	2	0,012
19	2	12	16	0,000335	2	12	2	0,012
20	2	45	15	0,000004	2	12	2	0,012

Bone Marrow Donors Worldwide adatbázis, 2006.

ÉRTELMEZŐ SZÓTÁR

Írta: Falus András, Buzás Edit

αβ T-SEJTEK antigénfelismerő egységként α- és β-láncot tartalmazó T-sejt-receptort (TCR) hordozó *T-lymphocyták*.

ADCC lásd *antitestfüggő celluláris citotoxicitás*.

ADHÉZIÓS MOLEKULÁK a sejtek egymáshoz, illetve az extracelluláris mátrixhoz való kötődésének kialakítására alkalmas fehérjemolekulák, melyek egymással receptor–ligandum típusú kapcsolatba kerülve segítik elő különböző sejtek funkcionális kölcsönhatását. E molekulák az *immunoglobulin*- (pl. ICAM-1,2,3; LFA-2,3), a *szelektin*- (pl. L-szelektin, E-szelektin, P-szelektin), az *integrin* (pl. LFA-1, Mac-1, CR4, VLA-4,6) molekula-szupercsaládba, illetve a *mucinok* közé (pl. GlyCAM-1, CD34) tartoznak. Szerepük a lymphocytamigrációban, illetve letelepedésben („homing”), a lymphocyta–lymphocyta, lymphocyta–macrophag, lymphocyta–endothel, leukocyta-extracelluláris mátrix, illetve phagocyta–mikroorganizmus kölcsönhatásokban van. Az adhéziós molekulák sejt- és szöveteloszlása, megjelenése jellegzetes.

ADJUVÁNS a poliklonális *immunválasz* mértékét nem fajlagosan növelő anyag (pl. Freund-adjuváns, bakteriális lipopoliszaccharida).

ADAPTÍV IMMUNVÁLASZ, ADAPTÍV IMMUNITÁS az antigénspecifikus T-, illetve B-lymphocyták által kialakított, *klonalitáson alapuló* immunválasz, amely az *immunológiai memória* kialakulását is biztosítja. Más néven *szerzett* immunitás.

ADIPOKIN adipocyták által szekretált (és szintetizált) fehérje.

ADOPTÍV IMMUNITÁS egy adott antigénnel immunizált egyed immunológiailag kompetens sejtjeinek vagy/és ellenanyagainak egy *másik egyed* szervezetébe történő átvitelével (*adoptív transzfer*) kialakított fajlagos immunválasz.

AFFINITÁS az antitest és az antigén közötti egy pontos kapcsolódás kötőerejének kvantitatív mértéke, azaz a monovalens haptén (*epitóp*) és az ellenanyag monovalens antigénkötő helye (*Fab-fragmentum*) között kialakult kapcsolat erőssége.

AFFINITÁSÉRÉS a specifikus ellenanyagok affinitásának az immunválasz előrehaladtával bekövetkező növekedése szomatikus mutációk és a nagy affinitású B-sejt-klónok szelekciójának eredményeképpen.

AFP, α-fetoprotein onkofetális antigén, a máj termeli. A magzatban erőteljesen, felnőttkorban csak kismértékben fejeződik ki. Daganatos betegek keringésében megjelenik, ezért „tumormarkerként” használható.

AGGLUTINÁCIÓ sejtek, partikulák összezsapzódása ellenanyag jelenlétében. Az antitestek által előidézett agglutináció immunológiai mérőtechnika. Vörösvérsejtek összezsapzódása a *hemagglutináció*.

AGGLUTININ agglutináló ellenanyag.
AICD (*Activation induced cell death*) a T-sejt-receptoron keresztüli T-sejt-aktiváció következményeként végbemenő apoptózis, mely alapvető jelentőségű a tolerancia és a homeosztázis fenntartásában.

AID (*Activation induced deamination*) citidin-uracil átalakulást okozó dezaminációs folyamat, mely a DNS-repair mechanizmus révén részt vesz többek között a B-lymphocyták a szomatikus hipermutációjában és az izotípus váltásban.

AIDS (*Acquired immunodeficiency syndrome*) HIV-fertőzés által okozott szerzett immunhiányos betegség.

AIRE (*Autoimmune regulator*) transzkripciósz faktor, mely génjének mutációja kimutatható APECED szindrómában (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis ectodermal dystrophy). A thymuson belüli ectopiás génexpresszió „mester” regulátora.

AKCESSZÓRIKUS SEJTEK antigénkötő receptorral nem rendelkező sejtek, melyek részt vesznek az adaptív immunválasz kialakításában. Ide sorolhatók pl. a phagocytasejtek, a hízósejtek és az NK-sejtek.

AKTÍV IMMUNITÁS patogén hatására vagy védőoltás (vakcináció) hatására kialakuló immunitás.

AKUTFÁZIS-FEHÉRJÉK a gyulladás gátlását, lokalizálását, következményeinek enyhítését szolgáló fehérjék, melyek az *akutfázis-válasz* során fokozott mértékben termelődnek (proteáz-inhibitorok: pl. α₂ makroglobulin, α₁-antitripszin; véralvadási fehérjék: pl. fibrinogén, opszonizáló anyagok: pl. C3, CRP, SAPA, SAP, transzportfehérjék: pl. albumin, cöruloplazmin, SAA, gyökfogók).

AKUTFÁZIS-VÁLASZ a szervezet fiziológiás, szisztémás válasza egy lokálisan, a fertőzés vagy trauma helyén keletkező hatásra. Hatása a helyi rendellenesség elhárítását szolgálja. A folyamatban központi szerepet játszik a máj, amely antiinflammatorikus *akutfázis-fehérjéket* (pl. antiproteázokat, opszonineket, alvadási fehérjéket) termel. Emellett döntő jelentőségű a hypothalamus–hypophysis–mellékvesekéreg tengely, amelynek aktivációja kortikoszteroid termelés révén gátolja a gyulladást. Az interleukin-6 (IL-6) központi szerepet játszik az akutfázis-reakció szabályozásában.

ALLÉL homológ kromoszómák azonos lokuszán lévő gének (kettő vagy annál több), amelyek azonos sajátság

különböző változatait örökítik át, így biztosítva a *genetikai polimorfizmust*.

ALLÉL EXKLÚZIÓ (*allél kizárás*) az a genetikai mechanizmus, amely heterozigóta egyedekben csak az egyik allél expresszióját teszi lehetővé. Így a T-, illetve B-sejtekben az egyik kromoszómán sikeresen lezajlott $V_H D_H J_H$ átrendeződés gátolja a variábilis gének átrendeződését a másik kromoszómán. A folyamat eredményeképpen *vagy* az anyai *vagy* az apai gén fejeződik ki.

ALLERGÉN olyan antigén, amely a szervezett fokozott immunválaszt – *allergiát, hiperszenzitivitási reakciót* – váltja ki. Fertőzést általában nem okoz. Ilyen anyagok forrása pl. a virágpor, állati szőr, különböző ételek (tojás, bab, dió, egyes halak) stb.

ALLERGIÁS IMMUNREAKCIÓ azonnali túlérzékenységi (hiperszenzibilitási) folyamat, melynek során a basophil leukocytákból és a hízósejtekből IgE-függő és IgE-től független folyamatok eredményeképpen vazóaktív aminok (pl. hisztamin, szerotonin, majd később prosztaglandinok, leukotriének, limfokinek stb.) szabadulnak ki. E mediátorok hatására allergiás tünetek: simaizom kontrakció, értágulat, gastrointestinális zavarok, bőrijelenségek stb. alakulnak ki. Lásd még *hiperszenzitivitás*.

ALLOANTIGÉN adott faj egy másik, genetikailag nem-rokon egyedének immunrendszere által felismert antigének. Az alloantigének (pl. HLA, vércsoport antigének) transzplantáció, illetve vértranszfúzió során kilökődést eredményező immunválaszt válthatnak ki.

ALLOGÉN ugyanazon faj genetikailag eltérő másik egyedéből származó antigén.

ALLOGRAFT *allogén* donorból származó oltvány (*graft*).

ALLOTÍPUS fehérjék (pl. Ig, MHC-termékek) genetikai polimorfizmus (allélek kifejeződése) eredményeként kialakuló variánsai. Pl. Ig esetében az azonos *izotípusú* Ig molekulák allélikus variánsai – *allotípusai* – a H- és az L-láncok konstans szekvenciáiban létrejött aminosavcsere eredményeként alakulnak ki. Az MHC-molekulának számos allélikus változata van; a magasabbrendű szervezetek legnagyobb polimorfizmust mutató fehérjéi.

ALLOTRANSZPLANTÁCIÓ azonos faj eltérő egyedei közti szerv/szövetátültetés.

ALTERNATÍV ÚT lásd *komplementrendszer*.

ANAFILATOXIN a komplementaktiválás során képződő kis molekulatömegű peptidek (C3a, C4a, C5a), melyek az erek áteresztőképességét fokozó, gyulladást közvetítő hatásúak.

ANAFILAXIA azonnali (I-es) típusú *hiperszenzibilitási* (túlérzékenységi) reakció súlyos formája, mely esetében testszerte degranulálódnak a hízósejtek valamely az érpályába került vagy a tápcsatornából igen gyorsan felszívódó allergén hatására. Lásd még *hiperszenzitivitás*.

ANERGIA a T- vagy B-lymphocytá (klón) válaszképtelenségi állapota egy adott antigénre

ANGIOGENEZIS érképződés, a vérellátás kialakulása.

ANTIGÉN az érett immunrendszer T- és B-lymphocytái által felismert struktúrák (mikrobák, sejtek, molekulák) gyűjtő neve. A kifejezést a magyar *Detre László* alkotta az *antisomatogen* (ellenanyag-termelést kiváltó) szó rövidített formájaként.

ANTIGÉN DETERMINÁNS (*epitóp, haptén*) az antigénnek az antigénreceptorok (TCR, BCR), illetve az ellenanyag-molekula antigénkötő helye által felismert része.

ANTIGÉN-ANTITEST KOMPLEX (*immunkomplex*) az antigén és az azzal fajlagosan reagáló ellenanyag által létrehozott komplex. Az antigén-antitest komplex komplementaktivációt indíthat el, a komplex sejtfelszíni receptorokhoz (Fc-, illetve komplementreceptorok) kötődve az antigén eliminációját fokozza. Más esetben az antigén-antitest komplex a keringésben marad, illetve a szövetek extracelluláris tereibe kerülhet. Ilyenkor az immunkomplexek lokális gyulladást okozhatnak.

ANTIGÉNKOMPETÍCIÓ egy antigén és röviddel annak beadása előtt a szervezetbe került másik antigén között kialakult versengés, melynek során a korábban bejutott antigénre adott válasz jelentősen csökkentheti a később bejutó antigénre adott immunválasz intenzitását.

ANTIGÉNBEMUTATÁS (*antigénprezentáció*) a patogének, illetve különböző molekulák feldolgozása, fehérjéinek peptidekre bontása („*processing*”) és a sejtmembránon *MHC-molekulákkal* való együttes megjelenítése az antigénbemutató sejtek által. A T-lymphocyták kizárólag az *antigénbemutató sejtek* MHC-molekuláin megjelenő peptideket, vagyis az MHC-molekula és a peptid *komplexét* ismerik fel. Az antigénbemutató folyamat – az antigén eredetétől függően – két úton történhet.

ENDOGEN ANTIGÉNEK MHC-I MOLEKULÁK ÁLTAL VALÓ BEMUTATÁSA **CD8⁺ TC-SEJTEK SZÁMÁRA** bármilyen magvas sejten keletkező *endogén antigének* (pl. vírusfertőzés vagy sejtek tumorossá fajulása során termelődő fehérjék) a citoszolban jelen levő *proteaszóma* komplexben 9-11 aminosav-méretű peptidekre hasadnak, melyek transzporter molekulák (*TAP-1, -2*) segítségével az endoplazmatikus reticulumba kerülve az MHC-I molekula peptidkötő „zsebébe” kötődnek. Az MHC-I-peptid komplex a sejtek membránjára kerül, ahol azt a CD8⁺ T_C-sejtek ismerik fel. Az így felismert „*target*”-sejtet a pusztító aktivitású CTL-ek eliminálják.

EXOGEN ANTIGÉNEK MHC-II MOLEKULÁK ÁLTAL VALÓ BEMUTATÁSA **CD4⁺ TH-SEJTEK SZÁMÁRA** az exogén patogének (pl. extracelluláris baktériumok), illetve antigének fagocitózissal (macrophag, dendritikus sejt) vagy a specifikus felszíni immunglobulinnal együtt (B-lymphocytá) kerülnek be az antigénbemutató sejtek endoszómaiba,

ahol 12-25 aminosav-hosszúságú peptidekre hasadnak. A peptidek az endoplazmatikus retikulumban kapcsolódnak az MHC-II molekulákhoz és a Golgi-vesiculumok lefűződése során kerülnek a sejt plazmamembránjára. Az MHC-II/peptid komplexet CD4⁺ Th-sejtek ismerik fel, melyek a kölcsönhatás, illetve az azt követő aktiváció eredményeként nagy mennyiségben termelnek különböző *limfokineket*.

ANTIGÉNBEMUTATÓ SEJTEK (APC – *Antigen Presenting Cell*) A patogén/antigén felvételét, feldolgozását és MHC-molekulákkal való együttes bemutatását végző sejtek. Ide tartoznak az *MHC-II* molekulákat konstitutív módon kifejező ún. *professzionális antigénbemutató sejtek*: dendritikus sejtek, monocyták, macrophagok és B-lymphocyták, illetve az *MHC-I* molekulákat kifejező magvas sejtek, melyek adott esetben (pl. vírusfertőzés, tumorossá fajulás) *célsejtekké* (target) válhatnak. Lásd még *antigénbemutató*.

ANTIGÉN-DRIFT (antigén áramlás/sodródás) során egy vírus genomját érintő pontmutációk a vírusantigének szerkezetének kisebb változásait idézik elő.

ANTIGÉN-SHIFT (antigén eltolódás) során az influenzavírus szegmentált genomja periódikusan radikális átrendeződést szenved.

ANTIGÉNRECEPTOROK a T- és a B-lymphocytákon megjelenő, variábilis régiójukban nagy diverzitással rendelkező molekulakomplexek (TCR, illetve BCR), amelyek az antigének nagy változatosságát képesek felismerni. Lásd még *BCR, TCR*.

ANTITEST (*ellenanyag, immunglobulin, Ig*) a *B-lymphocyták* aktiválása eredményeként kialakuló *plazmasejtek* által termelt két *nehéz- (H)* és két *könnyű- (L)* láncból álló, S-S hidakkal kovalensen kapcsolt, ellenanyag-aktivitását, gamma-mobilitású globulin. Az antitestek H-láncainak eltérő *konstans szekvenciái* ($\gamma, \mu, \alpha, \epsilon$ és δ) alapján öt Ig-osztály (*izotípus*) azonosítható: IgG, IgM, IgA, IgE és IgD, melyeken belül további alosztályok is elkülöníthetők. Az L-láncok κ - és λ -izotípusúak lehetnek. Az immunglobulin-molekulákat *domének* (S-S híddal stabilizált globuláris elemek) építik fel. A H- és L- láncok N-terminális része *variábilis*; egyedi, *idiotípus*-determinánsokat hordoz. Egy H- és egy L-lánc variábilis része együtt képes az antigén specifikus megkötésére, így egy IgG-, IgE- és IgD-molekula 2-2, a pentamer IgM 10, a szekrétumokban dimer formában megjelenő IgA 4 antigénépítőpárral képes kapcsolódni. Az antitest molekula N-terminális részét *Fab régió*nak nevezzük. A H- és L-láncok C-terminális szekvenciái az egyes osztályokon/alosztályokon belül konstansak; a H láncok C terminális szakaszait *Fc-régió*nak nevezzük. A immunglobulin Fc szakasza lényeges *effektor funkciókat* szolgál az immunválasz során (komplementaktiváció, immunkomplex-kötés, placentán való átjutás, fagocitózis, basophil- és hízósejt-degranuláció stb.).

ANTITESTFÜGGŐ CELLULÁRIS CITOTOXICITÁS (ADCC – *Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*) a folyamat során az effektor sejt a specifikus ellenanyaggal fedett célsejtet (*target* sejt) elpusztítja. Az ADCC-t Fc-receptorok közvetítik.

ANTITEST-FEEDBACK Fc γ R-on és felszíni immunglobulinon egyszerre ható inger a B-sejtek aktivációját gátolja. Így egy *antigén-IgG antitest* komplex gátolhatja a specifikus antitest keletkezését.

ANTITEST-REPERTOÁR az egy egyed által termelt különböző specificitású antitestek összessége.

AP-1 transzkripciós faktor, a *fos* és *jun* onkogének heterodimérje, többek között az interleukin-2 termelő sejtekben aktiválódik. A MAP-kináz kaszkádon keresztül aktiválódik.

APOPTÓZIS a programozott sejthalál egy típusa. A sejt „önpusztítása” DNS-ének feldarabolódása, fehérjéinek kovalens keresztkötése, magfragmentáció útján megy végbe. Általában a sejtek proliferációját kísérő jelenség, mely az immunrendszer kialakulásakor és az immunválasz folyamatában is állandóan zajló folyamat. A citotoxikus sejtek felszínén *fas* ligandum (FasL) jelenik meg, amely az „öngyilkos” célsejt felszíni *fas*-al reagálva indukálja annak pusztulását. A ced (apo) gének expressziójának alapvető jelentősége van a folyamatban. A tumorindukáló anyagoknak anti-apoptotikus hatása is van. Az apoptózis különleges formája az „aktiváció-indukált sejthalál” (AICD – *Activation-Induced Cell Death*).

ARTHUS-REAKCIÓ során a dermisbe oltott antigénnel IgG antitestek kapcsolódnak extracellulárisan, és a komplement rendszer, valamint phagocytasejtek aktiválásával révén lokális gyulladást jön létre.

ATOPIA *Allergiás, azonnali túlérzékenységi* reakcióra való hajlam.

AUTOANTIGÉN ugyanazon egyedből származó antigén.

AUTOANTITEST saját antigénnel reagáló ellenanyag.; izotípusa, mennyisége és specificitása bizonyos autoimmun betegségekre jellemző.

AUTOGRAFT ugyanazon egyén testének egyik részéből a másikba átültetett szövet (graft).

AUTOIMMUN BETEGSÉG autoreaktív lymphocyták (T- és B-sejtek) által indukált folyamat, mely saját sejtek, szövetek károsodásával járó krónikus gyulladást eredményez. Szisztémás és szervspecifikus formái ismertek.

AUTOIMMUNITÁS a „saját” antigének elleni károsító vagy védő immunválasz.

AUTOKRIN HATÁS egy adott sejt által termelt hatóanyag (pl. citokin) ugyanazon sejt receptorával reagálva fejti ki hatását.

AUTOTRANSZPLANTÁCIÓ egy egyed szervezetén belül végzett szerv/szövetátültetés. (A donor és a recipiens azonos.)

AVIDITÁS multivalens antigének és multivalens ellen-

anyagok között kialakuló kapcsolat erőssége. Mértékét nemcsak az egyes reagáló csoportok affinitása, hanem a kapcsolódó helyek száma és egyéb tényezők (pl. sztérikus viszonyok) is befolyásolják.

β₂-MIKROGLOBULIN az MHC-I molekula α-láncát stabilizáló, állandó szerkezetű, egyetlen Ig-domént tartalmazó lánc.

B7-MOLEKULÁK, az antigénbemutató sejteken megjelenő kostimulációs molekulák.

BAKTERIÁLIS ENDOTOXIN (*lipopoliszacharid, LPS*) Gram negatív baktériumokból származó toxin, amely poliklonális B-sejt-aktivációt okoz.

BALT (*Bronchial Asociated Lymphoid Tissue*) a légutakhoz kapcsolódó lymphoid szövetek összessége. Fontos szerepe a belélegzett antigén, illetve a légúti fertőzések elleni védelem.

BASOPHIL GRANULOCYTA basophil festődésű, granulumaiban többek között hisztamint tartalmazó fehérvérsejt. A *hízósejtekkel* együtt az *allergiás reakciók* fő effektorsejtjei. Nagy affinitású sejtfelszíni IgE receptora-
nak (FcεRI) antigénnel való keresztkötése, vagy egyéb anafilaktikus hatások (pl. C5a) nyomán a biológiailag aktív hatóanyagok felszabadulnak a sejtből, aminek jelentős élettani következményei (simaizom kontrakció, értágulat, gyomormedv termelés) vannak.

BCL-2 Apoptózis ellen ható gének terméke.

BCR (B-SEJT RECEPTOR) (*B-Cell Receptor*) a B-sejtek antigén-felismerő receptor-komplexe, mely az *antigénnel fajlagosan kapcsolódó* sejtfelszíni Ig-ból (2 H- és 2 L-lánc tetramerje) és az ahhoz asszociált – szinténaz Ig szupercsaládba tartpzó – *jelátvivő* (α és β) láncokból áll.

BELTENYÉSZTETT EGÉRTÖRZS hím és nőstény testvérek több mint 20, egymást követő generáción keresztül történő pároztatásával létrehozott, a nemi különbségektől eltekintve valamennyi lókuszon homozigóta egyedekből álló egértörzs (pl. BALB/c).

BENCE-JONES FEHÉRJE az Ig-molekulák könnyű-lánca, amely egyes myelomás betegek vérében és vizeletében jelenik meg.

BIOGÉN AMINOK nagy biológiai hatással rendelkező monoaminok (pl. hisztamin) vagy diaminok (pl. putreszcin).

B-LYMPHOCYTÁK Bursa-, illetve Bursa-ekvivalens szövetekben (pl. csontvelő) fejlődő sejtek, melyek antigénreceptorát kovalensen egymáshoz kötött két nehéz és két könnyűláncot tartalmazó antitest molekula, valamint az ahhoz asszociálódó jelátvivő molekulák (Igα és Igβ) alkotják. A B-sejtek a natív antigének konformációs determinánsait ismerik fel. Aktiváció után jellegzetes osztódási és differenciálódási szakaszt követően a felszíni immunglobulinokkal azonos specificitású ellenanyagokat szecernáló *plazmasejtek*ké alakulnak át. Mint *pro-*

fesszionális antigénprezentáló sejtek résztvesznek az antigének feldolgozásában és a T-sejtek számára való bemutatásában is. Az érett B-lymphocyták zöme a B2 konvencionális (follicularis) B-sejt típusba sorolható (FOB-sejtek), míg a lép marginális zónájában található populációjuk a marginális zóna B-sejt (MZB), a savós hátyákkal bélelt testüregekben található típususk pedig a B1 B-sejt elnevezést viseli.

BLASTOS TRANSZFORMÁCIÓ A lymphocyták mitogénnel vagy antigénnel indukált átalakulása, melynek során méretük megnő, majd a sejt osztódik.

B-LYMPHOCYTA-REPERTOÁR Az elsődleges nyirokcszervekben (pl. csontvelő) létrejött, egyedi (más-más antigén-specificitású) felszíni immunglobulin V-régióval rendelkező B-lymphocyták összessége.

BŐR IMMUNRENDSZER (SIS – *Skin Immune System*) A bőrben találhat immunsejtek (keratinocyta, Langerhans-sejt, nagyszámú γδ T-lymphocyta) alkotják, melyek a sajátos környezeti hatásokra (fertőzés, ultraibolya sugárzás stb.) aktiválódnak.

BURSA FABRICII Madarakban a kloaka körül található elsődleges immunszerv, a B-sejt fejlődés központja. Emlősökben Bursa-ekvivalens szervnek/szövetnek is nevezzük a B-sejtek kialakulásának helyszíneit (pl. csontvelő, bélrendszer).

CAM (Cell-Adhesion Molecule) lásd *adhéziós molekulák*.

CED-GÉNEK eredetileg a *Caenorhabditis elegans* apoptózissal összefüggésben lévő génjeinek a neve. Emlősökben a CED-génekkal homológ, hasonló funkciójú gének találhatóak.

CD-ANTIGÉNEK sejtfelszínen megjelenő differenciálódási antigének (*Cluster of Differentiation*). Monoklonális ellenanyagok segítségével végzett meghatározásukkal fehérvérsejtek és szubpopulációik azonosítása és érési állapotának megítélése válik lehetővé. Azokat a monoklonális ellenanyagokat, amelyek ugyanazt a membrán-antigént ismerik fel (általában nemzetközi megegyezés alapján) azonos CD-be csoportosítják. *A CD-k felsorolását lásd függelék megfelelő táblázatában.*

CD28-B7 KÖLCSONHATÁS az egyik legfontosabb *kostimulációs* (nem antigénspecifikus) kölcsönhatás az antigénbemutató sejt egy felszíni molekulája (B7) és a T-sejt egyik membránfehérjéje (CD28) között. A CD28-cal homológ CTLA-4 egy kissé eltérő B7 molekulához kapcsolódva hasonló jellegű funkciót lát el.

CD3 a T-sejt-receptor (TCR) többláncú része, mely szerkezete alapján az Ig-szupercsaládba tartozik. Az antigénfelismerésben nem játszik szerepet, de a jelátvitelhez elengedhetetlen.

CD4 a segítő T-sejtek (Th) felszínén, valamint a monocytákon kifejeződő, az immunglobulin szupergéncsaládba tartozó koreceptor molekula, mely az antigénbemutató sejt MHC-II molekuláinak állandó részéhez kapcsolódik. A HIV kötéseért felelős molekula.

CD4*NK1.1** T-SEJTEK** (*természetes T-sejt*) csekély polimorfizmust mutató αβ-láncot hordozó T-sejt, mely nagy mennyiségben termel IL-4-et.

CD8 a citotoxikus (T_C) lymphocyták felszínén felszínén kifejeződő, az immunglobulin szupercsaládba tartozó koreceptor molekula, amely az antigénbemutató (target) sejt MHC-I molekuláinak állandó részéhez kapcsolódik.

CDR-SZAKASZ (*Complementarity-Determining Region*) a BCR és TCR antigénfelismerő láncainak hipervariábilis szekvenciáit tartalmazó építőpékö helye.

CEA (*CarcinoEmbryonic Antigen*), carcinoembryonalis antigén, onkofetalis tumorantigén; mely normális magzati sejtekben és daganatsejtekben fordul elő.

CENTROBLASTOK nagy, gyorsan osztódó B-sejtek a nyirokcsomók és a lép csíráközpontjaiban. Feltehetően ezekben a sejtekben zajlik az Ig-gének szomatikus hipermutációja. Ezekből a sejtekből származnak az ellenanyagtermelő plazmasejtek és a memóriasejtek.

CENTROCYTÁK kis méretű, nem proliferálódó B-sejtek a nyirokcsomók és a lép csíráközpontjaiban. A sejtet érő stimulusok hatására ellenanyagtermelő plazmasejtté érhetnek, memóriasejteké válhatnak, illetve apoptózissal elpusztulhatnak.

C-FOS onkogének, melyek termékeinek szerepe van (többek között) az interleukin-2 bioszintézisében.

CHAPERONOK Molekuláris „dajkafehérjék”, amelyek számos alapvető fontosságú fehérje konformációjának stabilizációjában, szállításában vesznek részt.

CITOFIL ANTITESTEK különböző sejtek Fc-receptoraihoz nagy affinitással kötődő ellenanyagok. *Citotrop* antitestnek is nevezik, és elsősorban az anafilaxiás reakciót kiváltó, IgE, illetve IgG ellenanyagokra alkalmazzák ezt a kifejezést.

CITOKINEK Szolubilis „kommunikációs”, nem-antigénspecifikus, gyakran többfunkciós molekulák, melyeknek sokrétű szerepe van az immunválasz sejtjei közötti és más sejtekkel való kölcsönhatásban. Citokín-receptorokhoz kötődve általában parakrin- vagy autokrin módon hatnak, kis koncentrációban fordulnak elő, biológiai hatásuk nagy. Mindeddig kb. 100 citokint azonosítottak. A citokineket (interleukinokat) lásd a függelék megfelelő táblázatában.

CITOKINANTAGONISTÁK szolubilis citokínreceptorok vagy citokínanalógok, amelyek csökkentik a citokinek biológiai hatását a célsejten.

CITOKINRECEPTOROK citokineket nagy specificitással kötő, általában kis számban megjelenő sejtfelszíni molekulák. A citokinek hatását a sejt magjába a ligandumkötést követő jelátviteli folyamatok közvetítik.

CITOTOXIKUS T-SEJT (T_C, CTL) a célsejtet (*target*) sejtoldódással (*lízis*) pusztító effektor T-sejt. A CTL és a célsejt kölcsönhatása MHC-I-függő.

C-JUN Onkogének, terméküknek szerepük van (többek között) az interleukin-2 bioszintézisében.

CLATHRIN fehérje, mely a receptorfüggő pinocitózis során a sejtmembránról lefüződő vezikulát burkolja a citoplazmatikus oldalon.

Con A (konkanavalin-A) Canavalia ensiformisból nyerhető lektin, T-sejt-mitogén.

COOMBS-TEST vörösvérsejtek membránjához kötődő ellenanyagok kimutatására szolgáló vizsgálo módszer. Főként anyai eredetű anti-Rh-ellenanyagok kötődésének vizsgálatára használják.

CTL lásd Citotoxikus T-sejt

CRP (*C-Reactív Protein*) az egyik legjelentősebb emberi akutfázis-fehérje, a Pneumococcus C poliszacharidjával reagáló globulin. Szérumszintje órák alatt akár 100–500-szorosára is nőhet. A sejtmagtörmelék opsonizálása és a komplementrendszer aktiválása révén fontos szerepe van különböző eliminációs mechanizmusokban.

CSF (*Colony-Stimulating Factor*, kolónia-stimuláló faktor), elsősorban haematopoeticus sejtek proliferációját és differenciálódását kiváltó faktorok.

CSÍRÁKÖZPONT (*centrum germinativum*) a másodlagos nyirokcszervekben található képletek, melyek a *follicularis dendritikus sejtek* (FDC) hálózatával kapcsolatba kerülő B-sejteket tartalmaznak nagy számban. A T-sejtekkel is kölcsönhatásba kerülő B-sejtek aktiválódnak, majd plazmasejteké és memóriasejteké differenciálódnak, illetve apoptózissal elpusztulnak.

CSONTVELO a hemopoesis központja. Itt alakulnak ki a pluripotens őssejtekből a lymphoid, myeloid valamint erythroid előalakok különböző citokinek, növekedési faktorok és sejt-sejt kölcsönhatások eredményeképpen. Itt történik meg az immunglobulin gének, illetve kezdődik el a T-sejt-receptorgének szomatikus átrendeződése.

CSONTVELO-ÁTÜLTETÉS az immunkompetens sejteket nagy számban tartalmazó csontvelő átvitele olyan recipiensbe, aki valamilyen oknál fogva (pl. malignitás, besugárzás) endogén csontvelővel nem rendelkezik.

CpG-MOTÍVUMOK a bakteriális DNS patogénnel asszociált molekuláris mintázatainak tekinthetők, ugyanis a mikrobiális DNS-ben 20x nagyobb gyakorisággal fordulnak elő a metilálatlan CG dinukleotidok, mint a gerincesekben. Azok a szintetikus oligonukleotidok (ODN), melyek megfelelő CpG-DNS motívumot tartalmaznak, utánozzák a bakteriális DNS immunstimuláló hatását, s ez lehetővé teszi adjuvánsként való alkalmazásukat.

CTLA-4 T-sejteken megjelenő molekula, mely a B7 molekulát nagy affinitással köti. Hatása gátló a T-sejt-aktivációra, a negatív kostimulációs molekulacsalád tagja.

CYCLOSPORIN-A immunsuppressziót kiváltó szer. A ciklofilinhez kötődve, a calcineurin gátlásán át többek között az IL-2 bioszintézisét gátolja. Transzplantáció után a graft kilökődésének megakadályozására használják.

D-GÉN-SZEGMENTUM (*Diverzitás gén szegmen-tum*), az immunglobulin nehézláncát és a TCR β -, illetve δ -láncát kódoló gének V- és J-szegmentumai között elhelyezkedő, a hipervariábilis régió egy részének kódolásában részt vevő szakasz.

DAF (*Decay Accelerating Factor*) a komplement-rendszer aktiválódását gátló faktor, amely foszfatidil-inozitol-kötéssel horgonyzódik a sejtek membránjába. Lásd még *komplementrendszer*.

DAG (*Diacyl Glycerol*) zsírok lebomlásakor keletkező molekula. A legtöbb sejtaktivációs folyamatban, a receptorok keresztkötésekor aktiválódó PLC γ enzim hatására termelődik. Protein-kináz-C-t aktivál, így fontos szerepe van a jelátviteli folyamatokban.

DANGER-HYPOTHESIS (*veszély elmélet*) értelmében az, hogy az immunrendszer hogyan reagál egy adott antigénre (toleranciával vagy sem) nem csak a saját/idegen, hanem a potenciálisan a szervezet homeosztázisára káros/ártalmatlan antigén megkülönböztetésén is alapul.

DECOY-RECEPTOROK (*csapda receptorok/ néma receptorok*) nagy affinitással és specifitással kötnek citokineket és kemokineket. Molekuláris csapdaként működnek, ugyanis szerkezeti sajátosságaik miatt ligand-kötésük nem eredményez jelátvitelt.

DEGENERÁLT T-SEJT ANTIGÉN-FELISMERÉS következtében a TCR általi epitópfelismerés jóval flexibilisebb, mint azt korábban feltételeztük, egy adott receptor egyetlen peptid ligand helyett ligandok egész sorát képes felismerni.

DEGRANULÁCIÓ sejtek citoplazmatikus granulumai tartalmának kiürülése. Basophil és hízósejtek degranulációja elsősorban az FcRI-hez kötődő IgE-molekulák antigénnel (*allergénnel*) történő keresztkötése után történik meg.

DENDRITIKUS SEJT (DC – *Dendritic Cell*, más néven *interdigitális retikuláris sejt*) csontvelői eredetű professzionális antigénbemutató sejt, amely elsősorban a nyirokszövetek, illetve nyirokszervek T-sejt-dependens területein található meg; a T-sejt-válasz leghatékonyabb stimulátora. A nem lymphoid szövetekben jelenlévő dendritikus sejtek (pl. a bőr Langerhans-sejtjei) csak a lymphoid szövetekbe történő vándorlásuk és aktiválódásuk után képesek T-sejteket aktiválni. (A dendritikus sejt nem azonos a *follicularis dendritikus sejt*tel (FDC), melyek a B-sejtek számára mutatják be az antigént.)

DESZENZIBILIZÁLÁS tolerancia, vagy csökkent mértékű érzékenység előidézése egy adott allergénnel szemben, annak növekvő adagban történő ismételt adása révén. A folyamat során – feltehetőleg a CD4+ T-sejtek válaszában „eltolása” révén – elsősorban IgG izotípusú

ellenanyag termelődik az allergiát előidéző antigén ellen (IgE helyett).

DIAPEDEZIS vérsejtek – elsősorban leukocyták – vér-falon való átjutása a szövetekbe.

DIFFERENCIÁLÓDÁSI ANTIGÉN egy sejt adott fejlődési fázisában a membránon kifejeződő antigén.

DOMINÁNS T-SEJT-EPITÓP az az egy vagy néhány, az antigén természetes processzási folyamata során is létrejövő peptidszakasz, melyre egy komplex antigénnel szembeni poliklonális T-sejt-válasz túlnyomó része irányul.

DTH (*Delayed Type Hypersensitivity*) sejtek által közvetített, késői (IV-es) típusú túlérzékenységi reakció. A gyulladással járó reakció az antigénnel való találkozás után néhány órával zajlik le. Kialakulásában egyes citokintermelő CD4⁺ lymphocyták („gyulladásos T-sejtek”) és egyéb leukocyták, valamint endothel- és fibroblastsejtek vesznek részt.

EAE (*Experimental Allergic Encephalomyelitis*) a központi idegrendszer gyulladása, amely egerekben idegsejt eredetű antigének és erős adjuváns alkalmazásával idézhető elő.

EBV (*Epstein–Barr-vírus*) Burkitt-lymphomát és fertőzéses mononucleosist (mononucleosis infectiosa) okozó herpesvírus, mely B-sejtek CR2 (CD21) receptorához kötődik. Egész életen át tartó látens fertőzést okoz, amit T-sejtek szabályoznak. B-sejtek stabil sejtvonalakká történő transzformációját válthatja ki *in vitro*.

EFFEKTOR SEJT effektor funkció(ka)t közvetlenül (pl. T_C) vagy termékeik útján (pl. plazmasejt) kiváltó sejt.

EKVIVALENCIA az antigén és ellenanyag olyan aránya, melynél oldatban vagy gélben (immundiffúzió) maximális mértékű precipitáció jön létre.

ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) immunoszorbens (immun) „assay”, kvantitatív antigén- vagy ellenanyag-meghatározási módszer, mely enzimmel kapcsolt ellenanyag vagy antigén és a megfelelő szubsztrát kölcsönhatása során kialakuló színreakció vizsgálatán alapul. Az egyik legelterjedtebb laboratóriumi immunológiai módszer antigének, ellenanyagok mérésére.

ELISPOT (*Enzyme-Linked Immunosorbent Spot Assay*) Az ELISA adaptációja. A módszer az antigénnel vagy ellenanyaggal fedett felületen inkubált sejtek által termelt molekulák (pl. ellenanyagok, citokinek) lokális kimutatására alkalmas.

ELLENANYAG lásd *antitest*.

ELSŐDLEGES IMMUNVÁLASZ (primer immunválasz) az első antigénstimulus hatására kialakuló immunválasz. A reakció latenciája hosszabb, amplitúdója kisebb, mint a másodlagos immunválaszé. A válasz

során elsősorban IgM izotípusú ellenanyag termelődik és a folyamat során memóriasejtek alakulnak ki („priming”).

ELSŐDLEGES NYIROKSZERVEK (*primer* vagy *perifériás* nyirokszervek), a thymus és a csontvelő (ill. madarak esetében a bursa Fabricii). Ezeken a helyeken zajlik a T-és B-lymphocyták antigéntől független érése. Az elsődleges nyirokszervekből kijutó lymphocyták a „szűz” sejtek, melyek antigénreceptorral már rendelkeznek, de antigénnel még nem találkoztak.

EMBRYONALIS MÁJ az immunrendszer magzati érésének fontos színhelye.

ENDOCITÓZIS extracelluláris makromolekulák felvétele a sejtbe pinocitózis vagy receptorközvetített endocitózis útján.

ENDOGEN az adott szervezetből vagy sejtből származó.

ENDOKRIN HATÁS véren át terjedő, a szervezetben az adott anyagot (pl. hormon, citokin) termelő sejtől távoli helyen érvényesülő hatás.

ENDOSOMA a sejtmembránról lefüződő vezikulák összeolvadásakor keletkező nagyobb, vakuolumszerű képletek.

ENDOTOXIN bakteriális toxin, mely a mikroba pusztulásakor szabadul ki. Az egyik legfontosabb endotoxin a Gram-negatív baktériumok sejtfalában található *lipopoliszacharid* (LPS), amely a szervezetben számos kóros jelenséget válthat ki. Egyes LPS-ek szuper-antigénként viselkednek és poliklonális B-sejt-aktivációt okoznak.

EOSINOPHIL GRANULOCYTA eosinophil festődésű granulumokat tartalmazó leukocyta, mely elsősorban lymphocyták hatására aktiválódik. Szerepe elsősorban a biológiailag aktív mediátorok termelése és a paraziták eleni védekezés.

EOTAXIN 1 ÉS 2 az eosinophil sejtekre ható kemokinek.

EPITÓP (*antigén determináns*) az antigénnek azon része, szekvenciája, amelyet az ellenanyag, illetve a B-sejt-receptor (BCR) és a T-sejt-receptor (TCR) felismer. Az Ig által felismert epitopok konformációs (nem-lineáris) determinánsok, míg a TCR által felismert determinánsok lineáris aminosav-szekvenciák.

EPITÓP KITERJEDÉS („*epitope spreading*”) az autoantigénekre adott reakció egyre változatosabbá válása a hosszú ideig tartó immunválasz során.

ERYTHEMA gyulladással járó reakciók környezetében kialakuló bőrpír.

ERYTHROBLASTOSIS FETALIS (magzati erythroblastosis, az újszülött hemolitikus betegsége), a magzati vörösvérsejtek Rh-antigénjeivel szemben termelődött anyai eredetű ellenanyagok által kiváltott véresejtoldódás

(hemolízis) okozta betegség újszülöttekben (II. típusú hiperszenzitivitási reakció). Lásd még *hiperszenzitivitás*.

ES (*Embryonic Stemcell*) embryonalis összejt. Multipotenciális sejt, függően a szolubilis és kontakt hatásoktól különböző irányokba differenciálódhat.

EXOCITÓZIS a sejten belüli vezikulumok tartalmának a sejten kívülre kerülése (pl. mediátorok, litikus enzimek, bomlástermékek).

EXOGEN egy adott szervezeten vagy sejten kívülről származó.

EXON fehérjét kódoló génszakasz.

EXOTOXIN Gram-pozitív és -negatív baktériumok által termelt és kiválasztott toxikus termék.

F(ab’)₂ FRAGMENTUM az IgG pepszinemésztésekor képződő bivalens antigénkötő fragmentum, amely a teljes L-láncokat, valamint a H-láncok egy részét tartalmazza.

Fab-FRAGMENTUM az Ig-molekulák enzimátikus (pl. papain) emésztéssel nyerhető, antigénkötő sajátsággal rendelkező monovalens fragmentuma.

FAGOCITÓZIS-PINOCITÓZIS az extracelluláris térből származó szilárd vagy folyékony anyag membránba burkolt felvétele phagocytasejtek (macrophagok, granulocyták) által. A fagocitózis mértékét jelentősen fokozza az antitesttel vagy/és komplementtel való kapcsolódás, az *opszonizáció*. A bekebelezett anyag a phagosomába kerül, ami a lysosomával egyesülve kialakítja a phagolysosomát. A lysosomal enzimok elbontják a bekebelezett anyagot.

FARMERTÜDŐ túlérzékenységi reakció, mely akkor jön létre, ha IgG ellenanyag nagy mennyiségű belégzett allergénnel reagál az alveolusok falában és idéz elő gyulladást.

Fas-Fas LIGANDUM az apoptózisban döntő szerepet játszó sejtfelszíni struktúrák.

Fc-FRAGMENTUM (*Fragment crystallisable*) az immunglobulin-molekula emésztéssel előállítható C terminális, nem antigénspecifikus fragmentuma. Antigénkötő sajátsággal nem rendelkezik, de egyes effektor funkciókat képes kiváltani.

Fc-RECEPTOROK Az immunglobulinok Fc-szakaszait felismerő plazmamembrán receptorok. Fontos szerepet játszanak az immunválasz effektor szakaszában (pl. Fc γ R-fagocitózis, Fc ϵ R1-hízósejt-degranuláció) és az immunválasz szabályozásában.

FERTŐZÉS mikrobák bejutása és elszaporodása a gazdaszervezetben.

FLUORESZCENS ELLENANYAG immunfluoreszcens módszerek során alkalmazott, fluorokrómmal konjugált ellenanyag.

FLUOROKROM fluoreszkáló festék, melyet ellenanyagok (vagy más fehérjék) jelölésére, alkalmaznak. Leggyakrabban használt a fluoreszcein-izotiocinát (FITC), rodamin (TRITC), phycoerythrin (PE).

FDC (*follicularis Dendritic Cell* – follicularis dendritikus sejt), ezek a sejtek fagocitózisra nem képesek – elmentében a *dendritikus sejtekkel* – eredetük sem tisztázott. A sok nyúlvánnyal rendelkező sejt az antigén-ellenanyag-komplement tartalmú komplexek megkötésére képes. Alapvető szerepük van a B-sejtek aktiválásában és a B-sejtmemória kialakításában.

FOLLICULUS nyiroktüsző, a szekunder nyirokcsomókban található B-sejt-differenciációs alakokból és follicularis dendritikus sejtekből álló képlet.

FREUND ADJUVÁNS a komplett adjuváns (CFA) hővel előlt Mycobacteriumokat, ásványi olajat tartalmaz, míg az inkomplett adjuvánsban (IFA) nincs Mycobacterium.

Fv FRAGMENTUM az Ig H- és L-láncainak variábilis doménjét tartalmazó (minimális antigénköti) fragmentum.

$\gamma\delta$ T-SEJTEK antigénfelismerő egységükben γ - és δ -láncot tartalmazó T-sejt-receptort hordozó T-lymphocyták.

GALT (gut-associated lymphoid tissue) a másodlagos (perifériás) nyirokrendszernek a béltraktus mucosájával asszociált része (Peyer-plakkok).

GAMMA-GLOBULINOK a szérumfehérjék eredetileg elektroforetikus mobilitásuk alapján jellemzett csoportja, melyekről később derült ki, hogy az ellenanyag tulajdonságú immunglobulinokat (Ig) tartalmazza.

GENOM egy sejt teljes genetikai állománya.

GERMINÁLIS CENTRUM (csíráközpont) a másodlagos nyirokcsomók (nyirokcsomók, lép stb.) morfológiailag is jól elkülöníthető része, amelyben a B-sejtek aktiválódása, proliferációja és differenciálódása zajlik.

GÉNÁTRENDZŐDÉS az antigénreceptorok sokféleségét biztosító legfontosabb molekuláris folyamat. Ennek során az éretlen B- és T-sejtekben a „germ-line” (csíravonal) V, D és J gének közül egy-V, egy D és egy J szakasz random szomatikus összerendeződését követő kivágási folyamatok során összekapcsolódik. A folyamat a rekombináz enzimek (RAG) segítségével jön létre. A kivágott szakaszok a sejtek magjában lebomlanak. Ez a random összerendeződés óriási változatosságot biztosít. A variabilitás, tehát a létrejövő Ig-ok és TCR-ek sokfélesége egyéb folyamatok eredményeként (mutációk, pontatlan kapcsolódás stb.) tovább nő. Csak az átrendeződött variábilis régiójú Ig, illetve TCR-génszakasz kapcsolódik a konstans szegmensekhez kódoló génekhez, és csak erről az átrendezett, több elemből álló génről íródik át mRNS, azaz szintetizálódik fehérje.

GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor), a myeloid eredetű sejtek (dendritikus sejt,

monocyta, granulocyta) növekedését és differenciálódását kiváltó citokin.

GPI (GlycosylPhosphatidylinositol) – horgony; lehetővé teszi a sejtmembrán lipid rétegébe süllyedő molekulák (pl. DAF, LFA-3) viszonylag gyors oldalirányú mozgását.

GRAFT (oltvány) az átültetett szövet/szerv.

GRAFT VERSUS HOST (GVH) REAKCIÓ/BETEGSÉG Az immunkompetens donorsejtek reakciója a gazdaszervezet ellen. Akkor alakul ki, ha az átültetett szerv vagy szövet olyan immunkompetens T-sejteket tartalmaz, amelyek a recipiens sejtjeit nem-sajátjának ismerik fel és azok ellen immunreakciót indítanak. A GVH betegségnek akut és krónikus formája ismert.

GRAM-FESTÉS baktériumok kimutatására szolgáló festési eljárás (Gram-negatív, az eljárással nem festődő, Gram pozitív, az eljárással festődő kórokozó).

GRANULOMA krónikus gyulladásos folyamat során képződő sejtgyűlem, mely főként lymphocytákat, macrophagokat (epithelsejteket), macrophagokból összeolvadó óriássejteket és fibroblastokat tartalmaz.

GRANZIMEK citotoxikus sejtek által termelt, azok granulumaiban tárolt lítikus hatású szerin-észterázok.

GYULLADÁS összetett, akut vagy krónikus lefolyású folyamat, mely sejtes és szolubilis tényezőket egyaránt magába foglal. A reakció eredménye a szöveti sérülés, trauma vagy fertőzés után a gazdaszervezetben a szöveti ártalom elszigetelése, a fertőző ágens elpusztítása és a szöveti károsodások helyreállítása.

H-2 az egér fő hisztokompatibilitási (MHC) rendszere.

H-LÁNC (*heavy chain*) az Ig-ok nehéz polipeptid lánc, mely egy variábilis (V_H) és három vagy négy konstans (C_H1 , C_H2 stb.) doménből épül fel. Meghatározza az Ig *izotípusát*. Lásd még *antitest*.

HAPLOTÍPUS fix kombinációban öröklődő allélek.

HAPTÉN (*antigéndetermináns, epitóp*), kis molekulatömegű komponens, mely önmagában nem immunogén, de nagyobb molekulasúlyú hordozóhoz kötve hapténspecifikus ellenanyagok termelődését indukálja. Kísérletek során gyakran alkalmazott haptén a *dinitro-phenyl* (DNP).

HEMAGGLUTININ vörösvértestek agglutinációját kiváltó ellenanyag. Az emberi vér hemagglutininjei az AB0 vércsoport-antigénjeit ismeri fel. Hemagglutininnek (HA) nevezik az influenzavírus (és néhány más vírus) burkában található glikoproteint is, amely a gazdasejt felszínén levő glycoproteinekhez kötődik, így iniciálva a fertőzést.

HEMOLÍZIS vörösvérsejtek oldódása.

HEMOPOEZIS a vér sejtjei elemeinek képződése.

HETEROLÓG más fajból származó (xenogén).

HEV (*High-Endothelial Venule*) magas endothellel rendelkező postkapillaris venulák, melyek lehetővé teszik a lymphocyták vérből a nyirokcsomókba való átjutását.

HYBRIDOMA normális lymphocyták és myeloma sejtek fúziójának eredményeképpen képződő hibrid sejtklón, mely megőrzi a B-lymphocyta ellenanyagtermelő sajátosságát illetve a T-lymphocyta TCR-ait, valamint a myeloma sejt proliferációs képességét.

HIGIÉNIAELMÉLET melynek értelmében az allergiás megbetegedések mind gyakoribb előfordulása a javuló higiénias feltételekkel hozható összefüggésbe.

HIDEGAGGLUTININ leggyakrabban IgM-osztályba tartozó, a vörösvértesteket legjobban 4 °C-on agglutináló ellenanyag.

HIPERSZENZITIVITÁS túlérzékenység abnormálisan fokozott mértékű immunválasz következtében kialakuló állapot, mely effektor mechanizmusok aktiválása révén általában *gyulladás*hoz és/vagy szöveti ártalomhoz vezet. A következő négy típusa különíthető el:

- I. TÍPUSÚ TÚLÉRZÉKENYSÉGI REAKCIÓ** (lásd még allergiás immunreakció) hízósejtek és basophil leukocyták által közvetített, általában IgE függő, „allergiás” jellegű immunválasz,
- II. TÍPUSÚ TÚLÉRZÉKENYSÉGI REAKCIÓ** antitest-közvetített citotoxikus (pl. komplement-lízis, ADCC) reakció.
- III. TÍPUSÚ TÚLÉRZÉKENYSÉGI REAKCIÓ** antigén-antitest reakción alapuló, immunkomplexek képződésén és lerakódásán át gyulladásokhoz vezető folyamat.
- IV. TÍPUSÚ TÚLÉRZÉKENYSÉGI REAKCIÓ** (lásd még DTH) késői típusú, T-lymphocyta-közvetített túlérzékenység.

HIPERVARIÁBILIS REGIÓK az antigént fajlagosan kötő molekulák (Ig, illetve BCR, TCR) variábilis doménjében, a *vázszekvenciák* között elhelyezkedő különösen nagy variabilitást mutató molekulaszakaszok.

HISZTAMIN hisztidinből dekarboxilációval keletkező biogén amin, gyulladásos mediátor. A hízósejtek és basophil granulocyták granulumaiból kiszabadulva az allergiás reakciók során megfigyelhető tünetek jelentős részéért felelős molekula. A fentiek mellett komplex immunregulációs szerepet játszik a szervezetben.

HISZTOKOMPATIBILITÁSI ANTIGÉNEK az MHC által meghatározott sejtfelszíni antigének (emberben HLA, egérben MLA vagy H-2-antigének), amelyek meghatározzák, hogy a donorból átültetett szövet immunológiailag kompatibilis-e a recipiensekkel. E sejtmembrán struktúrák alapvető fiziológiás szerepe a T-sejtek antigénfelismerésének biztosítása (lásd még antigénbemutatás, antigénbemutató sejtek).

HISZTOKOMPATIBILITÁSI GÉNEK a hisztokompatibilitási antigéneket kódoló gének (lásd még MHC).

HIV (*Humán Immunodeficiencia vírus*) az ember AIDS-betegségét okozó retrovírus.

HÍZÓSEJT (mastocyta) csontvelői eredetű, a basophil granulocytához morfológiailag és funkcionálisan igen hasonló, de eltérő fejlődésű sejtípus. Az allergiás reakciók fő effektor sejtjei. Szemcsés citoplazma, degranulációs képesség és nagy affinitású IgE Fc (FcεRI) receptor jellemzi. E receptorok antigénnel (vagy anti-IgE-vel) való keresztkötése vagy egyéb anafilaktikus hatások (pl. C5a) nyomán a biológiailag aktív hatóanyagok felszabadulnak a sejtől, aminek jelentős élettani következményei (simaizom kontrakció, értágulat, gyomormedvettermelés) vannak.

HLA-KOMPLEX (*Human Leukocyte Antigen*) az emberi MHC elnevezése.

„HOMING” („hazatérés”) a lymphocyták a vér- és lymph, valamint a szövetek közötti recirkulációjának szabályozott folyamata. A vándorlás majd letelepedés során a lymphocyták és az endothel felszínén található *adhéziós molekulák* kapcsolódásának alapvető szerepe van.

HOMOLÓG azonos fajból származó. A kifejezést DNS-szekvenciák, illetve fehérjék közötti hasonlóság (azonosság) jellemzésére is használjuk.

HORDOZÓ (*karrier*) olyan fajidegen fehérje, melyhez ha hozzákapcsoljuk a kis, önmagában nem immunogén haptén molekulát, az immunogénné válik.

HŐSOKK-FEHÉRJÉK filogenetikailag konzervatív dajkafehérjék (*chaperonok*), feladatuk a sejt fehérjéinek védelme, illetve konformációjuk biztosítása és szállítása.

HUMORÁLIS IMMUNVÁLASZ (ellenanyag-közvetített immunválasz) az immunválasznak az a formája, melyben az effektor funkció(ka)t az antigénnel komplexbe került ellenanyagmolekulák váltják ki.

Ia ANTIGÉNEK (*Ir-Associated*) az MHC-II antigének korábbi elnevezése.

ICAM (*InterCellular Adhesion Molecule*) ICAM-1, -2, -3: sejt felszíni molekulák, melyek ligandumai az *integrinek*. Szerkezetileg az Ig-szupercsaládba tartoznak. Alapvető szerepük lymphocyták egymással és más leukocytákkal (pl. az antigénbemutató sejtekkel), valamint az különböző sejteknek az endothellel való kölcsönhatásának kialakítása.

IDIOTÍPUS az *antitestek* és a TCR antigénköti láncai variábilis régióinak antigén determinánsai (hipervariábilis szakaszok), amelyek antiidiotípus immunválaszt váltanak ki.

IDIOTÍPUS-REGULÁCIÓ az antiidiotípus autoantitestek az Ig hipervariábilis részével reagáló ellenanyagok. Az *antitest* felismerőhelyhez kötődve gátolni képesek annak funkcióját, ezért az immunválasz szabályozására képesek. Ha az antiidiotípus antitestet is gátolja egy következő ellenanyag (anti-antiidiotípus), ez az első antitest

szerepének serkentéséhez vezet. A komplementaritás miatt az idiotípus-antiidiotípus láncolat minden második tagja hasonló szerkezetű, aminek patológiai következményei lehetnek.

IDO (*Indolamin-2,3-dioxigenáz*) triptofánbontó enzim. Számos adat utal arra, hogy az IDO-t expresszáló sejtek gátolni képesek a T-sejt-választ és elősegítik a tolerancia kialakulását.

IEL (*IntraEpithelialis Lymphocyta*) a vékonybélhám epithelsejtjei között elhelyezkedő, többségében TCR-t hordozó, korlátozott repertoárt megjelenítő CD8 lymphocyták, melyeknek feltehetőleg a mucosan átjutó antigének felismerésében van fontos szerepük.

ILT (*Immunoglobulin-Like Transcripts*) az NK-sejtek különböző MHC-I molekulákat felismerő receptorai. Megjelenik monocytákon, DC-ken és B-sejteken is. Másik elnevezése LIR (*Leukocyte Immunoglobulin-like Receptors*).

IMMUNADSZORPCIÓ oldott állapotban levő antigén vagy ellenanyag eltávolítása szilárd-fázishoz kötött antigén, illetve ellenanyag segítségével.

IMMUNBLOT lásd Western blot.

IMMUNDIFFÚZIÓ gél közegben egymás felé diffundáló oldott antigén és antigén-specifikus ellenanyag találkozásának helyén szabad szemmel is jól látható precipitációs reakció jön létre. A jelenségen alapuló immun-diffúziós módszerek antigének és ellenanyagok jellemzésére, mennyiségi meghatározására alkalmazhatók.

IMMUNELEKTROFORÉZIS az elektroforetikus fehérjeelválasztás kombinálása immundiffúziós eljárással.

IMMUNFLUORESCENCIA sejt, illetve szöveti antigének kimutatása fluorokrómmal jelzett ellenanyag alkalmazásával

IMMUNGENOMIKA genom alapú immunológia, az immunológiai folyamatok genomikai módszerekkel történő vizsgálata

IMMUNGERONTOLÓGIA az öregedés folyamán jelentkező immunológiai változásokat vizsgáló tudomány.

IMMUNGLOBULIN (Ig) lásd *antitest*.

IMMUNGLOBULIN ALLOTÍPUSOK genetikailag meghatározott antigének a nehéz- (pl. Gm) és a könnyű- (pl. InV) láncok konstans részein.

IMMUNGLOBULIN IZOTÍPUSOK az Ig molekulák H-láncának konstans (C) régiójáiban található jellegzetes szekvenciakülönbségek, melyek alapján elkülöníthetők az Ig-osztályok és -alosztályok.

IMMUNGLOBULIN KÖNNYŰLÁNCOK az *antitest* molekula felépítésében részt vevő könnyű- (L-) láncok κ és λ típusúak lehetnek. Ezek minden nehézlánc

izotípushoz csatlakozhatnak, de egy immunglobulin-molekulán belül vagy csak κ vagy csak λ fordul elő.

IMMUNGLOBULIN-NEHÉZLÁNCOK az *antitest* molekula felépítésében részt vevő immunglobulinok nehéz- (H) láncok izotípusa alapján ismerünk IgG (γ), IgM (μ), IgA (α), IgE (ϵ) és IgD (δ) immunglobulin-osztályokat, ezen belül további alosztályok is elkülöníthetők.

IMMUNGLOBULIN-SZUPERCSALÁD mindazon fehérjék idetartoznak, amelyek „immunglobulin domén” jellegű szerkezeti elemet tartalmaznak (pl. szolubilis antitestek, a BCR Ig, Ig α , Ig β láncai, a TCR antigénfelismerő láncai és a CD3-komplex, MHC-I és -II. molekulák, CD2, CD4, CD8, ICAM, Thy1, poli-Ig receptor stb.). Az *immunglobulin domén* kb. 110 aminosavból álló, egy ciszteinek közötti S-S hidat tartalmazó ismétlődő globuláris elem. A immunglobulin szupergén család termékei sejtfelszíni vagy szolubilis molekulák; receptorként vagy/és ligandumként felismerést, sejtadhéziót közvetítenek

IMMUNGLOBULIN VARIÁBILIS GÉNEK az immunglobulinok variábilis szakaszait a nehézlánc esetében három (V, D és J), a könnyűlánc esetében kettő (V és J) gén határozza meg.

IMMUNHIÁNY (immundefektus, immundeficiencia) az immunrendszer csökkent mértékű működése. Oka lehet *örökölt* hibás gén, vagy különböző hatások következtében kialakuló defektus – ez utóbbi a *szertett* immundeficiencia.

IMMUNHISZTOKÉMIA antigének kimutatása fixált szövetekben, jelzett (pl. enzimmal, fluorokrómmal) ellenanyagok alkalmazásával.

IMMUNIZÁLÁS (immunizáció) immunitást eredményező folyamat kiváltása, így pl. fertőző betegségekkel szemben védettség kialakítása védőoltás segítségével.

IMMUNKOMPETENS SEJTEK az antigén fajlagos felismerésére és specifikus immunválasz közvetítésére alkalmas, érett lymphocyták.

IMMUNKOMPLEX az antigén és ellenanyag kölcsönhatásának eredményeképpen képződő (esetleg komplementkomponenst is tartalmazó) szolubilis vagy szövetekhez kötődő makromolekuláris komplex.

IMMUNOLÓGIAI MEMÓRIA az immunrendszer sajátos sejtés mechanizmusainak eredménye, melynek révén a másodlagos immunválasz az elsődlegeshez képest gyorsabban és erősebben jelentkezik. A folyamat antigénspecifikus és hosszú ideig fennmarad (lásd védőoltások). Az immunológiai memóriát a *memóriasejtek* (T- és B-lymphocyták) biztosítják, amelyek az antigénnel való első találkozáskor, az *elsődleges immunválasz* során alakulnak ki.

IMMUNOGÉN immunválaszt kiváltó anyag és/vagy képesség. Minden immunogén antigén, de nem minden antigén immunogén (lásd *haptén*).

IMMUNOLÓGIA a saját/nem saját struktúrák megkülönböztető felismerésével és a szervezet integritásának megőrzését biztosító élettani mechanizmusokkal foglalkozó tudomány.

IMMUNOLÓGIAI „HOMUNCULUS” a magasabbrendű szervezetekben jelenlévő, sejtekből (pl. CD5 B-lymphocyták) és szolubilis mediátorokból (pl. természetes autoantitestek) felépülő rendszer, amely a természetes autoimmunitást „használja fel” a legfontosabb és legkonzervatívabb antigének felismerésére. Védőhatást is biztosító, szabályozó mechanizmus.

IMMUNOLÓGIAI KERESZTREAKCIÓ eltérő molekulákon, sejteken hasonló epitópok előfordulása esetén bekövetkező jelenség, melynek során egy ellenanyag vagy TCR két vagy több determinánssal is képes reagálni.

IMMUNOTOXIN olyan ellenanyag, melyhez kémiai úton toxikus anyagot kötöttek. Pl. tumorspecifikus monoklonális ellenanyaghoz konjugálva a toxint, az antigént hordozó sejthez (a tumorsejthez) irányítja a pusztító anyagot. Az immunotoxonok hatásának eredményeként a targetsejt elpusztul.

IMMUNSAVÓ (*immunszérum*), fajlagos ellenanyag(ka)t tartalmazó vérsavó.

IMMUNSTIMULÁCIÓ az immunválasz (mesterséges) fokozása

IMMUNSZUPPRESSZIÓ az immunválasz (mesterséges) gátlása

IMMUNVÁLASZ az immunológiai folyamat, mely a patogén/antigén felismerésétől annak eliminációjáig tart. Három fő fázisra bontható: kezdeti, *afférens* szakaszában a szervezetbe jutott patogén/antigén felismerése, felvétele, feldolgozása történik meg. Ebben az *antigénbemutató sejteknek* (APC) van döntő szerepük. A *centrális* szakaszban a lymphocyták általi antigénfelismerését követően végbemennek azok a – részben közvetlen, részben különböző szolubilis mediátorok által közvetített – sejt-kölcsönhatások, amelyek eredményeképpen az adott antigénnel reagáló megfelelő *T-*, illetve *B-lymphocytaklonok* felszaporodnak és effektorsejtté érnek. Az immunválasz végső, *efférens* fázisában az *antigén eliminációja*, illetve *semlegesítése* történik meg, zömében nem antigénspecifikus mechanizmusok (pl. komplementrendszer, fagocitózis) aktiválása révén.

iNOS (inducible *NO* Synthase) indukálható NO-szintáz. Különböző stimulusok hatására, főként a macrophagokban aktiválódó enzim, amely elsősorban az intracelluláris kórokozók pusztításában játszik fontos szerepet.

INSTRUKCIÓS ELMÉLET e szerint az antigén maga alakítja ki a felismerő receptort.

INTEGRINEK a sejtfelszíni adhéziós molekulák egy csoportja. ab heterodimert tartalmazó glikoproteinek, gyakran az RGD(S) (arginin-glicin-aszparagin-(szerin) szekvenciát ismerik fel a másik sejten vagy az extracelluláris mátrix molekuláin. Háromféle lánc és sokféle,

eltérő szerkezeti sajátóságot mutató lánc alapján 1, 2 és 3 integrinek különböztethetők meg. Az integrineknek fontos szerepük van az antigénbemutató folyamatában, a lymphocyta-lymphocyta, valamint a lymphocyta-leukocyta kölcsönhatások kialakításában, továbbá a sejtek vándorlásában és megfelelő helyen történő letelepedésében (“homing”).

INTERFERONOK (IFN) vírusfertőzés, valamint sejtaktiváció hatására keletkező, effektor és szabályozó hatású citokinek. Az IFN α monocytákból, az IFN β fibroblastokból, míg az IFN γ T-lymphocytákból és NK-sejtekből szabadul fel. Az IFN γ fő szerepe a macrophagok aktivációja.

INTERLEUKINOK (IL) a leukocyták által termelt és azok között ható *citokinek* egyik nomenklatúrája. (A citokinek – köztük az IL-ok – felsorolását és jellemzését lásd függelékben).

INTERNAL IMAGE („belső képmás”) külső antigénre hasonlító idiotípust hordozó antitest. Akkor alakul ki, ha egy adott antigénre specifikus ellenanyaggal immunizálnak egy egyedet.

INTRACELLULÁRIS „KILLING” a felvett mikroba elpusztítása a phagosomákban rövid életidejű (μ s) szabad oxigéngyökökkel, illetve egyéb hatóanyagokkal.

INTRON exonok közötti génszakasz, amely nem kódol fehérjét, a transzkriptum érése során kivágódik, a végleges mRNS-ben már nincsen meg

IP3 (*Inositol trisPhosphate* 3) inozitol-foszfolipidból PLC γ enzim hatására a DAG mellett keletkező termék, mely intracelluláris Ca-ionokat szabadít fel. A sejtek jelátviteli folyamatainak fontos „második hírvívő” komponense.

Ir GÉN (*Immune response gene*) az immunválaszt szabályozó gén(ek).

ITAM (*Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif*) a B-sejt-, T-sejt-receptor és Fc-receptorok láncainak citoplazmatikus végén található, 26 aminosavból álló konzervált szekvencia. A benne lévő tirozinek foszforilációja a jelátviteli folyamat lényeges, korai mozzanata.

ITIM (*Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif*) az ITAM-ot tartalmazó receptorok által közvetített aktivációs folyamatokat gátló, 13 aminosavból álló szekvencia, amely több receptor (pl. FcRIIb, KIR, CD22) citoplazmatikus doménjében található.

IZOAGGLUTININ (*izohemagglutinin*) olyan ellenanyag, amely a másik vércsoportba tartozó egyén vörösvérsejt-antigénjeivel reagál. *Komplett*~, a vörösvértesteket direkt agglutinálja, *inkomplett*~ (blokkoló ellenanyag) a vörösvértesteket fiziológiás konyhasós közegben nem agglutinálja, jóllehet az antigénhez kapcsolódik.

IZOGRAFT genetikailag azonos egyedből származó graft (átültetett sejt, szövet vagy szerv).

IZOTIPUS lásd *antitest*.

J-GÉN-SZEGMENTUM (joining génszegmentum), az Ig és a TCR antigénkötő láncai hipervariábilis szekvenciáinak egy részét kódoló gén-szakasz, amely a génátrendeződés után a V- és C-géneket köti össze. A csíravonal DNS-ben több J-szegmentum található, melyek közül (véletlenszerűen) egy kerül az átrendeződött génbe.

J-LÁNC a polimer Ig-okban (IgA, IgM) található járulékos polipeptid lánc.

JAK Janus-kináz, a jelátvitelben (pl. citokinek esetében) jelentős szerepet játszó enzim. Feladata többek között a STAT transzkripciós fehérjék tirozin-foszforilációja.

JELÁTVITEL A membrán- vagy intracelluláris receptorhoz kapcsolódó ligandum által kiváltott intracelluláris eseménysor, amely a sejt működésének megváltozásához vezet. A jelátviteli folyamatok membrán-, citoplazmatikus és magi fehérjék kovalens módosulásaival (pl. foszforiláció), makromolekuláris komplexek képződésével és a gén(ek) enhancer elemeihez kapcsolódó transzkripciós faktorok keletkezésével járnak.

KADHERINEK adéziós fehérjék, melyek Ca²⁺-függő módon, általában *homofiliás* (önmagukkal alkotott) kapcsolatokat képeznek

KALCINEURIN a cytosolban levő serin/threonin foszfatáz, melynek a T-sejtek aktiválásában van szerepe.

KALNEXIN az endoplazmatikus retikulumban található molekula, amely az Ig-szupercsaládba tartozó fehérjékhez kötődve visszatartja azokat addig, amíg azok megfelelő térszerkezete kialakul (folding”).

KAPOCSRÉGIÓ („*hinge*”), az IgG, IgA és IgD nehézláncainak CH1 és CH2 doménjei között elhelyezkedő nem globuláris szakasza, mely szerkezeti adottságainál fogva az Ig molekuláknak flexibilitást biztosít.

KEMOKINEK citokinek, melyek elsősorban gyulladásos folyamatokban játszanak fontos szerepet. Főként a phagocyták és a lymphocyták aktivációját, migrációját idézik elő.

KEMOTAXIS egy anyag koncentrációgrádiense által kiváltott és irányított sejtmozgás, melyet kemokinek (kemotaktikus hatású citokinek), bakteriális termékek, lipidmediátorok, komplement aktivációs fragmentumok jelentősen fokozni képesek.

KERESZTREAKCIÓ egy adott ellenanyagnak vagy T-sejt receptornak azon képessége, hogy közös epitópo(ka)t hordozó két vagy több antigénnel reagál.

KERESZTPREZENTÁLÁS (cross-presentation) exogén antigének MHC-I-es útvonalon történő bemutatása.

KETTŐS NEGATÍV SEJT az érésnek abban a – korai – stádiumában lévő thymocyta, amely még sem CD4, sem CD8 koreceptorokat nem hordoz.

KETTŐS POZITÍV SEJT az érésnek abban a – késői –

stádiumában lévő thymocyta, amely egyidejűleg fejez ki CD4- és CD8-láncokat.

KIR (Killer Immunoglobulin-like Receptors) NK-sejtek MHC-I molekuláit felismerő receptorok.

KITERJESZTETT HAPLOTÍPUS kapcsoltan öröklődő MHC (I, II, III) gének által meghatározott haplotípus.

KLASSZIKUS ÚT lásd *komplementrendszer*.

KLÓN egy sejtől ivartalan szaporodással származó sejtek populációja.

KLONÁLIS ANERGIA funkcionálisan inaktívvá váló lymphocyta klón; az immunológiai tolerancia fenntartásának egyik folyamata.

KLONÁLIS DELÉCIÓ autoantigéneket felismerő lymphocyta klónok autoantigének útján kiváltott pusztulása; az immunológiai tolerancia fenntartásának egyik folyamata.

KLONÁLIS SZELEKCIÓ az adaptív immunitás alapvető mechanizmusa. A lymphocyták állandó „örjárata” („*immune surveillance*”) lehetővé teszi, hogy a szervezetbe jutó patogén/antigén a klonális eloszlást mutató antigénfelismerő receptort hordozó sejtek közül a neki megfelelőt „válassza ki” (*klónszelekció*). Az adott klón a megfelelő szerkezetű (specificitású) ellenanyagot, illetve TCR-t termeli.

KNOCKOUT EGÉR a transzgén egér egy változata, melyben egy normális gént egy mutáns alléllal, vagy a gén „elrontott” változatával helyettesítenek és ez a funkcionális géntermék hiányát eredményezi.

KODOMINÁNS GÉNEXPRESSZIÓ heterozigóta egyedekben egy lokusz mindkét allélja kifejeződik. Ez jellemző pl. az MHC-génekre.

KOLLEKTINEK a C1q receptorhoz kötődő ligandumok (pl. a C1q és egyes kollagéntartalmú lektinek).

KOLÓNIA STIMULÁLÓ FAKTOROK (CSF) a haematopoeticus sejtek differenciációjában és egyes leukocyták stimulációjában szerepet játszó citokinek.

KOMPLEMENT AKCEPTOROK azok a szolubilis molekulák illetve sejtfelszíni struktúrák, melyek hidroxil- vagy amino csoportjaihoz a C3 és a C4 komponensek aktivált tioészter csoportjai révén kovalensen kötődhetnek.

KOMPLEMENT ALLOTÍPUS (KOMPLOTPUS) a komplementfaktorok genetikai (allo)variánsai.

KOMPLEMENTDEFICIENCIA komplementfaktorok öröklött vagy szerzett hiánya (pl. a C1 inhibitor hiánya HANO (öröklött angioneuroticus oedema) betegséghez vezet).

KOMPLEMENT INHIBITOROK a komplementaktivációt gátló, fékező tényezők, melyek egyrészt oldékony molekulák (pl. H-faktor, C4-kötő fehérje, C1Inhi-

bitor), másrészt sejtmembrán glikoproteinek (pl. CR1, DAF, MCP). Szerkezeti felépítésükre jellemző a 2 S-S-híddal stabilizált SCR- (short consensus repeat) domén. E fehérjék emberben az 1-es kromoszómán, az RCA-(regulators of complement activation) lókuszbán kódoltak.

KOMPLEMENTRECEPTOROK aktivált komplementkomponenseket (pl. C1q-t, C3-és C4-fragmentumokat) kötő membránfehérjék. Így pl. a CR1 C3b-t és C4b-t köt, szerepe van a fagocitózisban és az immunkomplexek eltávolításában. A CR2 C3d-t és Epstein Barr vírust köt. CR2 komplementreceptoron át keletkező jel a B-sejtek aktivációját fokozza. A CR3 az inaktív C3 fragmentet (iC3b) köti és a fagocitózisban játszik fontos szerepet.

KOMPLEMENTRENDSZER a vérben (testnedvekben) inaktív állapotban jelenlévő, egymással láncreakcióban reagáló komponensek rendszere. Aktiválása három úton indulhat el. A *klasszikus út* leggyakrabban immunkomplexek hatására aktiválódik. Az antigén-antitest komplex C1q-t kötve, a C1s és C1r aktivációján keresztül a C4 és a C2 enzimatikusan aktivált formáinak kapcsolódását, a „klasszikus” C3 konvertáz kialakulását eredményezi. A C3 aktivált formája C5-höz, majd a komplementkaskád terminális komponenseihez (C6, C7, C8 és C9) kapcsolódik. Így kialakul a membránkárosító komplex (MAC) és az antigént hordozó sejt oldódik. Az *alternatív utat* elsősorban szíalsavban szegény felszínek (vírusok, baktériumok stb.) aktiválják. Az aktivált B-faktor és C3 az „alternatív” C3-konvertáz enzimet hozza létre. A terminális lépések megegyeznek a klasszikus komplementaktivációnál leírtakkal. A harmadik út, a *lektin-függő* aktiváció. Itt a C1q-hoz sok szempontból hasonló *mannóz kötő lektin* (MBL) és az ahhoz asszociálódó MASP (MBL-associated serine protease) indítja el az eseménysort, ami ezután a klasszikus aktivációs úthoz hasonló lépéseken át vezet a MAC kialakulásához. Főleg az antibakteriális immunitásban van jelentősége.

KONGENIKUS (koizogén) egyetlen génlókuszbán vagy régióban különböző (egyedek).

KONSTITUTÍV alkotó, szerves része valaminek. Például egy sejt membránjában mindig expresszióra kerülő marker vagy receptor.

KORECEPTOROK membrán struktúrák, melyeknek az antigénreceptorok (BCR, TCR) mellett a B-, illetve T-sejt-aktiváció hatásfokának növelésében, és/vagy a B-, illetve T-sejt-funkció szabályozásában van fontos szerepük.

KORTIKOSZTEROIDOK a mellékvesekéreg szteroidhormonjai, sokrétű funkciójuk egyike az immunfolyamatok, gyulladás befolyásolása.

KOSTIMULÁCIÓ nem antigénspecifikus kölcsönhatás az immunrendszer két sejtje között. Az antigénspecifikus jel mellett a kostimulációs hatás is nélkülözhetetlen a megfelelő sejtaktivációhoz (pl. CD28 – B7 kölcsönhatás).

KRIPTIKUS T-SEJT-EPITÓP (rejtett epitóp), egy adott komplex antigén természetes processzálását köve-

tően nem jön létre, nem jelenik meg antigénbemutató sejtek felszínén, azonban önmagában (mint peptidszakasz) immunogén az adott szervezetben.

KUPFFER-SEJT a máj sinusoidokban található phagocytasejt, mely tagja a mononucleáris phagocyta rendszernek (MPS).

L-LÁNC (*light-chain*) az Ig-ok könnyű polipeptidlánc, mely egy variábilis (V_L) és egy konstans (C_L) doménből épül fel. Két izotípusa ismert. Lásd még *antitest*.

LANGERHANS-SEJTEK a bőrben található éretlen *dendritikus sejtek*.

LEKTINEK javarészt növényi eredetű fehérjék, melyek állati sejtek membránján lévő cukrokhoz, illetve oligoszacharidákhoz fajlagosan kötődnek. Egyes lektinek (pl. konkanavalin-A, fitohemagglutinin,) *mitogén* hatásúak.

LEKTIN-ÚT lásd *komplementrendszer*.

LEUKOTRIÉNEK az arachidonsavból lipooxygenázok hatására keletkező, biológiailag aktív molekulák. Egyebek között a *hízó- és basophil sejtek* degranulációjakor képződnek, és közülük egyesek az I- típusú *hiperszenzitivitási* (anafilaxiás) reakció mediátor anyagai (slow reactive substance A, SRS-A).

LÉP *másodlagos nyirokszerv*, melynek macrophagjai elsősorban a vérkeringésbe kerülő antigéneket szűri ki. Fehér pulpa részében T- és B-dependens területek találhatók, a vörös pulpa a vörösvérsejtek tárolásában játszik szerepet.

LFA (Leukocyte Functional Antigen) lymphocyta funkcionális antigén (LFA-1, LFA-3), *integrin* típusú *adhéziós fehérjék*.

LGL (Large Granular Lymphocyte) NK-sejtek elnevezése.

LIGANDUM receptorhoz specifikusan kötődő molekula.

LIR (Leukocyte Immunoglobulin-like Receptors) lásd *ILT*

LYMPHOBLAST a lymphocytaaktiváció során, a sejt osztódása előtt kialakuló megnagyobbodott sejtalak.

LIMFOKINEK aktivált lymphocyták, – elsősorban Th-sejtek – által termelt citokinek (lásd függelékben).

LPS (lipopoliszacharid) Gram-negatív baktériumok falából nyerhető endotoxin. B-sejt mitogén.

LYMPHOCYTÁK kerek, nagymagvú, 8–10 µm átmérőjű fehérvérsejtek. A csontvelői eredetű *B-lymphocyták* felszínén jelenlévő antigénreceptor (BCR) immunoglobulint és jelátvivőt (α és β) láncokat tartalmaz. A csontvelő után a thymusban érő és szelektálódó *T-lymphocyták* felszínén kifejeződő antigénreceptorok (TCR) kovalensen

kapcsolt $\alpha\beta$ vagy $\gamma\delta$ heterodimereket és az ahhoz asszociálódo jelátvivő komplexet (CD3) tartalmaznak. A lymphocyták harmadik csoportja – a „null-sejtek” – sem BCR-t sem TCR-t nem hordoznak; ezek a természetes öölősejtek (NK-sejtek).

LYMPHOCYTAREPERTOÁR az elsődleges immunszervekben keletkező B- és T-lymphocytákban a génátrendeződés eredményeként kialakuló kb. 10^9 – 10^{11} nagyságrendű variációban jelen levő antigénreceptorok összessége az ún. *potenciális repertoár*. Az ennél kisebb, ún. *hozzáférhető repertoár* a központi nyirokszervekből a szelekciós folyamatok után a perifériára kerülő lymphocyta készletet jelenti.

M-SEJT nyálkahártyákban található sejtfeleség. Elsősorban az emésztő traktus lumenébe jutó antigéneket veszi fel endocitózis útján, majd azt a sejten át transzportálják és a sejt basolateralisan elhelyezkedő „zsebébe” ürítik, amelyben B-, T-sejtek és macrophagok helyezkednek el nagy számban.

MAC (Membrane-attack Complex, membrán-károsító komplex) a komplementaktiválás terminális komplexe. C5b, C6, C7, C8 komplement komponenseket és C9-polimerizátumot tartalmaz, amely a sejtmembránba mélyedve átfúrja azt, így a sejt ozmotikus lízis áldozata lesz.

MACROPHAG monocyta eredetű, szövetekben található sejtek, méretük nagyobb mint a monocytáké, egyes macrophagok nyúlványokkal rendelkeznek. Funkciójuk (fagocitózis, fehérjeszintézis, antigénfeldolgozás és -bemutatás) jelentősen átfed a monocytáknál említettekkel. A veleszületett és az adaptív immunrendszer fontos sejtje.

MadCEM-1 (Mucosal addressin Cell adhesion Molecule-1) mucosalis sejtadhéziós molekula, mely a lymphocyta-felszíni L-szelektin, illetve VLA-4 molekulával lép kölcsönhatásba, és ezáltal lehetővé teszi a lymphocyták mukózába való vándorlását.

MALT (Mucosal-Associated Lymphoid Tissue) a másodlagos (perifériás) nyirokrendszernek az a része, amelyet a nyálkahártya hámszövetében és lamina propria rétegében elhelyezkedő lymphocyták és járulékos sejtek alkotnak. Része a GALT és a BALT.

MASTOCYTA lásd *hízósejt*

MÁSODLAGOS IMMUNVÁLASZ, ha az antigén ismételtén kerül kapcsolatba az immunrendszerrel, akkor a *memóriasejtek* aktiválása következtében a válasz gyorsabban és intenzívebb.

MÁSODLAGOS NYIROKSZERVEK (*szekunder* vagy *centrális*) lép, nyirokcsomók, mandulák – MALT, BALT, GALT, SIS. A lymphocyták antigénnel való találkozásának színhelyei. Itt alakulnak ki az effektorsejtek és a *memóriasejtek*.

MEMÓRI-SEJTEK az elsődleges immunválasz során kialakuló, hosszú életű T- és B-lymphocyták, amelyek másodszori, vagy az azt követő antigéninger nyomán gyors immunválaszt eredményeznek.

„MEZTELEN” („NUDE”) EGEREK beltenyészett egerek, melyekben homozigóta géndefektus (*nu/nu*) következtében thymushíány, súlyos T-sejt-deficiencia, a sejtközvetített immunválasz hiánya, és szörtelenség alakul ki.

MHC (Major Histocompatibility Complex – fő hisztokompatibilitási komplex) rendkívüli polimorfizmust mutató sejtfelszíni, öröklött alloantigének. Az MHC-I molekulák minden magvas sejten, az MHC-II molekulák konstitutív módon az ún. *professzionális antigén-bemutató sejtek* felszínén vannak jelen. Fő fiziológiás feladatuk a sejt által feldolgozott antigének peptidjeinek bemutatása a T-sejtek számára. Lásd *antigén-bemutatás*.

MHC-GÉNREGÍÓ emberben a 6. (egérben a 17.) kromoszóma rövid karján levő génszakasz, ahol a centromértől a teloméra felé haladva helyezkednek el az MHC-II (α , β), MHC-III (C4A, C4B, B faktor és C2 komplementgének) és MHC-I (α) gének. Az MHC-génregió filogenetikailag nagyon rögzült, konzervatív DNS-szakasz.

MHC-I MOLEKULÁK nagyfokú polimorfizmust mutató, egy allovariábilis α - és egy állandó szerkezetű β_2 -mikroglobulin láncból álló heterodimer, amely minden magvas sejt felszínén kifejeződik. A thymusban való szelekciós folyamatok mellett az MHC-I molekulák szerepe elsősorban az, hogy a CD8⁺ Tc-sejtek számára bemutatják az endogén eredetű (tumorsejtből, vírusból származó) peptideket. Emberben a fő MHC-I molekulák a HLA-A, -B és -C, melyekből kb 30, 70, illetve 10 haplotípus fordul elő. Monomorf (genetikai varianciát nem mutató) változatai (pl. HLA-G) is ismertek. Lásd még *antigénbemutatás*.

MHC-II MOLEKULÁK nagyfokú polimorfizmust mutató, két allovariabilitást mutató lánc (α és β) heterodimerje. Monocytákon/macrophagokon, dendritikus sejteken és B-lymphocytákon fejeződik ki. Emberekben a fő MHC-II molekulák a HLA-DR, -DP és -DQ, melyekből 25, 6, illetve 10 haplotípus fordul elő. Az MHC-II molekulák szerepe, hogy az exogén eredetű (pl. extracelluláris baktériumból származó) peptideket bemutatják a CD4⁺ Th-sejtek számára. lásd még *antigénbemutatás*.

MHC-III GÉNSZAKASZ az MHC-II és MHC-I génregió között található, a C4A, illetve C4B, a B faktor és a C2 géneket tartalmazó DNS-szakasz, területén mások mellett citokingének (TNF α és β) és hősskkfehérjék génei is kimutathatók.

MIF (Migration-Inhibitory Factor) migrációt gátló faktor. Macrophagok vándorlását (helyváltoztatását) gátló citokin, jelentős szerepe van a késői típusú hiperszenzitivitás (DTH) során kialakuló sejtgyülem létrejöttében.

MIRL (Membrane Inhibitor of Reactive Lysis) a komplementrendszer lízist okozó hatását gátló sejtmembrán-molekula.

MITOGÉN osztódást indukáló anyag. Poliklonális T-vagy B-sejt-osztódást váltanak ki, pl. a lektinek (fito-

hemagglutinin, konkanavalin-A, búzacsíra mitogén), endotoxinok, szuperantigének.

MLR (*mixed-lymphocyte reaction*, kevert-lymphocyta reakció) allogén MHC-molekulák által kiváltott T-sejt-proliferáció (MHC-vizsgálatban alkalmazott teszt)

MOLEKULÁRIS MIMIKRI mikrobiális és saját antigének szerkezeti hasonlóságai miatt kialakuló keresztreakció.

MONOCYTA 15–20 μ m átmérőjű, bab alakú maggal rendelkező, a vérben található fehérvérsejtek. Legfőbb feladatuk a fagocitózis és a felvett kórokozók elpusztítása, illetve biológiailag aktív mediátorok (pl. citokinek, prosztanoidok, leukotriének) és egyes komplementfaktorok termelése. Részt vesznek az antigénfeldolgozásban és bemutatásában is.

MONOKINEK monocyta eredetű citokinek.

MONOKLONÁLIS egy klónból származó.

MONOKLONÁLIS ELLENANYAG egy adott ellenanyagtermelő sejt-klón terméke. Az immunkémiaiilag és specificitásában homogén antitestek keletkezhetnek kóros plazmasejt burjánzások (myeloma, plasmocytoma) következtében. Laboratóriumi körülmények között a szervezetből izolált ellenanyag-termelő B-sejt és myeloma sejtvonalt szomatikus hibridizációja útján létrehozott hibridóma segítségével termelhető.

MUCINOK erősen glikozilált sejtfelszíni adhézios molekulák, melyek a szelektinekkel lépnek kölcsönhatásba.

MPS (*Mononuclear phagocyte system*) csontvelői eredetű macrophagok rendszere.

MZB (*Marginal zone B cell*) a lép fehér- és vöröspulpa határán elhelyezkedő, T-independens antigéneket felismerő B-lymphocyták.

NAÍV T- ÉS B-SEJT („szűz” sejt) a primer nyirokcszervekből kijutó, antigénnel még nem találkozott érett T-, illetve B-sejt.

NATURAL KILLER-SEJT (NK-sejt, „természetes öölő” sejt), a lymphocyták LGL (*large granular lymphocyte*) kategóriájába sorolható, antigén receptorral nem rendelkező (nem B, nem-T) szubpopulációja, mely bizonyos tumorsejteket és vírussal fertőzött sejteket, nem MHC-függő kölcsönhatás révén képes elpusztítani, citotoxikus hatása révén. A veleszületett (természetes) immunválasz része. Igen fontos effektor szerepet játszik a daganatsejtek elleni védekezésben. A célsejt MHC determinánsai gátolják az NK-sejtek aktivitását.

NEGATÍV SZELEKCIÓ a thymusban a thymocyták érésének egy szakaszában azok a sejtek, amelyek antigénreceptora nem kapcsolódik az MHC – saját antigén-peptid komplexhez, apoptózissal elpusztulnak. Az autoreaktív B-sejtek a csontvelőben – hasonló mechanizmussal – szintén elpusztulnak.

NEKRÓZIS fizikai vagy kémiai hatásra történő passzív sejt- vagy szövetpusztulás, melynek törmelékeit phagocyták veszik fel.

„NEM-SAJÁT” az immunrendszer által idegennek felismert kémiai konformáció vagy szekvencia.

NEURO-ENDOKRINOIMMUNOLÓGIA a neuroendokrin és az immunrendszer regulációs kölcsönhatásával foglalkozó tudomány.

NEUTRALIZÁLÓ ELLENANYAGOK vírusok fertőzőképességét vagy toxinok mérgező hatását gátló antitestek.

NEUTROPHIL GRANULOCYTA elsősorban a vérben található polimorfonukleáris sejt. Fő feladata a phagocytosis és a felvett mikrobák elpusztítása, de citokintermelése is jelentős.

NFAT (Nuclear Factor of Activated T-cells), transzkripciós factor, mely a citoplazmában az AP-1-gyel képez komplexet.

NF κ B Nukleáris faktor κ B, transzkripciós faktor.

NO (nitrogén-monoxid), a phagocyták aktiválódása során *iNOS* hatására keletkező, többféle hatással rendelkező szabadgyök.

NOD egér (*Non-obese diabetic*), egértörzs, melyben spontán alakul ki I. típusú diabetes mellitus.

NON-RESPONDER egy adott antigénre immunválaszt nem adó, vagy gyenge immunválasszal reagáló egyed.

NÖVEKEDÉSI FAKTOROK sejtosztódást indukáló citokin-hormon típusú biológiailag aktív faktorok

„NUDE” EGÉR lásd *„meztelen” egér*.

NULL-SEJT azon perifériás lymphocyták gyűjtőneve, melyek membránjáról T- és B-sejt markerek egyaránt hiányoznak.

NYIROKCSOMÓ Perifériás, másodlagos nyirokszerv, benne elsősorban T- vagy B-sejteket tartalmazó (T-, illetve B-dependens) területek találhatók. A posztkapilláris vénákban sajátos magas köbhám jellegű endothel (HEV) területén adhézios molekulák közreműködésével megy végbe a lymphocyták kilépése a vérpályából. A nyirokcsomókban nagyszámú dendritikus sejt és memória sejt található. Az itt található csíráközpontok (centrum germinativum) az antigénbemutatás, az immunsejtek közötti kölcsönhatások, a lymphocyták aktiválódásának és differenciálódásának színterei.

NZB EGÉR (*New Zealand Black mouse*). Autoimmun betegségben szenvedő beltenyészett egértörzs.

ONKOFOETALIS TUMORANTGÉNEK olyan antigének, amelyek a magzati élet során kerülnek csak

expresszióra, érett szervezet sejtjein nem, kivéve egyes tumorokat. Ilyen pl. az AFP (alfa-fetoprotein) és a CEA (carcinoembryonalis antigén).

ONKOGÉN a sejtek növekedését szabályozó gének. Onkogének nemcsak a transzformációt kiváltó vírusokban (*v-onc*), hanem normális sejtekben is megtalálhatók (*c-onc*).

OPSZONIN a fagocitózis hatásfokát növelő anyag. Ilyenek az antigént specifikusan fedő ellenanyagok, melyeknek Fc-része a phagocytasejtek FcR-aival, vagy az immunkomplexhez kötődő komplementkomponensek, amelyek a phagocyták komplementreceptoraival (CR) kerülnek kölcsönhatásba.

OPSZONIZÁCIÓ a fagocitózis/endocitózis fokozása a részecske/sejt felszínéhez kötődő anyagok által.

OSZTÁLYVÁLTÁS (isotype-switch) a génátrendeződéssel kialakult variábilis szakaszhoz a B-sejtben időbeli sorrend szerint különböző konstans gének csatlakoznak. A konstans nehézlánc gének szerint ennek megfelelően IgM, IgD, IgG, IgA és IgE termelődhet. Az osztályváltást citokinek szabályozzák.

PAF (Platelet Activating Factor), vérlemezke aktiváló faktor. Különböző sejtekből (főként hízósejtekből és basophil granulocytákból) felszabaduló mediátor, mely a vérlemezke aggregációt, degranulációt okoz, lymphocytákra, monocytákra és macrophagokra kifejtett hatása révén hat az immunfolyamatokra.

PAMP (*Pathogen-associated molecular pattern*), patogénekre jellemző molekuláris mintázat.

PALS (periarteriolar lymphoid sheath) a lép fehér pulpájának belső része; elsősorban T-sejteket tartalmaz.

PARAKRIN HATÁS a hatóanyagot termelő sejt közvetlen közelében létrejövő hatás.

PARATOP az Ig-molekula, illetve T-sejt-receptor V-doménjének egy antigén adott epitópjával fajlagos kölcsönhatásba kerülő része.

PASSZÍV IMMUNITÁS nem antigénnel, hanem egy már immunizált egyed immunológiailag kompetens sejtjeinek és/vagy ellenanyagainak (szérumának) egy recipiens szervezetbe juttatásával kiváltott immunitás.

PCA (*Passive Cutaneous Anaphylaxis*) passzív cutan anafilaxia. *In vivo* eljárás az I. típusú hiperszenzivitást kiváltó antigénspecifikus IgE kimutatására.

PCR (*polymerase chain reaction*) polimeráz láncreakció, olyan genetikai módszer, melynek segítségével ismert szekvenciájú gendarabok felszaporítása végezhető el.

PERFORIN citotoxikus sejtekből felszabaduló fehérje, mely polimerizáció révén a célsejt membránjában pórusokat képez és ezáltal a sejt oldódását segíti elő. CTL-ák, NK-sejtek granulumaiban tárolódik és a célsejttel történő érintkezés során szabadul fel. A plazmamembránba ékeződő fehérje, analóg a C9 komplement komponenssel.

PEYER-PLAKK lymphocytáaggregátum, a béllel asszociált immunrendszer (GALT) része.

PINOCITÓZIS makromolekulák endocitózisának azon formája, melynek során az internalizáció nem-specifikus (receptortól független) membrán betüremkedés segítségével jön létre.

PKC (*Protein Kinase C*) szerin/treonin kináz, mely a sejtek jelátviteli folyamataiban játszik fontos szerepet.

PLAZMASEJTEK a B-sejt-differenciálódás terminális szakaszában képződő, ellenanyagot nagy mennyiségben termelő sejtek, melyek mitotikus osztódási képességüket jelentős mértékben vagy teljesen elvesztették. A sejtek magjában a heterokromatin jellegzetes, kerékküllökre emlékeztető elrendeződést mutat, a citoplazmára durva endoplazmás retikulum és nagy Golgi-komplex jellemző.

POLIKLONÁLIS több klón terméke.

POLIKLONÁLIS ANTITESTEK több epitóp ellen termelődött, különböző specificitású ellenanyagok.

PÓT (PSZEUDO-) KÖNNYŰLÁNC a B-lymphocyták fejlődése során az átrendeződött nehézlánc mellett először megjelenő nem-variábilis molekula.

POZITÍV SZELEKCIÓS FOLYAMATOK A THYMUSBAN a thymusban a thymocyták érésének kezdetén csak azok a sejtek maradnak életben, amelyek antigénreceptora képes az MHC-molekulák felismerésére.

PRECIPITÁTUM oldott antigének és antitestek kölcsönhatásakor kialakuló csapadék.

PRIMER IMMUNHIÁNY örökletes (pl. mutáció következtében kialakuló) betegség. A T- vagy B-sejtek, vagy mindkét fő lymphocyta populáció, illetve egyéb fehérvérsejtek örökölt defektusa.

PROGENITOR előalak (érett/ebb/ sejtfeleség korábbi fejlődési szakaszban lévő előalakja).

PROINFLAMMATORIKUS CITOKINEK gyulladásos megbetegedések tüneteinek fokozódásáért felelős citokinek, hatásuk ellentétes a gyulladást csökkentő, gyógyulást elősegítő antiinflammatorikus citokinekével.

PROPERDIN a komplemenaktiválás alternatív útjának pozitív regulátora.

PROSTANOIDOK, PROSZTAGLANDINOK az arachidonsavból ciklooxygenáz által létrehozott nagy és sokféle biológiai aktivitású molekulák. A gyulladásos folyamatokat azáltal befolyásolják, hogy gátolják a vérlemezkék aggregációját, növelik az erek átjárhatóságát, és sima-izom összehúzódást váltanak ki.

PROTEASOMA nagy méretű proteázkomplex, amely a citoszol fehérjeit bontja le. Lásd még *antigénbemutatás*.

Protein A a *Staphylococcus aureus* membrán-komponense, mely az IgG molekula Fc-részehez kötődik.

PRR (*Pattern Recognition Receptor*) patogének molekuláris mintázatát felismerő receptorok, melyek elsősorban macrophagokon és dendritikus sejteken fejeződnek ki. A természetes immunrendszer fontos molekulái.

PSZICHONEUROIMMUNOLÓGIA magasabb ideg- és pszichikai tevékenységek immunológiai mechanizmusokra gyakorolt szerepét vizsgáló tudományág.

RAG-1 ÉS RAG-2 REKOMBINÁZ a *rag-1*, illetve *rag-2* gének (*Recombination Activating Genes*) termékei; a TCR és BCR gén-átrendeződést szabályozó enzimek.

RECEPTOR specifikus kötőhely, mely a ligandum kötődése után intracelluláris jeleket továbbít a receptort hordozó (tartalmazó) sejt magja felé.

RECEPTOR EDITING a saját antigéneket felismerő receptoroknak egy második génátrendeződési lépéssel történő módosulása.

RECEPTORKÖZVETÍTETT ENDOCITÓZIS makromolekulák endocitózisának azon formája, melynek során az internalizáció receptor közvetítésével jön létre.

REJEKCIÓ kilökődés, ami a recipiens szervezet immunreakciója következtében alakulhat ki, az átültetett szövet/szerv (graft) ellen (*host versus graft* reakció).

RER (*Rough endoplasmic reticulum*) a poliszómák durva endoplazmás retikuluma.

RESZPONDER egy adott antigénre jó immunválaszt adó egyed illetve törzs.

RIA (*Radioimmunoassay*), radioaktív izotóppal jelzett antigén vagy ellenanyag kötődésének mérésén alapuló érzékeny módszer antigén vagy ellenanyag mennyiségi meghatározására.

RNS-INTERFERENCIA (RNAi) olyan molekuláris mechanizmus, amelyben a „géncsendesítés” szabályozó RNS szekvencia specifikus mRNS-sel való kapcsolódása révén jön létre (leállítva a transzlációt).

ROZETTA vörösvérsejtek *in vitro* körülmények között felszíni adhéziós molekulák, illetve receptorok segítségével lymphocytákkal kölcsönhatásba kerülve rozettára (rózsaablakra) emlékeztető képletet alkotnak. A rozettaképződést régebben sejtek azonosítására, szeparálására gyakran alkalmazták.

RT-PCR (reverz transzkriptáz PCR), módszer, mely mRNS kimutatására alkalmas. A folyamat során mRNS-ből reverz transzkriptázzal ártírt cDNS-ek amplifikációja történik.

SAA (*serum amyloid-A*) emberi akutfázis-fehérje, szérumszintje 100–500-szorosra emelkedhet. Szerepe nem teljesen ismert, apolipoprotein aktivitása is van.

„SAJÁT” az immunrendszer által sajátjának felismert kémiai konformáció vagy szekvencia.

SALT (*Skin-Associated Lymphoid System*), a másodlagos (perifériás) nyirokrendszernek a bőrben jelen lévő része, újabb neve: SIS (*skin immune system*).

SAP (*Serum Amyloid P*), fontos akutfázis-fehérje egérben, szerepe az emberi CRP-hez hasonló.

SCID (*Severe Combined ImmunoDeficiency*) olyan immunhiányos állapot, melyben sem ellenanyag, sem T-sejt-válasz nem alakul ki.

SCF (*Stem Cell Factor*), a csontvelői stromasejteken található molekula, amely a fejlődő vérsejtek tirozinkináz aktivitású molekulájával, a cKit-tel reagál.

ScFv (*Single chain Variable fragment*), olyan mesterségesen előállított ellenanyag-fragmentum, amely a könnyű- és a nehézlánc V-régióját tartalmazza, szintetikus peptid-szakasszal összekapcsolva.

SCR (*Short Consensus Repeat*) elsősorban komplementaktiválást szabályozó fehérjékben és integrinekben található, általában 60 aminosavat tartalmazó, két diszulfidhiddal stabilizált ismétlődő szekvenciák.

SEJTKLÓN egy közös sejtől származó azonos genetikai állományú sejtek halmaza.

SEJTKÖZVETÍTETT IMMUNVÁLASZ (*celluláris immunválasz*), az immunválasznak az a formája, melyben az effektor funkciókat sejtek közvetítik (pl. citotoxikus reakció).

SEJTVONAL tenyésztett tumorsejtek vagy vírussal, illetve kémiai beavatkozással transzformált sejtek kultúrában fenntartott populációja. Egy-egy sejtvonal több sejtklont is tartalmazhat.

SMAC (*SupraMolecular Activation Cluster*), az immunológiai szinapszis révén az APC-vel összekapcsolódó T-sejt receptorainak és intracelluláris fehérjeinek centrális (CSMAC) és perifériás (pSMAC) aktivációs clusterekbe történő térbeli szegregációja. A cSMAC komponense a TCR, CD4, CD2, CD 28, PTK, fyn, lck, PKC, a pSMAC komponense az LFA1 és a talin.

SOCS (*suppressor of cytokine signaling*) egy adott citokin által indukált és az ugyanazon citokin stimuláció általi további jelátvitelt klasszikus feedback hurok útján gátló fehérje.

SPA (*Staphylococcus Protein-A*), a *Staphylococcus aureus* IgG Fc-részt kötő fehérjeje (bakteriális FcR).

STAT „Signal Transduction and Activation of Transcription”, transzkripció faktor család, jelentős szerepük van a citokinek által kiváltott jelátvitelben.

SZEKRETOROS DARAB (SC, *Secretory Component*) a szekrétrumokban található polimer ellenanyagok, poli-Ig FcR-ből származó komponense.

SZELEKCIÓS ELMÉLET e szerint az antigén „válogat” a már meglévő felismerő receptorok közül.

SZELEKTINEK mucin jellegű szénhidrátokat felismerő, lektintípusú adhéziós fehérjék, melyek leukocytákon és endothelsejteken jelennek meg.

SENZIBILIZÁCIÓ (szenzitizáció), antigénnek (allergénnek) a szervezetbe juttatásával kiváltott immunológiai memória. A már „szenzibilizált” egyed az adott antigénre hamarabb és intenzívebb válasszal („érzékenyebben”) reagál.

SZEPSZIS kórokozók véráramba kerülésével járó súlyos, gyakran életveszélyes állapot.

SZERZETT IMMUNDEFICIENCIA az immunrendszer különböző funkcióinak hiánya, amely az egyedi élet során fertőzés, malignus tumor vagy egyéb ok miatt alakulhat ki.

SZERZETT IMMUNITÁS lásd *adaptív immunitás*.

SZINGÉN egy faj genetikailag azonos egyedeiből származó.

SZOMATIKUS HIPERMUTÁCIÓ a B-sejt-válasz során az Ig V-régióit kódoló DNS-szakaszon lezajló folyamat, melynek eredményeként az antigénhez nagyobb affinitással kötődő ellenanyagok is termelődnek (Ezt „affinitásérés”-nek nevezik). Egyik formája az aktiváció-indukált dezamináció (AID). A kialakuló változások nem öröklődnek.

SZOMATIKUS REKOMBINÁCIÓ a T- és B-lymphocyták fejlődése során lejátszódó folyamat, melynek során az antigénkötő receptort kódoló variábilis génszakaszok létrejönnek. A kialakuló változások nem öröklődnek.

SZÖVETIPIZÁLÁS szöveti vagy hisztokompatibilitási antigének meghatározása immunológiai módszerekkel.

SZUPERANTIGÉNEK bakteriális vagy virális eredetű molekulák, melyek poliklonális B- vagy T-sejt-aktivációt váltanak ki. A T-sejtek esetében egyidejűleg kerülnek kölcsönhatásba a TCR -lánc V-szakaszával és az MHC-II molekulákkal.

TAP-1, TAP-2 (Transporters Associated with Antigen-processing), lásd *antigénbemutatás*.

Tc-SEJT (citotoxikus T-sejt, CTL) CD8 kostimulációs markert hordozó, a fajlagosan felismert célsejt elpusztítására alkalmas effektor T-lymphocyta.

Th-SEJT (segítő „helper” T-sejt) CD4 kostimulációs markert hordozó T-lymphocyta. Az immunreguláció központi sejtje, citokinek termelése révén pozitív és negatív irányban befolyásolhatja a B- és a többi T-sejt aktivitását. A Th-sejtek által termelt citokinek („citokin-mintázatok”) alapján két, hatásaiban eltérő alcsoportra, a Th1 és a Th2 oszthatók. Ennek alapján az előbbiek főként IFN γ , IL-2, IL-3 és IL-12 citokinek termelésével jelle-

mezhetőek, ezek a „gyulladásos” lymphocyták, melyek a sejtközvetített immunválaszt segítik. Gátolják a TH2-sejtek működését és az ellenanyagválaszt (pl. IgE esetében) A TH2-sejtek főként IL-3-at, IL-4-et, IL-5-öt, IL-10-et és IL-13-at termelnek. Segítik az ellenanyag-mediált immunfolyamatokat (pl. IgE esetében), míg a Th1-sejteket gátolják.

T-LYMPHOCYTA $\alpha\beta$ vagy $\gamma\delta$ kovalensen kapcsolt heterodimerekből álló antigénkötő polipeptidláncokat tartalmazó T-sejt receptorokkal (TCR) jellemezhető lymphocyták. Az antigénreceptor komplexhez a jelátvitelben nélkülözhetetlen CD3 komplex kapcsolódik. A csontvelői lymphoid őssejtből a thymusba kerülő T-sejtek jelentős szelekción esnek át. Az antigének peptidde feldolgozott részeit csak MHC-molekulákkal együtt ismerik fel. Döntő szerepük van a saját/nem saját felismerésben. Feladatuk az immunszabályozásban (T_H, T_{DTH}) és a citolitikus effektor funkciókban (T_C) van. A T-lymphocytáknak központi szerepük van a sejt-közvetített immunitásban (CMI).

T-LYMPHOCYTA-REPERTOÁR A csontvelőben és thymusban létrejött, egyedi TCR-rel rendelkező T-lymphocyták összessége. lásd még *lymphocytarepertoár*.

TRANSZFEKCIÓ exogén DNS bejuttatása a sejtbe.

TRANSZGENIKUS EGÉRTÖRZS mesterségesen létrehozott egértörzs, mely egy bevitt idegen DNS szegmenst (transzgént) mint saját genetikai anyagát hordozza.

Treg-SEJT A Treg-sejtek más T-sejtek proliferációját és citokintermelését gátolni képes T-sejtek. A thymusban keletkezett Treg-sejteket természetes Treg-sejteknek nevezzük, míg a periférián létrejött indukált Treg-sejtek közé a Tr1- és a TH3-sejteket soroljuk.

T-SEJT-RECEPTOR (TCR) a T-sejtek felszínén kifejeződő, kovalensen kapcsolt α - és β -, illetve γ - és δ -láncból és a dimerhez kapcsolódó, a jelátvitelhez nélkülözhetetlen CD3-komplexből álló struktúra. Az immunoglobulin szupercsaládra jellemző szerkezetű membránfehérjék; N-terminálisuk variábilis felépítésű; az α - és a β -lánc V régiói egy antigén-(peptid) kötőhelyet formálnak, vagis a TCR *monovalens* (ellentétben a BCR-rel).

TCR (T Cell Receptor) a T-sejt antigén-felismerő receptora. $\alpha\beta$ -, $\gamma\delta$ -heterodimert és CD3-láncokat tartalmazó molekulakomplex.

TdT (terminális deoxiribonukleotidil transzferáz) A már átrendeződött VJ vagy VJD gének kapcsolódási helyeibe N-szekvenciáknak nevezett nukleotidok beépülését elősegítő enzim.

TERHESSÉGIMMUNOLÓGIA az anya szervezetében a félig allogén magzat ellen kialakuló immunreakcióval, illetve a mindkét szervezet védelmi reakcióival foglalkozó tudomány.

TERMÉSZETES IMMUNITÁS (veleszületett vagy natív immunitás) egészséges egyedek öröklött védekező-

képessége, elsősorban exogén kórokozókkal szemben. A szervezetbe jutó patogénnel a természetes immunrendszer állandóan jelen lévő elemei lépnek legelőször kapcsolatba, a kórokozó felismerésekor azonnal működésbe lépnek, ezért a természetes immunitás szerepe alapvető fontosságú a fertőzés tovaterjedésének gátlásában. Sejtes elemei közé sorolhatók a macrophagok, dendritikus sejtek, hízósejtek, míg szolubilis alkotóelemei a komplementrendszer és egyes citokinek (IL-1, IL-6, TNF, IFN és stb.). Szolubilis és sejtmembrán molekulái jellegzetes mintázatokat ismernek fel a mikroba felszínén. A natív immunrendszer sejtjeinek receptorai (pl. scavanger receptorok, mannóz receptor) nem klonális eloszlást mutatnak; számos sejtfeleségen megjelenik. A természetes immunrendszer különböző antigénfelismerő és -bemutató sejtjeinek aktiválása, elengedhetetlenül fontos az adaptív immunválasz beindításában, míg a sejtekből felszabaduló faktorok döntő módon befolyásolhatják az immunválasz jellegét, vagyis azt, hogy a segítő T-lymphocyták T_H1 vagy T_H2 szubpopulációja aktiválódjon.

TERMÉSZETES AUTOIMMUNITÁS a legfontosabb saját antigének ellen létrejövő aktív, védő hatású immunválasz.

TERMÉSZETES ÖLŐ SEJT (NK), lásd *natural killer*-sejt.

THYMUS (csecsemőmirigy) ebben az elsődleges nyirokszervebe fejeződik be a T-sejt receptor (TCR)-génnek szomatikus átrendeződése. Thymus-hormonok, citokinek és kontakt hatások eredményeképpen pozitív majd negatív szelekciós folyamatok eredményeképpen a thymusban zajlik le a T-sejtek érése és negatív valamint pozitív szelekciója.

THYMUS INDEPENDENS ANTIGÉNEK általában ismétlődő antigéndeterminánsokat hordozó antigének (pl. LPS), amelyek a T_H-sejtből származó faktorok „segítsége” nélkül is képesek a B-lymphocyták stimulációjára.

TLR (*Toll-like-receptor*) a természetes immunrendszer sejtjeinek felszínén található, filogenetikailag konzervált, csíravonalban kódolt, transzmembrán-receptor fehérje, mely patogén eredetű ligandokat ismer fel.

TNF (TumorNekrózis Faktor), az akut fázis válaszbán, szisztémás gyulladásos folyamatok kialakulásában fontos szerepet játszó citokincsalád. A TNF-t főként aktivált macrophagok termelik. A citotoxikus hatású TNF (más néven lymphotoxin) aktivált CD4T-sejtekből szabadulnak fel.

TRANSZFÚZIÓ vérátömlesztés, vértranszplantáció.

TOLERANCIA antigénspecifikus válaszképtelenség. A saját antigénekkal szembeni tolerancia az immunrendszer működésének alapvető eleme. A *centrális* tolerancia az elsődleges nyirokszervekben fejlődő lymphocytákban alakul ki, míg a *perifériás* tolerancia a másodlagos nyirokszervekben az érett lymphocyták biztosítja. Az immunológiai tolerancia mesterségesen is kialakítható. **TRANSZGENIKUS EGÉR** olyan egér, amelynek genomjába mesterségesen idegen gént (transzgén) juttattak. Vizsgálata lehetővé teszi a transzgén funkciójának és regulációjának meghatározását.

TUMOR SURVEILLANCE a szervezet daganatképződéssel, a tumoron belüli érképződéssel, tumornövekedéssel és áttétképzéssel szembeni védekező reakcióinak összessége.

TUMORIMMUNOLÓGIA a daganatsejtek ellen irányuló immunválasz természetével, kialakításával foglalkozó tudomány.

VASZKULÁRIS ADDRESSZINEK különböző lymphocyta „homing receptorok” ligandumai; a magas endotheliális venulák (*HEV* – high endothelial venules) sejtjein megjelenő molekulák.

VÁZ-SZEKVENCIÁK („framework” szekvenciák), az Ig-ok és a TCR antigénfelismerő láncainak variábilis (V)-doménjeiben a hipervariábilis régiókat határoló konzervatív szekvenciák.

VIRULENCIA a patogének megbetegítő képessége.

WESTERN BLOT fehérjék specifikus ellenanyaggal (vagy antigénnel) való azonosítása a vizsgálandó minta poliakrilamid gélen való elektroforézisét (PAGE) majd nitrocellulóz, vagy nylon-membránra történő átvitelét követően.

XENOANTIGÉN idegen fajból származó antigén.

XENOGRAFT egyik fajtából a másikba átültetett szövet vagy szerv.

XENOTRANSZPLANTÁCIÓ Eltérő faj egyedei közti szerv/szövetátültetés.

ZAP-70 A T-lymphocyta jelátviteli folyamatában szereplő tirozinkináz.