Immunológia

Erdei, Anna
Sármay, Gabriella
Prechl, József

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Immunológia

írta Erdei, Anna, Sármay, Gabriella, és Prechl, József

Publication date 2012-09-01
Szerzői jog © 2012-09-01 Anna, Erdei; Gabriella, Sármay; József, Prechl; Szerzők

Kivonat

Az immunológia ismeretanyagát egyedülálló módon bemutató könyv.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Tartalom

Bevezetés az immunológiába xiii
1. 1. fejezet – A veleszületett és az adaptív immunitás kialakulása, egymásra épülése 1
1. A veleszületett immunitás – az első immunológiai védelmi vonal 2
1.1. Felismerés a veleszületett immunrendszerben – a patogénhez asszociált molekuláris mintázat (PAMP) és a mintázatfelismerő receptorok (PRR) szerepe 3
1.2. Fagociták szerepe a veleszületett immunvédekezésben 8
1.3. A patogének komplementrendszer által való felismerése 10
1.4. Az NK-sejtek szerepe a veleszületett immunitás során 11
2. Az adaptív immunitás jellemzői 11
2.1. Fajlagos immunitás, memória 12
2. 2. fejezet – Patogének, antigének, haptének – immunogenitás, antigenitás 15
1. Patogének 15
2. Az antigén fogalma 15
3. Az antigén immunológiai sajátságai 16
4. Az antigének kémiai sajátságai 19
5. Az antigének dózisa és alkalmazásának módja 20
3. 3. fejezet – Az immunrendszer sejtjei, szövetei és szervei 23
1. Az immunrendszer sejtjei és kialakulásuk, a *hemopoézis* 23
2. A veleszületett immunrendszer sejtjei 30
2.1. Mononukleáris fagociták: monociták és makrofágok 30
2.2. Dendritikus sejtek 40
2.3. Granulociták 45
2.4. Hízósejtek 50
2.5. Follikuláris dendritikus sejtek 52
2.5.1. NK-sejtek 52
3. Az adaptív immunrendszer sejtjei 55
3.1. B-limfociták 60
3.2. T-limfociták 61
3.3. A limfociták klónszelekciójának elve 62
4. Az immunrendszer sejtjei, szövetei és szervei 64
4.1. Elsődleges nyirokszervek 65
4.1.1. A vörös csontvelő 65
4.1.2. A csecsemőmirigy (tímusz) 66
4.2. Másodlagos nyirokszervek és szövetek 68
4.2.1. A nyirokerek és a nyirokelvezetés 68
4.2.2. Nyirokcsomók 69
4.2.3. Lép 71
4.2.4. A nyálkahártyákkal társult nyirokszervek 72
4.3. A bőr nyirokelemei 75
5. Az immunválasz anatómiája 77
5.1. Immunválasz a nyálkahártyákban 77
5.2. Immunválasz a bőrben 78
5.3. A szisztémás immunválasz kialakulása 79
5.3.1. Az antigének kiszűrése 79
5.3.2. A limfociták recirkulációja, immunológiai memória 79
5.4. Az adaptív immunválasz kialakulása 80
4. 4. fejezet – A sejtmembrán és a receptorok általános szerkezete, az immunsejtek sejtfelszíni molekulái 84
1. A sejtmembrán molekuláris szerveződése 84
1.1. Az immunsejtek plazmamembránjának felépítése 84
1.2. A membrán mikrodomének: lipidtutajok (raftok) és kaveolák 85
1.3. A mikrodomének kompartmentalizáló hatása: a membránfehérjék raftasszociációja és funkcionális következményei 86
2. A receptorok általános jellemzői 88
2.1. Sejtmembránreceptorok 88
2.2. Intracelluláris receptorok 89

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

2.3. A veleszületett immunrendszer receptorainak jellegzetességei 89
2.4. Toll-szerű receptorok (TLR) családja 92
2.4.1. A NOD-receptorcsalád (NLR) 94
2.5. Helikázok szerepe a nukleinsav-felismerésben (RLR) 95
2.6. C-típusú lektinreceptorok (CLR) 95
2.7. Pentraxinok 96
2.8. Scavenger receptorok 97
2.9. Integrinek 97
2.10. Limfociták antigén-felismerő molekulái 97
2.11. A B-limfociták receptora (BCR) és koreceptorkomplexe 99
2.12. A T-limfociták receptora (TCR) és koreceptorai 101
3. Az immunsejtek receptorai, koreceptorai, adhéziós és kostimulációs molekulái 103
3.1. Sejtadhéziós molekulák 103
3.1.1. Integrinek 104
3.1.2. Szénhidrátkötő molekulák 106
3.1.3. Az Ig-szuperfamíliába tartozó adhéziós molekulák 106
3.1.4. Glikoproteinek/mucinok 107
3.1.5. Sejtmembránenzimek 108
3.1.6. *Homing* és az extravazáció folyamata 110
3.2. Az aktiválódásban és differenciálódásban szerepet játszó járulékos molekulák . 111
3.2.1. Az immunsejtek aktivációjában résztvevő plazmamembrán ioncsatorna- és transzporterfehérjék 111
3.2.2. A tetraspanmolekulák 113
3.2.3. A B7-CD28 kostimulációs molekulacsalád 113
3.2.4. A CD2-molekulacsalád 115
3.3. Sejthalálreceptorok és járulékos molekuláik 115
3.3.1. A TNF-receptorcsalád 115
3.3.2. Sejthalálreceptor-antagonisták (*decoy receptorok*) 117
4. Fc-receptorok 117
4.1. Fcγ-receptorok (FcγR) 118
4.2. Fcε-receptorok (FcεR) 121
4.3. Fcα-receptorok (FcαR) 123
4.4. Polimer Ig-receptor (poli-IgR) 124
4.5. Neonatális Fc-receptor (FcRn) 125
4.6. FcR-ok által közvetített funkciók 126
5. 5. fejezet – Citokinek 130
1. A citokinek általános jellemzői és funkciói 130
2. A citokinreceptorok szerkezete 133
3. A hemopoetikus citokinek és receptoraik 136
3.1. Közös γ-láncot tartalmazó citokinreceptorok és ligandumaik 136
3.2. Közös β-láncot tartalmazó citokinreceptorok és ligandumaik 139
3.3. Közös gp130-láncot tartalmazó citokinreceptorok és ligandumaik 139
3.4. Az IL-12 család 139
3.5. Az IL-17 család 140
4. Az interferonok és az IL-10-család citokinjei és receptoraik 140
4.1. Az interferonok és receptorai 140
4.2. Az IL-10 család 142
5. Az IL-1-család és receptoraik 142
6. Receptor-tirozinkinázokhoz kötődő citokinek 143
7. Receptor-szerin/treoninkinázokhoz kötődő citokinek 143
8. A TNF- és a TNFR-család 144
9. A kemokinek és receptoraik 144
10. A citokinek képződésének és hatásának szabályozása 145
11. A citokinek szerepe az immunválasz szabályozásában 146
11.1. A sejtek érésében és a nyirokszervek kialakulásában résztvevő citokinek 146
11.2. A sejtek homing folyamataiban résztvevő citokinek 147
11.3. A citokinek szerepe a gyulladásos folyamatokban 148
11.4. Az effektor válasz szabályozása, a CD4+-T-sejt populációk 149
6. 6. fejezet – Jelátviteli mechanizmusok az immunrendszer sejtjeiben 151
1. Jelátvivő molekulák: kinázok, foszfatázok, foszfolipázok, adapter fehérjék 151

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

1.1. A sejten belüli jelátadás folyamata 151
1.2. Jelátadó (*signaling*) komplexek kialakulása 152
1.3. A jelátadó molekulák szerkezeti elemei: SH2, SH3, PTB, PH domének 152
1.4. SH2-domének 153
1.5. SH3-domének 153
1.6. PTB-domének 153
1.7. PH-domének 153
2. Fontosabb jelpályák 154
2.1. Tirozinkinázok által aktivált jelpályák 154
2.2. Foszfoinozitid-kinázok által aktiválható jelpályák 157
2.3. A foszfolipáz C által elindított jelpálya 158
2.4. A MAPK-jelpálya 158
2.5. G-fehérjék közreműködésével aktivált jelpályák 159
3. Az antigénfelismerő receptorok jelátvitele 162
3.1. A B-sejt receptorkomplex jelátviteli mechanizmusai 162
3.2. Tirozinkinázok aktiválódása által elindított jelpályák 162
3.2.1. A foszfoinozitid-3-kináz (PI3-K) által közvetített jelpálya 164
3.2.2. A PLCγ aktiválódása 164
3.2.3. A Ras/MAPK-út 165
3.2.4. A BCR-közvetített jelátvitel szabályozása 165
3.2.5. FcγRIIb 166
3.3. A T-sejt receptorkomplex által közvetített jelátadás 170
3.3.1. A tirozinkinázok aktiválódása 171
3.3.2. A LAT-adapter közvetítésével szabályozott jelpályák 171
3.3.3. Az SLP76 adapter által szabályozott jelpályák 172
3.3.4. A CD28 által stimulált jelpálya – a PI3-K aktiválása 172
3.3.5. A T-sejtek koszignalizációs hálózata 172
4. T-sejtek aktiválásában részt vevő fontosabb adapter fehérjék 175
4.1. Az ellenanyagok Fc részét felismerő, aktiváló receptorok jelátviteli mechanizmusai 176
4.1.1. FcγRI 177
4.1.2. FcγRIIa 178
4.1.3. FcγRIII 179
4.1.4. FcεRI 179
4.1.5. FcαR 180
4.2. Az NK-sejtek receptorainak jelátviteli mechanizmusa 180
4.3. Citokin- és kemokinreceptorok jelátviteli folyamatai 182
4.4. Adhéziós molekulák jelátviteli mechanizmusa 188
7. 7. fejezet – A komplementrendszer 191
1. A komplementrendszer komponensei 191
2. A komplementrendszer aktivációja 194
2.1. A klasszikus úton történő aktiváció 197
2.2. A lektinindukált úton történő aktiváció 202
2.3. Az alternatív úton történő aktiváció 203
2.4. A membránkárosító komplex kialakulása 204
3. A komplementrendszer működésének szabályozása 205
4. A komplementreceptorok szerkezete és szerepe 211
4.1. A C3 aktivációs fragmentumaival reagáló receptorok (CR1, CR2, CR3, CR4, CRIg és C3aR) 211
4.2. A C5a- és C3a-receptor 216
4.3. C1q-t kötő sejtmembránstruktúrák 216
5. A komplementaktiváció biológiai következményei 217
6. A komplementkomponensek bioszintézise 220
7. A komplementrendszer működésének kisiklása, kóros folyamatok kialakulása 220
8. 8. fejezet – A gyulladás immunológiai vonatkozásai 221
1. A gyulladás jellemzői 221
2. Plazmaenzimrendszerek szerepe és kölcsönhatásaik 222
3. Sejtszintű események gyulladás során 224
4. Sejtszaporulat a gyulladás területén 227
5. Fagociták szerepe a gyulladás kialakításában és okának megszüntetésében 229
6. A gyulladás szisztémás hatásai 229

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

7. Krónikus gyulladás 231
8. Szöveti regeneráció 232
9. 9. fejezet – A fő hisztokompatibilitási génkomplex 233
1. A humán MHC felépítése és jellegzetességei 234
1.1. A kiterjesztett MHC (xMHC) felépítése 235
1.2. Az MHC-ben elhelyezkedő gének szerveződése és típusai 236
1.3. A klasszikus MHC-gének sajátságai és öröklődése 238
2. A klasszikus hisztokompatibilitási gének által kódolt fehérjék szerkezeti jellegzetességei és biológiai funkciói 238
2.1. Az MHC-I membránfehérjék szerkezete és funkciója 242
2.2. Az MHC-II-membránfehérjék szerkezete és funkciója 244
2.3. Az MHC-gének nagy számának valamint polimorfizmusának kialakulása és funkcionális következményei 244
2.4. Az MHC-molekulák peptidkötő funkciójának szerkezeti alapjai 245
2.4.1. A peptidkötő hely részletes jellemzése 246
2.4.2. Az MHC-molekulákhoz kötődő peptidek sajátságai 248
2.4.3. Az MHC-peptid kölcsönhatás jellegzetességei 249
2.4.4. Az MHC-II-molekulák és a szuperantigének kölcsönhatása 249
2.5. Az MHC-molekulák biológiai funkciói 249
2.6. Az MHC-gének és -fehérjék kapcsolata a veleszületett immunitással 250
3. Az MHC egyéb génjei 250
3.1. MHC-I-szerű molekulák 251
3.1.1. Egér MHC-I-szerű fehérjék 251
3.1.2. Emberi MHC-I-szerű fehérjék 251
3.2. MHC-II-szerű molekulák 253
3.3. Az MHC-ben kódolt nem MHC-szerű fehérjék 253
3.4. A CD1-molekulacsalád 253
4. Az MHC-molekulák sejtfelszíni megjelenésének szabályozása 254
4.1. MHC-II-gének 255
4.2. Nem klasszikus MHC gének 255
5. Az MHC-fehérjék sejtfelszíni megjelenésének gátlása vírussal fertőzött és tumoros sejtekben 255
6. Az MHC és betegségek kapcsolata 257
10. 10. fejezet – Az adaptív immunrendszer antigénfelismerő molekulái 261
1. Az ellenanyag-molekula és a BCR szerkezete, kölcsönhatása az antigénnel 261
1.1. Az immunglobulin szupercsalád 261
1.2. Immunglobulinok 262
1.2.1. Immunglobulinok (Ig) szerológiai jellemzése (*izotípus, allotípus, idiotípus*) 263
1.2.2. Az ellenanyag-molekulák általános szerkezete 263
1.2.3. Ig-osztályok jellemzése 272
1.2.4. Ellenanyagok proteolítikus hasítása 273
1.3. Ellenanyagok funkciója 275
1.3.1. Az antigénkötő hely 275
1.3.2. Az ellenanyag–antigén kapcsolat kémiai jellemzői 276
1.4. Effektor funkciók 279
1.5. A komplementrendszer klasszikus útjának aktiválása 281
1.5.1. Ig-allotípusok 281
2. T-sejtek antigén-felismerő receptora, a TCR 281
2.1. A T-limfociták antigént felismerő működésének sajátosságai 281
2.2. A T-limfociták antigén-felismerő receptora: a T-sejt-receptor (TCR) 284
11. 11. fejezet – A limfociták antigén-felismerő receptorkészletének kialakulása, a limfociták túlélése és érése a limfoid szövetekben 288
1. A limfociták fejlődésének áttekintése 288
1.1. A B- és a T-sejtvonalak elkötelezettsége 289
1.2. Az antigén-felismerő receptorláncok génjeinek szomatikus átrendeződése és kifejeződése 291
1.3. A B- és a T-limfocita-repertoár kialakulását befolyásoló szelekciós folyamatok 291
1.4. A limfociták altípusainak kialakulása 293
2. A B- és a T-limfociták antigénkötő receptorainak kialakulása 297
2.1. Az immunglobulin gének genomikus szerveződése 297

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

2.2. A TCR génlókusz szerveződése 299
2.3. A V(D)J-rekombináció 300
2.4. A B- és a T-sejtek diverzitásának kialakulása 306
2.5. A korai B- és T-sejtfejlődés transzkripciós szabályozása 308
3. A B-limfociták fejlődése 308
3.1. A B-limfociták fejlődésének állomásai 309
3.2. Az érett B-sejtrepertoár szelekciója 313
3.3. A B-limfociták B-1 és marginális zóna (MZ) populációja 314
4. A T-limfociták fejlődése 314
4.1. A tímusz szerepe a T-limfociták fejlődésében 315
4.2. A T-sejt fejlődésének fázisai 316
4.3. Az MHC-elkötelezett αβ-T-sejtek érése során lezajló szelekciós lépések 319
5. Az érett B- és T-limfociták antigén-felismerő receptora és a sejtek aktiválódása 321
12. 12. fejezet – Az antigén bemutatásának folyamata 324
1. Az endogén antigének prezentációjának útja 325
1.1. Az endogén fehérjék lebontása 328
1.2. Az MHC-I-molekulákhoz kötődő peptidek szállítása 330
1.3. Az MHC-I-peptidkomplexek kialakulása az ER-ben 330
2. Az exogén antigének prezentációjának útja 331
2.1. Az exogén anyagok és részecskék felvétele 332
2.2. A peptidek megkötésére alkalmas MHC-II-molekulák sejten belüli szállítása ... 335
2.3. Az exogén fehérjék lebontása 336
2.4. Az MHC-II – peptid komplexek kialakulása az endo/lizoszómában 337
3. Keresztprezentáció 338
4. A dendritikus sejtek, mint specializálódott hivatásos antigén-prezentáló sejtek 339
4.1. Prezentáció konvencionális dendritikus sejtek által 341
4.2. Prezentáció plazmacitoid dendritikus sejtek által 342
5. Antigén-bemutatás CD1-molekulák által 342
5.1. A lipidek felvétele és enzimatikus átalakítása 343
5.2. A lipid transzfer fehérjék szerepe a lipidantigének prezentációjában 345
13. 13. fejezet – A celluláris immunválasz és effektor folyamatai 346
1. A T limfociták antigén-felismerő képességének jellegzetességei 346
1.1. A hivatásos antigénprezentáló sejtek szerepe a T-sejt-aktiváció folyamatában ... 348
1.2. Az immunológiai szinapszisok szerepe a celluláris immunválasz kialakulása során 352
1.3. A T-sejt aktiválásának jelátviteli folyamatai 357
1.4. A kostimuláció szerepe a T-sejt-aktivációban 358
2. A $CD4^+$ T-limfociták szerepe az adaptív immunválasz kiváltásában 361
2.1. A naiv $CD4^+$ T-sejtek aktiválódását biztosító sejtkölcsönhatások 363
2.2. A $CD4^+$ effektor T-sejtek differenciálódása 365
2.3. Az effektor T-limfociták aktivációja 367
2.4. A Th-sejtek effektor funkciói 369
2.5. A Th-sejtek szerepe az immunválasz szabályozásában 375
2.6. A késői típusú túlérzékenységi reakció 376
3. Az extracelluláris sejtpusztítás sejtjei, mechanizmusai 378
3.1. Az ölősejtek (NK-és CTL) kialakulása, vándorlása 379
3.2. A hatékony (*armed*) $CD8^+$ T-sejtek jellemzői és effektorfunkciói 379
3.2.1. A $CD8^+$ T-sejtek (CTL) főbb jellegzetességei, aktiválódásuk 379
3.2.2. A CTL által közvetített sejtpusztítás 381
3.2.3. A $CD8^+$ T-sejtek működésének szabályozása Th-sejtek és citokinek által 383
3.2.4. A citotoxikus T limfociták szerepe a celluláris immunválaszban 383
3.3. A természetes ölő (NK) sejtek működése 383
3.3.1. Az NK-sejtek jellemző tulajdonságai, típusai 383
3.3.2. A célsejtek felismerése az NK-sejtek által 384
3.3.3. Az NK-sejtek “aktiváló” és “gátló” szinapszisai a célsejtekkel: a sejtpusztítás mechanizmusai 386
3.3.4. Az ellenanyagfüggő sejtes citotoxicitás (ADCC) 387
3.3.5. Az NK-sejtek természetes ölő funkciójának szerepe az immunrendszer működésében 387
3.4. Az $NK1^+$ T-limfociták 387
4. A perifériás T-limfocita-készlet összetétele és szabályozása 388

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

4.1. A naiv és a memória-T-limfocita készlet egyensúlyának fenntartása 391
4.2. A memória-T-limfociták jelentősége 393
4.2.1. A memória-T-limfociták típusai 394
4.2.2. A memória-T-limfociták vándorlása és letelepedése a szövetekben 394
4.2.3. A szabályozó T-limfociták vagy Treg-sejtek 397
4.2.4. A természetes szabályozó T-limfociták (nTreg-sejtek) képződése és egyensúlyának fenntartása 398
4.2.5. A természetes reguláló T-limfociták általi szupresszió mechanizmusai . 399
4.2.6. Az indukált reguláló T-limfociták (iTreg-sejtek) képződése, típusai és funkciói 401
14. 14. fejezet – A humorális immunválasz 403
1. Az ellenanyagválasz általános sajátságai 405
2. A B-sejtek, mint antigén-prezentáló sejtek 408
3. A T-sejtektől függő B-sejt válasz eseményei a nyirokszervekben, a csíracentrumok kialakulása 410
3.1. A csíraközpontok kialakulásához vezető sejtkölcsönhatások 411
3.2. A csíraközpontban lezajló folyamatok: szomatikus hipermutáció, affinitásérés, plazmasejtek és memóriasejtek kialakulása 415
3.3. Az izotípusváltás folyamata 419
4. B-sejtek differenciálódása ellenanyag-szekretáló plazmasejtté, a B-sejtes memória kialakulása 421
5. A citokinek szerepe a humorális immunválaszban 423
6. T-independens antigének 426
7. B1 B-sejtek és aktiválásuk 428
8. Ellenanyagok által közvetített effektor funkciók 430
8.1. Neutralizáló ellenanyagok 432
8.2. Az ellenanyagok Fc-szakasza által közvetített effektor funkciók 432
8.3. A komplementrendszer által közvetített effektor funkciók 434
9. Citokinek által közetített effektor funkciók 435
15. 15. fejezet – Az immunrendszer evolúciója 436
1. A gerinctelen állatok immunrendszere 439
1.1. Az ecetmuslica (*Drosophila melanogaster*) és a pókszabásúak közé tartozó atlanti tőrfarkú (*Limulus polyphemus*) immunvédekezése 440
2. A komplementrendszer evolúciója 444
3. A gerincesek immunrendszerének evolúciója 446
3.1. A veleszületett immunrendszer 446
3.2. Az adaptív immunrendszer 447
3.2.1. Az immunglobulin-gének és a repertoár kialakulása 448
3.2.2. Az MHC- és a T-sejtek törzsfejlődése 451
3.2.3. A gerincesek limfomieloid szövetei és nyirokszervei 452
16. 16. fejezet – Az immunválasz folyamata és szabályozása 455
1. Az immunválasz folyamatának rövid áttekintése 455
2. Az immunválasz szabályozása 456
2.1. Az antigén, az ellenanyag és az immunkomplex szerepe az immunfunkciók szabályozásában 457
2.2. Az idiotípus-hálózat szerepe az immunfolyamatok szabályozásában 458
2.3. A citokinek és a kemokinek szerepe az immunfolyamatok szabályozásában 459
2.4. Neuroendokrin szabályozás 460
2.5. Treg-sejtek által történő szabályozás 463
17. 17. fejezet – Kórokozók ellen kialakuló immunválasz és vakcináció 465
1. A patogénnel való fertőződés fokozott előfordulása 466
2. A patogénekkel való kölcsönhatás általános jellemzői 467
3. A vírusok ellen kialakuló immunválasz 476
3.1. Veleszületett immunválasz 477
3.2. Adaptív immunválasz 480
3.3. A vírusok menekülési útjai 485
4. Az extracelluláris baktériumok ellen kialakuló immunválasz 487
4.1. Veleszületett immunválasz 487
4.2. Adaptív immunválasz 488
4.3. Extracelluláris baktériumok menekülési útjai 491

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

5. Az intracelluláris baktériumok ellen kialakuló immunválasz 491
5.1. Veleszületett immunválasz 491
5.2. Adaptív immunválasz 491
5.3. Intracelluláris baktériumok menekülési útjai 496
6. A paraziták ellen kialakuló immunválasz 497
6.1. Veleszületett immunválasz 500
6.2. Adaptív immunválasz 500
6.3. A paraziták menekülési útjai 502
7. A gombák ellen kialakuló immunválasz 503
7.1. Veleszületett immunválasz 503
7.2. Adaptív immunválasz 503
8. A szervezet immunológiai védettségének kialakítása, vakcináció 504
8.1. Aktív immunizálás 505
8.2. Passzív immunizálás 506
18. 18. fejezet – Túlérzékenységi reakciók 508
1. Az I-es típusú vagy azonnali túlérzékenységi (allergiás) reakció 509
1.1. Allergének 511
1.2. Az effektor sejtek érzékenyítésének fázisa – *szenzibilizáció* 512
1.3. Az effektor sejtek – hízósejtek és bazofil granulociták – jellemzői és aktiválódása 515
1.4. Az allergiás reakció azonnal lejátszódó eseményei, a tünetek kialakulása 518
1.5. Az allergiás reakció késői fázisa 519
1.6. Az I-es típusú túlérzékenységi reakció megnyilvánulási formái 519
1.7. Lehetséges beavatkozási pontok az allergiás reakció gátlására 521
2. II-es típusú túlérzékenységi reakció 522
3. III-as típusú túlérzékenységi reakció 527
4. IV-es típusú túlérzékenységi reakció 529
19. 19. fejezet – Tolerancia és autoimmunitás 533
1. A tolerancia kialakulásában és fenntartásában szereplő mechanizmusok 533
1.1. Centrális és perifériás tolerancia 533
1.1.1. A B-sejt-tolerancia kialakulása 535
1.1.2. A T-sejt-tolerancia kialakulása 537
1.1.3. A Treg-sejtek szerepe a „domináns” tolerancia kialakításában 542
1.1.4. A tolerancia kialakulásában szereplő egyéb sejtek és mechanizmusok .. 542
1.2. Az immunológiai tolerancia indukciója 544
1.2.1. Az antigén szerepe az immunológiai tolerancia kialakulásában 545
1.3. Orális tolerancia 546
2. Az anya–magzat-kapcsolat immunológiája 546
3. Autoimmunitás – a saját antigénekkel szemben kialakuló immunválasz 551
3.1. Az autoimmun betegségek általános jellemzői 553
3.2. Az autoimmun betegségek kialakulásában szerepet játszó tényezők 555
3.3. A kialakult tolerancia áttörésének lehetőségei – az autoimmun kórképek kialakulása 564
3.4. A kórokozók szerepe az autoimmun folyamatok kiváltásában 566
3.5. Az autoimmun betegségek során fellépő szövetkárosító folyamatok 567
20. 20. fejezet – Transzplantációs immunológia 571
1. Alapfogalmak 571
2. Transzplantációs antigének 573
2.1. A kilökődési reakciók típusai 575
2.2. Ellenanyagok szerepe a graftkilökődésben 576
2.3. Sejtek részvétele a kilökődési reakciókban 577
2.4. A kilökődési reakciók megelőzése 579
2.5. A vérképző őssejt-transzplantáció (hematopoietic stem cell transplantation – HSCT) 579
3. Graft versus host (GVH) betegség és graft versus leukaemia (GVL) hatás 580
21. 21. fejezet – Öröklött és szerzett immunhiányos állapotok 582
1. Az immunhiányos állapotok általános jellemzése 582
2. Elsődleges (öröklött) immunhiányos állapotok 582
2.1. A limfoid sejtek fejlődésének és működésének hibái 586
2.2. A DNS-javító mechanizmusok defektusai 589
2.3. Limfoproliferatív, ill. autoimmun folyamatok kialakulásához vezető immunhiányos állapotok 590

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

2.4. Egyéb, komplex immunhiányos kórképek 590
3. A veleszületett immunrendszer működéséhez kapcsolódó hibák 591
3.1. A fagocitafunkció és az intracelluláris ölőképesség zavarai 591
3.2. A komplementrendszerhez kapcsolódó immunhiányos állapotok 592
4. Másodlagos (szerzett) immunhiányos állapotok 594
4.1. A HIV és az AIDS 594
4.1.1. A HIV felépítése 595
4.1.2. A HIV-vel való fertőzés folyamata és az AIDS kialakulása 597
4.1.3. A HIV-fertőzés immunválaszt károsító hatása 600
4.1.4. AIDS-terápia 601
22. 22. fejezet – Tumorimmunológia 603
1. Onkológiai alapfogalmak 603
2. Az immunrendszer szerepe a daganatok kialakulása során 604
2.1. A daganatok elleni immunválasz 604
2.2. Tumorantigének 606
2.3. Immundeficiencia esetében kialakuló daganatok 608
2.4. Az immunválasz elkerülése 608
2.5. A gyulladásos környezet és a karcinogenezis kapcsolata 609
2.6. Immunológiai tolerancia a daganattal szemben 610
2.7. Daganatok megelőzése oltással 610
3. Daganatok immundiagnosztikája 611
4. Immunterápiás lehetőségek a daganatok kezelésében 611
4.1. Terápiás vakcináció 612
4.2. Monoklonális ellenanyag-terápiák 612
4.3. Passzív immunizálás sejtekkel 614
4.4. Immunmoduláció 614
5. Limfociták rosszindulatú burjánzásai 615
5.1. B-sejtes tumorok 615
5.2. T-sejtes tumorok 616
23. 23. fejezet – Az immunrendszer klinikopatológiája 619
1. A fontosabb immunológiai betegségek a túlérzékenységi reakció típusa szerint 620
2. Autoimmun betegségek 623
3. Öröklött és szerzett immunhiányos állapotok 626
4. Limfoproliferatív kórképek klinikopatológiája 627
5. Mieloproliferatív kórképek 631
6. Histiocitás proliferációk 631
A. Függelék 641
1. Jelentősebb immunológiai felfedezések és az immunológiai vonatkozású Nobel-díjak ... 641
2. A sejtfelszíni molekulák CD (Cluster of Differentiation) rendszere 642
2.1. Rövidítések 666
2.2. Jelmagyarázat (szerkezeti egységek) 668
3. Aminosavak 669
3.1. Aminosavak genetikai kódja 670
4. Citokinek és citokinreceptorok kifejeződése és legfontosabb hatásaik 672
5. Védőoltások, vakcinák 679
6. Glosszárium 681

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A táblázatok listája

1.1. *1.1. táblázat.* A veleszületett immunrendszer *szolúbilis* elemei 4
1.2. *1.2. táblázat.* A veleszületett immunrendszer *sejtasszociált* molekulái 5
1.3. 1.3. táblázat. A veleszületett és a szerzett immunitás jellemzőinek összehasonlítása 13
2.1. *2.1. táblázat.* Gyakrabban alkalmazott adjuvánsok 21
3.1. 3.1. táblázat. A vér sejtes elemeinek átlagos megoszlása egészséges emberben 23
3.2. 3.2. táblázat. A hemopoetikus sejtvonalak elkötelezettségében fontos transzkripciós faktorok 28
3.3. 3.3. táblázat. Granulocitapopulációk és hízósejtek jellemző sejtfelszíni struktúrái 51
3.4. 3. 4. táblázat. A másodlagos nyirokszervek szerveződése és jellemzői 81
4.1. 4.1. táblázat. Veszélyt jelentő molekuláris mintázatok és felismerésük 90
4.2. 4.2. táblázat. Az emberi Toll-szerű receptorok és ligandumaik 92
4.3. 4.3. táblázat. Integrinek családjai, jellemzői 105
4.4. 4.4. táblázat. Az FcγR-ok jellemzői 118
5.1. 5.1. táblázat. A citokinhatás módjai 130
5.2. 5.2. táblázat. A citokinek funkció szerinti csoportosítása 133
5.3. 5.3. táblázat. A JAK- és TYK-kinázok, valamint a STAT-fehérjék részvétele a különböző citokinek által indukált jelátvitelben 135
7.1. 7.1. táblázat. A komplementrendszer kaszkádjának komponensei 191
7.2. *7.2. táblázat.* Emberi Ig-osztályok és alosztályok komplementaktiváló képessége 195
7.3. 7.3. táblázat A komplementaktiválás három fő fázisa 199
7.4. *7.4. táblázat.* A komplementaktiválás klasszikus és lektinfüggő útjának, valamint az alternatív út C3– és C5-konvertáz enzimek kialakulásához szükséges komponensek összehasonlítása 202
7.5. 7.5. táblázat. Az alternatív utat aktiváló anyagok 203
7.6. 7.6. táblázat. A komplementrendszer aktiválódását szabályozó *szolúbilis molekulák* 205
7.7. 7.7. *táblázat.* A komplementrendszer aktiválódását szabályozó *integráns membránfehérjék* . 206
7.8. 7.8. Komplementreceptorok 211
8.1. 8.1. táblázat. Baktériumfelvétel következtében stimulált makrofágokból felszabaduló monokinek helyi és szisztémás hatása 225
8.2. 8.2. táblázat.Az IL-1 és az IL-6 sokrétű, védekező funkciókat összehangoló hatása 230
8.3. 8.3. táblázat. Akut fázis fehérjék 230
9.1. 9.1. táblázat. Az xMHC-ben található génszuperklaszterek és génklaszterek 235
9.2. 9.2. táblázat. Az MHC-I- és az MHC-II-glikoproteinek szöveti megoszlása 241
9.3. 9.3. táblázat. Az MHC-I- és MHC-II-molekulákhoz kötődő peptidek sajátságai 248
9.4. 9.4. táblázat. A nem klasszikus MHC-szerű fehérjék jellegzetességei, biológiai funkciói 252
9.5. 9.5. A vírusok antigén-prezentációt befolyásoló hatásai 256
10.1. *10.1. táblázat.* Emberi Ig-osztályok, alosztályok (izotípusok) és néhány jellemzőjük 264
10.2. *10.2. táblázat.* Az Ig-molekulák effektor funkciókban aktív csoportjainak lokalizálása 275
10.3. 10.3. táblázat. A B- és T-sejtek antigén-felismerésének jellegzetességei 282
11.1. 11.1. táblázat. A különböző mechanizmusok hatása az Ig- és TCR-repertoár kialakításában 307
12.1. 12. 1. táblázat. Antigén-bemutatás MHC-I és MHC-II fehérjék által 326
12.2. 12. 2. táblázat A dendritikus sejtek internalizáló receptorai 333
12.3. 12.3. táblázat A hivatásos antigén bemutatósejtek jellegzetességei 340
13.1. 13.1. táblázat. A T-sejt-aktivációt elősegítő TNFR-TNF molekulapárok 359
13.2. 13.2. táblázat. Az effektor T-limfociták funkcionális összehasonlítása 368
13.3. 13.3. táblázat. Az NK-sejtek főbb jellemzői 384
13.4. 13.4. táblázat. Az emberi NK-sejtek ölőfunkciójának szabályozásában résztvevő receptorok 384
13.5. 13.5. táblázat. A naiv, az effektor és a memória-T-limfociták jellegzetes sajátságai 390
13.6. **13.6. táblázat.** A CD8+ memória-T-limfociták effektor (T_{EM}) és centrális (T_{CM}) alpopulációinak funkcionális sajátságai 394
13.7. 13.7. táblázat. A memória-T-limfociták vándorlását szabályozó sejtfelszíni molekulák és receptorok 396
13.8. 13.8. táblázat. A természetes (nTreg) és az indukált (iTreg) szabályozó T-limfociták fenotípusos és funkcionális sajátságai 401
14.1. 14.1. táblázat: A TD- és a TI-antigének jellemzôinek összehasonlítása 427
14.2. 14.2. táblázat 428
14.3. 14.3. táblázat: Az emberi immunglobulin osztályok és alosztályok funkciói 431
15.1. 15.1. táblázat. Az immunrendszer kialakulásának egyes lépcsőfokai* 436

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

15.2. 15.2. táblázat. A legjellemzőbb veleszületett és adaptív immunelemek megjelenése az állatvilágban az evolúció során * 453
16.1. 16.1. táblázat.Neuroendokrin mediátorok hatása az immunrendszerre 462
16.2. Példák az immunrendszer szabályozásában ismerten szerepet játszó mikro-RNS-ekre 464
17.1. 17.1. táblázat. Különböző patogének eltérő utakon jutnak a szervezetbe 467
17.2. 17.2. táblázat. A leggyakoribb emberi megbetegedést okozó kórokozók 473
17.3. 475
17.4. 17.3. táblázat. Vírusok célsejtekhez való kötődésében szerepet játszó molekulák 477
17.5. 17.4. táblázat. Vírusok menekülési mechanizmusai 485
17.6. 17.5. táblázat. Néhány fontos protozoon jellemzői 498
18.1. *18.1. táblázat.* A túlérzékenységi reakciók csoportosítása *Gell* és *Coombs* szerint 508
18.2. 18.2. táblázat. Gének, melyek strukturális, ill. promoter variánsai kapcsolatban állhatnak az atópiás hajlam kialakulásával 510
18.3. 18.3. táblázat. A leggyakoribb allergének 511
18.4. 18.4. táblázat. Hízósejtek, bazofil és eozinofil granulociták aktiválásakor felszabaduló mediátor anyagok és funkcióik 518
18.5. 18.5. táblázat. IV-es típusú túlérzékenységi reakciót okozó antigének/intracelluláris patogének 529
19.1. 19.1. táblázat. Az egészséges szervezetben kimutatható, autoreaktív T-sejtek és autoantitestek által felismert antigének 554
19.2. 19.2. táblázat. Néhány autoimmun betegség jellegzetességei 557
19.3. 19.3. táblázat. Immunhiány és autoimmun betegségek kapcsolata 558
19.4. 19.4. táblázat. Néhány autoimmun kórképben szereplő immunpatológiai folyamat 568
20.1. 20.1. táblázat. A transzplantátum eredet szerinti elnevezése és az átültetést követő immunológiai reakció 571
21.1. 21.1. táblázat. Elsődleges immunhiány-betegségek 584
21.2. 21.2. táblázat. A T-limfocita-aktiváció leggyakrabban előforduló zavarai 588
21.3. 21.3. táblázat. Fagocitasejtek működési zavarai és az okozott fertőzés 591
21.4. 21.4. táblázat. Az AIDS-re jellemző leggyakoribb opportunista kórokozók és tumorok 599
22.1. 22.1. táblázat. A tumorantigének csoportjai 608
22.2. **2 2 .2. táblázat. Monoklonális antitest-terápiák daganatok kezelésére .** Rekombináns monoklonális antitesteket az orvostudomány egyre több területén használnak, egyik kiemelt alkalmazás a tumorterápia. Az alábbi táblázat az engedélyezett ellenanyagokat tartalmazza, ezek listája folyamatosan bővül. Látható, hogy többféle mechanizmussal gátolják a daganatsejtek szaporodását, illetve idézik elő azok pusztulását. Egyes ellenanyagok megfelelő konjugátumai (cetuximab cirkónium-89 konjugátuma) képalkotó eljárások segítségével (pozitron emissziós tomográfia - PET) alkalmasak a daganat szervezeten belüli lokalizációjára is. 613
22.3. 22.3. táblázat. Limfoproliferatív megbetegedések 616
A.1. 641
A.2. 670
A.3. 671
A.4. 672
A.5. 679
A.6. 680
A.7. 681

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Bevezetés az immunológiába

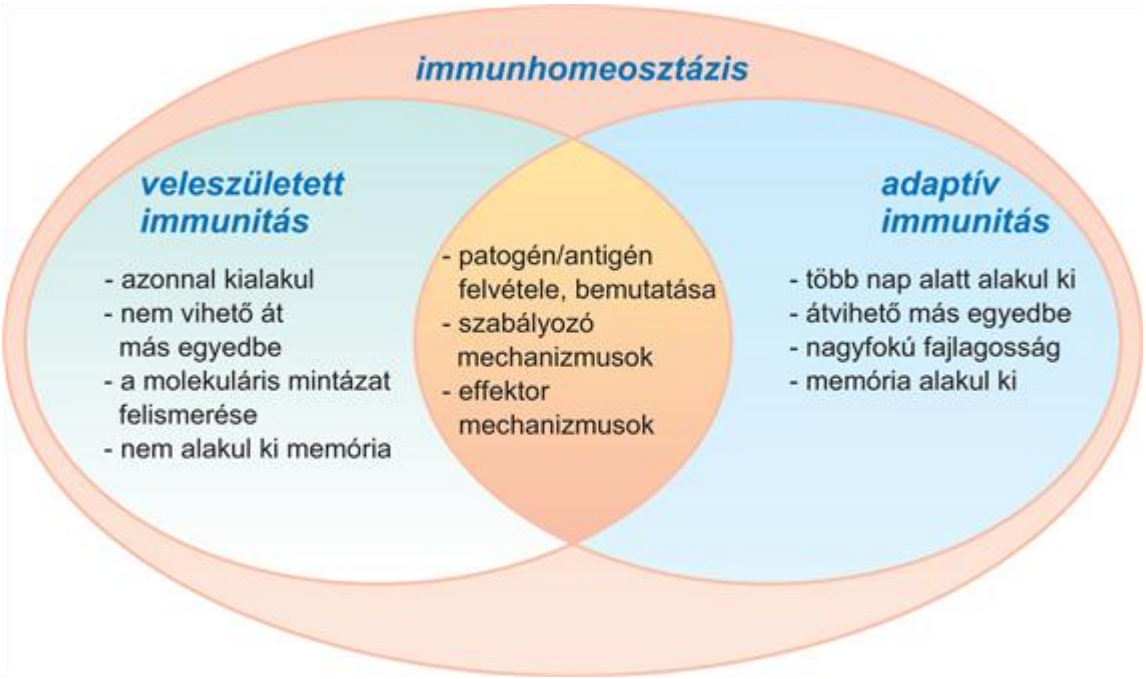
(Erdei Anna, Gergely János)

Az *immunbiológia* (immunológia) a biológiának a szervezetben lejátszódó védekező folyamatokkal foglalkozó ága. A kifejezés a latin „immunitas” szóból származik, ami eredeti értelmezésben mentességet (adómentességet, közterhektől való mentességet), átvitt értelemben pedig védettséget jelent. Az orvostudományban az *immunitás* fogalmát *Ehrlich* óta használják, és kezdetben elsősorban fertőzések elleni védettséget értettek rajta. Az immunfolyamatok biológiai jelentősége azonban ennél szélesebb körű: az immunrendszer alapfunkciója, hogy különbséget tud tenni a *saját* és *nem saját, illetve veszélyes* struktúrák között, és azokra eltérő módon reagál. Ebben az értelemben az *immunrendszerfelismerő, információkat továbbító* és *effektor* (végrehajtó, pusztító) funkciókat ellátó *rendszer*.

Antigénnek nevezzük mindazokat a struktúrákat (sejteket, mikrobákat, molekulákat), amelyeket *az immunrendszer* felismer. A sajátként felismert struktúrákat az immunrendszer „megtűri”, azokra *toleranciával* válaszol. A nem sajátként felismert struktúrák *immunválaszt* váltanak ki, ami az azt előidéző antigén semlegesítéséhez, fajlagos elpusztításához, a szervezetből való eltávolításához vezet. A környezetből folyamatosan a szervezetbe kerülő *nem saját* és magában a szervezetben rendszeresen képződő *megváltozott saját* struktúrák felismerése és a velük szemben kialakult immunreakció képezi a szervezet *immunhomeosztázisának* az alapját. A kívülről bejutó struktúrák jelentős része fertőzést okozó *patogén*. Ilyenek a kórokozó mikroorganizmusok (vírusok, baktériumok, gombák), az eukarióta paraziták (protozoonok) és különböző férgek. *Valamennyi patogén egyben antigén is*, amelyet az érett immunrendszer általában nem sajátként ismer fel, és az ellene kialakuló immunreakció tartós védelmet biztosít a szervezet számára. *Természetesen nem minden antigén patogén*.

Az *adaptív* (vagy szerzett) immunrendszer a törzsfejlődés folyamán ráépült a *veleszületett* (vagy natív) immunrendszerre, felhasználva annak humorális és celluláris elemeit. Az ősibb védekező rendszer komponensei olyan struktúrákat, illetve molekuláris mintázatokat ismernek fel, amelyek csak a kórokozókon jelennek meg, a magasabb rendű szervezet sejtjein nem. Ez biztosítja azt, hogy az azonnal működésbe lépő eliminációs mechanizmusok kizárólag a káros mikrobák ellen irányulnak. A veleszületett immunrendszer sejtes és oldékony (*humorális*) elemeinek találkozása a patogénekkel nemcsak a szervezet első immunológiai védelmi vonalát aktiválja, hanem egyúttal az adaptív védekezés kezdeti és meghatározó lépését is jelenti. Az antigénnel/patogénnel legelőször találkozó sejtek ugyanis *antigén-prezentáló* funkciót is betöltenek. Ezáltal éppúgy, mint a belőlük felszabaduló humorális mediátorok (*citokinek*) segítségével, antigén-specifikus immunválaszt indukálnak, és befolyásolják az adaptív immunválasz irányát is. *A szervezetbe bejutó patogének először a veleszületett immunrendszer elemeivel találkoznak; az adaptív immunrendszer aktiválódása csak napokkal később indul meg.* A gyors választ biztosító, veleszületett immunrendszer, valamint a nem saját struktúrákat nagy fajlagossággal felismerő és az immunológiai memóriát biztosító adaptív immunrendszer egymást kiegészítő, szoros együttműködése biztosítja a magasabb rendű szervezetek *immunhomeosztázisát.*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



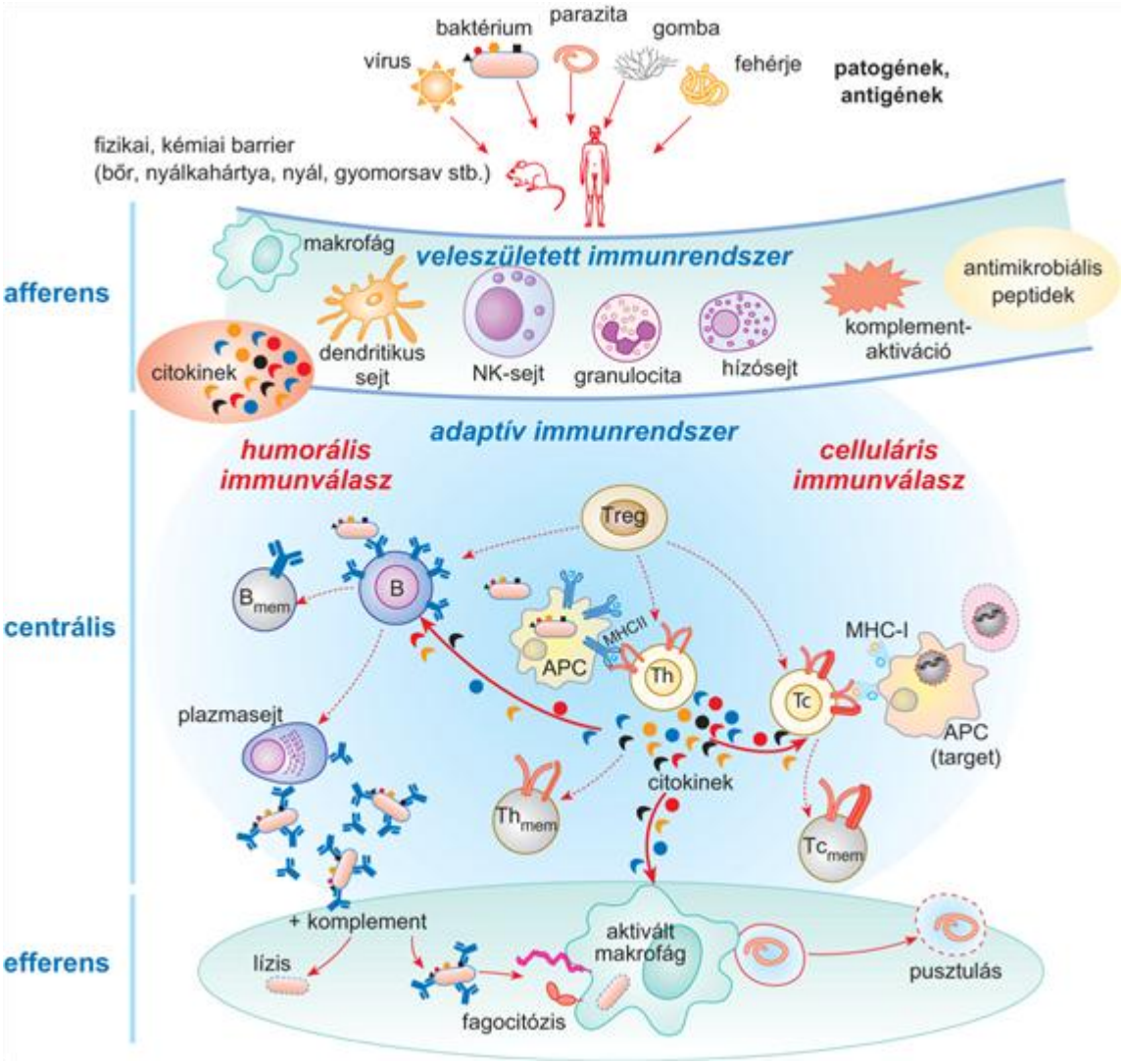
1. ábra. Immunhomeosztázis . A magasabb rendű szervezetek immunrendszerének hatékony működését, az immunhomeosztázis fenntartását a veleszületett (natív), valamint a szerzett („tanult", adaptív) immunitás elemeinek szoros együttműködése, funkcióinak egymásraépülése teszi lehetővé. E kétféle védelmi rendszer legjellemzőbb vonásait és a két rendszer között kapcsolatot létesítő mechanizmusokat foglaljuk össze az ábrán.

Az immunhomeosztázis fenntartása tehát egyfelől a kórokozókkal szembeni védelmet, másfelől a megváltozott saját struktúrák (fehérjék, sejtek stb.) folyamatos eliminálását, következésképpen a genom állandóságának a megőrzését eredményezi.

Az adaptív immunrendszer sejtjeinek zömét a *csontvelői eredetű,* de *a tímuszban fejlődőT-*, valamint a *csontvelőben kialakulóB-limfociták* képezik. Ezeknek a sejteknek legfőbb jellegzetessége, hogy antigéneket fajlagosan felismerni képes struktúrákat, ún. *antigénkötő receptorokat* hordoznak a felszínükön. Az antigénnel az *antigén-prezentáló sejtek* (*A*ntigen *P*resenting *C*ell – APC) útján közvetve (T-limfociták) vagy közvetlenül (B-limfociták) kölcsönhatásba kerülő sejtek, megfelelő humorális faktorok jelenlétében, a másodlagos nyirokszervekben (nyirokcsomóban, lépben, különböző limfoid szövetekben) aktiválódnak. Ez a folyamat az antigénre nézve *fajlagos* (specifikus) és *klonális*, azaz csak azok a limfociták vesznek benne részt, amelyek membránján jelen van az adott antigén fajlagos felismerésére alkalmas receptor. Az aktiválódás, valamint a megfelelő környezeti stimulusok eredményeképpen a sejtek osztódnak, majd effektor sejtekké és hosszú életű memóriasejtekké differenciálódnak.

Az adaptív *immunválasz* három szakaszban zajlik le: *i)* afferens (kezdeti, felismerési), *ii),*centrális (központi) és *iii)* efferens (végrehajtó) fázisban.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



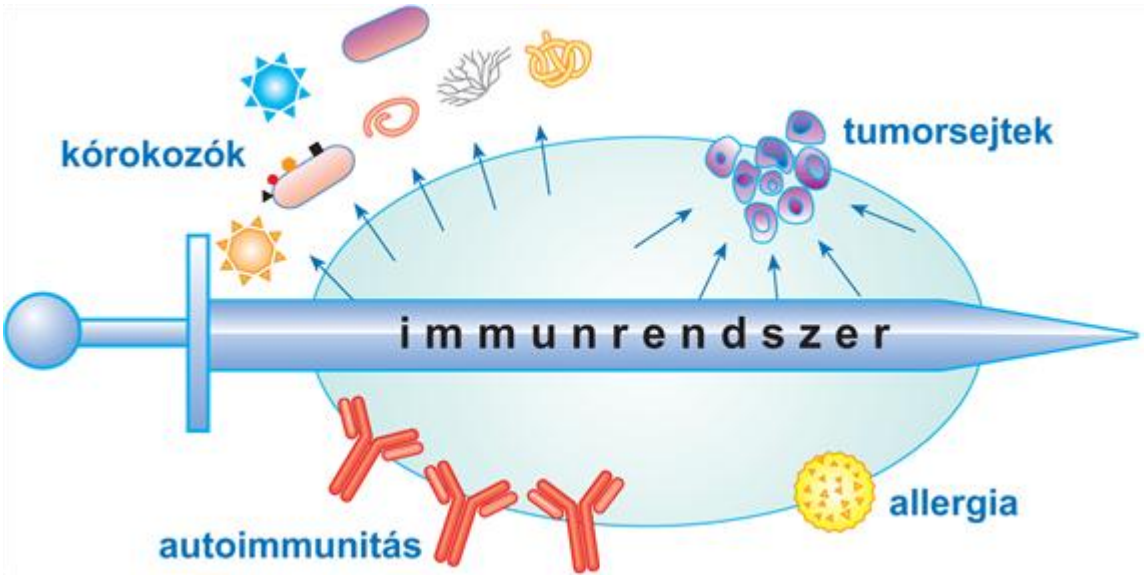
2. ábra. Az immunválasz kialakulása. A szervezetbe jutó kórokozók/antigének a fizikai/kémiai barriereken átjutva először a *veleszületett immunrendszer* sejtjeivel és humorális komponenseivel találkoznak. A makrofágok (mf), dendritikus sejtek (DC), természetes ölősejtek (NK), granulociták és hízósejtek, valamint a komplementrendszer és az antimikrobiális peptidek azonnal működésbe lépnek, és hatástalanítják a káros idegen anyagot. A különböző sejtek által közvetített funkciókat a citokinek segítik ill. szabályozzák. Az *adaptív immunrendszer* aktiválásához elengedhetetlen az antigén-bemutató sejtek (APC) – közülük is elsősorban a DC-k – szerepe. Ezek a fagociták a kórokozót annak szervezetbe jutása helyén bekebelezik, majd a feldolgozott antigén immundeterminánsait a környéki nyirokcsomóban bemutatják („*prezentálják*") az adaptív immunválasz karmesterei, a segítő T-limfociták (CD4+ Th-sejtek) számára. Az antigén-bemutatás során az idegen anyagból származó peptid-determinánst az APC-k az MHC-molekuláikon prezentálják a megfelelő antigénfelismerő receptorral rendelkező T-sejt klónok számára. A B-sejtek az antigén-determinánsokat feldolgozás nélkül is felismerik. A klonálisan aktivált B-sejtekből kialakuló plazmasejtek antigénspecifikus ellenanyagot termelnek, melyek effektor funkciókat látnak el – vagyis a komplementrendszer aktiválása és a fagociták Fc-receptorához kötődése révén elősegítik az antigén eliminálását. A hatékony, immunológiai memóriát is biztosító ellenanyagválasz kialakulásának feltétele, hogy ugyanazt az antigén (pl.baktériumot) a B-sejtek és a Th-sejtek is felismerjék. A Th-sejtek termékei, a *citokinek* számos sejtre hatnak. Igy részt vesznek a B-limfociták aktiválásában és ellenanyag-termelő sejtté való differenciálásában, valamint a citotoxikus T-sejtek (CD8+ Tc) effektor sejtté alakulásában is, de segítik a makrofágok funkcióit is. Az aktivált limfocitákból nem csak effektor sejtek, hanem memóriasejtek is keletkezik (B_{mem}, Th_{mem}, Tc_{mem}).

A *kezdeti fázist* az antigén felismerése vezeti be. E folyamat során a patogént vagy antigént fagocitózis vagy pinocitózis útján először az ún. „hivatásos" antigén-prezentáló sejtek (makrofágok, dendritikus sejtek) veszik fel, melyek a szervezetbe kerülő nem-saját struktúrák egy részét enzimek segítségével lebontják (feldolgozás, *processing*), majd a megfelelő antigénkötő receptort hordozó T-sejteknek bemutatják („prezentálják"). A sejten

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

belül szaporodó kórokozókból, ill. a megváltozott saját struktúrákból származó fehérjék (pl. tumorantigének) egy része szintén degradálódik a sejten belül, és ezt követően kerül bemutatásra a T-limfociták számára. Az antigénkötő receptort hordozó sejtek a szervezet számára idegen anyag (kórokozó, sejt, molekula) egy kis részletét, az *antigén-determinánst* vagy *epitópot* ismerik fel. A T-sejtek antigénkötő receptora (*T C*ell *R*eceptor – TCR) az antigén feldolgozása során feltáruló T-sejt-epitópot csak akkor képes felismerni, ha az az ún. fő hisztokompatibilitási génkomplex (*M*ajor *H*istocompatibility *C*omplex – MHC) által kódolt membránfehérjéhez kapcsolódva, MHC-antigén-komplexként jelenik meg az APC felszínén. Az APC-k a feldolgozott antigént a *segítő* T-sejteknek (*T-helper sejt,* Th) vagy a *citotoxikus* T-sejteknek (Tc) prezentálják. A két sejt között a *TCR-MHC-antigén trimolekuláris komplex* létesít specifikus kapcsolatot, amit a mindkét sejtféleségen egyaránt jelenlévő *adhéziós molekulák* kölcsönhatása tovább erősít. Mindez a Th-sejtek aktiválódását, ennek során pedig humorális faktorok (*citokinek*) felszabadulását, majd további sejtkölcsönhatások következményeként, a megfelelő antigénkötő receptorral rendelkező T- és B-sejtek aktiválódását, proliferációját és effektor sejtekké való differenciálódását eredményezi (2. ábra). Ebben a központi fázisban képződnek olyan *Tc effektor sejtek* (pusztító hatású citotoxikus T-sejtek) is, amelyek képesek az antigént, ill. a fertőzött vagy tumorossá fajult sejtet közvetlenül elpusztítani. Az immunválasznak ezt a formáját nevezzük *sejtközvetített (celluláris) immunválas*znak (2. ábra). A B-sejtek differenciálódása során olyan effektor sejtek (*plazmasejtek*) képződnek, amelyeknek fehérjetermékei, az immunglobulinok (*Ig, ellenanyagok*) az antigént közvetlenül elpusztítani ugyan nem tudják, de olyan, ún. *effektor mechanizmusokat* aktiválnak, amelyek erre képesek. Az ellenanyagok fajlagosan a megfelelő epitóphoz kapcsolódva az antigénnel komplexet (*immunkomplex*) képeznek, ezáltal elősegítik az antigén fagocitózis útján való eltakarítását és eliminálását. Az immunkomplexek alkalmasak egy rendkívül hatékony humorális effektor rendszer, a *komplementrendszer* aktiválására is. Az immunválasz ez utóbbi, ellenanyagfüggő formáját *humorális immunválasznak* nevezzük (2. ábra). Azt, hogy az adaptív immunválasznak a humorális vagy a celluláris ága aktiválódik-e elsősorban, a kórokozó és az azzal először kölcsönhatásba kerülő APC tulajdonságai határozzák meg. E kölcsönhatás jellege, ill. a folyamat során felszabaduló citokinek ugyanis döntően befolyásolják azt, hogy a segítő T-limfociták melyik szubpopulációja aktiválódik: a humorális immunválaszt indukáló Th2- vagy a celluláris immunválaszt kiváltó Th1-sejtek.

Az immunrendszer legfontosabb feladata az, hogy megvédi a szervezetet a kórokozók támadásától. Ugyanilyen fontos és ugyanakkor észrevehetetlen működése az is, hogy a szervezetünkben tumorossá fajuló sejteket időben felismeri, és azonnal elpusztítja azokat. Azonban *az immunrendszer„kétélű kardként”* is működhet, és a védelmet biztosító sokrétű és összetett mechanizmusok bizonyos körülmények között kóros folyamatokat is elindíthatnak *(3. ábra)*. Ez történik az *autoimmun betegségek* során vagy az *allergiás reakciók* esetében. Mivel számos sejtféleség és azok sokféle terméke vesz részt az immunválasz kialakításában és az immunológiai egyensúly fenntartásában, egy-egy elem hibás működése könnyen kisikláshoz, az immunhomeosztázis megbomlásához vezethet. Az autoimmun folyamatok pl. azért alakulhatnak ki, mert az immunrendszer elveszíti a saját struktúrákat toleráló képességét, és a szervezet szövetei vagy sejtalkotói ellen indít támadást. Az allergiás vagy túlérzékenységi reakciók pedig azért jönnek létre, mert bizonyos esetekben a szervezet fokozottan reagál egy egyébként ártalmatlan anyagra, az allergénre. Mindkét esetben hasonló sejtes, ill. molekuláris mechanizmusok játszódnak le, mint a kórokozók elleni védelem során. Azonban az egyik esetben *saját* struktúra, nem pedig baktérium vagy vírussal fertőzött sejt a célpont, míg a másik esetben a folyamat szabályozása szenved csorbát, ami az immunrendszer túlzott működéséhez, *allergiás reakció*hoz vezethet.



Created by XMLmind XSL-FO Converter.

3. ábra. Az immunrendszer „kétélű kard”. Az immunrendszer feladata az, hogy megvédje a szervezetet a kórokozók (vírusok, baktériumok, gombák, paraziták) támadásától, és felismerje, majd elpusztítsa a tumorossá fajuló sejteket. Ugyanez a rendszer azonban bizonyos esetekben (pl. genetikai hibák vagy a szabályozás kisiklása miatt) kóros folyamatok kialakulását is előidézheti. Ilyenkor az egyébként védelmet biztosító mechanizmusok magát a szervezetet károsítják (lásd autoimmun kórképek), vagy éppen az immunreakciók túlzott megnyilvánulása okoz betegséget (lásd allergiás folyamatok kialakulása).

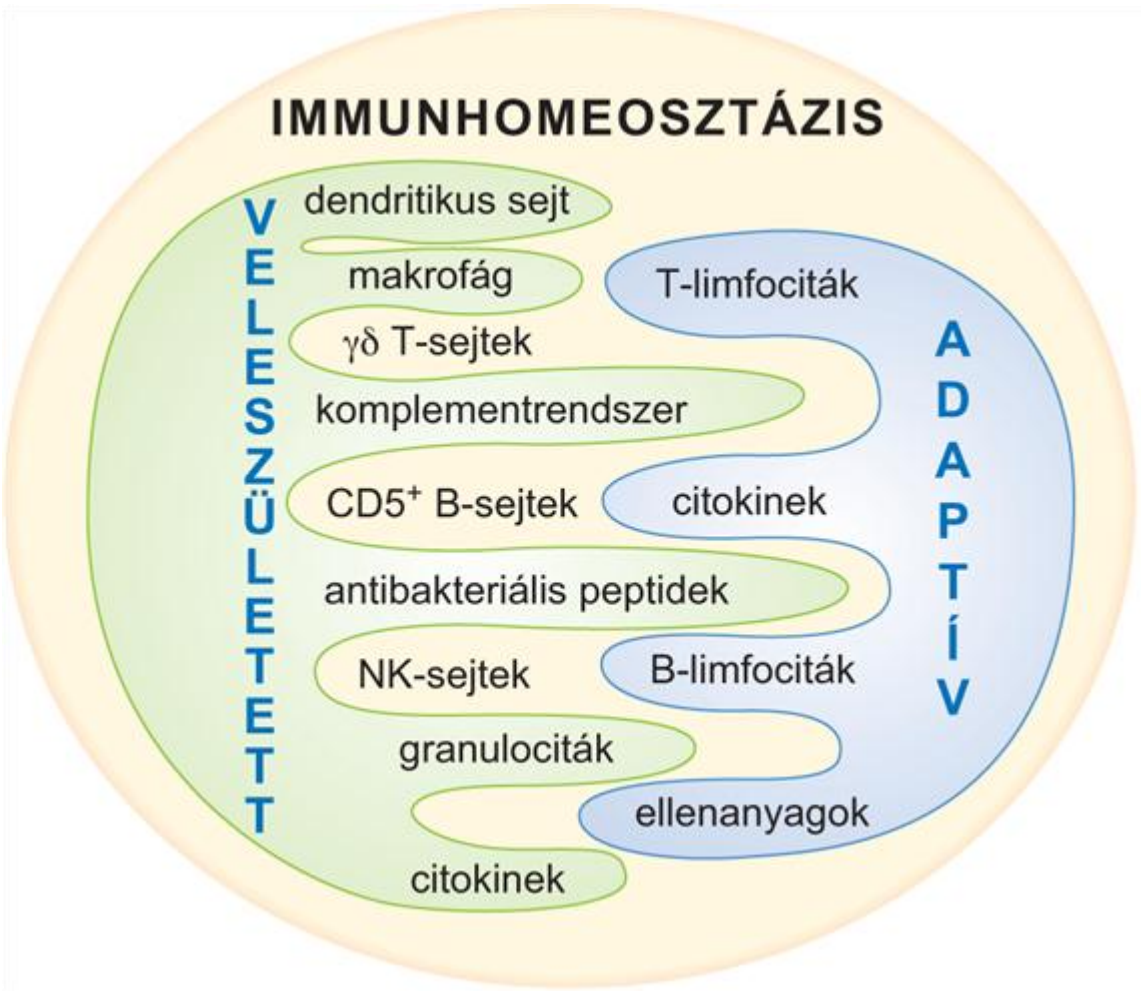
Az immunrendszer számos funkciót ellátó, összetett rendszer, amit sok tényező befolyásol – ahogyan az immunrendszer működése is hat a szervezet más szerveire, rendszereire és mechanizmusaira. Az immunhomeosztázis állandó kontroll alatt álló, finoman egyensúlyban tartott folyamatok eredménye, ezért kisiklása esetében is csak bizonyított hatású gyógyszerekkel és jól átgondolt módon célszerű beavatkozni az immunrendszer működésébe.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

1. fejezet - 1. fejezet – A veleszületett és az adaptív immunitás kialakulása, egymásra épülése

Erdei Anna

Az evolúció során a fertőző ágensek – vírusok, baktériumok, gombák és különböző paraziták – leküzdésére kétféle immunrendszer fejlődött ki: a *veleszületett* vagy *natív* és az *adaptív* vagy *szerzett* immunrendszer. E két rendszer egymásra épülve, számos sejtes és oldékony faktora révén szorosan együttműködve tartja fenn a magasabb rendű szervezetek immunhomeosztázisát *(1. 1. ábra)*. Az élővilág evolúciója során a veleszületett immunitás jött létre először; az élet kialakulásával egyes elemei minden többsejtű élőlényben megjelentek, ill. a későbbiek során fennmaradtak. Az adaptív immunrendszer kb. 400 millió évvel ezelőtt fejlődött ki a porcos halak megjelenésével, és jelen van a csontos halakban, kétéltűekben, hüllőkben, madarakban és emlősökben (lásd Az immunrendszer evolúciója, 15. fejezet).



1.1. ábra. A veleszületett és az adaptív immunrendszer összefonódása az immunhomeosztázis fenntartására . A veleszületett és az adaptív immunrendszer sejtes elemei és oldékony faktorai szorosan együttműködve, funkcióik egymásra épülése révén képesek a megfelelő hatékonyságú immunvédelem kialakítására.

A veleszületett immunrendszerről sokáig azt gondolták, hogy szerepe a magasabb rendű szervezetekben csupán annyi, hogy gyors, de nem tökéletes védelmet nyújt a káros mikrobák ellen mindaddig, amíg a lassabban létrejövő, de hatékonyabb fajlagos immunválasz kialakul. Ma már tudjuk – elsősorban *Charles Janeway* (1943–

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

2003) munkásságának köszönhetően –, hogy *a veleszületett immunrendszernek alapvető szerepe van az adaptív immunválasz elindításában és irányának meghatározásában is, vagyis annak „eldöntésében", hogy a fajlagos immunrendszer mely antigénekre milyen effektor mechanizmussal válaszoljon*. Ennek a fontossága könnyen belátható, ha arra gondolunk, hogy pl. vírusfertőzés vagy extracelluláris baktérium szervezetbe jutása esetében nyilvánvalóan eltérő védekező mechanizmusok hatékonyak. A patogén eltávolítása érdekében az első esetben főként sejtek által közvetített citotoxikus reakciót, míg a második esetben oldékony faktorok részvételével lezajló eliminációs mechanizmusokat mozgósít az immunrendszer. Az ősibb, veleszületett immunrendszer számos elemének működése szervesen összefonódik a specifikus immunválasz folyamataival, annak minden fázisában. A résztvevő molekulák és mechanizmusok ismerete nemcsak az immunrendszer egésze működésének megértése szempontjából fontos, de új terápiás lehetőségekre is fényt deríthet, főként az autoimmun- és a fertőző betegségek kezelése, ill. kialakulásának megakadályozása terén.

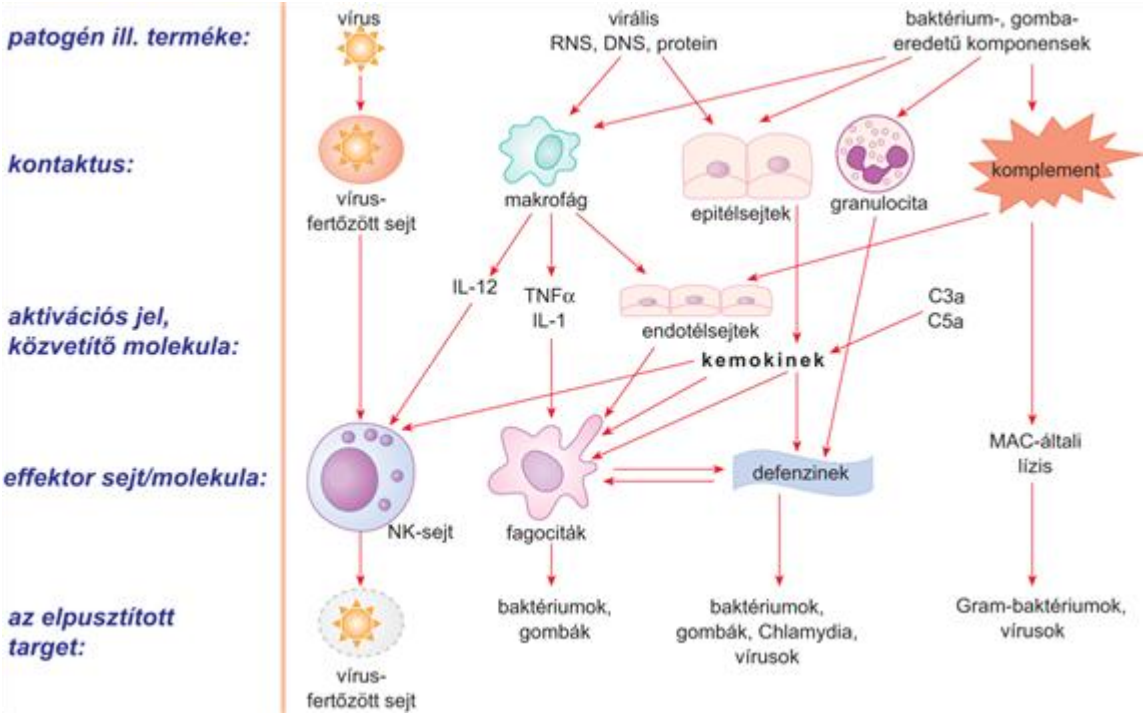
1. A veleszületett immunitás – az első immunológiai védelmi vonal

A magasabb rendűek egészséges szervezete számos olyan mechanizmust képes mozgósítani, amely megvédi az esetleges környezeti ártalmakkal szemben. A külvilággal érintkező testfelületek *fizikai* és *kémia akadályt* (*barrier*) jelentenek a behatoló kórokozók számára. Ilyen védőfunkciót lát el egyebek között a testet kívül borító bőr és a bél-, húgy-, ivar-, valamint a légutakat bélelő *epitélsejtek* szorosan kapcsolódó (*tight junction*) rétege, a hörgők és a béltraktus *mukociliáris rendszer*e, a béltraktus *sav- és enzimtartalma* (főként pepszin) valamint a szem- és orrváladék enzimjei (elsősorban lizozim).

Ha a kórokozó ezen a fizikai-kémiai védelmi vonalon átjut, akkor a *veleszületett immunrendszer* elemeivel találkozik. Ezek a molekulák ill. mechanizmusok a károsító tényezőktől függetlenül eleve jelen vannak, a „veszélyt" észlelve azonnal aktiválódnak, és a szervezet első vonalbeli immunvédelmét biztosítják. A patogének elszaporodásának megakadályozásában fontos a külső ill. belső testfelszínekre (bőr, bél, tüdő) kiválasztódó mikrobaellenes peptidek, köztük a *defenzinek* védő szerepe, valamint a bőr- és a bélrendszer *normál baktériumflórája*. A nem patogén baktériumok jelenléte azért fontos, mert nem engednek teret a kórokozók számára; elhasználják a tápanyagot, és elfoglalják a káros mikrobák növekedéshez szükséges felületet. Fontos, hogy mindemellett *antimikrobiális anyagok* (pl. tejsav) termelésére is képesek. Az antibiotikumok nem kellő körültekintéssel való alkalmazása azért veszélyes, mert a normál bélflórát is elpusztíthatják, és így lehetőség nyílik a patogének elszaporodására.

A patogének leggyakrabban a sérült hám-, ill. mukózarétegen keresztül jutnak a szervezetbe. A behatoló kórokozót számos oldékony molekula, ill. a falósejtek felszínén jelen lévő receptorstruktúra azonnal felismeri, mint a gazdaszervezetre veszélyes, nem saját anyagot. E kölcsönhatások következtében olyan folyamatok indulnak el, amelyek a káros anyag elpusztításához, eliminálásához vezetnek nagyon rövid időn belülásd Ebben a folyamatban számos sejtféleség (pl. fagociták, epitélsejtek) és oldékony molekula (defenzinek, citokinek, komplementfehérjék) vesz részt *(1.2. ábra)*. A védekezésnek ez a módja a kórokozóra nézve *nem fajlagos:* azonos vagy nagyon hasonló mechanizmusok válogatás nélkül képesek a szervezetet károsító különböző patogének leküzdésére, és minden esetben hasonló lépésekben zajlik le az eliminációs folyamat. A veleszületett immunitás kialakításában tehát oldott molekulák és különféle sejtek ill. sejtmembrán-receptorok egyaránt résztvesznek, ennek megfelelően *humorális* és *sejtes* (celluláris) natív immunitásról beszélhetünk. Fontos szerepe van a természetes immunitásnak a sérült és az apoptotikus sejtek felismerésében, bekebelezésében és eltávolításában is.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



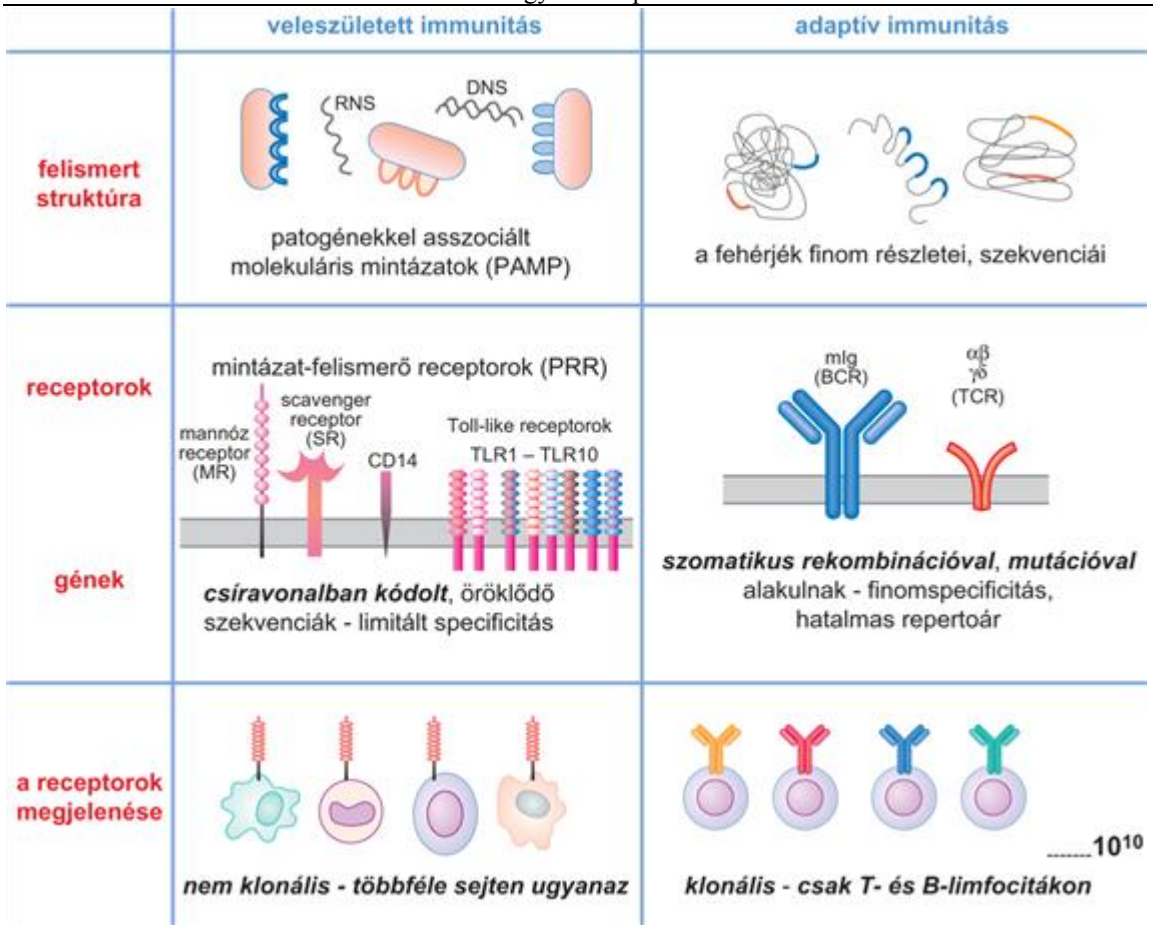
1.2. ábra. A kórokozó elpusztítására irányuló azonnali, veleszületett immunválasz . A kórokozó (vírus, baktérium, gomba) a szervezetbe jutásakor a veleszületett immunrendszer elemeivel találkozik. Ez a védelem a T- és a B-limfociták jelenlététől – vagyis az adaptív immunrendszertől - független. A patogén hatására a gazdaszervezetben olyan *aktivációs jelek* – különböző citokinek (IL-1, IL-12, TNFα), valamint a komplementaktiváció során keletkező C3a és C5a anafilatoxikus peptidek – keletkeznek, amelyek számos sejtes és humorális elemet mobilizálnak. Ennek következtében beindulnak azok az *effektor mechanizmusok*, amelyek a kórokozó *eliminálásához* vezetnek. A fertőző ágens elpusztítása citotoxikus reakció révén, fagociták által, valamint különböző humorális faktorok (antimikrobiális peptidek, vagyis *defenzinek*, valamint a komplementkaszkád eredményeként kialakuló membránkárosító komplex – MAC) hatására történhet meg.

A következőkben a natív immunitás elemeit és működését ismertetjük.

1.1. Felismerés a veleszületett immunrendszerben – a patogénhez asszociált molekuláris mintázat (PAMP) és a mintázatfelismerő receptorok (PRR) szerepe

A *veleszületett immunrendszer* humorális és sejtes elemei képesek arra, hogy szinte válogatás nélkül pusztítsanak el minden kórokozót, amely az adott egyed integritását veszélyezteti. Ennek alapja az, hogy különbséget tudnak tenni saját és nem-saját struktúrák között, elsősorban a patogének *cukor-, lipid- és sziálsavtartalma* alapján. A felismerésnek ez a formája lényegesen különbözik az adaptív immunrendszer nagy fajlagosságú, finom molekuláris részleteket felismerő képességétől, amelynek előfeltétele az antigénkötő receptorok jelenléte a limfocitákon, és főként *fehérjetermészetű* antigénekre irányul *(1.3. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



1.3. ábra. A veleszületett és az adaptív immunrendszer receptorainak jellemzői . Míg a veleszületett immunrendszer sejtjei a patogének *molekuláris mintázatát* (PAMP), addig az adaptív immunrendszer sejtjei elsősorban a *fehérjék finomszerkezetét* ismerik fel. A többféle sejten (pl. fagociták), változatlan formában megjelenő mintázatfelismerő receptorok (PRR) *csíravonalban kódoltak* – ezek specificitása korlátozott mértékű. A T- és a B-limfociták egyes klónjain megjelenő, más és más specificitású antigénfelismerő receptorok a kódoló *gének szomatikus rekombinációja és mutációi* eredményeként alakulnak ki. A hatalmas repertoár nagyfokú fajlagos felismerést tesz lehetővé.

A veleszületett immunrendszer a csíravonalban kódolt oldékony fehérjéket és sejtfelszíni „jelfogókat" használ a potenciálisan káros anyagok azonosítására. E molekulák jellemző tulajdonságait az *1.1. és 1.2. táblázatban* foglaltuk össze. A *nem klonálisan* megjelenő receptorok nagyon sokféle sejten kifejeződnek – így pl. az antigénbemutatás folyamatában nélkülözhetetlen makrofágokon és dendritikus sejteken kívül a granulocitákon, epitélsejteken, hízósejteken is –, ellentétben a *klonálisan* megjelenő antigénkötőreceptorokkal, amelyek kizárólag a T- és B-limfocitákon jelennek meg, szomatikusan átrendeződő gének termékeiként (lásd 1.3. ábra és 10. fejezet). A természetes immunrendszer fehérjéi – akár oldékony formában vannak jelen a vérben, akár különböző sejtek membránjának jelfogóiként – *a különböző patogének azonos részleteit ismerik fel, így azok cukor- és lipidmolekuláinak molekuláris mintázatát (P*athogen *A*ssociated *M*olecular *P*attern – PAMP*)*. Fontos hangsúlyozni, *hogy ezek a mintázatok nem fordulnak elő a magasabb rendűek szervezetében, de a patogén túléléséhez nélkülözhetetlenek,* ezért szigorúan megőrződtek az evolúció során. Ilyen jellegzetes, megkülönböztető mintázat pl. a Gram-negatív baktériumok falában jelenlevő LPS, a Gram-negatív és a Gram-pozitív baktériumokra egyaránt jellemző tejkolsav, az élesztősejtek külső membránjában lévő mannán, vagy a bakteriális DNS metilálatlan CpG-motívuma és egyes vírusok duplaszálú RNS-e. Mivel a felismerést, illetve a kötődést követően azonnal kialakul a sejt válasza, ami a veszélyt jelentő target elpusztításához vezet, *alapvetően fontos, hogy a natív immunrendszer elemei képesek legyenek megkülönböztetni a patogént a gazdaszervezet saját struktúráitól.*

1.1. táblázat - *1.1. táblázat.* A veleszületett immunrendszer *szolúbilis* elemei

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Molekula	Ligandum	Funkció
Defenzinek	Baktérium, gombasejtfal molekuláris elemei	Patogén mikrobák elpusztítása
Pentraxinok **C-reaktív protein (CRP)** **Szérum amiloid protein (SAP)**	Extracelluláris mátrix, fehérje, mikrobiális sejtfal elemei, poliszacharid, nukleinsav	Komplementaktiválás, opszonizálás, fagocitózis fokozása, extracelluláris mátrix stabilizálása
Kollektinek **Mannózkötő lektin (MBL)** **Ficolin** **Felületaktív proteinek (SP-A)**	Mikrobiális sejtfal elemei, szacharidok, foszforilkolin	Komplementaktiválás, opszonizálás, fagocitózis fokozása, a tüdő alveolusainak védelme
Lipopoliszacharid-kötő protein (LBP)	LPS	LPS-szenzitivitást fokoz LPS-t transzferál, inaktivál
sCD14 *	LPS	LPS-szenzitivitást fokoz
C3	Szénhidrátok, fehérjék	Komplementaktiválás, opszonizálás, fagocitózis fokozása

*szolúbilis CD14

1.2. táblázat - *1.2. táblázat.* A veleszületett immunrendszer *sejtasszociált* molekulái

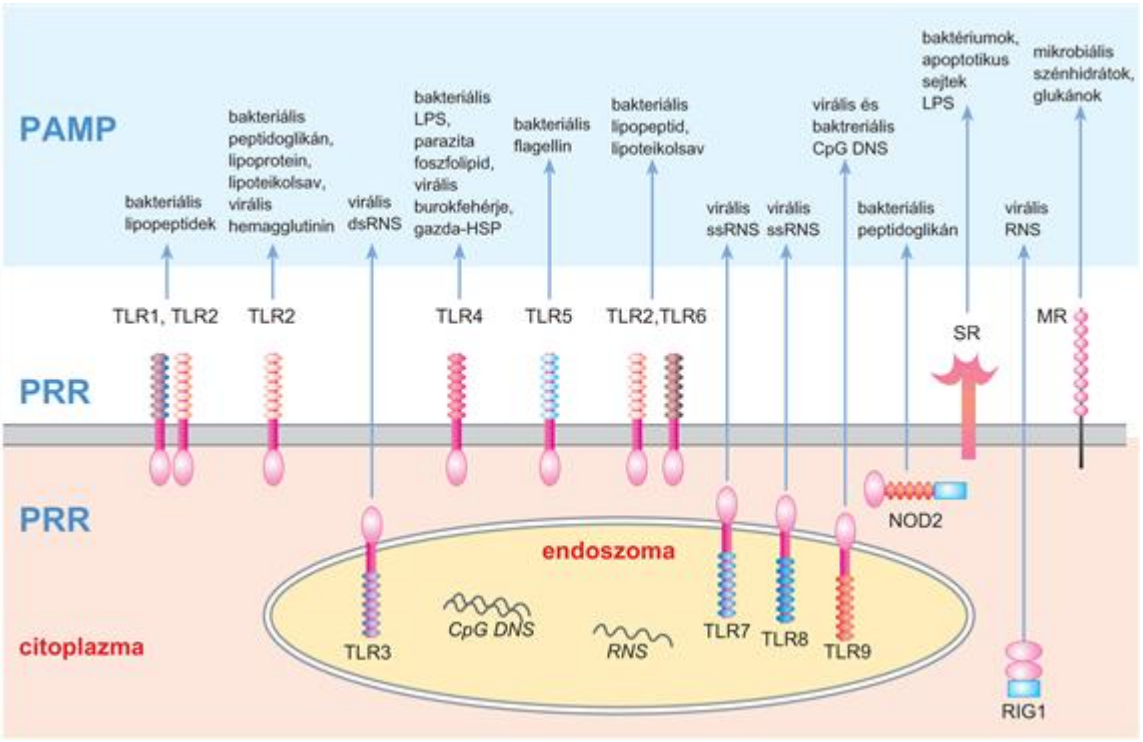
Receptor	Ligandumok	Funkció
Toll-szerű receptorok (TLR) * **TLR1** **TLR2/TLR6** **TLR3** **TLR4 (+CD14)** **TLR5** **TLR9**	Peptidoglikán, lipoproteidek, élesztő, dupla szálú RNS, LPS, flagellin, nem metilált CpG DNS	Jeltovábbítás, NFkB-aktiválás, gyulladási citokinek indukálása
C-típusú lektinek* **Mannóz receptor** **Dectin**	Mikrobafelszíni szénhidrátok, glukánok	Bekebelezés, az exogén antigéneket az MHCII-kompartmentumokba irányítja
Scavenger receptorok*	Baktériumok és élesztők sejtfalának molekulái	Bekebelezés: LPS és mikrobák, apoptotikus sejtek eltakarítása, adhézió

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Nodszerű receptorok (NLR)*	Bakteriális peptidoglikánok	Jeltovábbítás, NFkB-aktiválás gyulladási citokinek indukálása
N-formil metionil receptor (NFMR)	N-formilált peptidek	Jeltovábbítás, a sejt mobilitásának fokozása
Komplementreceptorok: **CR1, CR2, CR3, CR4**	Komplementfragmentumok: C3b, C4b, iC3b, C3d, C3dg	Fagocitózis, mikrobák eltakarítása, B-sejt-aktiválás fokozása

* mintázatfelismerő receptorok (PRR)u

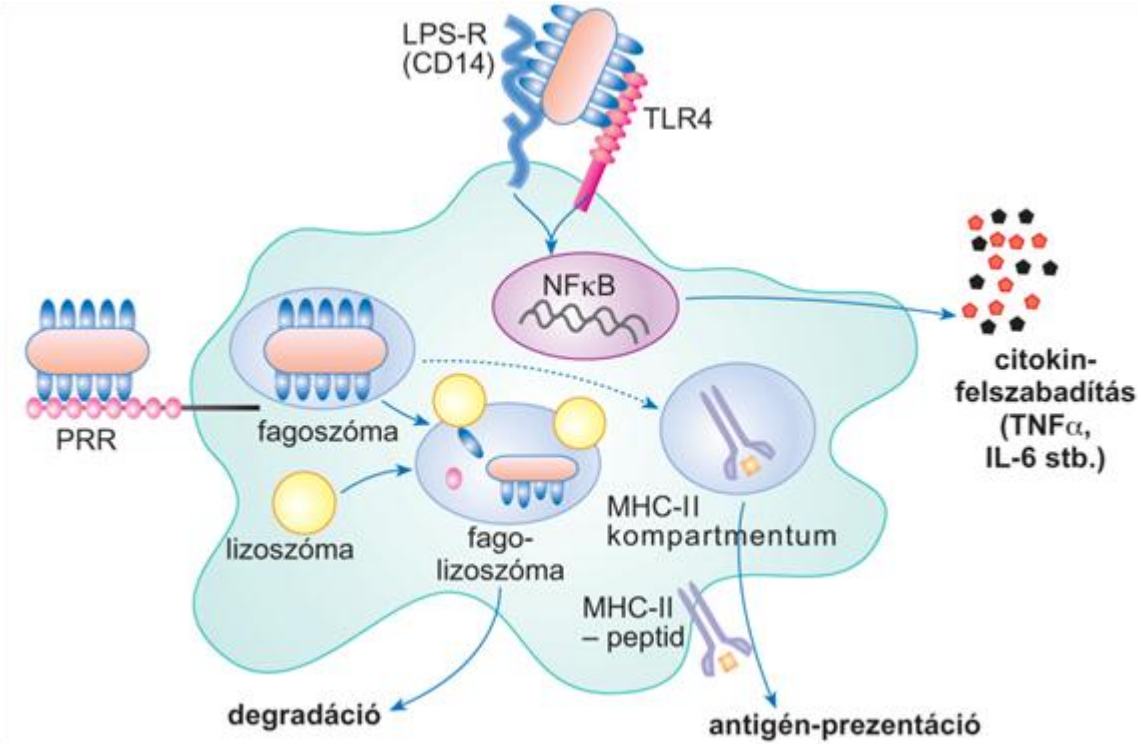
Azok a receptorok, amelyek a patogének molekuláris mintázatát ismerik fel (*P*attern *R*ecognition *R*eceptors – PRR) *a csíravonalban kódoltak, és az evolúció során populációszinten fejlődtek ki a mikrobák elleni védekezés eredményeként* (lásd 1.2. táblázat, 1.3. ábra). Ezeket a struktúrákat főként azok a sejtek fejezik ki, amelyek elsőként találkoznak a szervezetbe bejutó kórokozókkal, így az epitélsejtek, makrofágok, dendritikus sejtek, granulociták. A PRR-okat számos géncsalád kódolja, míg az adaptív immunrendszer antigénkötőreceptorai egyetlen géncsalád, az Ig-szuperfamília termékei (lásd 5. és 10. fejezet). A mintázatfelismerő receptorok közé tartoznak a Toll-szerű receptorok (*T*oll *L*ike *R*eceptors – TLR), a C-típusú lektinek – köztük a legjobban ismert mannóz receptor (MR) és a DEC 205-, a Scavenger-receptorok (SR), valamint a NOD- (*N*ucleotide-binding *o*ligomeriaztion *d*omain) receptorok (lásd 1. 3. ábra és 4. fejezet). Szintén a sejtfelszíni jelfogók közé sorolhatók a komplementrendszer aktiválásakor keletkező fragmentumok megkötésére képes komplementreceptorok (lásd 1.2. táblázat, valamint 4. és 7. fejezet). A fagocitózist közvetítő PRR-okon keresztül a sejtekbe kerülő kórokozók jelentős része azonnal elpusztul a bekebelezés után, ill. másik részük feldolgozásra kerül, és az idegen anyagra jellemző peptidszakasz T-limfocitáknak való bemutatásával elindítja a fajlagos immunválaszt *(1.4. és 1.5. ábra)*. A PRR-ek szerkezeti és funkcionális jellemzőit, valamint a receptorok által közvetített jelátviteli folyamatokat a 4. és 6. fejezetben tárgyaljuk részletesen.



1.4. ábra. Mintázatfelismerő receptorok kifejeződése a sejtmebránon és a sejten belül . Az egyes kórokozókra jellemző molekuláris mintázatot (Pathogen Asociated Molecular Pattern – PAMP) a veleszületett immunrendszer sejtjei mintázatfelismerő receptoraik (Pattern Recognition Receptor – PRR) révén ismerik fel. Ezek közé tartoznak a tollszerű receptorok (Toll Like Receptor –TLR), a NOD-szerű receptorok (*N*OD-*L*ike *R*eceptors – NLR), a reténsavindukált gén I (RIG-I) terméke, a scavenger receptorok (SR) és a mannóz

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

receptorok (MR). Az ábrán feltüntettük a ligandumokat is, továbbá azt, hogy azok milyen patogénből származnak.

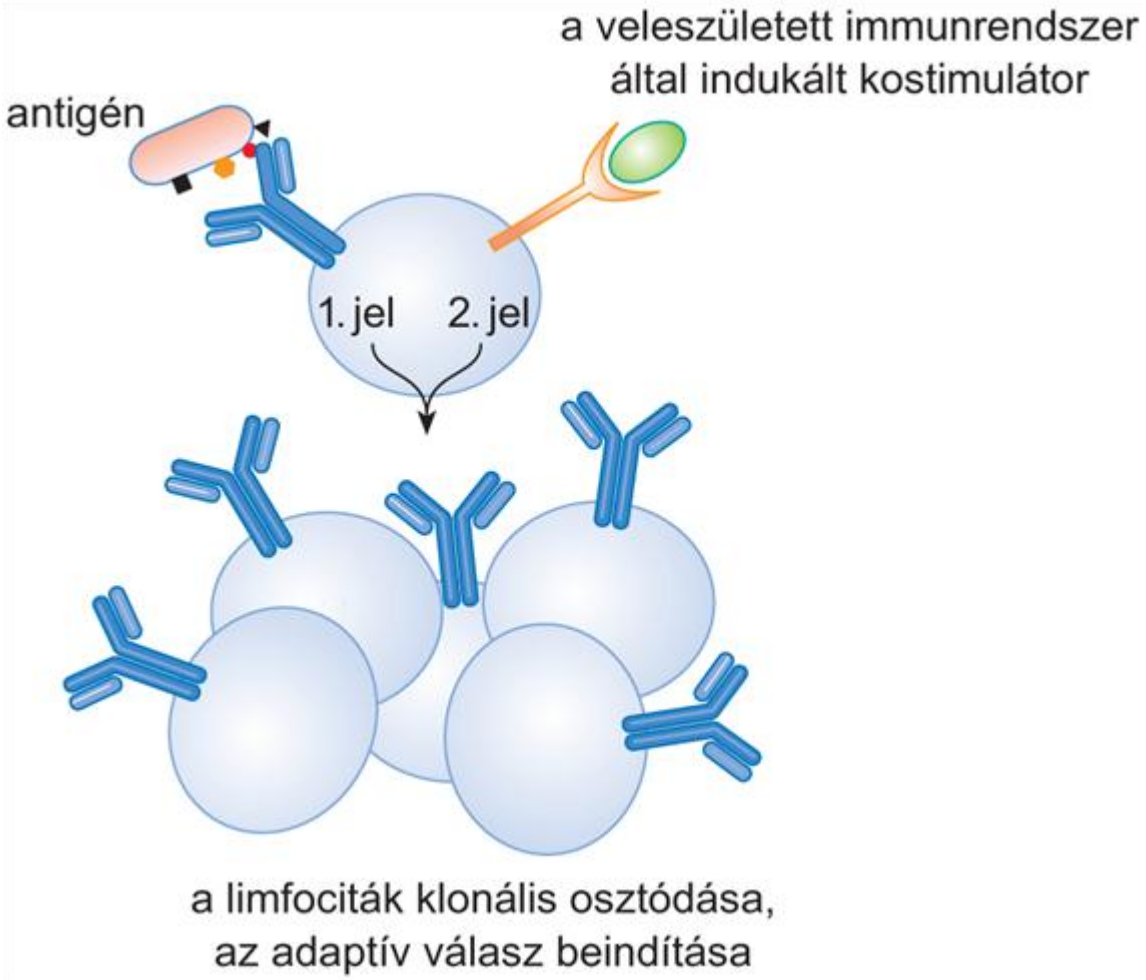


1.5. ábra. Makrofágok kórokozó által kiváltott funkciói – a mintázatfelismerő receptorok szerepe . A mintázatfelismerő receptor (PRR) által felvett kórokozó a fagolizoszómában degradálódik, és egyes peptidjei az MHC-molekulákon kerülnek bemutatásra a T-sejtek számára. Ugyanekkor a patogén kölcsönhatása a TLR4-CD14 komplexszel olyan jelátviteli utakat indít el, melyek citokingének átírását és a termékek szekrécióját eredményezik.

Kiemelendő, hogy a TLR-ek nem közvetítenek fagocitózist – ellentétben a többi PRR-rel –, de jelátviteli funkciójuk nagyon fontos az antigénspecifikus immunválasz beindításához (lásd 6. fejezet). *Ezek a receptorok közvetítik ugyanis azokat a patogénnel kapcsolatos veszélyjeleket, amelyek a kostimulációs molekulák megjelenéséhez vezetnek a fagocitán, és az antigénspecifikus inger mellett nélkülözhetetlenek a limfociták aktiválásához* (1.5. és *1.6. ábra)*.A „két jel” szükségessége biztosítja az autoimmun folyamatok elkerülését. Ugyanis a limfociták antigénkötő receptorainak véletlenszerűen kialakuló, hatalmas repertoárjában mindig akad néhány olyan, amelyik saját struktúrát ismer fel, és ha egyetlen szignál elegendő lenne az antigénspecifikus T-, ill. B-sejtek aktiválásához, akkor ez gyakran indukálhatna nem kívánt immunválaszt. A szervezet épségének fenntartása érdekében *fontos, hogy az egyes limfocitaklónok csak a patogén jelenlétében aktiválódjanak, tehát a kostimulációs jel csak a kórokozó hatására indukálódjon* (lásd 1.4., 1.5. ábra). (Megjegyezzük, hogy az adjuvánsok immunválaszt stimuláló hatása hasonló mechanizmusra vezethető vissza - lásd 2. fejezet).

A természetes immunitás komponensei tehát szénhidrát- és lipidfelismerő sajátságuk révén egyrészt a veszélyt jelentő ágensek elleni védekező funkciók közvetlen beindítására képesek, másrészt pedig olyan mediátorok képződését váltják ki, amelyek hatására a fajlagos immunitás sejtjei, a T- és a B-limfociták aktiválódnak.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



1.6. ábra. A limfociták aktiválásához legalább két jelre van szükség . Az ábrán példaként a B-sejtek aktiválását mutatjuk be. A klonális proliferáció megindulásához az első jelet az antigénfelismerő receptorhoz kötődő antigén adja. A második jelet ugyanazon patogén által más sejtekben (pl. makrofág, dendritikus sejt) indukált kostimulátorok, mikrobiális komponensek, továbbá citokinek jelentik.

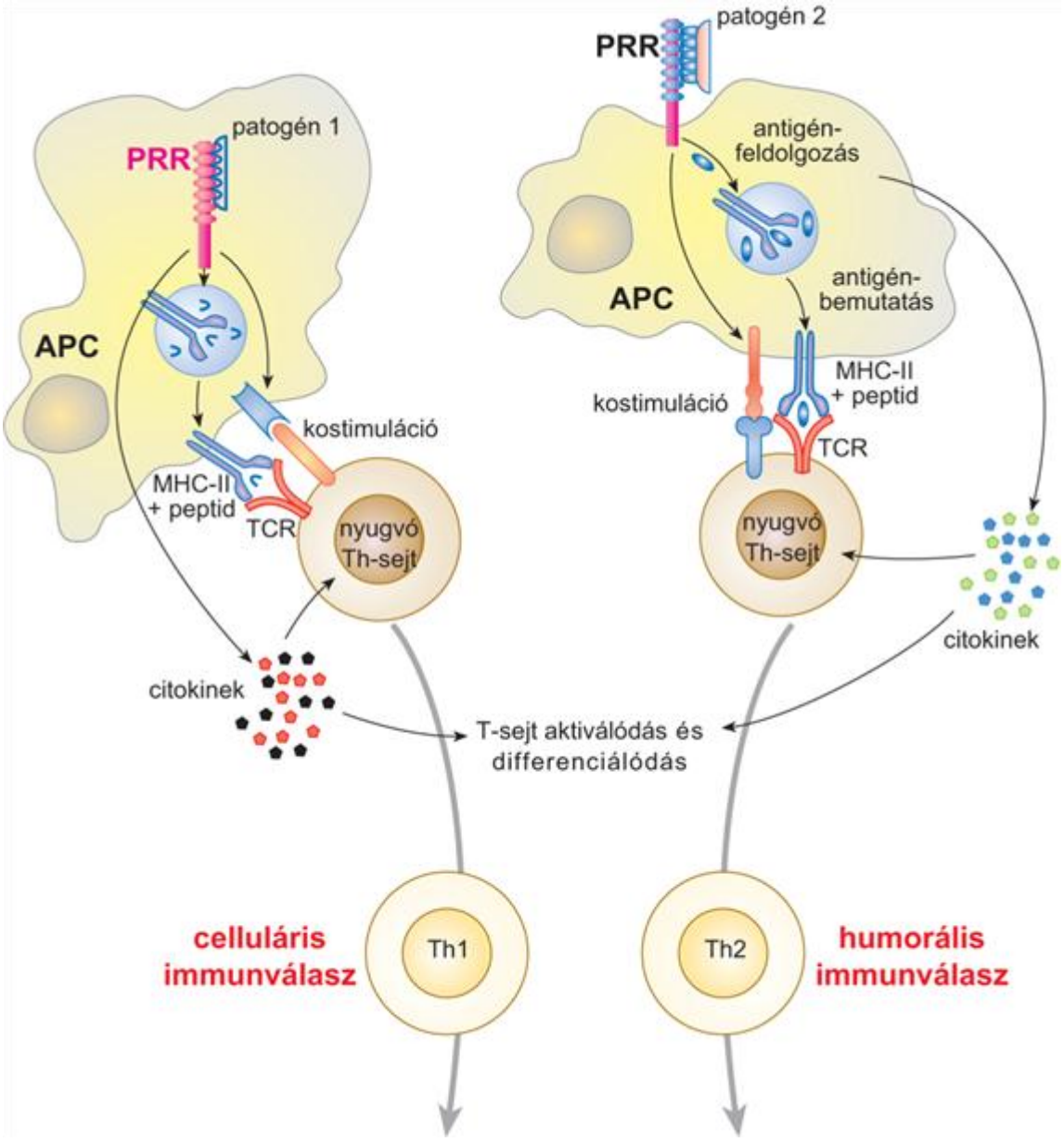
1.2. Fagociták szerepe a veleszületett immunvédekezésben

A makrofágoknak fontos szerepük van abban, hogy a patogén felismerése és bekebelezése után ún. *riasztó citokineket* (*alarm cytokines)* bocsátanak a környezetükbe. Az ilyenkor felszabaduló IL-1 és tumor nekrózis faktor-α (TNF-α) fokozza a helyszínen a véráramlást, növeli az erek átjárhatóságát és az adhéziós molekulák egy bizonyos csoportjának, az ún. *vaszkuláris addresszinek*nek (lásd 4. fejezet)az expresszióját. Mindez azt eredményezi, hogy a nem fajlagos immunvédekezésben aktív sejtek sokasága jelenik meg a fertőzés színhelyén. Egy további citokin, az IL-6 hatására pedig a máj hepatocitái ún. *akutfázis fehérjéket* (lásd 8. fejezet) termelnek. Ezek szerepét jól példázza a mannózkötő fehérje (MBL, lásd 1.2. táblázat és 7. fejezet), amely fajlagosan kötődik a mikroorganizmusok mannóztartalmú membránkomponenseihez, ezáltal elősegítve azt, hogy azokat a fagociták bekebelezhessék és elpusztítsák. Jól ismert, hogy vírussal fertőzött sejtek α- és ß-interferonokat (IFN) is termelnek. Ezek nemcsak vírusreplikációt gátló hatásuk révén vesznek részt a védekezésben, hanem aktiválják a természetes ölősejteket (Natural Killer - NK-sejtek) is, melyek a nem-fajlagos védekezés fontos komponensei.

A patogén bekebelezésének hatására a fagociták által termelt biológiailag aktív molekulák *helyi gyulladást* idéznek elő (lásd 8. fejezet). A gyulladás régóta jól ismert védekező reakció, melyet hőmérséklet-emelkedés, bőrpír, duzzanat és fájdalom jellemez az érintett szövetben, és súlyosabb esetekben egy-egy funkció kiesésével járhat. A folyamat kezdeti fázisában elsősorban *neutrofil granulociták* áramlanak a helyszínre. Ezek a sejtek nagyon hatékonyan pusztítják el a bekebelezett kórokozót rendkívül gazdag enzimkészletük felhasználásával. A neutrofileket követik a vérből a szövetekbe jutó *monociták*, amelyek *makrofágokká* differenciálódnak a környezeti tényezők (citokinek, kemokinek, egyéb gyulladási mediátorok) hatására (lásd 3. fejezet). Ezek az ún.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

gyulladási sejtek a veleszületett immunrendszer nagyon fontos részeként azonnal érzékelik a kórokozó szervezetbe jutását. A későbbiek során az adaptív védekező rendszer kulcsszereplői, a *limfociták* is részt vesznek gyulladási folyamatban, azonban ehhez az szükséges, hogy a fagociták – elsősorban a dendritikus sejtek (*D*endritic *C*ell – DC) a bekebelezett patogénnel a legközelebbi nyirokcsomóba vándoroljanak, ahol a felvett testidegen anyagról, az *antigénről* (lásd 2. fejezet) szóló információt átadják a limfocitáknak *(1.7. ábra)*. Ennek lényege, hogy az enzimatikus úton lebontott kórokozó egyes fehérjeszakaszait, az ún. *epitópokat* (lásd 2. fejezet) a fagocita felszínén bemutassa a segítő T-limfocitáknak.

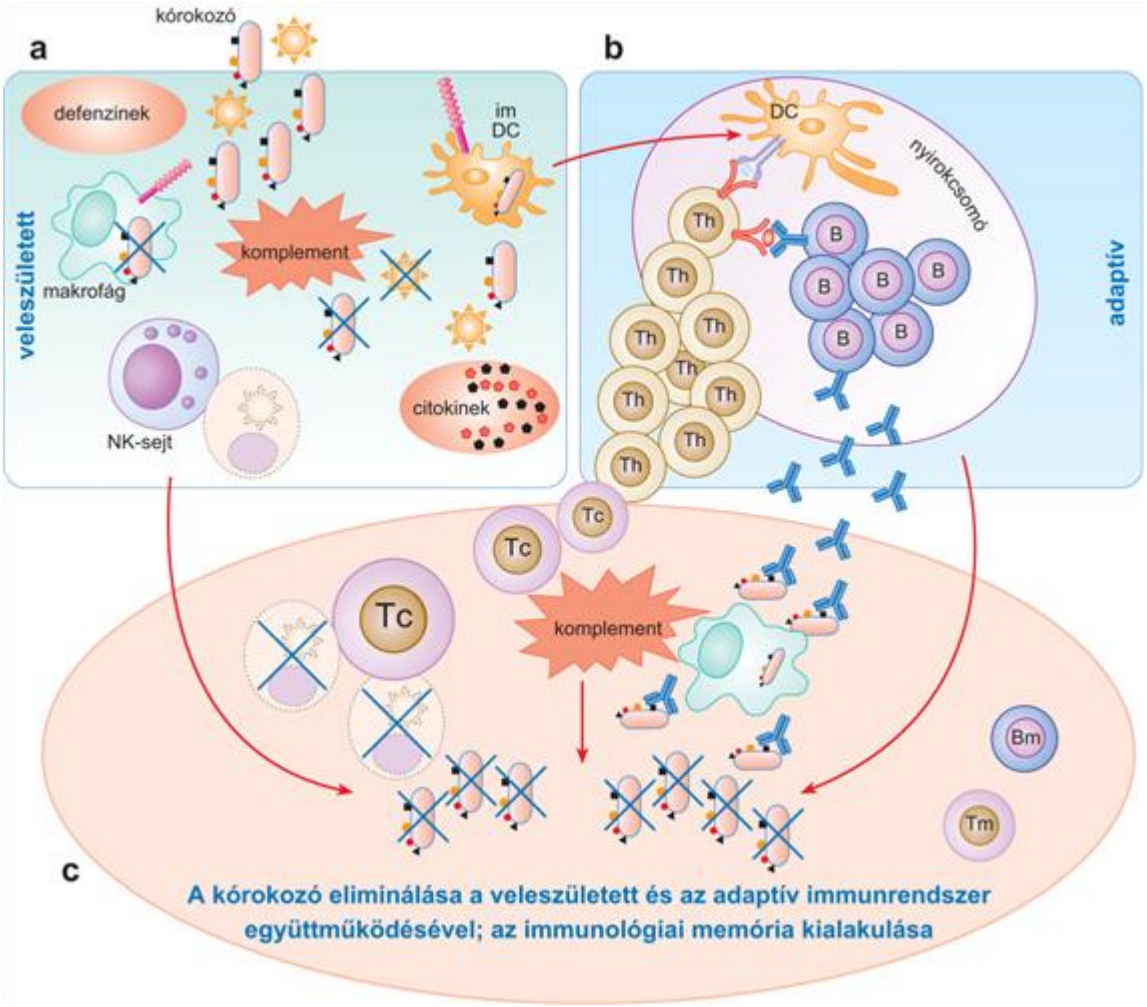


1.7. ábra. A PPR-ok szerepe az adaptív immunválasz kialakításában . Az intracelluláris, ill. az extracelluláris patogének kölcsönhatása különböző PRR-ekkel eltérő kostimulátor molekulák kifejeződését indukálja az APC-n. Ezzel párhuzamosan a sejt által termelt „citokinkoktél" összetétele is különböző lesz, aminek hatására a nyugvó T-sejtekből vagy Th1-, vagy Th2-sejtek alakulnak ki. Az APC-k által kifejezett mintázatfelismerő receptorok, ill. az általuk felismert kórokozó tehát meghatározza, hogy celluláris vagy humorális immunválasz jön-e létre.

Ez az *antigén-bemutatás* folyamata, és a résztvevő fagocitákat *antigén-bemutató sejt*eknek nevezzük (lásd 12. fejezet). *Így tehát a veleszületett immunrendszer nélkülözhetetlen az adaptív válasz kialakulásához; a gyulladás kialakulása, ill. az antigén-bemutató sejtek jelenléte nélkül ugyanis nem aktiválódnak a limfociták, nem alakul ki a fajlagos védelem.*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A veleszületett és az adaptív immunrendszer együttműködését a kórokozó elleni immunválasz kialakításában az *1.8. ábrán* foglaltuk össze.



1.8. ábra. A veleszületett és az adaptív immunrendszer együttműködése a kórokozó ellen kialakuló immunválasz során . A szervezetbe jutó kórokozókat a veleszületett immunrendszer sejtes és humorális elemei azonnal elpusztítják. Bizonyos esetekben ez a védelem azonban nem elegendő. Ilyenkor az éretlen dendritikus sejtek (imDC) a bekebelezett patogénnel a legközelebbi nyirokcsomóba vándorolnak. Eközben érett sejtté alakulnak, és MHC-molekuláikon bemutatják a kórokozóból származó peptideket a Th-sejtek számára. Ez utóbbiak a megfelelő („cognate") B-sejtekkel kölcsönhatásba lépnek, aktiválódnak és osztódni kezdenek. A Th-sejtekből felszabaduló citokinek hatására a B-sejtek ellenanyagtermelő plazmasejtté alakulnak, és a termelt antitestek elindítják a kórokozók – főként baktériumok – eliminációjához vezető mechanizmusokat. Szintén a Th-sejtek által termelt citokinek indukálják a Tc-sejtek pusztító aktivitással rendelkező limfocitává érését, ami a vírussal fertőzött sejtek eliminációját teszi lehetővé. Fontos kiemelni, hogy az adaptív immunválasz lezajlása során T- és B-memóriasejtek is kialakulnak.

1.3. A patogének komplementrendszer által való felismerése

A veleszületett immunvédekezés leghatásosabb *humorális komponensea komplementrendszer* (lásd 7. fejezet). Ennek a kaszkádszerűen aktiválódó enzimrendszernek az *alternatív útját a sziálsavban szegény, szénhidrátban gazdag patogének, míg a lektinfüggő utat a kollektinekkel reagáló szénhidrátokat tartalmazó mikrobák* aktiválják (lásd 1.1. táblázat). Fontos kiemelni, hogy e két aktivációs út nem igényli az adaptív immunrendszer, vagyis immunglobulinok vagy antigén-specifikus T-limfociták jelenlétét. *A komplementrendszer képes a környezetben megjelenő kórokozókat, idegen anyagokat azok jellemző szénhidráttartalma ill. sziálsavhiánya alapján azonnal felismerni, és az eliminációs mechanizmusokat beindítani*. A szénhidrátok felismerése azért nagyon fontos, mert ezek a gyakori mikrobasejtfal-alkotók fontos funkciókkal rendelkeznek, és különböznek az eukariótasejtek szénhidrátkomponenseitől. A komplementrendszer kórokozók általi aktiválásának fontos szerepe van a gyulladás létrehozásában is, mivel a reakció során kis méretű, ún. *anafilatoxikus* peptidek (C3a, C5a)

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

szabadulnak fel (lásd 7. fejezet), melyek fokozzák az erek áteresztőképességét, és kemotaktikus hatással is rendelkeznek. Az enzimatikus kaszkádrendszer működése az idegen anyag bekebelezését is segíti oly módon, hogy a kaszkád során keletkező nagyobb méretű aktivációs fragmentumok (C3b, iC3b, C4b) beborítják, azaz *opszonizálják* az eltávolítandó patogént. A komplementfragmentumok mellett ilyen *opszonin*molekulák az ellenanyagok is.

Az opszonizáció során a szervezetbe jutó mikroorganizmusok felületéhez tehát olyan anyagok kötődhetnek, amelyek a fagocitózist elősegítik. (*G. B. Shaw* írja A doktor dilemmája c. művében: „Opszoninnak nevezem azt az anyagot, amellyel megkenjük a kórokozókat, mint a kenyeret vajjal, hogy a fehérvérsejtek felfalják"). A fagociták ugyanis olyan receptorokat hordoznak felületükön, amelyek az opszoninokat megkötik, és így segítik a patogén bekebelezését (lásd 3. fejezet). Az ellenanyagok Fc-részét kötő Fc-receptorok (FcR – lásd 4. fejezet) valamint a C3 komplementkomponens fragmentumait kötő C3-receptorok (1.2. táblázat, 4. fejezet) nagy számban fejeződnek ki a granulociták és a makrofágok sejtmembránján. Ahogy az előzőekben említettük, számos kórokozó közvetlenül aktiválja a komplementrendszert, így a patogén komplementfragmentumok általi opszonizációja nagyon gyorsan megtörténik. Fontos azonban, hogy a fajlagos immunválasz során képződő ellenanyag-molekulák szintén opszonizálják az idegen anyagot, az antigént. Így *immunkomplexek* jönnek létre, melyek képesek a komplementrendszer klasszikus útjának aktiválására (lásd 7. fejezet). Ennek következtében komplementfragmentumok kötődnek az immunkomplexekhez, és így azok fagocitózisát nemcsak Fc-, hanem komplementreceptorok is segítik. Az opszonizáció tehát jó példája a fajlagos és nem fajlagos védekező rendszerek szoros funkcionális kapcsolatának.

A komplementrendszer egy másik pusztító mechanizmusa révén az aktiválását megindító kórokozó lízisét is előidézheti, miközben a szervezet saját sejtjei nem károsodnak. A „saját" védelmének ez a formája annak tulajdonítható, hogy a komplementkomponensek láncreakcióját szabályozó, ill. gátló fehérjék a magasabb rendűek szervezetének sejtjein kifejeződnek (lásd 7. fejezet), míg a kórokozók általában nem rendelkeznek ilyenek molekulákkal. Meg kell azonban említeni, hogy vannak olyan mikrobák, amelyek *molekuláris mimikri* révén éppen ilyen gátló molekulák megjelenítésével kerülik el a gazdaszervezet pusztító hatását.

1.4. Az NK-sejtek szerepe a veleszületett immunitás során

A vírussal fertőzött és a tumorossá fajult sejtek elleni veleszületett védekezésben fontos szerepet töltenek be a természetes ölősejtek vagy NK (*N*atural *K*iller) sejtek (részletesen lásd 3. és 14. fejezet). Ezek a sejtek egyfelől olyan receptorokkal rendelkeznek (pl. NKR-P1), amelyek szénhidrátkomponenseket ismernek fel más sejtek membránján, és így aktiválják e sejtek ölő funkcióját. Egy másik receptor (emberben KIR, egerekben Ly49) az MHCI-molekulákat ismeri fel; ez a kölcsönhatás viszont gátolja az NK-sejtek ölő funkcióját. Következésképpen az MHCI molekulákat hordozó egészséges saját sejtek nem, de az MHCI molekulákat kisebb számban kifejező, vagy azt egyáltalán nem megjelenítő sejtek – pl. daganatsejtek vagy vírussal fertőzött sejtek – az NK-sejtek áldozatául esnek

A veleszületett immunválasz különböző kórokozók hatására kialakuló lépéseit és a folyamatokban résztvevő sejtek és molekulák kölcsönhatásait az 1.2. ábrán foglaltuk össze. Jól elkülöníthető az azonnal kialakuló immunválasz három szakasza: a felismerés, ill. a patogénnel való kontaktus létrejötte, a különböző sejtek és molekulák aktivációjának lezajlása, és végül az effektor folyamatok fázisa.

2. Az adaptív immunitás jellemzői

Az adaptív immunrendszer önmagában nem képes immunvédelmet biztosítani – a fagociták (elsősorban a DC-k és a makrofágok) előzőekben ismertetett funkciói nélkülözhetetlenek a T- és a B-limfociták aktiválásához (1.4., 1.5. és 1.7. ábra). Lényeges továbbá, hogy a magasabb rendű szervezetekben a két védekező rendszer nem egymástól függetlenül működik, hanem egymásra épülve és összefonódva biztosítják hatékony védelmet.

A veleszületett immunrendszernek alapvető szerepe van az adaptív immunválasz elindításában, és annak meghatározásában is, hogy az milyen jellegű legyen; elsősorban a celluláris vagy a humorális folyamatok dominánjanak-e a kórokozó eliminálása érdekében. Ebben a „döntésben" a makrofágoknak és a dendritikus sejteknek, ill. a sejteken kifejeződő PRR-eknek fontos szerepük van (1.4. ábra).

A kórokozó felismerését, ill. a veleszületett immunrendszer működését követően, bizonyos látenciaidő után az adaptív humorális és celluláris immunmechanizmusok is megindulnak, és a fajlagos válasz mindegyik fázisában – az antigén-prezentáció folyamatában éppúgy, mint a végrehajtó mechanizmusokban – megtaláljuk a nem fajlagos rendszer elemeit is.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A veleszületett immunrendszer és *szerzett immunitást* biztosító fajlagos védekező rendszer sok szempontból eltér egymástól *(1.3. táblázat)*. *Mivel könyvünk jelentős részében az adaptív immunrendszer működésével, sejtjei és humorális faktorai kialakulásával, együttműködésével, valamint a különböző immunfolyamatok molekuláris mechanizmusával foglalkozunk nagy részletességgel, itt most csupán e rendszer néhány fontosabb jellemzőjét soroljuk fel* – elsősorban a veleszületett immunrendszerrel való összehasonlítást szem előtt tartva (lásd még: 1.1. táblázat):

– az adaptív immunválaszt a T- és a B-limfociták közvetítik, melyek az antigén felismerését követően aktiválódnak;

– a T- és a B-sejtek jelen vannak a szervezetben, de a *végrehajtó funkciókellátására* csak *bizonyos idő* (több nap, ill. hét) *elteltével* válnak képessé, amikor a klonális expanzió eredményeként kellő számban felszaporodnak majd differenciálódnak a megfelelő fajlagosságú receptort hordozó limfociták;

– az adaptív immunválasz *fajlagos*: az effektor funkciók csak az azokat kiváltó antigén ellen irányulnak;

– az immunválasz *adoptív*, tehát a megfelelő sejtek, ill. ellenanyagok más szervezetbe történő átvitele a recipiens szervezetben fajlagos védettséget eredményez;

– az adaptív immunrendszer „*emlékezik" (immunológiai memória,* lásd 14. és 15. fejezet); ugyanazon antigén ismételten a szervezetbe jutva az *elsődleges (primer) immunválasz* kialakulásánál gyorsabban és nagyobb hatásfokkal indukálja a *másodlagos (szekunder) választ.*

Az antigén a szervezetbe jutva azt *szenzibilizálja,* azaz érzékennyé teszi. Az ily módon *aktívan immunizált* szervezetben memóriasejtek (T- és B-limfociták), továbbá fajlagos ellenanyagok alakulnak ki, és évek múltán is kimutathatók. Szenzibilizálttá tehető azonban egy a szervezet úgy is, ha a megfelelő sejteket vagy a fajlagos ellenanyagot egy másik, előzetesen már immunizált egyedből viszik át. Ilyenkor *passzív immunitásról* beszélünk, ami az átvitt sejtek elpusztulásával, ill. az ellenanyag lebomlásával megszűnik. Ilyen esetekben nem jön létre immunológiai memória.

Fontos hangsúlyozni, hogy funkcionálisan a veleszületett és a szerzett immunitás nem válik el élesen egymástól. A törzsfejlődés során később megjelenő fajlagos immunrendszer ráépült az ősibb védekező rendszerre, amelynek szinte valamennyi komponense (1.1. és 1.2. táblázat) szervesen beépült az adaptív immunrendszerbe.

2.1. Fajlagos immunitás, memória

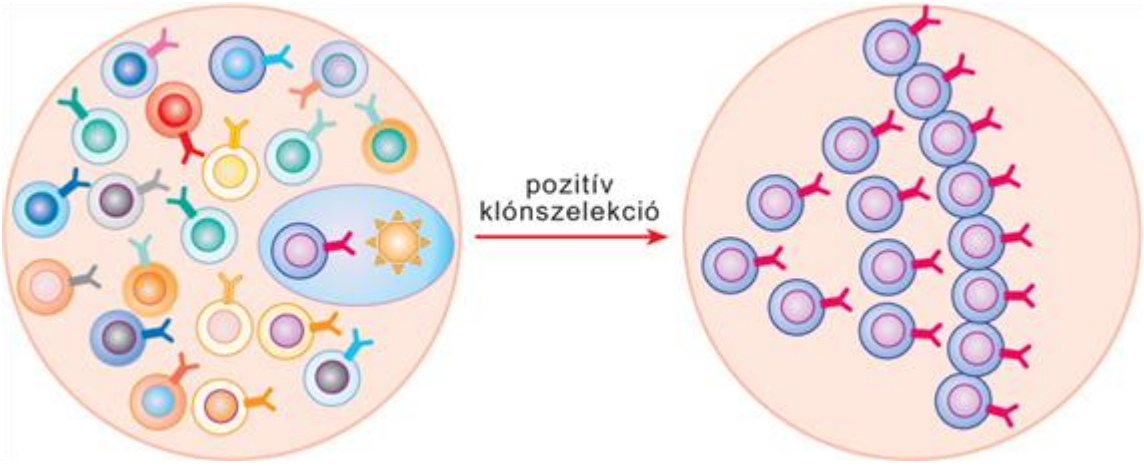
Az adaptív immunitás jellemző sajátságai a következők: *fajlagosság* (specificitás)*, sokféleség* (diverzitás) és *memória,* továbbá a *klonalitás*.

A *fajlagosság* azt jelenti, hogy az adaptív immunrendszer képes specifikusan felismerni és eliminálni egy adott antigént. E fajlagosság mértékére jellemző, hogy pl. ellenanyagok az egymástól csupán egyetlen aminosavban eltérő fehérjemolekulák között is különbséget tudnak tenni (pl. Ig-molekulák allotípusai, 10. fejezet). Ez a szervezet védekezése szempontjából azt is jelentheti, hogy egy olyan mutáció, amely csupán egyetlen pozícióban eredményez aminosavcserét pl. egy patogén esetében, az adott antigént „megmenti" az immunrendszer ellenőrző funkciójától.

A *diverzitás* az antigént fajlagosan felismerő molekulák (antigénkötő receptorok, ellenanyagok, MHC-termékek) rendkívül nagy számát jelenti. Az immunológiailag érett szervezet 10^7-10^9 különböző antigén felismerésére képes. A T- és B-sejtek antigén-felismerő receptorainak (TCR, BCR) sokfélesége szomatikus génátrendeződés eredményeképpen alakul ki (lásd 1.3. ábra és 10. fejezet), míg az MHC-molekulák diverzitása nagyfokú genetikai polimorfizmus eredménye. Egyebek között ezek a mechanizmusok biztosítják azt, hogy a jól funkcionáló immunrendszer képes a természetben előforduló, nem saját struktúrák sokaságára folyamatosan fajlagos immunválasszal reagálni.

A fajlagos immunválasz kialakulásához szükséges, hogy az „antigén által kiválasztott" T- és B-limfociták klónjai – vagyis azok a sejtek, amelyek rendelkeznek a megfelelő antigén-felismerő receptorral – kellő számban felszaporodjanak. Ez a folyamat a *pozitív klónszelekció* és az ezt követő *klonális expanzió,* ami nagyszámú, azonos antigén-felismerő receptort hordozó *effektorsejt-képződéshez* vezet *(1.9. ábra,* lásd 4. és 10. fejezet).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



1.9. ábra. Klónszelekció . Az adaptív immunválasz kulcsszereplőire, a limfocitákra jellemző, hogy érésük és differenciálódásuk során – meghatározott stimulusra – bizonyos klónjaik felszaporodnak. A *pozitív klónszelekció* során a nagy méretű repertoárból az a sejt szelektálódik ki, amelynek receptora nagy fajlagossággal ismeri fel az antigént. *A proliferáció eredményeként azonos receptort kifejező sejtek sokasága – klónja – jön létre*.

Ezek a limfociták aztán közvetlenül vagy közvetett módon eliminálják az antigént. Egy korábban lejátszódó folyamatban is fontos szerepet játszik a klónszelekció, azonban ez *bizonyos klónok delécióját* eredményezi. A T- és B-sejtek érésének ugyanis jellegzetessége, hogy a fejlődésüket biztosító mikrokörnyezetben a *saját struktúrák felismerésére* alkalmas receptorokkal rendelkező limfocitaklónok elpusztulnak, vagy válaszképtelenné válnak (lásd 10. fejezet). E *negatív szelekció* során „tanul" meg az immunrendszer különbséget tenni a saját és nem saját struktúrák között. Ez biztosítja továbbá azt is, hogy a több szinten szabályozott immunrendszer nem tesz kárt a saját sejtekben-szövetekben, és a pusztító hatású effektor funkciók csak a nem saját (általában patogén) struktúrákat eliminálják.

A specifikus immunválasz további jellegzetessége, hogy az antigénnel való kölcsönhatás és a klónszelekció eredményeképpen az antigént fajlagosan felismerő receptorokkal rendelkező, hosszú életű, ún. *memóriasejtek* is képződnek (lásd 1.8. ábra, 14. és 15. fejezet). Ezek a sejtek egyfelől azt biztosítják, hogy az adott antigénnel való ismételt találkozás során az immunválasz hamarabb és a primer válasznál hatékonyabban indukálódik. Másfelől az immunológiai memóriának köszönhető, hogy egy adott kórokozóval szemben kialakul a folyamatos, gyakran az egész életen át tartó immunitás.

1.3. táblázat - 1.3. táblázat. A veleszületett és a szerzett immunitás jellemzőinek összehasonlítása

Jellemző	**Veleszületett immunitás**	**Szerzett immunitás**
Sejtek	– Fagociták (monociták/makrofágok granulociták, dendritikus sejtek), – NK-sejtek,– A korlátozott repertoárral rendelkező CD5+ B-sejtek és γ/δ T-sejtek	T- és B-limfociták
Humorális tényezők	– Komplementrendszer, – Citokinek (IFNα, IFNβ, TNF, IL-1, IL-6, kemokinek) – Defenzinek (lásd még 1.2. táblázat)	– Ellenanyagok – Interleukinek (IL-2, IL-4 stb.)

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A rendszer aktiválódásához szükséges idő	Percek, órák alatt működésbe lépnek a sejtek, ill. molekulák	Több nap, ill. hét is szükséges az antigén-specifikus T- és B-sejtek klonális felszaporodásához
A felismert struktúra kémiai természete	– Szénhidrát – Lipid – Sziálsav	T-sejtek: fehérje B-sejtek: fehérje, szénhidrát
Fajlagosság mértéke	Korlátozott	Korlátlan
A válaszadó képesség ismételt fertőzés után	Nem javul (nincs memória)	Jelentősen javul (van memória)
Az aktivitás (védelem)	Minden egyedben jelen van	Specifikus sejtekkel, ellenanyagokkal átvihető másik egyedbe
Kialakulása	Az élővilág megjelenésével egyidejűleg	A gerincesek megjelenésével

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

2. fejezet - 2. fejezet – Patogének, antigének, haptének – immunogenitás, antigenitás

Gergely János

1. Patogének

A környezet, amelyben élünk, mikroorganizmusokban gazdag, és velük szervezetünk sokrétű kölcsönhatásban áll. Egy részük károsítja a szervezetet, kórokozó hatású, fertőzést, betegséget okozhat, amiért ezeket *patogéneknek* nevezzük. A patogének közé sorolhatók a vírusok, a baktériumok, a gombák, a protozoonok és a férgek. A patogének azért nem képesek minden esetben érvényesíteni kórokozó hatásukat, mert a veleszületett immunrendszer sejtjei és humorális komponensei már rövid idővel a fertőzés után aktivizálódnak, és hatékonyan közömbösítik, elpusztítják a behatoló mikroorganizmusokat (lásd 1. fejezet). Azok a patogének, amelyek nem esnek a natív védekező rendszer áldozatául, aktiválják az adaptív immunrendszert, humorális és/vagy celluláris immunválaszt indukálnak (lásd 13. és 14. fejezet). A törzsfejlődés során egymásra épült és funkcionálisan sokrétűen összefonódó veleszületett és adaptív immunrendszer összehangolt funkciója általában hatékony és tartós védelmet biztosít a patogének ellen.

Az immunrendszert aktiváló és fajlagos immunválaszt indukáló patogének ezért az adott szervezet számára egyben antigének is. Érthető tehát, hogy a magasabb rendű szervezetek védelmét biztosító immunrendszer megismerésének korai szakaszában az *antigén* és a *patogén* fogalmak közé egyenlőségjelet tettek, jóllehet az immunrendszer kísérletes tanulmányozása egyértelművé tette, hogy *nem minden antigén patogén.* A különböző patogének elleni védekezés kérdéseivel a 17. fejezetben foglalkozunk részletesen, az antigént jellemző sajátságok ismertetése előtt azonban szemléletileg szükségesnek tartottuk *elhelyezni a patogéneket az antigének világában.*

2. Az antigén fogalma

Antigénnek nevezzük – tágabb értelemben – mindazokat a struktúrákat (sejteket, molekulákat), amelyeket az immunrendszer felismer. Maga a kifejezés a kiváló magyar immunológustól, *Detre (Deutsch) Lászlótól* származik, aki az "*anti*szomato*gén*" szó rövidített formájaként alkalmazta ezt a biológiában mindmáig általánosan használt definíciót. Bár az immunfolyamatok számos részletének megismerésével együtt járt a fogalom lényeges bővülése (és bizonyos tekintetben a változása is), ma is elsősorban *immunválaszt kiváltó sajátsága* alapján jellemzünk antigénként egy adott struktúrát. A legjelentősebb tartalmi változást az jelenti, hogy az *érett immunrendszer* sejtjei által felismert antigének – a körülményektől függően – *immunválaszt és toleranciát egyaránt indukálhatnak*. Ugyancsak lényeges, hogy az antigének jelentős része nem eredeti formájában, hanem az APC-k által történt feldolgozás után (lásd 12. fejezet) fejti ki biológiai hatását.

Az antigén fogalmának komplex értelmezése nem zárja ki, hogy "*saját" struktúra is lehet antigén*, hiszen a limfociták érési folyamata alatt lezajló szelekció folyamán csak olyan sejtek klonális eliminációja, ill. anergiája következik be, amelyek a központi nyirokszerv biztosította környezetben saját (*auto*) antigénnel találkoznak. Mivel valamennyi potenciális saját struktúra itt nincs jelen, a központi nyirokszervben tovább érnek, majd érett formában a perifériára kerülnek autoantigéneket felismerő limfociták is. Ez a meghatározás azt is érthetővé teszi, hogy bár az immunválaszt indukáló patogének egyben antigének is, nem minden antigén patogén.

Végül azt is hangsúlyoznunk kell elöljáróban, hogy egy adott struktúra antigén voltát annak nemcsak fizikai, kémiai, biológiai sajátságai határozzák meg, hanem a vele kölcsönhatásba kerülő (*recipiens*) szervezet is. Előfeltétel ugyanis, hogy az utóbbi rendelkezzék olyan limfocitákkal, melyek a felismerést biztosító receptorokat hordozzák, továbbá az antigént feldolgozó és a feldolgozott antigént bemutatni tudó (tehát adekvát MHC-termékekkel rendelkező) APC-kel.

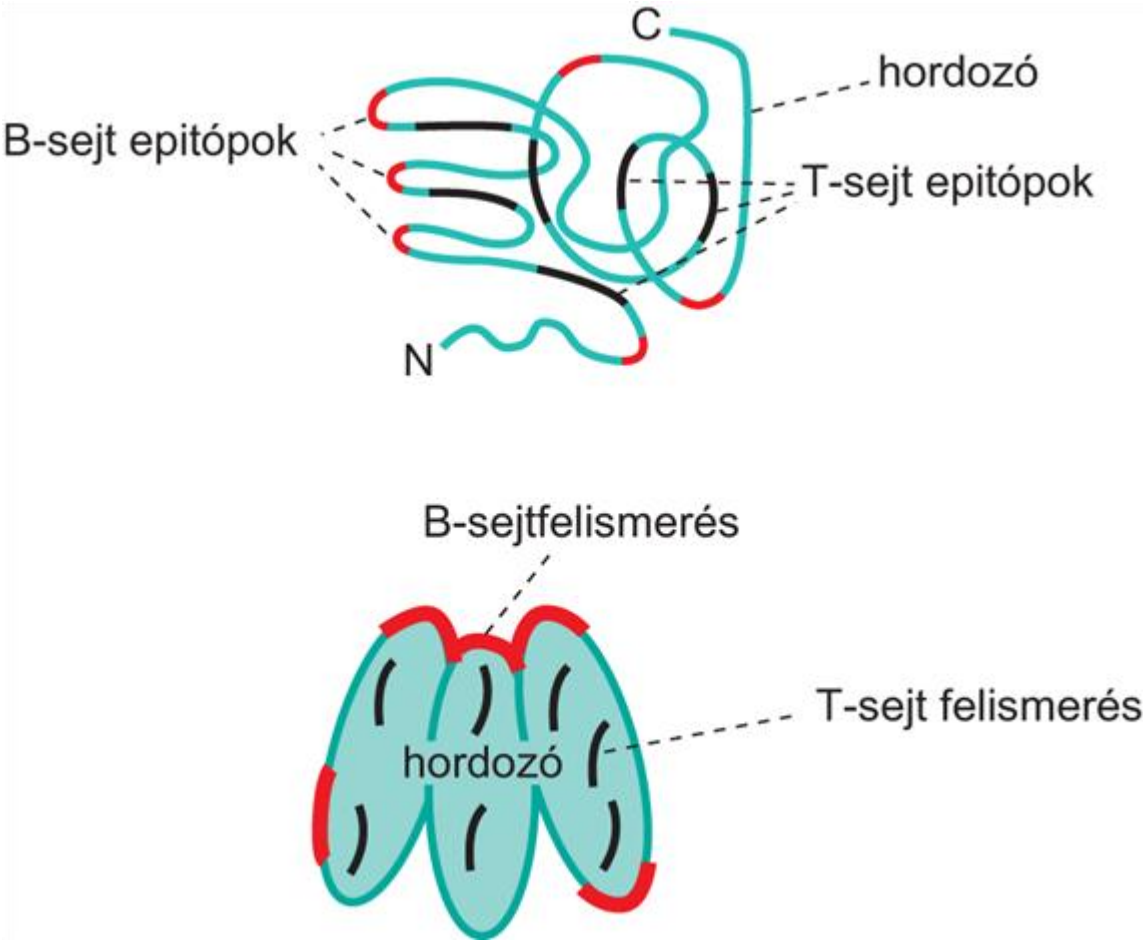
A következőkben az antigének *általános* szerkezeti és immunológiai sajátságaival foglalkozunk. Az antigén feldolgozásáról (*processing*) és az antigénbemutatásról (*presentation*), valamint a T-, ill. B-sejtek epitópjainak jellegzetességeiről a 12. fejezetben lesz részletesen szó.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

3. Az antigén immunológiai sajátságai

Az immunrendszerben kiváltott folyamatok alapján az antigének alábbi sajátságait különböztethetjük meg: *immunogenitás, tolerogenitás, antigenitás* (vagy specifikus reakcióképesség).

*Immunogenitás*on az antigén immunválaszt kiváltó képességét értjük, azaz azt a tulajdonságát, hogy megindítja az antigénnel fajlagosan reagálni képes effektor sejtek, illetve ellenanyagok képződését. E tulajdonságuk miatt *immunogének*nek is nevezik az antigéneket. Az antigén immunológiai válaszképtelenséget (toleranciát) kiváltó képességét tolerogén tulajdonságnak (*tolerogenitás*nak) nevezzük. Az *antigenitás* (specifikus reakcióképesség) azt a tulajdonságot jelöli, amely által az antigén fajlagosan reagál az ellenanyaggal, illetve az immunsejtekkel. E két funkcionális sajátság (immunogenitás és antigenitás) tekintetében *elvileg minden antigén két részből áll*, függetlenül attól, hogy oldott molekulákról vagy korpuszkuláris antigénekről (pl. sejtekről) van szó. Az egyik a *hordozó rész* (karrier), a másik, az ennek felületén elhelyezkedő *antigén determináns csoport*(ok) vagy *epitóp*(ok), *2.1. ábra.* Az *immunogenitáshoz a teljes antigénre, tehát a hordozóra és felszíni epitópokra egyaránt szükség van*. Ezek a meghatározások főként a B-sejtek és ellenanyagok felismerő funkciójára és általában a humorális immunválaszra vonatkoznak. Ismeretes ugyanis, hogy a T-sejtek a B-sejtektől eltérően, általában olyan epitópok felismerésére képesek, amelyek peptidek formájában az MHC-molekulákhoz kötődnek. Mivel a segítő T-sejtek antigénfelismerő funkciója szerepet játszik az immunogenitásban, azok a struktúrák tekinthetők ún. "erős" antigéneknek, amelyek egyaránt tartalmaznak T-, ill. B-sejtek által felismerhető determinánsokat.

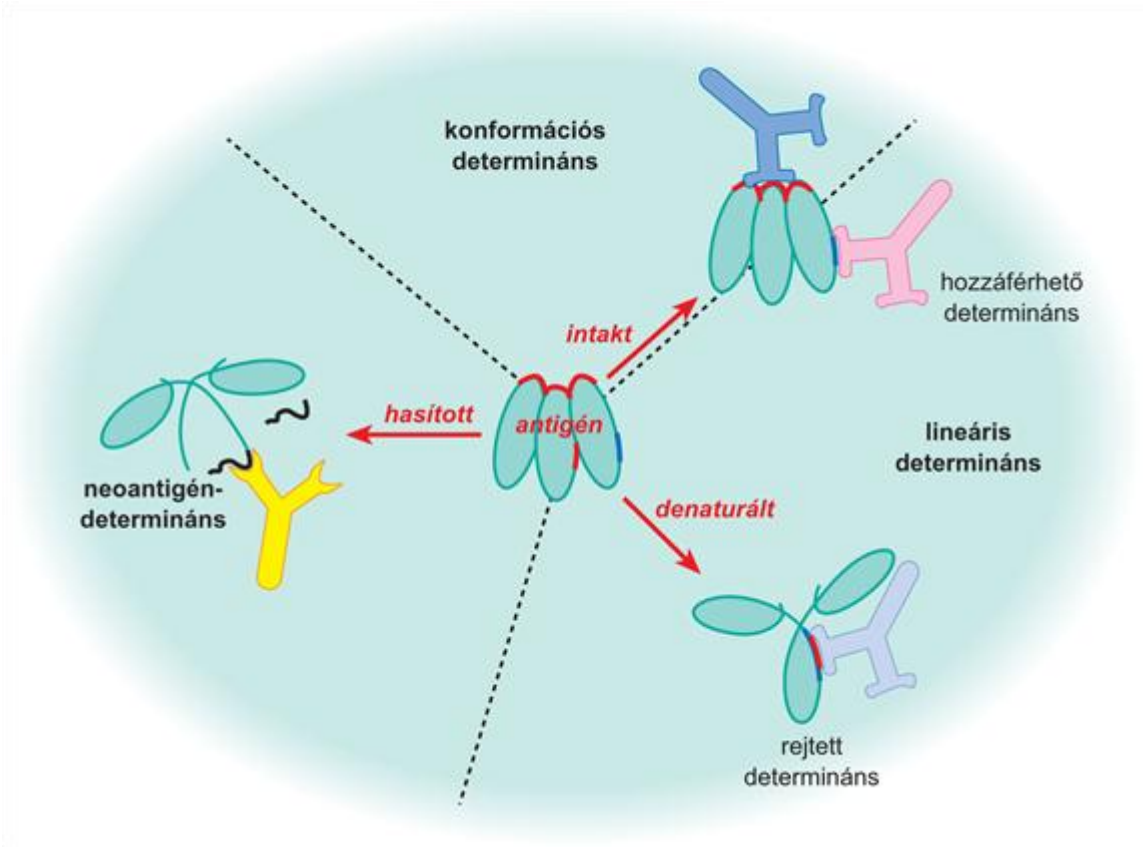


2.1. ábra. Az antigének felépítése . Az antigének hordozóból (*karrier*) és antigén-determinánsokból (*epitóp, haptén*) állnak. A B-sejtreceptor, ill. az ellenanyag a B-sejt-epitópot (piros szín) az antigén felszínén és szolúbilis formában egyaránt felismeri. A T-sejtreceptor általában az antigén hordozórészéből (zöld szín) származó peptideket (fekete szín) ismeri fel, amelyeket az antigénbemutató sejtek MHC-molekuláikon prezentálnak. A T-sejt-epitópok az intakt antigénben rejtett állapotban vannak jelen, és csak az antigén feldolgozása eredményeként válnak hozzáférhetővé. Az antigén immunogenitásához a teljes antigénre szükség van.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

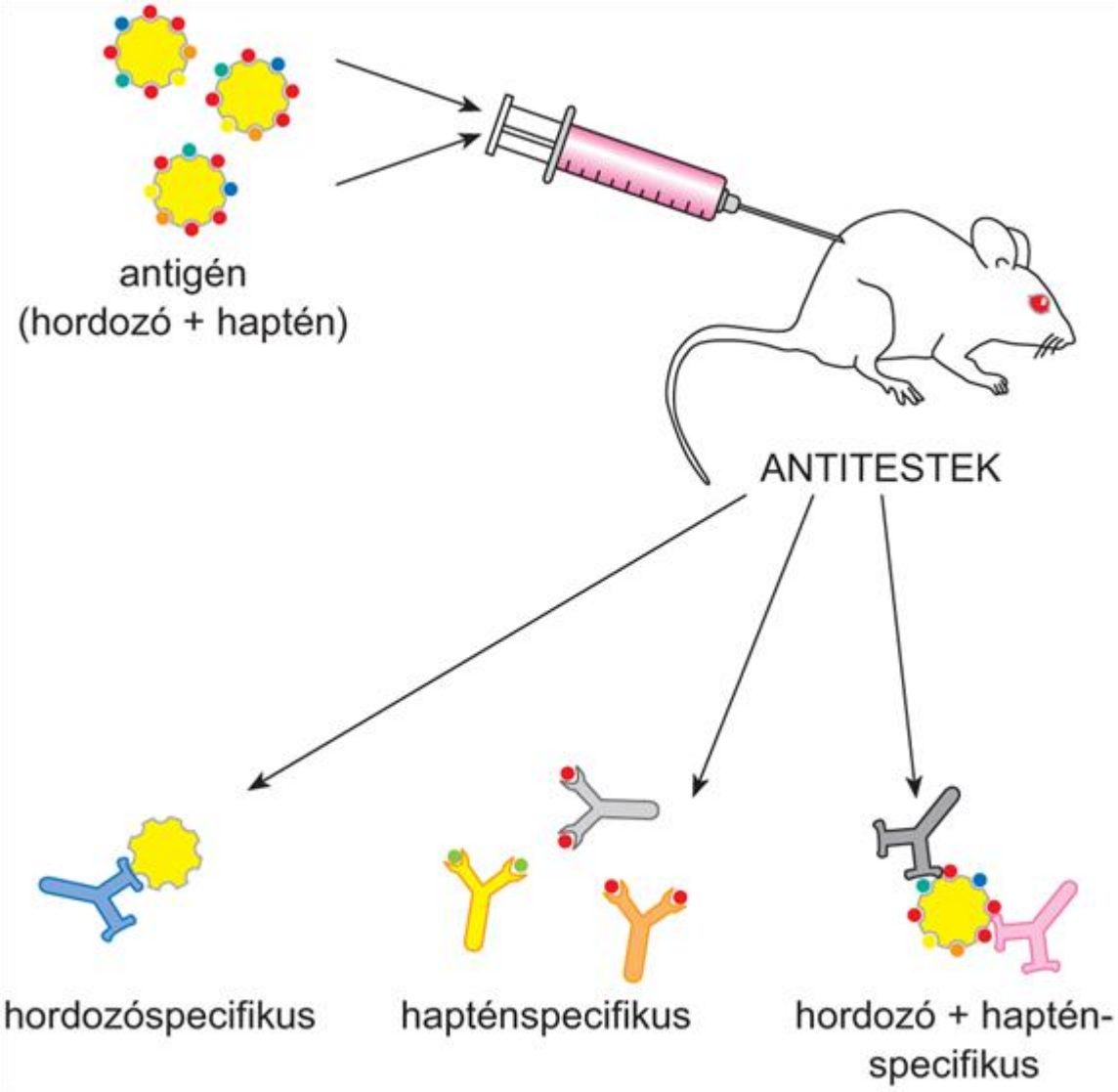
Foszfolipidek és összetett szénhidrátok esetében az antigén-determinánsokat a makromolekula kovalens kötései által meghatározott struktúra képezi. Ezzel ellentétben a nukleinsavak és különösképpen *a fehérjék esetében a molekula térszerkezete is fontos szerepet játszik az antigén-determinánsok kialakításában(2.2. ábra)*. A fehérjékben a szekvencia által meghatározott epitópok az ún. *lineáris determinánsok* (általában 6-7 aminosavból álló szakaszok). Ezek az esetek többségében csak a denaturált fehérjében hozzáférhetők, ezért rejtett determinánsoknak nevezzük. Ezzel ellentétben a *konformációs determinánsok*at egymástól távol eső szekvenciák alakítják ki, amelyek a fehérjelánc feltekeredésének eredményeként kerülnek egymás mellé. Ezek a determinánsok denaturáció hatására elvesznek. Fehérjék foszforilációja, glikozilációja, proteolízise vagy olyan módosulások, amelyek a polipeptidlánc elsődleges szerkezetét változtatják meg, új epitópok megjelenéséhez vezethetnek, és ennek következtében *neoantigének* alakulnak ki *(2.2. ábra)*.

Egy antigén felületén általában több epitóp helyezkedik el (2.1. ábra), számuk gyakran arányosan nő az antigén méretével. Az epitópok összessége az immunogenitás és az antigenitás tekintetében egyaránt jellemzi az antigént. Az immunválasz kiváltásában a hordozó rész és az epitópok együttes hatása érvényesül, és ez rendkívül heterogén immunválaszt eredményez *(2.3. ábra)*. A hordozó és a felületén elhelyezkedő, általában többféle epitóp ugyanis többféle specificitású effektor limfocita, illetve ellenanyag-molekula képződését indítja meg. Az immunreakcióban viszont (tehát az effektor sejtekkel és/vagy ellenanyagokkal való kapcsolódásban) az egyes determinánscsoportok (epitópok) egymástól függetlenül vesznek részt, mivel az általában monospecifikus effektor sejtek, illetve ellenanyag-molekulák fajlagossága egy adott epitópra korlátozódik. *Az immunválasznak az antigén "egészére" vonatkozó specificitását tehát a heterogén (de egyenként monospecifikus) effektor sejtek, illetve ellenanyagok összessége eredményezi.*



2.2. ábra. Antigén-determinánsok . A fehérjeantigén lineáris szerkezetében egymástól távol eső szekvenciák a polipeptidlánc feltekeredése, ill. a fehérjealegységek asszociációja következtében *konformációs determinánst* alakíthatnak ki. *Lineáris determináns*ok (rövid lineáris szekvenciák) előfordulhatnak az ellenanyag számára hozzáférhető módon vagy rejtett helyzetben. Ez utóbbiak denaturáció következtében tárulhatnak fel. Fehérjeantigének módosítása új epitópok kialakulásával (*neoantigén*) járhat.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



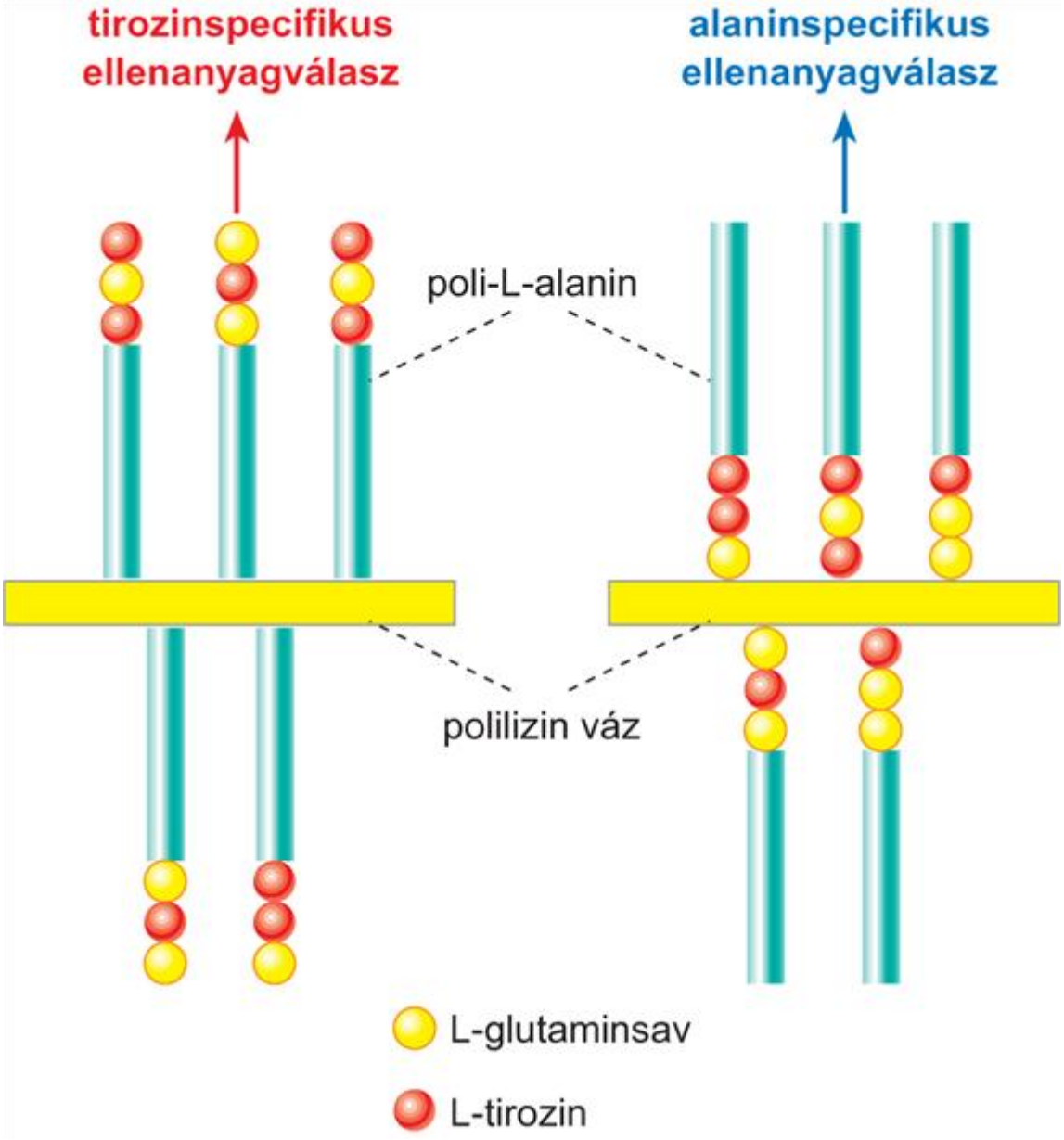
2.3 ábra. Az antigén (hordozó és haptén komplexe) többféle specificitású ellenanyag képződését indukálja . Fehérjékhez (mint hordozókhoz) kis molekulákat kötve (például fluoreszcein, dinitro-fenol) megvizsgálhatjuk a felszíni determinánsok, illetve a hordozó szerepét az immunválaszban. Ezek a kis molekulák vagy *haptének*, önmagukban nem immunogének, csak a konjugált formában. A komplex felépítésű antigén poliklonális immunválaszt vált ki, amelynek eredményeképpen egy-egy epitópot felismerő hapténspecifikus, továbbá csak a hordozórésszel fajlagosan reagáló hordozóspecifikus antitestek képződnek. Megjelennek azonban olyan ellenanyagok is, amelyek a hordozó és a felületükön lévő haptének komplexét ismerik fel.

A nagy molekulatömegű anyagok általában jó immunogének, a kis molekulák azonban gyakran nem alkalmasak immunválasz kiváltására. Az utóbbiak az ún. *haptének*, melyek valamilyen nagy molekulatömegű hordozóanyaghoz (pl. albuminhoz) kapcsolva immunogén tulajdonságúvá válnak. Ha ilyen hordozó hapténkomplexszel immunizálunk, háromféle, különböző fajlagosságú ellenanyag képződhet: hordozó, haptén és hordozó hapténkomplex-specifikus antitest (2.3. ábra). *A haptén tehát önmagában nem, csak megfelelő hordozóhoz kapcsolva immunogén, de specifikus reakcióképességgel rendelkezik*. Egy makromolekula mérete és immunogenitása között tehát korreláció van. A jó immunogének molekulatömege 100 000 Da körül van, míg az 5000-10 000 Da-nál kisebb molekulák a hapténkategóriába esnek.

Az antigének kapcsán meg kell említeni a *keresztreakció* fogalmát *(2.4. ábra)*. A *keresztreagáló ellenanyagok* egy adott epitópot, vagyis egy meghatározott térszerkezetű molekularészletet ismernek fel fajlagosan (2.1. ábra), ami azonban nemcsak azon a molekulán alakulhat ki, amelyik ellen termelődött az ellenanyag, hanem más eredetű és felépítésű fehérjéken, szénhidrátokon is. Ez a jelenség az alapja pl. az allergiás reakciók esetében megfigyelhető keresztreakciónak, amikor adott egyének nemcsak egy bizonyos pollenre (pl. parlagfű) reagálnak, hanem a szerkezeti hasonlóság miatt egy ételben (pl. dinnyében) jelenlévő antigénre is. Szintén

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

keresztreagáló antitestek okozzák a reumás lázat. Ebben az esetben a mandulagyulladást kiváltó A csoportú Streptococcus haemolyticus fertőzésre adott immunválasz során keletkező ellenanyag pl. a szívizom sejtjeihez is kötődik a struktúrák hasonlósága (*antigénmimikri*) miatt, és ez váltja ki a kóros, autoimmun folyamatot.



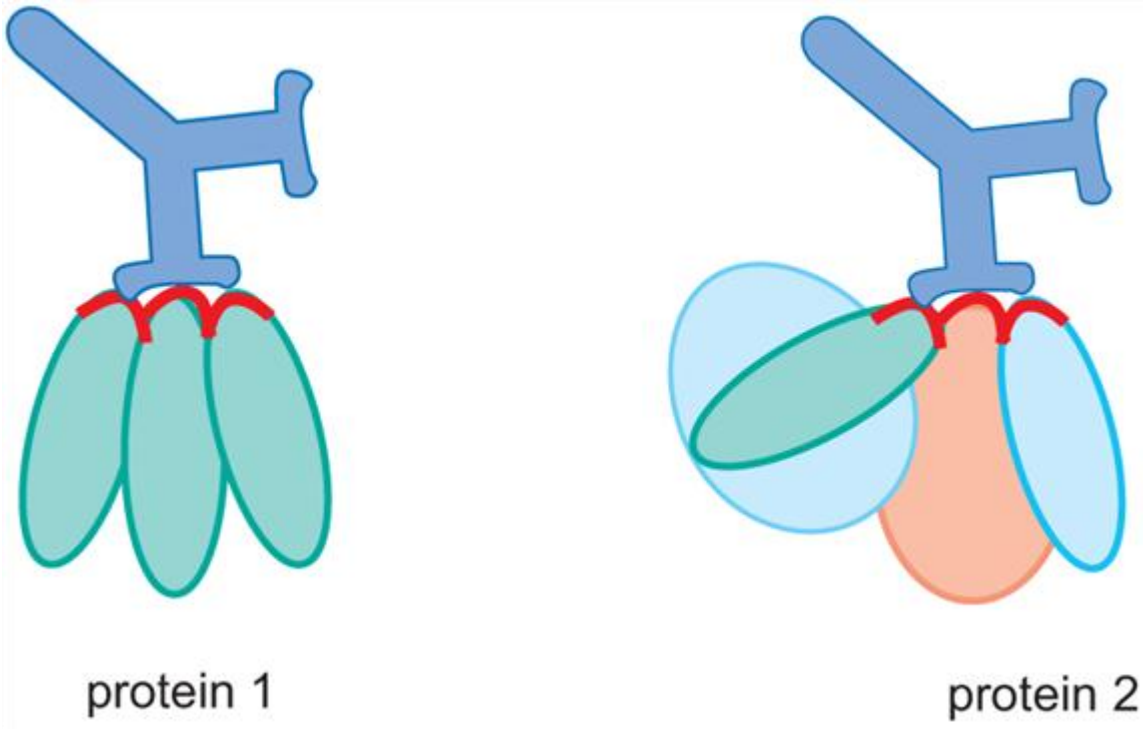
2.4. ábra. Ellenanyagok keresztreaktivitásának molekuláris háttere . Bár a két protein szerkezete jelentős mértékben eltér egymástól, a feltekeredő polipeptidláncok szekvenciái kialakíthatnak a térben nagyon hasonló konformációjú antigén-determinánst (piros szín). Ezért ugyanaz az ellenanyag-molekula mindkét fehérjét fajlagosan felismeri.

4. Az antigének kémiai sajátságai

Az immunogenitást és antigenitást befolyásoló tényezők megismerését nagymértékben elősegítették a *szintetikus polipeptidekkel* végzett vizsgálatok. Ezek alfa-aminosavakból polimerizált lineáris vagy elágazó, egy vagy több láncból álló vegyületek, amelyeknek méretét, alakját, a reaktív oldalláncokat, töltésviszonyait, térszerkezetét stb. a vizsgálat céljainak megfelelően választják meg. A szintetikus polipeptidekkel végzett vizsgálatok igazolták, hogy a polilizinvázhoz kapcsolt polialanil-oldalláncokat tartalmazó, elágazó polipeptid pl. jó antigénné válik, ha az oldalláncokat tirozin és glutaminsav-peptidekkel hosszabbítják meg. Ha viszont az oldallánc szekvenciáját megfordítják úgy, hogy a tirozin és glutaminsav kapcsolódik a polilizinvázhoz, tehát az

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

immunogenitásért felelős epitópok rejtett helyzetbe kerülnek, a molekula immunválaszt kiváltó tulajdonsága megváltozik *(2.5.ábra)*.



2.5 ábra. Az antigén kémiai szerkezetének hatása az ellenanyagválasz fajlagosságára . Azonos elemekből felépített, de másféle elrendeződésű szintetikus polipeptidek eltérő specificitású ellenanyagok képződését váltják ki (Sela, M. 1969. Science *166.* 1365 alapján).

Ennek a fordítottja gyakran tapasztalható természetes antigének esetében, amikor valamilyen beavatkozás (pl. hőkezelés) eredményeképpen az addig rejtett helyzetben lévő determináns csoportok a molekula felszínére kerülnek (*neoepitopok*), és annak új antigén-sajátosságot kölcsönöznek (2.2 ábra).

A specifikus reakcióképesség szempontjából lényeges, hogy csak egyetlen, kémiailag jól definiált csoport határozza-e meg az antigén specificitását, vagy pedig a molekula térbeli elrendeződése is befolyást gyakorol arra. Ismeretes, hogy natív fehérjével szemben termelt ellenanyag egyáltalán nem, vagy csak kis mértékben reagál az antigénnel, ha annak térszerkezetét denaturációval megváltoztatják. A konformáció jelentőségét a szintetikus polipeptidekkel végzett vizsgálatok is igazolták. Ha egy elágazó polialanin-molekulához Tyr-Ala-Glu-tripeptidet kapcsolnak, a molekula ellen termelt antitest “felismeri” ezt a tripeptidet. Az ugyanebből a tripeptidből mint egységből felépülő lineáris polimer azonban, amely sok globuláris fehérjéhez hasonlóan helikális szerkezetet vesz fel, olyan ellenanyagok képződését indukálja, amelyek a tripeptiddel nem reagálnak. Az előző esetben tehát a tripeptid (a szekvencia maga), az utóbbiban pedig inkább a molekula konformációja a felelős az immunogenitásért és specifikus reakcióképességért.

Már utaltunk arra, hogy a legtöbb antigén esetében az adaptív immunválasz előfeltétele az antigén feldolgozása és prezentációja. Ezért olyan makromolekulák, amelyek kémiai szerkezetük miatt nem megfelelően bomlanak le az APC-kben, nem jó immunogének. Így pl. a D-aminosavakat tartalmazó polimerek a hivatásos APC-ben (pl. a makrofágokban) megfelelő enzimek hiányában nem degradálódnak, következésképpen feldolgozásra és a Th-sejtek felé történő prezentálásra nem kerülhetnek.

Az antigének kémiai természetét illetően meg kell említeni, hogy elavult az a korábbi felfogás, miszerint csak a fehérjék antigének. Kétségtelen, hogy a legtöbb természetes antigén fehérje, de antigének a szénhidrátok és a lipoid természetű anyagok között is találhatók, sőt, immunreakciót fémionok vagy mesterséges kémiai anyagok (pl. gyógyszerek) is kiválthatnak. Az antigének egy külön csoportjáról, az ún. *szuperantigénekről* a 12. fejezetben teszünk említést.

5. Az antigének dózisa és alkalmazásának módja

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Az immunogenitást jelentős mértékben befolyásolja a szervezetbe jutó (vagy kísérletes körülmények között beadott) *antigénmennyisége*, a *bejutás (beadás) helye* és *módja.* A szükségesnél kevesebb antigénnek a szervezetbe jutása vagy azért nem vált ki immunválaszt, mert nem aktivál a hatékony válaszhoz elegendő limfocitát, vagy pedig immunológiai válaszképtelenséget, *toleranciát* okoz (lásd 19. fejezet). Nagy adag antigén alkalmazása szintén toleranciát okozhat. Hosszú időn át általános volt az a nézet, hogy egy antigén csak akkor immunogén, ha *parenterálisan* (az emésztőrendszert elkerülve) jut a szervezetbe. Ma már egyértelmű, hogy a gyomor–bél-rendszeren át bejutott antigén is lehet immunogén – bár a körülményektől függően toleranciát is indukálhat. Az antigén egyszeri bevitele (bejutása) a recipiens szervezetbe általában nem vált ki erős immunválaszt, míg ugyanazon antigén ismételt bevitele jelentős mértékben növeli azt. Az erősítő (*booster*) hatás az immunológiai memória és az antigén-specifikus T-és B-sejt klónok proliferációjának következménye.

Az antigénbeadás (illetve a természetes körülmények közötti bejutás) immunválaszra gyakorolt hatása kísérletes körülmények között viszonylag egyszerűen tanulmányozható. Ilyenkor ugyanis a beadás helye tetszőlegesen megválasztható és az antigént a táplálékkal (per os - *po.*), intravénásan (*iv.)*, intradermálisan *(id.)*, szubkután *(sc.)*, intramuszkulárisan *(im.)* vagy intraperitoneálisan *(ip.)* egyaránt a recipiens szervezetbe lehet juttatni. Az alkalmazás helye határozza meg, hogy az immunrendszer melyik része, illetve az immunológiailag kompetens sejtek mely populációja (szubpopulációja) vesz részt a válaszban. Így például az intravénásan beadott antigén először a lépbe kerül, míg a szubkután alkalmazás során a környéki nyirokcsomó(k)ba (lásd 3. fejezet). Az immunválasz jellege az ezekben a nyirokszervekben található sejtekkel való kölcsönhatástól függ.

Az antigén immunogén hatását az is befolyásolja, hogy mennyi ideig van jelen, és hogyan kerül kapcsolatba az immunrendszer sejtjeivel. Ezeket a tényezőket befolyásolják kedvezően az *adjuvánsok*. Az adjuváns kifejezés a latin "adjuvare" (segíteni) szóból származik, és az immunológiában olyan anyagokat jelöl, amelyek *az antigénnel együtt beadva azok immunogenitását fokozzák*. Ez nagyban összefügg az adjuváns helyi gyulladást előidéző hatásával, vagyis a veleszületett immunrendszer elemeinek – köztük is elsősorban a fagociták és a komplementrendszer erős aktiválásával. A leggyakrabban alkalmazott adjuvánsokat és azok hatását a 2.1. táblázat foglalja össze.

2.1. táblázat - *2.1. táblázat.* Gyakrabban alkalmazott adjuvánsok

Adjuváns	**Feltételezett hatásmód**			
	Meghosszabbítja az antigén-jelenlét időtartamát	**Granulóma-képződést indukál**	**Limfociták nem fajlagos stimulációja**	**Fokozza a ko-stimulációt**
Freund- inkomplett	+	+	+	+
Freund-komplett	+	++	+	+
Alumíniumsók	+	+	+	**?**
M. tuberculosis	-	+	+	**?**
B. pertussis	-	-	+	**?**
LPS	-	-	+	+

Fehérjeantigének esetében gyakran alkalmaznak adjuvánsként *alumínium-foszfátot* vagy *alumínium-hidroxidot*. Az alumíniumgélhez adszorbeált antigén lassabban szívódik fel, ezáltal hosszabb ideig jelent ingert a regionális nyirokcsomó sejtjeinek. *Lokális granulóma* képződik, ami az antigénbevitel utáni második hét végétől általában a hetedik hétig ellenanyag-termelő plazmasejteket tartalmaz. A kísérleti körülmények között leggyakrabban alkalmazott *inkomplett* és *komplett Freund-adjuváns* leírása magyar immunológus, *Freund Gyula* érdeme. Inkomplett Freund-adjuváns esetén az antigént a víz - olaj emulzióból álló adjuváns vizes fázisában oldják, aminek eredményeként az antigén fokozatosan kerül érintkezésbe az immunrendszer sejtjeivel. A komplett Freund-adjuváns olajfázisa elölt mikobaktériumokat vagy azokból nyert, kloroformban oldódó viaszt tartalmaz. A komplett Freund-adjuváns azért hatékonyabb az inkomplettnél, mert a mikobaktérium sejtfala muramil-dipeptidet tartalmaz, mely makrofágokat aktiváló hatása révén növeli azok IL-1 (és más citokinek) termelését,

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

következésképpen a Th-sejtek aktiválódását és limfokinek termelését. Granulómaképződés a Freund-adjuváns alkalmazását is kíséri. A granulómákban jelentős mértékben halmozódnak fel a fagociták, különösen a makrofágok. Ez utóbbi miatt az adjuváns alkalmazása helyén fokozott mértékű az antigén feldolgozása, Th-sejtek számára való prezentálása. A komplett Freund-adjuváns alkalmazását követően megnő a makrofágokon és a B-sejteken a kostimulációt biztosító B7 molekulák expressziója, melyek kölcsönhatása a segítő T-sejtek membránjában lévő CD28 molekulákkal erős szignált jelent a T-sejtek részére (lásd 13. fejezet), ami szintén hozzájárul az immunválasz mértékének növeléséhez. *Bakteriális lipopoliszaccharidák* (LPS) is alkalmazhatók adjuvánsként. Ezek szintén aktiválják a makrofágokat, és a B-sejtek poliklonális proliferációját okozva segítik elő az antigén prezentálását és az antigén hatására klonálisan osztódó specifikus limfociták számának növekedését.

A koleratoxin (CT) kiváló mukozális adjuváns, de toxicitása miatt csak állatkísérletekben alkalmazható. Az adjuvánsok újabb osztálya az immunstimuláns CpG-motívumot tartalmazó bakteriális DNS vagy szintetikus oligonukleotid (ODN), amely a B-sejtek túlnyomó többségét proliferációra és immunglobulin-termelésre serkenti, továbbá megvédi az apoptózistól. A CpG-ben gazdag DNS monocitákat, makrofágokat és dendritikus sejteket interferonok és gyuladási citokinek termelésére serkenti, tehát Th1 típusú immunválaszt vált ki.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

3. fejezet - 3. fejezet – Az immunrendszer sejtjei, szövetei és szervei

Bajtay Zsuzsa, Prechl József

1. Az immunrendszer sejtjei és kialakulásuk, a *hemopoézis*

Az immunsejtek különböző típusai a hemopoetikus őssejtekből keletkeznek, amelyek a születést követően, a vörös csontvelőben képződnek. Itt fejlődnek ki a vörösvérsejtek (eritrociták), a vérlemezkék (trombociták) és a fehérvérsejtek (leukociták). Az immunsejtek jelentős része nyirokszervekbe tömörül, és többségük állandó mozgásban van; folyamatosan keringenek a vérben és a nyirokban, továbbá megtalálhatók a szervezet szinte valamennyi szövetében. A vér sejtes elemeinek megoszlását a 3.1. táblázatban foglaltuk össze. Az immunsejtek folyamatos őrjárata az egyes szervek, szövetek és testnedvek között biztosítja azt, hogy a szervezetbe különböző helyeken bejutó kórokozók a megfelelő receptorral rendelkező immunsejtekkel kapcsolatba kerüljenek. Az idegen struktúra – a patogén, illetve antigén – és az immunsejt kölcsönhatása vezet a hatékony immunválasz kialakulásához. Ahhoz, hogy az immunrendszer sejtjei a környezetünkben milliós sokféleségben előforduló antigént azonosítsák és a szervezetből eltávolítsák, számos jelfogóval, ill. felismerő mechanizmussal kell rendelkezniük, és különböző pusztító folyamatok végrehajtására kell képesnek lenniük.

3.1. táblázat - 3.1. táblázat. A vér sejtes elemeinek átlagos megoszlása egészséges emberben

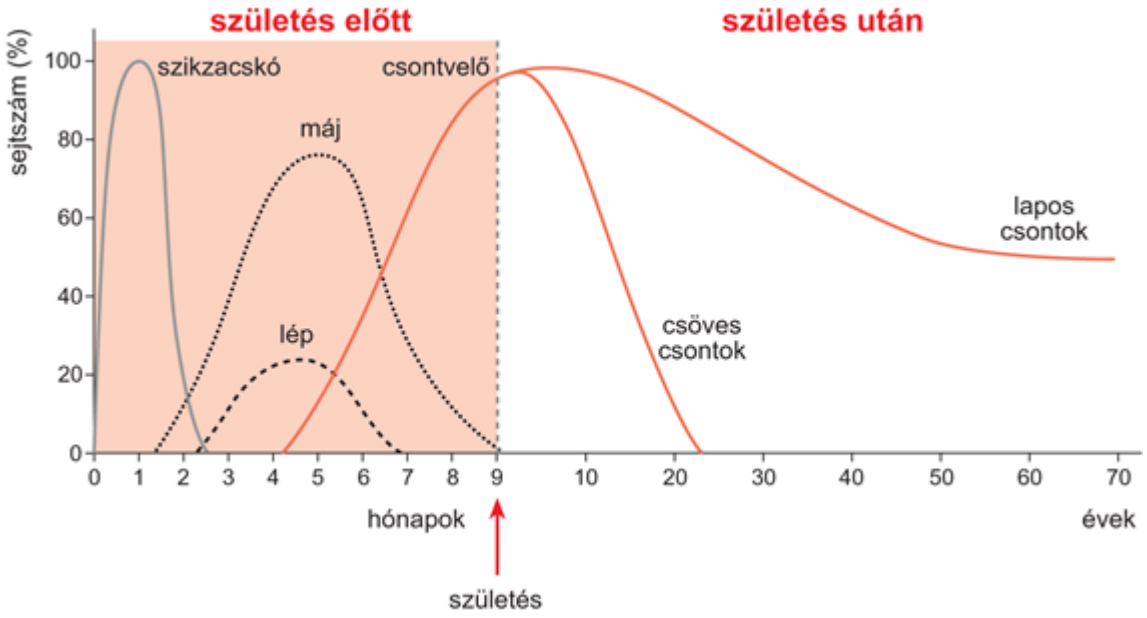
Sejtek	**Százalékos arány**	**Sejtszám/mm 3**
Fehérvérsejtek (*leukociták*)		38-10,5 x 103
Neutrofil granulocita	45 – 65	1,8-7,3 x 103
Eozinofil granulocita	1-3	80-360
Bazofil granulocita	<1	20-110
Limfocita	20-30	1,5-4 x 103
Monocita	5-10	160-720
Dendritikus sejt	1	60
NK	10	200-400
Vörösvérsejtek *(eritrociták)*		3,9-5,7 x 10^6
Vérlemezkék *(trombociták)*		1,4-3,5 x 105

A *nyirokszerve*ket az immunrendszer kialakulása és működése során betöltött, egymástól eltérő funkciójuk alapján *elsődleges* (primer vagy központi) és *másodlagos* (szekunder vagy perifériás) nyirokszerveknek nevezzük. *Az elsődleges nyirokszervek az immunsejtek éréséhez nyújtanak megfelelő mikrokörnyezetet, míg a másodlagos nyirokszervekben az immunsejtek kapcsolatba kerülnek a szervezet különböző pontjain „csapdába ejtett" antigénekkel.* Ez utóbbi helyeken, vagyis a perifériás nyirokszervekben megfelelőek a körülmények a

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

limfociták számára ahhoz, hogy az antigéninger hatására osztódjanak, és az antigént elpusztítani képes effektorsejtté vagy hosszú életű memóriasejtté differenciálódjanak.

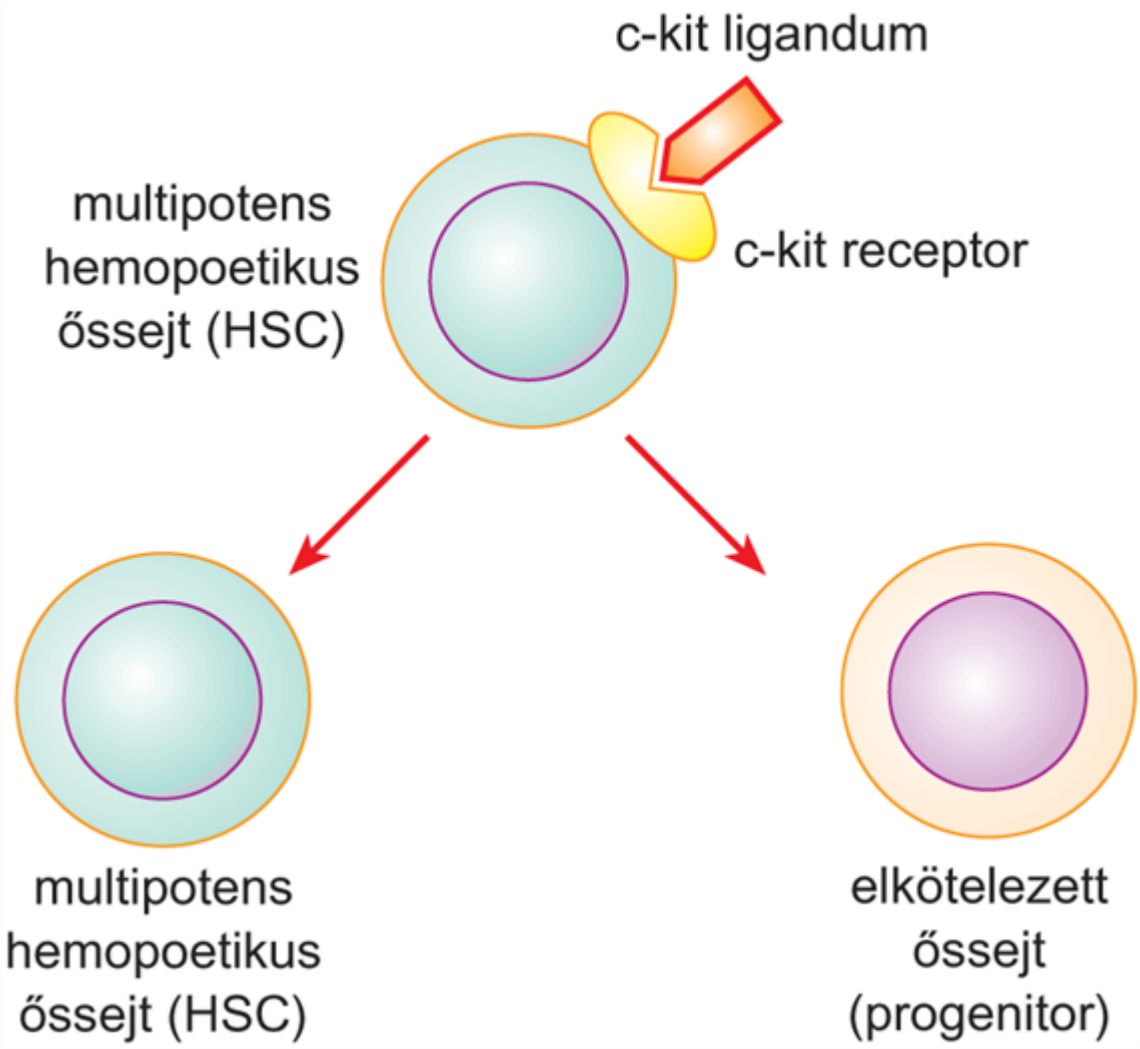
Az embrionális élet során minden vérsejt a szikzacskóban, később a máj és a lép vérszigeteiben képződik. Az első limfoid sejtalakok a magzati májban, majd a lépben találhatók a második hónapban *(3.1. ábra).* A terhesség 4.-5. hónapjában megjelennek a hemopoetikus őssejtek a csontvelőben, és ezzel párhuzamosan megszűnik a vérsejtek képződése a magzati májban és lépben. A vérsejtek képződése a születés után a lapos csontok – csípőcsont, szegycsont, bordák, csigolyák – szivacsos állományában, valamint a csöves csontok ízületi végében, az epifízisben elhelyezkedő *vörös csontvelő*ben zajlik. Minden vérsejt a közös *hematopoetikus csontvelői őssejtből* (*H*aematopoietic *S*tem *C*ell – HSC*)* származik, ami az őssejt-faktor *(S*tem-*C*ell *F*actor– SCF) hatására válik elkötelezett őssejtté, amelyből számos sejtféleség alakulhat ki. Az őssejtek száma kicsi; 50-100 ezer csontvelőben található sejtre jut egy HSC, ezért nem könnyű ezeket izolálni és vizsgálni. A HSC-k száma az élet folyamán nem változik, de amikor szükségessé válik felszaporodásuk, erőteljes proliferációra képesek. Ezt bizonyítja például, hogy besugárzott egérbe történő csontvelő-átültetés után – amikor a csontvelői sejtek kevesebb, mint 1%-a származik a donorból – nagyon rövid idő alatt helyreáll a recipiens hemopoetikus rendszere.



3.1.ábra. A vérsejtek képződésének helyszínei az élet folyamán . Az embrió első hemopoetikus őssejtjei a *szíkzacskóban* jelennek meg. Az első limfociták a magzati élet második hónapjában mutathatók ki az *embrionális májban*, majd a *lépben*. A máj és a lép vérképző funkciója a születéskor megszűnik. A terhesség 5. hónapjától a *csontvelő* lesz a vérképzés helyszíne. A születést követően a csöves csontok epifízisében és a lapos csontokban található *vörös csontvelő* a vér alakos elemeinek forrása.

Az omnipotens őssejt ún. *aszimmetrikus osztódás* révén egyrészt megújítja önmagát, másrészt létrehozza a pluripotens őssejtet, vagyis két eltérő utódsejt keletkezik; az egyik azonos az őssejttel, a másik további differenciálódásra képes *progenitor* sejt *(3.2. ábra).*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



3.2. ábra. A hemopoetikus őssejt aszimmetrikus sejtosztódása . A multipotens hemopoetikus őssejt (*HaematopoieticStem Cell, HSC)* biztosítja a szervezet valamennyi vérsejtje képződését az egész élet során. Ennek biztosítéka az, hogy a HSC képes önmagát folyamatosan megújítani, az ún. *aszimmetrikus sejtosztódás* révén. A őssejt C-kit receptorához kapcsolódó ligandum (*Stem Cell Factor,* SCF) stimulálja a HSC osztódását. Az aszimmetrikus osztódás eredményeként két eltérő utódsejt keletkezik; az egyik azonos az őssejttel és rendelkezik az önmegújító képességgel, míg a másik további differenciálódásra képes, *elkötelezett (progenitor) sejt.*

A gerinctelenek esetében számos példa van az aszimmetrikus sejtosztódásra, míg a magasabb rendű gerincesek esetében kevesebb. A folyamat pontos mechanizmusa még nem ismert, de több elképzelés is van a kialakulására.

Az aszimmetrikus sejtosztódás

Az aszimmetrikus sejtosztódás magyarázatára többféle hipotézis van. Az osztódási aszimmetria modell esetében azt feltételezik, hogy az utódsejt további sorsát meghatározó citoplazmatikus faktorok – mRNS, fehérje – nem egyenlő mértékben oszlanak meg a két utódsejt között. Ennek lehet a következménye, hogy az osztódás egy önmegújító őssejtet és egy további differenciálódásra képes prekurzor sejtet eredményez. Egy másik elképzelés szerint, a környezeti aszimmetria modell esetében azt gondolják, hogy a szimmetrikus sejtosztódással két egyenértékű utódsejt keletkezik. Az egyik a csonvelői niche-ben marad, és megőrzi önmegújító képességét, míg a másik utódsejt fenotípusa az előzőtől eltérő mikrokörnyezeti faktorok hatására megváltozik, és a sejt differenciálódni kezd. Feltételezhető tehát, hogy a HSC mikrokörnyezete (niche) határozza meg az őssejtek megújulásának és differenciálódásának folyamatát. Ezt igazolja az a kísérlet, amelyben a membránkötött SCF-génben bekövetkező spontán mutáció súlyos HSC-érési zavart okoz.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A fejlődő magzat kezdetben *totipotens* őssejtekből áll; ezek az embrionális őssejtek hozzák létre a magzat valamennyi szövetét, szervét. A magzati fejlődés során, a *pluripotens* őssejtek bizonyos mennyiségben fennmaradnak, és a születést követően a köldökzsinórvérből elkülöníthetők. A felnőtt szervezetben kis számban találhatók szöveti, *multipotens* őssejtek, melyek az adott szövet megújulását illetve regenerációját biztosítják A HSC-k a csontvelőn kívűl kis számban jelen vannak még a vesében, májban, illetve a folyamatosan megújuló szövetekben (bőr, bélepitélium) is. Ezeknek a sejteknek fontos szerepük van a hematopoezisben akut vagy krónikus csontvelő-károsodás esetén.

Az őssejtkultúrák terápiás célú felhasználhatóságának megoldásra váró problémái éppen ezeknek a sejteknek az egyedülálló differenciálódási képességéből adódnak. Még megválaszolásra vár a kérdés, vajon milyen módon lehet biztosítani azt, hogy az őssejtek kizárólag a kívánatos sejttípussá differenciálódjanak, és ne okozzanak például tumoros elváltozást.

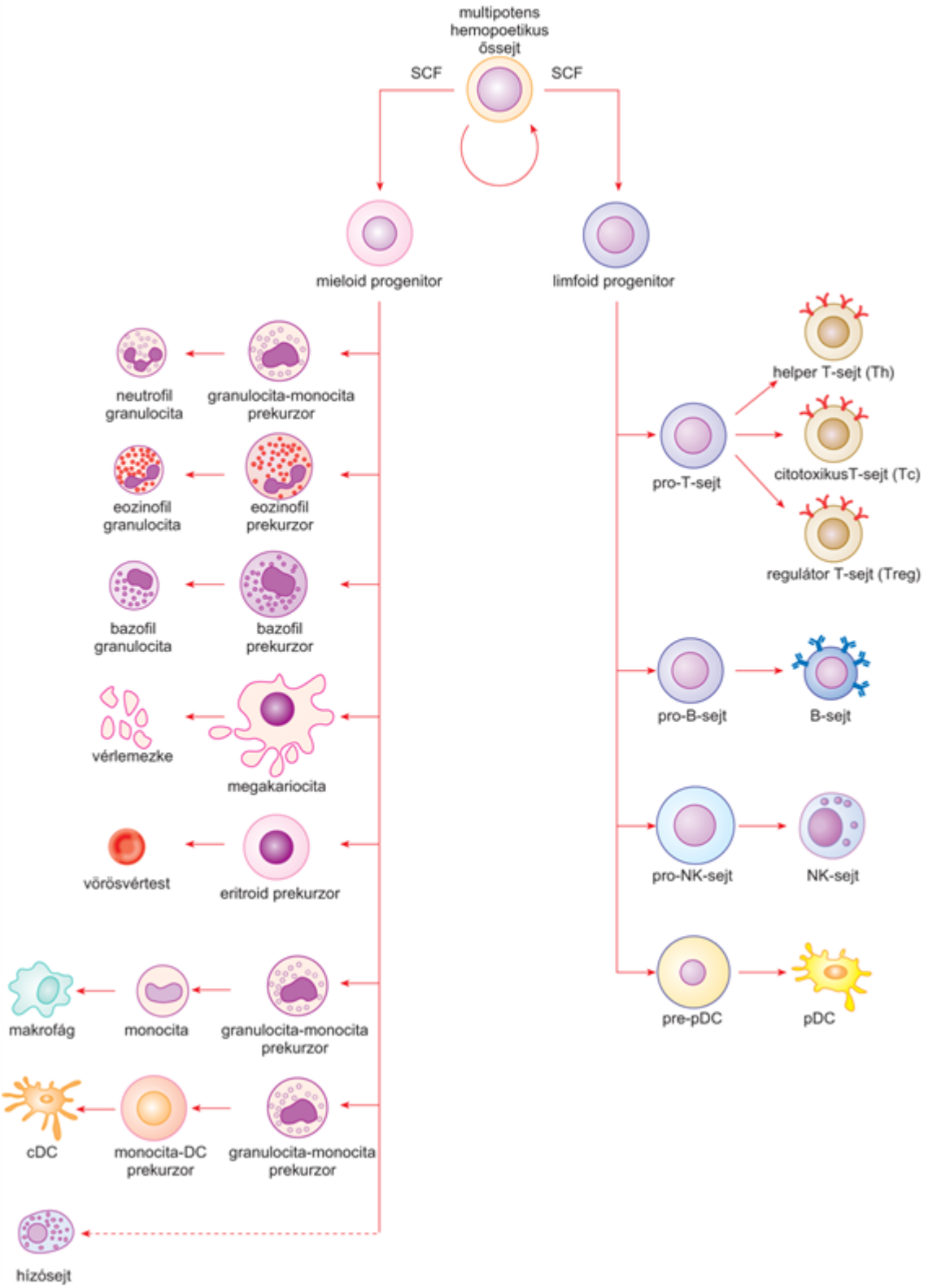
Őssejtkultúrák alkalmazása a gyógyászatban

Az őssejtek megfelelő technikával izolálhatók és fenntarthatók kultúrában. A pluripotens őssejtek kellő körülmények között bármely sejttípussá (bőr, ideg, izom stb.) képesek differenciálódni, ezért alkalmasak lehetnek károsodott sejtek és szövetek pótlására, regenerálására. A „tissue engineering” célja szövetek és szervek előállítása őssejtekből – ily módon pl. szívbillentyűt vagy porckorongot lehetne létrehozni.

Három, terápiában is alkalmazott őssejtforrás a csontvelő, a perifériás vénás vér és a köldökzsinórvér. A köldökzsinórvérből nyert őssejteket a gyógyászatban először csontvelő-rendellenességben szenvedő betegek esetében alkalmazták, ami hatékonyabbnak bizonyult a felnőttből származó csontvelő átültetésénél. Mivel az őssejtek a sérült vagy károsodott szervekbe vándorolva képesek elindítani a szövet regenerációját, az őssejtterápia alkalmas lehet daganatos és degeneratív betegségek gyógykezelésére, valamint kemoterápiás beavatkozás miatt elpusztult csontvelő újraképzésére is. Fontos alkalmazási terület a szívizomzat őssejtekkel történő regenerációja is a szívinfarktuson átesett betegek esetében. Laboratóriumi kísérletekben sikerült őssejtekből inzulintermelő sejteket differenciáltatni, ami nagy előrelépést jelenthet a cukorbetegség gyógyítása terén. Több olyan betegség esetében is az őssejtterápiától várható előrelépés, amelyek ma még csak korlátozott mértékben kezelhetőek. Ilyen például az Alzheimer-kór, a Parkinson-kór, az agyvérzés, az izomsorvadással járó betegségek és az immunhiányos állapotok. Az őssejtek alkalmazásának a génterápiában is szerepe lehet; hibás géneket tartalmazó sejtek „kicserélésével” lehetőség nyílhat géndefektus miatt kialakuló betegségek gyógyítására.

A pluripotens őssejtekből alakulnak ki *mieloid* és a *limfoid* előalakok *(3.3. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



3.3. ábra. A vér alakos elemeinek képződése a csontvelőben . A multipotens hemopoetikus őssejtből (*HSC)* kétféle, már specializált előalak képződik: a *limfoid* és a *mieloid progenitor*. A *limfoid progenitorból* a *B-* és *T-limfociták (helper, citotoxikus és regulátor),* az *NK-sejtek* és a *plazmacitoid dendritikus sejtek (pDC)* származnak. A különböző sejttípusok érése megfelelő növekedési faktorok és citokinek hatására megy végbe, amelyeket a csontvelőben jelenlevő strómasejtek és makrofágok termelnek. Ezek közül különösen fontosak a *kolóniastimuláló faktorok (Colony-stimulating factor, CSF)*, amelyek az adott sejttípus irányába elkötelezett

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

sejtcsoportkialakulását és differenciálódását váltják ki. A *mieloid progenitorokból* kialakuló *prekurzorokból* fejlődnek ki a *hízósejtek*, az *eritrociták,* valamint a *megakariociták*, amelyekből a *trombociták* keletkeznek. Az *eozinofil prekurzorokból* jönnek létre az *eozinofil granulociták,* a *bazofil prekurzorokból* a *bazofilsejtek.* A granulocita-monocita prekurzorokból fejlődnek a neutrofil granulociták és a *monocitadendritikus sejtprekurzorok (MDP). Az MDP-kből* a *monociták* és a *konvencionális DC-k (cDC)* érése történik. A *DC-k,* a *makrofágok* és a *hízósejtek* a szöveti környezetben válnak véglegesen differenciált sejtekké.

Az előalakok (*progenitorok*) már nem képesek önmegújításra, ezek a sejtek már elkötelezetté váltak egy adott sejtvonal kialakítására. Így a *mieloid progenitorból* differenciálódnak az eritrociták, a megakariociták, a granulociták, a monociták, a mieloid dendritikus sejtek *(m*yeloid *DC* – myDC) és a follikuláris dendritikus sejtek *(F*ollicular *D*endritic *C*ell – FDC). A *limfoid előalakból* képződnek a T- és B-limfociták, továbbá a természetes ölősejtek *(N*atural *K*iller – NK sejt). A limfoid prekurzorokból is kialakulhatnak dendritikus sejek, ezeket a plazmacitoid sejtekkel való morfológiai hasonlóság alapján plazmacitoid vagy limfoid dendritikus sejteknek nevezzük (plDC - lyDC). A prekurzor sejtek osztódása és érése a mikrokörnyezetben jelenlévő kis molekulatömegű anyagok, a *citokinek* (lásd 5. fejezet) hatására történik meg. Ezek közé tartoznak a *kolóniastimuláló faktorok* (*C*olony *S*timulating *F*actor – CSF), amelyek a csontvelői sejtekből adott sejttípusok irányába elkötelezett csoportok(*C*olony *F*orming *U*nit – CFU) kialakulását és differenciálódását idézik elő. A csontvelő stromasejtjei – köztük zsírsejtek, endotélsejtek, fibroblasztok, makrofágok – biztosítják azt a környezetet, ahol különböző faktorok, illetve közvetlen sejt-sejt kölcsönhatások eredményeként nőnek és differenciálódnak a prekurzor sejtek.

Nagyon fontos, hogy a hemopoezis során a különböző sejtalakokban az egyes sejtvonal-specifikus gének megfelelő időben, ill. sorrendben aktiválódjanak. Ezt a folyamatot különböző transzkripciós faktorok közvetítik *(3.2. táblázat),* amelyek funkciójáról legtöbbet a génkiütéssel megváltoztatott (*knock out – KO*) egerek vizsgálatából tudunk. Egyes géneket célzottan funkcióképtelenné téve („*targeted disruption*”) ugyanis megállapítható azok szerepe a vizsgált folyamatban. Így sikerült azonosítani pl. a GATA-2 transzkripciós faktort, ami a limfoid, eritroid és mieloid irányú elkötelezettség kulcsszereplője, valamint az Ikarost, ami csak a limfoid irányú differenciálódáshoz szükséges.

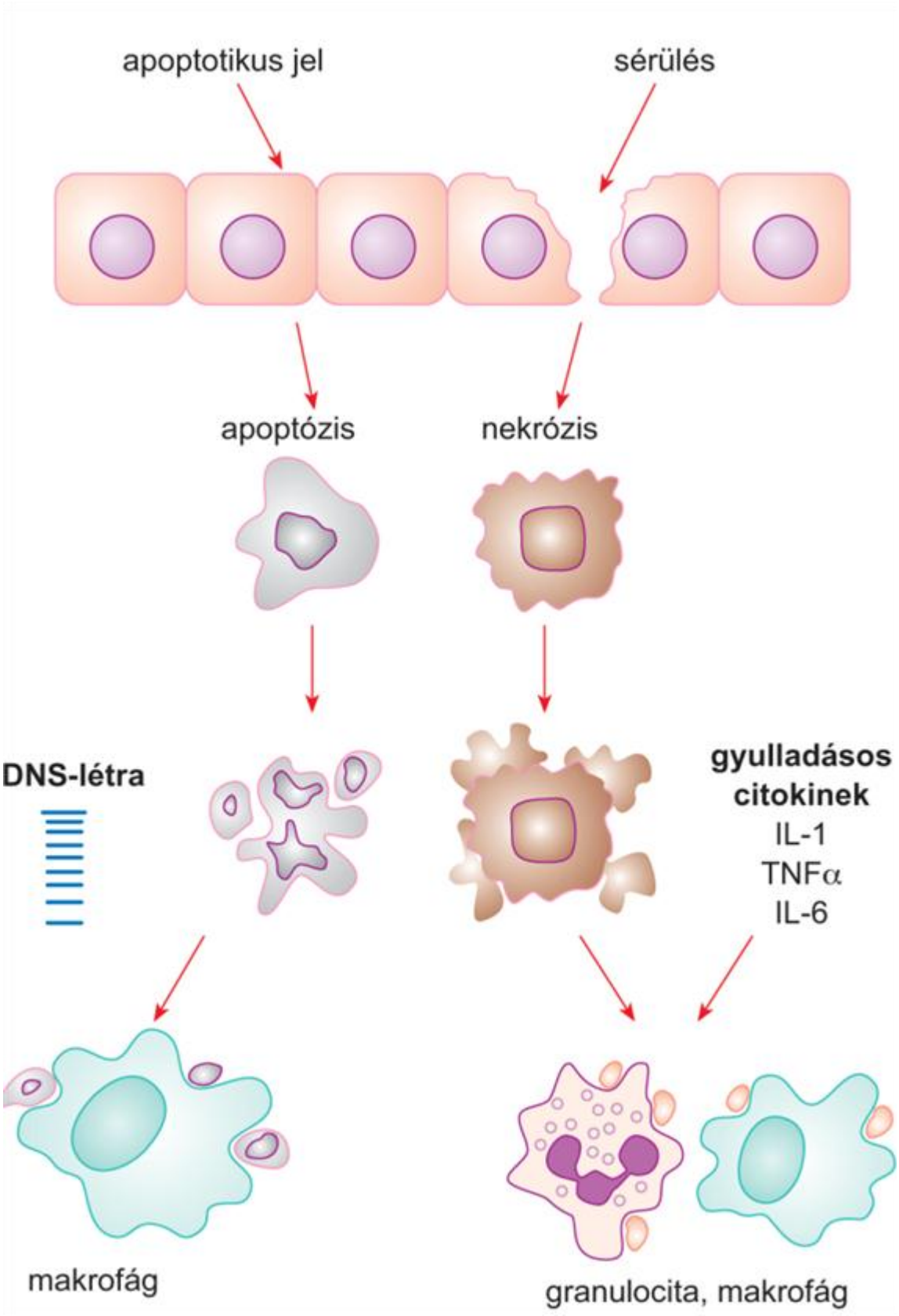
3.2. táblázat - 3.2. táblázat. A hemopoetikus sejtvonalak elkötelezettségében fontos transzkripciós faktorok

Sejtvonal	**Transzkripciós faktor**
Limfoid, mieloid, eritroid	GATA-2
Limfoid, mieloid (késői fázisban), eritroid	PU.1
Limfoid	Ikaros
B-limfoid plazmasejtté differenciálódás	Oct-2
Bmi-1	minden vérsejtvonal

A hemopoezis állandóan zajlik a szervezetünkben – naponta 3-4 x 10^{11}-en leukocita keletkezik. A sejtek élettartama változó. A vörösvérsejteket kb. 120 nap elteltével veszik fel a makrofágok, és szállítják a lépbe, a granulociták egy napig élnek, míg a limfociták élettartama igen változó – bár többségük egy-két hétig él, a memóriasejtek akár 20-30 évig is jelen vannak a keringésben.

A leukociták pusztulása a *programozott sejthalál* útján zajlik. Ennek során jellegzetes morfológiai változások történnek, így pl. csökken a sejt térfogata, megváltozik a citoszkeleton, aminek hatására a membrán „hólyagosodik” („*blebbing”*), a kromatinállomány kondenzálódik, és a DNS degradálódik. A folyamat során olyan, olyan ún. *apoptotikus testek* keletkeznek, amelyek érintetlen organellumokat tartalmaznak. Ezeket a részecskéket makrofágok fagocitálják, de fontos hangsúlyozni, hogy az apoptózis során gyulladás nem alakul ki – ellentétben a *nekrotikus* sejtpusztulással *(3.4. ábra).*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



3.4. ábra. Apoptózis és nekrózis . A *programozott sejthalál;* az *apoptózis* folyamán a sejtmag fragmentálódik (*DNS-létra*) és a sejt szétesése nélkül *apoptotikus testek* fűződnek le. Az elpusztult sejt komponensei nem szabadulnak ki a sejtből, az apoptotikus testeket elsősorban makrofágok kebelezik be, eközben gyulladás nem alakul ki. A sejt sérülése következtében kialakuló *nekrózis* során a sejt megduzzad, mitokondriális változások

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

mennek végbe, a plazmamembrán és a magmembrán dezintegrálódik. A szétesõ, nekrotikus sejt komponensei *gyulladásos folyamatot* indukálnak, amelyben granulociták és makrofágok egyaránt részt vesznek.

Az apoptózis folyamatát számos gén szabályozza. Ezek közül néhány terméke indukálja, ill. gátolja a sejtpusztulást, mások pedig a folyamat lezajlásához szükségesek. Így pl. a timociták – a T-sejtek tímuszbeli előalakjai – programozott sejthalálát besugárzással csak a p53-fehérje jelenlétében lehet kiváltani. A legtöbb immunsejt apoptózisa a sejtfelszíni Fas-molekulán keresztül indukálható, és ismert az is, hogy a *kaszpáz* enzimek kaszkádja szükséges a folyamathoz. A gátló faktorok között elsősorban a bcl-2 (*B cell lymphoma* – 2) géncsalád termékeit kell megemlíteni.

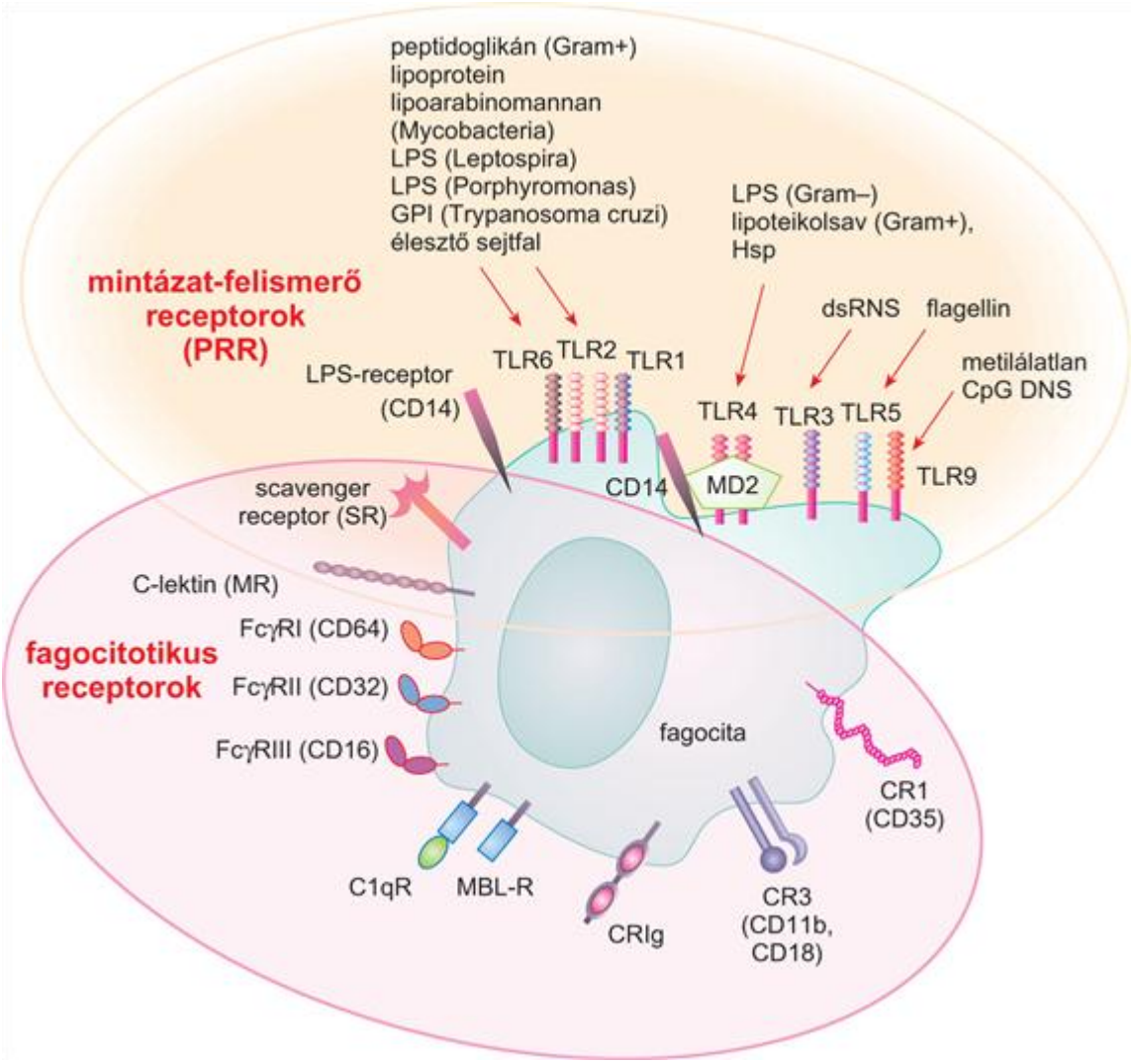
2. A veleszületett immunrendszer sejtjei

2.1. Mononukleáris fagociták: monociták és makrofágok

Ahogy erről az első fejezetben írtunk, az immunológiai folyamatokban két rendszer vesz részt. A *fertőző, nem saját* struktúrák felismerése a *veleszületett* immunrendszer feladata, míg az *adaptív* immunrendszer képes felismerni *minden nem saját* struktúrát.

A veleszületett immunrendszer sejtjei nem klonálisan megjelenő receptorok közvetítésével olyan molekuláris mintázatokat ismernek fel, amelyek mikrobák felszínén jelennek meg, de a saját sejtekre nem jellemzőek. Ilyen molekulák például a $Gram^-$-baktériumok falában található lipopoliszaharid (LPS) és bizonyos $Gram^+$-baktériumok, valamint a gombák és vírusok felszínén található molekulák. Ezek a molekulák alkotják a patogénnel asszociált molekulamintázatot *(P*athogen *A*ssociated *M*olecular *P*attern – PAMP), míg az ezek felismerésére képes receptorok az ún. *mintázatfelismerő receptorok(P*attern *R*ecognition *R*eceptors – PRR, *3.5. ábra,* 1. és 4. fejezet.). Fontos megjegyezni, hogy *a PRR-ok az evolúció során kizárólag a fertőző, nem saját struktúrák felismerésére alakultak ki,* hiszen a saját molekulákkal való reakció a sejtek, ill. a szervezet pusztulásához vezethetnek. Az immunológiai felismerést számos receptorféleség biztosítja, melyek közül sok ugyanazon az immunsejten van jelen. Ezek a receptorok amellett, hogy felismerik a fertőző, nem saját antigéneket, arra is képesek, hogy megkülönböztessék a megváltozott saját molekulákat (pl. tumorosan elfajult sejtek), a hiányzó sajátot (pl. MHC-I-molekula hiánya tumorsejteken), vagy a stresszhatás következtében saját sejteken megjelenő struktúrákat is.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



3.5. ábra. Mintázatfelismerő és fagocitotikus receptorok kifejeződése fagocitákon. A fagociták számos receptorféleséggel rendelkeznek, amelyek közvetítésével képesek a patogéneket azonosítani. Ezek a receptorok; a mintázatfelismerő receptorok (Pattern Recognition Receptors , PRR) valamint a fagocitotikus receptorok. A PRR-családba tartoznak a tollszerű receptorok (TLR), melyek a fagociták legfontosabb patogén érzékelő strukrúrái, valamint az LPS-receptor (CD14), a scavenger receptorok (SR) és a C-lektin receptorok (C-lektin). A C-lektin receptorcsalád fontos tagja a mannózreceptor (MR), amely a kórokozók sejtfalában jelenlévő mannózcsoportokhoz kapcsolódik. Az opszonofagocitotikus receptorok esetében, a IgG-vel vagy komplementfehérjével megjelölt, opszonizált partikulum kerül felismerésre. Az immunkomplexben lévő IgG felismerését az Fcγ-receptorok (FcγRI, FcγRII, FcγRIII) közvetítik. A C3-komplementkomponens fragmentumaival opszonizált antigént kötik meg a CR1-, a CR3- és a CRIg-komplementreceptorok. A CRIg, az immunglobulin géncsaládba tartozó fagocitotikus komplementreceptor, a máj Kupffer-sejteinek elsődleges fagocitotikus receptora. A C1q-komplementfehérjét ismeri fel a C1q-receptor (C1qR), az MBL-komplementfehérjét az MBL-R, mindkét receptornak jelentős szerepe van a kórokozók felismerése mellett az apoptotikus sejtek eliminálásában.

A fertőző, nem saját elemeket a nem fertőző struktúráktól a veleszületett immunrendszer sejtjei; a monociták/makrofágok, a dendritikus sejtek, a granulociták (neutrofil, eozinofil és bazofil sejtek), a hízósejtek és a természetes ölősejtek képesek megkülönböztetni.

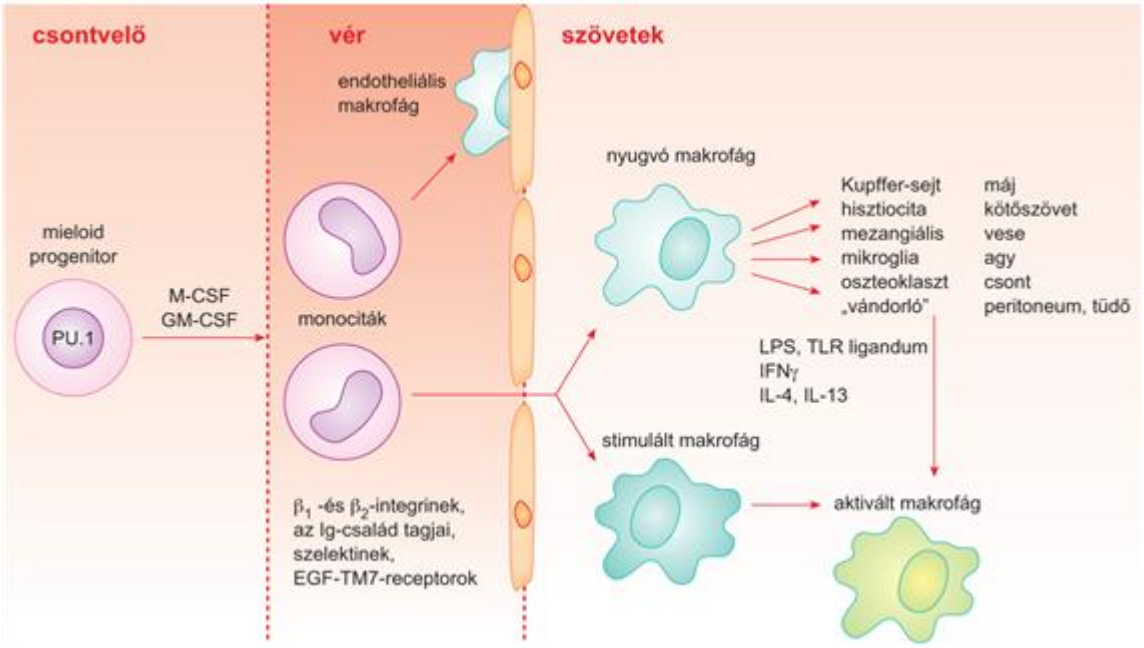
Monociták, makrofágok

A monociták, a makrofágok, a neutrofil granulociták és a dendritikus sejtek *fagociták*, vagyis képesek különböző típusú és méretű partikulumok bekebelezésére. Közülük a makrofágokat és a neutrofileket elsődleges funkciójuk alapján *hivatásos fagocitá*knak is nevezik.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Az egyedfejlődés során mononukleáris sejtek először a szíkzacskóban mutathatók ki. Ezeken a makrofágokon megjelenik a mieloid eredetű sejtekre jellemző CD11c molekula, a makrofág kolóniastimuláló faktorreceptora, az FMS és a mannózreceptor (MR). A fejlődés további szakaszában, a májban zajló hemopoézis során az itt keletkező nagyszámú makrofág fenotípusa azonos a felnőttkorban keletkező Kupffer-sejtekével.

A monociták a hemopoetikus őssejtből (HSC) alakulnak ki a csontvelőben. A hemopoézis során a mieloid progenitor sejtből differenciálódó *monocita* elhagyja a csontvelőt, és a véráramba jut, ahol 3-7 napig kering. Bizonyos stimulusok hatására a vérpályából kilépve különböző szövetekben telepszenek meg, és véglegesen differenciált *makrofágokká* érnek *(3.6. ábra)*. Kisebb részük a vérerekben marad, mint endoteliális makrofág. A szöveti makrofágok több típusa ismert. A máj Kupffer-sejtjei, amelyek a szervezett összes makrofágjának mintegy 90%-át képviselik, kulcsfontosságú szerepet töltenek be az antigének kiszűrésében, a szervezet méregtelenítésében, továbbá számos fehérjét – komplement-faktorok, akutfázis fehérjék – állítanak elő. Szintén helyben maradó (*szesszilis*) makrofágok a kötőszövetek *hisztiocitái*, a vese *mezangiális makrofágjai*, a csontszövet *oszteoklasztjai* és az agyban található *mikroglia* sejtek. A makrofágok másik típusa nem marad a differenciálódás helyszínén, hanem vándorolnak a szervezetben. Ilyenek a hasüregben előforduló *peritoneális makrofágok* és a tüdőben differenciálódó *alveoláris makrofágok*. A szövetekben található nyugvó makrofágok mellett a perifériában kimutathatók az aktivált fenotípusú sejtek is, amelyek a szöveti stimulusok következtében fokozott működésre képesek. Ugyanakkor a nyugvó szöveti makrofágok is érzékenyen reagálnak a mikrokörnyezet veszélyt jelző szignáljaira, mint pl. LPS, különböző TLR-ligandumok, IFNγ, IL-4, IL-13 (3.5. ábra).



3.6. ábra. A makrofágok érése és aktivációja. A hemopoetikus őssejtből a mikrokörnyezeti faktorok – *PU1transzkripciós faktor, GM-CSF* és *M-CSF* – hatására keletkező *mieloid progenitorok* monocitákká érnek. A *monociták* a véráramba kerülnek, ahol néhány napig keringenek. Sejtfelszínükön *EGF-TM7 receptor*, I*g-domént tartalmazó molekulák, β1- és β2-integrinek, szelektinek* és különböző *citokinreceptorok* fejeződnek ki. A keringő monociták kemokinreceptoraik tekintében különbözőek, így a szövetekbe történő migrációjukat a kemokingradiens iránti érzékenység határozza meg. A monocitákból kialakuló *endotéliális makrofágok* a vérérben maradnak, nagyobbik részük viszont a környező szövetekbe vándorolva *nyugvó* vagy *stimulált makrofágként* mutatható ki. A monociták az adott perifériás szövetben alakulnak véglegesen differenciált makrofággá, a szöveti faktorok hatására. Némelyek a szövetekben megtelepedve látják el feladatukat, ilyenek a *Kupffer-sejtek* a májban – ezek az összes makrofág mintegy 90%-át teszik ki! –, a *hisztiociták* a kötőszövetekben, a *mezangiális sejtek* a vesében, a *mikroglia* az agyban, az *oszteoblaszt* a csontban. Más makrofágok helyváltoztató, vándorló sejtek, mint pl. a hasüregi *peritoneális makrofágok* vagy a tüdő *alveoláris makrofágjai*. Amennyiben a makrofággá érést gyulladásos, aktivációs stimulus követi – LPS vagy egyéb TLR-ligandum jelenléte, IFNγ, IL-4- vagy IL-13-citokinek –, akkor a *stimulált makrofágok* differenciálódnak, majd *aktivált makrofággá* alakulnak. A nyugvó, szöveti makrofágok szintén aktiválódhatnak a gyulladásos stimulus következtében. A makrofágok aktivációja több lépésben történik, az aktivációs stimulus meghatározza a kialakuló effektorsejt funkcióit.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A makrofágok elsődleges feladata a kórokozók bekebelezése és eliminálása. A fagocitózis fontos effektor mechanizmusa a veleszületett és adaptív immunitásnak egyaránt, a kórokozók és az idegen anyagok eliminálásával a szervezet védelmét biztosítja. A szervezetben nap mint nap nagy mennyiségben keletkező apoptotikus sejtek eltakarítását is elsősorban a makrofágok végzik, megakadályozva így a saját struktúrák által indukált autoimmun folyamatokat. Mindemellett e sejtek fontos feladata a naponta nagy számban (10^{11}) elpusztuló eritrociták feldolgozása során keletkező vas vérkeringésbe történő visszajuttatása is.

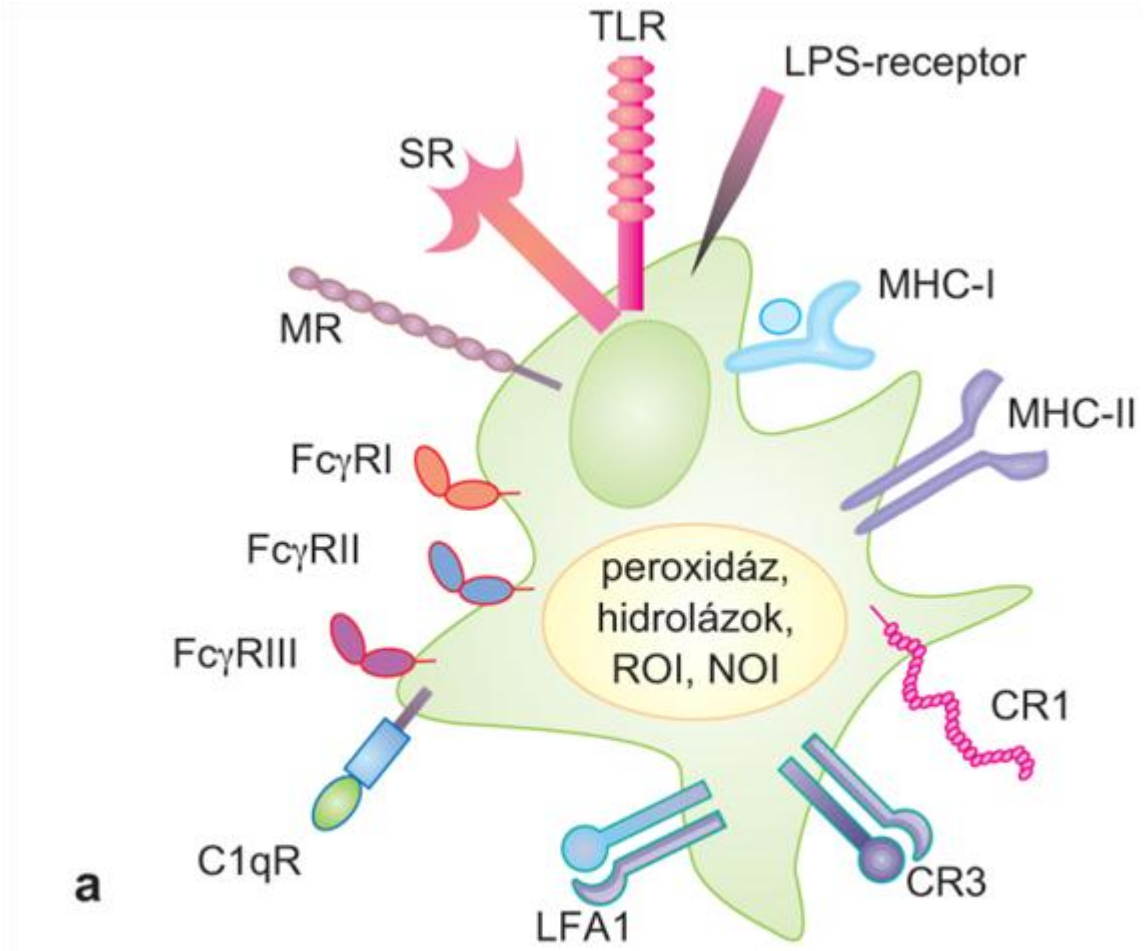
A fagocitózis felfedezése

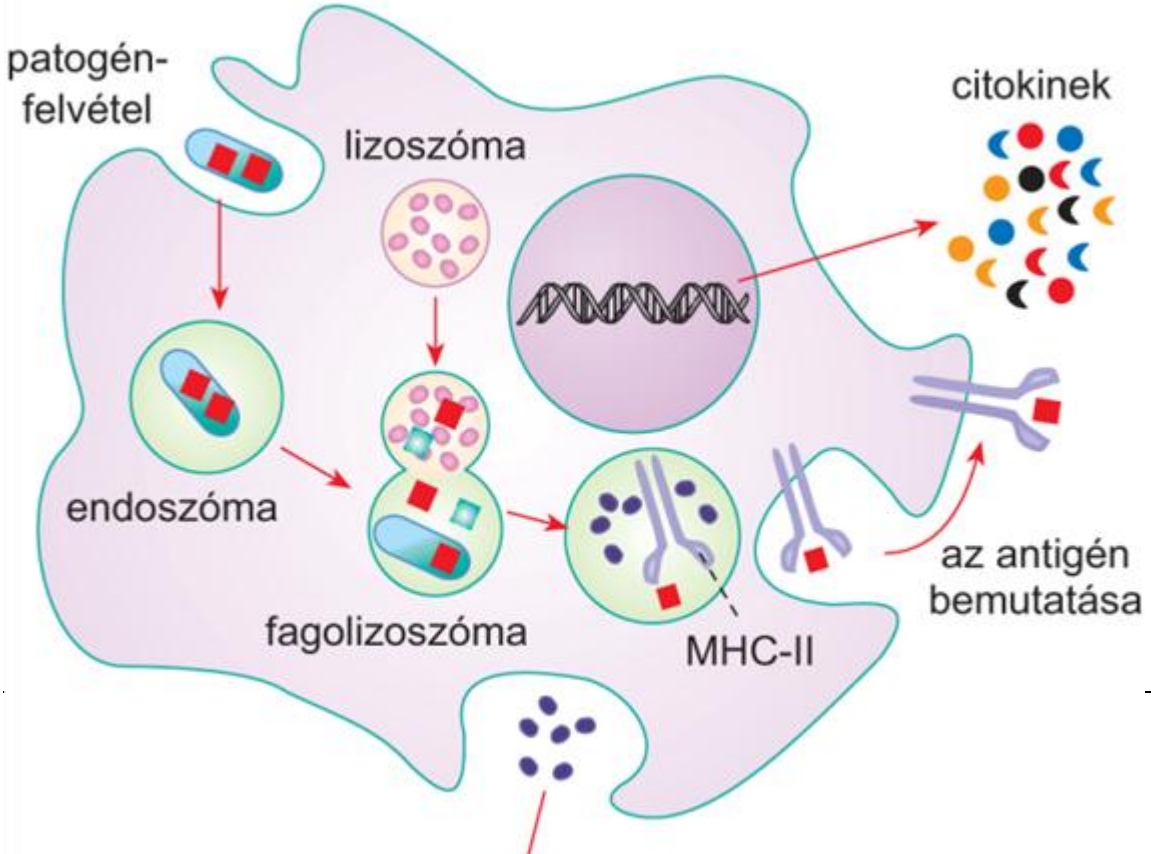
Régóta ismert, hogy az intravénásan adott „vitális" festékeket bizonyos sejtek bekebelezik. A fagocitáló makrofágokat, endotélsejteket és a polimorfonukleáris granulocitákat közös funkciójuk alapján korábban a retikuloendoteliális rendszer (RES) sejtjei közé sorolták, majd később a monocitákat és a makrofágokat a mononukleáris fagocitarendszer (MonoNuclear Phagocyte System – MNPS) tagjaiként különítették el.

1882-ben az orosz származású zoológus, Eli Metchnikoff figyelt fel először azokra a különleges sejtekre, amelyek a tengeri csillag lárvájába fúródó rózsatüskét néhány óra leforgása alatt körülveszik. Később megfigyelte, hogy az emlősök fehérvérsejtjei között is akadnak olyanok, amelyek képesek mikrobákat bekebelezni. Ezt a folyamatot nevezte el Metchnikoff fagocitózisnak, a fagocitózisra képes sejteket pedig fagocitáknak. Két csoportját azonosította a fagocitáknak, a mikrofágnak nevezett polimorfonukleáris sejteket és a nagyobb méretű makrofágokat. Felfedezéseit 1893-ban, a Comparative Pathology of Inflammation című könyvében tette közzé, és ezzel letette a celluláris immunológia alapjait. Metchnikoff munkásságát 1908-ban Nobel-díjjal ismerték el.

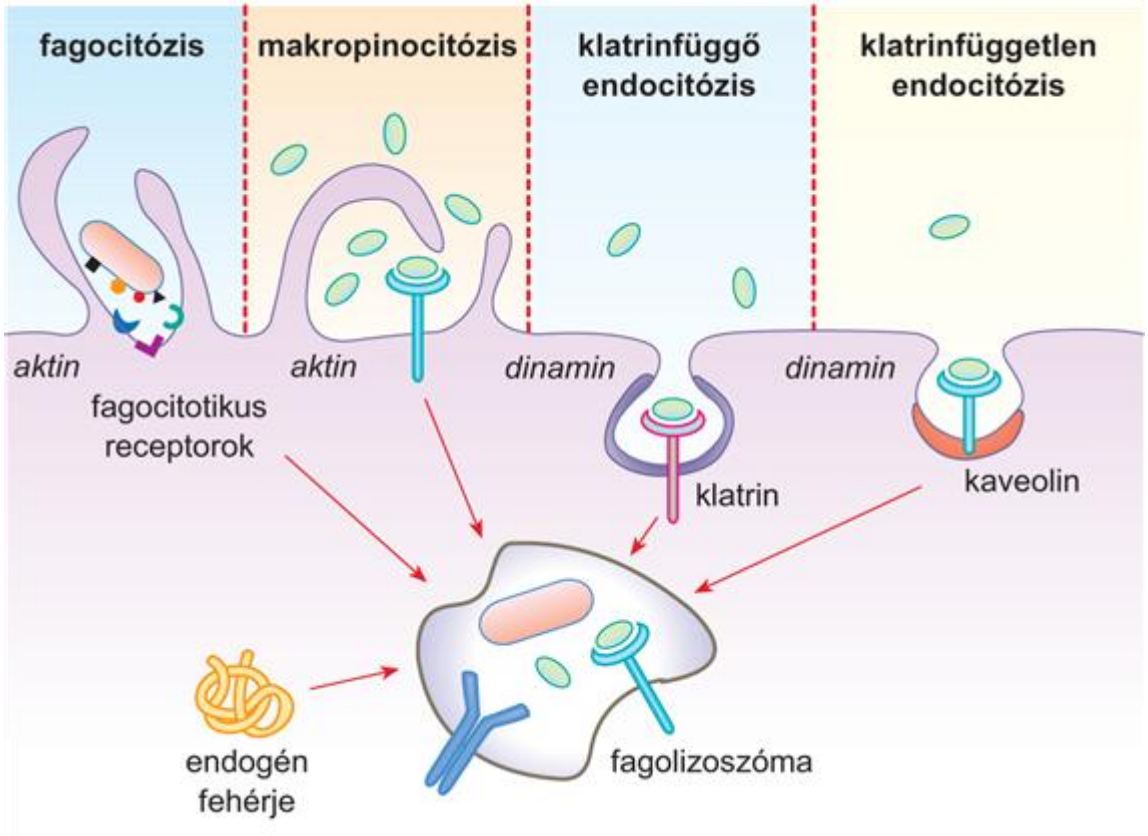
A fagocitózis komplex folyamatának első lépése, hogy a fagocita a bekebelezendő „cél" (*target*) közelébe kerüljön, aminek során fontos szerep jut az aktivátorból származó *kemokineknek* (lásd 5. fejezet). Ezeknek a kisméretű „csalogató" molekuláknak a hatására a makrofágok a kemotaktikus gradiens irányába vándorolnak. Az antigénnel való reakció történhet a kórokozó cukor- vagy lipidmolekuláinak (PAMP) PRR-ok által biztosított felismerése útján, illetve *az antigén opszonizációját* (azaz ellenanyaggal és komplementtel való fedését) követően, Fc- és komplementreceptorok közvetítésével *(3.7. ábra)*. Az endocitózisnak az alábbi formái ismertek: fagocitózis, makropinocitózis, klatrinfüggő és klatrinfüggetlen endocitózis *(3.8. ábra*). A partikulum felvételét, endocitózisát a *fagocitotikus receptorok* indukálják, és a folyamatot a citoplazma egyes fehérjéinek (főként aktin) átrendeződése kíséri *(3.9. ábra)*. Az antigénnel való kölcsönhatás helyén a fagocita sejtmembránján kialakuló, ún. *fagocitotikus serleggel* intracelluláris organellumok membránjai, pl. recirkuláló endoszóma, ER, lizoszóma, illetve granuláris membrán fuzionálnak. Az állábakkal körülvett vakuólum lefűződésével a részecske membránnal körülvett *fagoszómába* kerül. A fagoszóma és a lebontó enzimeket és antimikrobiális anyagokat tartalmazó *lizoszóma* fúziójával alakul ki a *fagolizoszóma*. A fagolizoszóma citoplazmánál savasabb pH-ját a H^+ ATP-áz protonpumpa tartja fenn. A fagolizoszóma-rendszer elemei a *korai* endoszómák, a *recirkuláló* endoszómák, az inaktív lizoszomális enzimeket tartalmazó *késői* endoszómák és az aktív enzimeket és LAMP-ot (*L*ysosome *A*ssociated *M*embrane *P*rotein) tartalmazó, *erősen savas* (pH 4,5) közegű lizoszómák. A sejtfelszíni receptorok túlnyomó része az endocitózist követően néhány percen belül visszatér a sejtfelszínre, a reciklizáló endoszómák segítségével. A fagolizoszómában történik meg az antigén elpusztítása és lebontása a lizoszomális enzimek, reaktív gyökök és egyéb toxikus molekulák hatására. Az endocitózis folyamata a fagociták aktiválódását okozza, aminek következtében a sejtek számos bioaktív molekulát, elsősorban gyulladási folyamatokat szabályozó citokineket és gyulladási sejteket toborzó kemokineket termelnek (lásd 13. fejezet).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.


TLR
LPS-receptor
SR
MHC-I
MR
MHC-II
FcγRI
FcγRII
peroxidáz,
hidrolázok,
ROI, NOI
FcγRIII
CR1
C1qR
CR3
LFA1
a

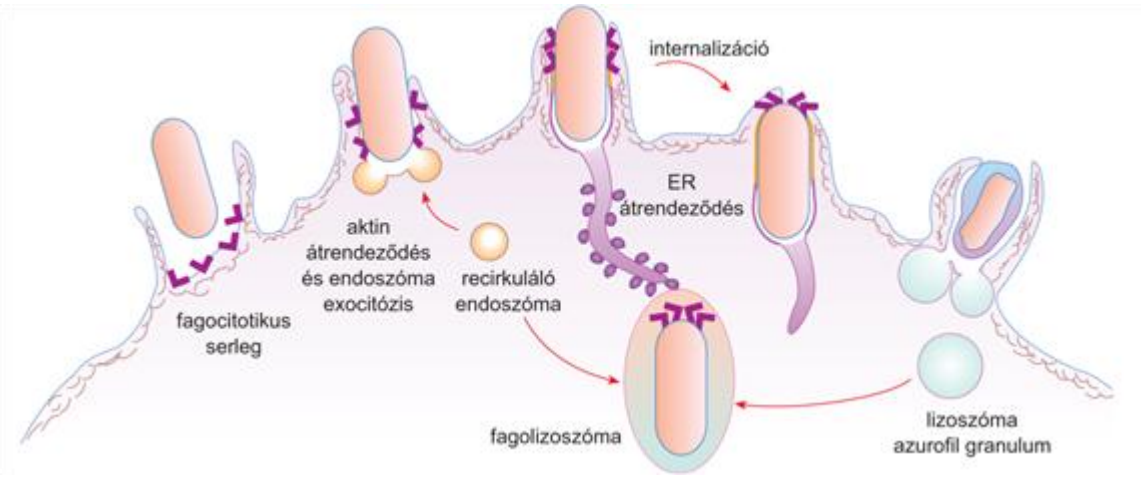

patogén-
felvétel
lizoszóma
citokinek
endoszóma
az antigén
bemutatása
fagolizoszóma
MHC-II

3.7. ábra. Monociták és makrofágok legfontosabb sejtfelszíni molekulái . A: A monociták és a makrofágok rendelkeznek valamennyi fagocitára jellemző antigénfelismerő és fagocitotikus receptorral. A sejtmembránban és a citoplazmában jelenlévő *TLR*-ek biztosítják a patogének hatékony felismerését. A *C-lektin receptorcsalád* tagjai, pl. a *makrofág mannóz-receptor (MMR)* számos patogén elsődleges receptora a fagociták felszínén. Az opszonizált antigén felvételét az *opszonofagocitotikus receptorok*; az *FcγR-ok* és a komplementreceptorok – *CR1, CR3, C1qR, MBL-R, CRIg* – közvetítik. Számos *adhéziós tulajdonságú molekula* (pl. LFA-1) található a monociták és makrofágok felszínén, ami lehetővé teszi kapcsolódásukat más immunsejtekhez és az extracelluláris mátrixhoz. A sejtek *lizoszomális granulumai* sokféle enzimet, antimikrobiális anyagot, reaktív oxigén és nitrogén tartalmú molekulákat tartalmaznak, ami biztosítja a felvett antigén lebontását. B: A makrofágok felszínén, aktiváció következtében megnő a patogénfelismerő és fagocitotikus receptorok, valamint az MHC-molekulák – főként MHCII-molekulák – mennyisége. A *PRR* és *opszonofagocitótikus receptorok* segítségével felvett patogén a fagocita *endoszómáiba* kerül, amely a *lizoszómával* egyesülve *fagolizoszómává* érik. Itt az antigén lebomlik, és bomlástermékei *exocitózissal* kikerülnek a sejtből. Az MHCII-vel kapcsolódó antigén eredetű peptid a sejtfelszínre kerül, és az *antigénprezentációt* biztosítja. Az aktivált makrofágok különböző *citokinek és kemokinek* termelésével szabályozzák a kialakuló immunválaszt.



3.8. ábra. Az endocitózis formái . A *fagocitózis* során 1 μm-nél nagyobb átmérőjű partikulumok kerülnek felvételre a különböző fagocitotikus receptorokkal együtt. A *makropinocitózis* nagyobb mennyiségű oldott anyag felvételét eredményezi. Mindkét folyamat *aktin* és egyéb intracelluláris fehérjék részvételét igényli. Bizonyos receptor-ligandum komplexek *klatrinfüggő*, mások klatrinfüggetlen endocitózis útján kerülnek felvételre, mindkét folyamatban szerepet kap a dynamin intracelluláris fehérje. A *klatrinfüggő endocitózis* során jellegzetes, *klatrinfedett vezikulumokba* kerül a receptorhoz kapcsolódó ligandum, a *nem klatrinfüggő* út esetében pedig *kaveolin* tartalmú membránbetűrődésekben mutatható ki. Bármely úton veszi fel a sejt az antigént, az *endoszomális-lizoszomális vezikulumokba* jut, ahol a proteázok által lebontott peptidek kölcsönhatásba lépnek az MHCII-molekulákkal. Endogén eredetű peptidek szintén belépnek, és feldolgozásra kerülnek a fagolizoszómában.

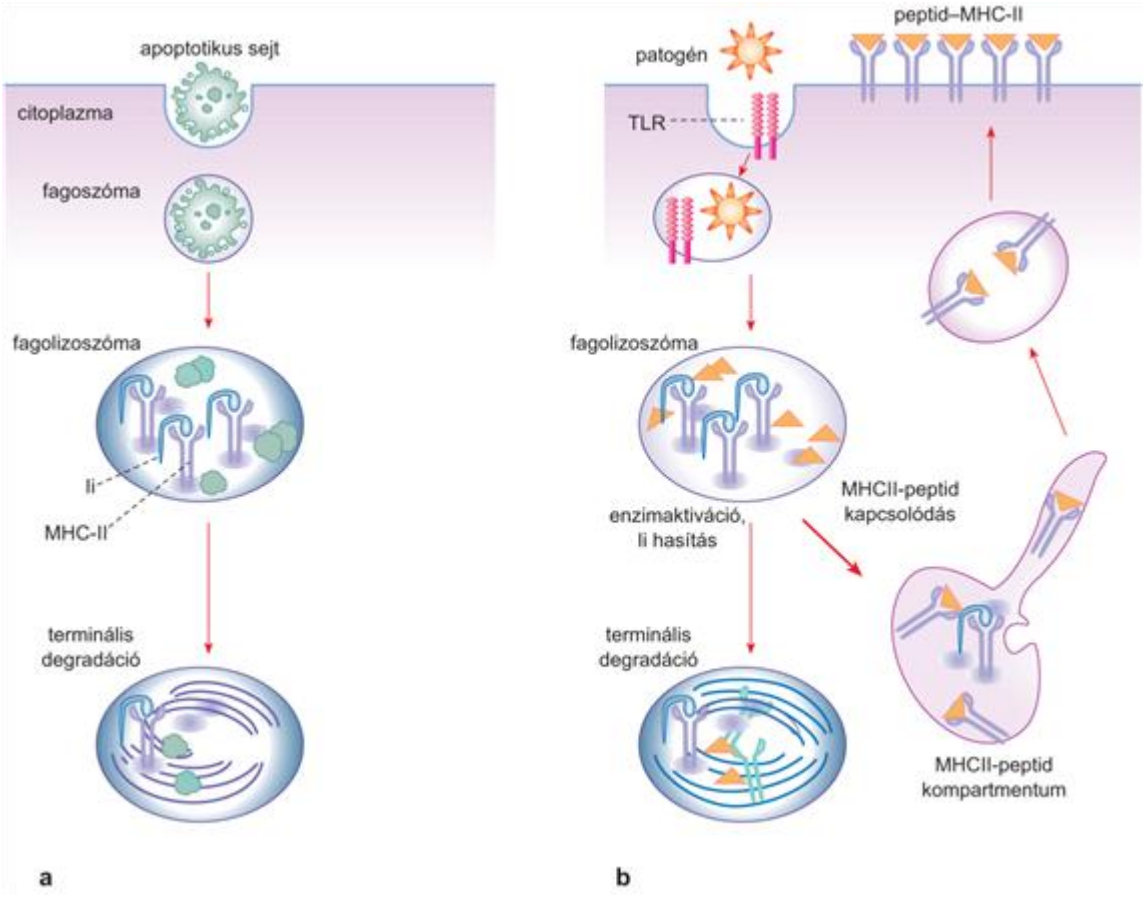
Created by XMLmind XSL-FO Converter.



3.9. ábra. A fagocitózis folyamata . A *fagocitózist* az antigén – kórokozó mikroba, fertőzött vagy apoptotikus sejt – *fagocitotikus receptorhoz* történőkötődése indukálja. A kapcsolódást követő szignálfolyamatok következtében gyors citoszkeletális – elsősorban *aktin*- – átrendeződés zajlik le a sejtben. Az antigénnel való kölcsönhatás helyén, a fagocita sejtmembránon kialakuló ún. *fagocitotikus serleg* területén intracelluláris membránok fúziója figyelhető meg. A *fagoszóma* membránjának kiegészítésében részt vesznek a *recirkuláló endoszómákból* és az *endoplazmatikus retikulumból (ER)*. Neutrofil sejtek esetében megfigyelték, hogy *lizoszómák és azurofil granulumok* fúzionálnak a plazmamembránnal a fagocitózis során. Az állábakkal körülvett antigén lefűződésével a részecske membránnal körülzárt *fagoszómába* kerül. Végül a lefűződött fagoszóma fúzionál a lebontó enzimeket és antimikrobiális anyagokat tartalmazó *lizoszómával.* Az így kialakuló *fagolizoszómában* megtörténik a patogén lebontása.

Az apoptotikus sejtek bekebelezése, gyors és folyamatos feldolgozása szintén a fagociták segítségével történik. Ez a fiziológiás folyamat nem jár gyulladással, sőt, az kimondottan káros lenne a szervezet számára. Az apoptotikus sejtek és a patogének eltérő intracelluláris feldolgozását eltérő felismerési mechanizmusuk magyarázhatja *(3.10. ábra)*. A patogének jelentős része a fagociták TLR-jai révén kerül felismerésre, és az ezt követő endocitózis az MHC-II általi prezentációs útvonalat részesíti előnyben.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



3.10. ábra. Apoptotikus sejtek és patogének TLR-szabályozott megkülönböztetésének és eltérő vezikuláris transzportjának modellje . A. Az apoptotikus sejtek olyan membránreceptorok – *PS, C1q-R, MBL-R* – által kerülnek felvételre, melyek nem indukálnak TLR-szignált. Az apoptotikus sejtet tartalmazó fagoszóma *terminális lizoszómává* érik, ami az apoptotikus sejt maradéktalan *degradációját* eredményezi. Az apoptotikus sejteket tartalmazó fagoszómákban az Ii-láncot lehasító proteázok nem aktiválódnak, ennek következtében antigénprezentációra nem kerül sor, és az MHCII-Ii-komplexek szintén lebontásra kerülnek. B. A TLR által felismert, majd felvett patogént tartalmazó endoszóma a *TLR-szignál* következtében érésen megy keresztül, ennek során *hidrolitikus enzimek* aktiválódnak. Az enzimek működésének következtében, az *Ii-lánc lehasításával,* az MHCII-molekula alkalmassá válik az antigénből származó peptidek megkötésére. Végül a degradációtól megmenekült *MHCII-peptidkomplex bemutatásra* kerül a sejtfelszínen. A TLR közvetítésével felismert patogének zöme megjelenik az antigén-prezentáló sejt felszínén, az MHCII-molekula közvetítésével.

A TLR-t tartalmazó endoszóma érésen megy keresztül, aminek során hidrolitikus enzimek aktiválódnak, melyek az Ii-lánc lehasításával teszik alkalmassá az MHCII-molekulát a mikrobiális peptidek megkötésére (lásd részletesen a 12. fejezetben). Ezzel ellentétben a TLR-t nem tartalmazó „apoptotikus fagoszóma" terminális lizoszómává érik, ami az apoptotikus sejt maradéktalan degradációját eredményezi.

Az endocitózis formái

Szervezetünk valamennyi sejtje képes endocitózisra, melynek során a sejt oldott anyagokat (fehérjéket, lipideket) és partikulumokat vesz fel a környezetéből. Az endocitotikus folyamatok azonban nemcsak a különböző anyagok felvételét biztosítják, de a sejtmembránfehérjék recirkulációjában és a plazmamembrán átrendeződésében is fontos szerepet játszanak. A fagociták valamennyi endocitotikus útvonalat alkalmazzák a környezetükben előforduló antigének felvételéhez. Az endocitózis a bekebelezett anyag minősége és a felvétel módja szerint történhet fagocitózissal, macropinocitózissal, valamint klatrinfüggő és klatrinfüggetlen endocitózissal..

Fagocitózisról abban az esetben beszélünk, amikor > 1 μm átmérőjű partikulumot vesz fel a sejt. A fagocitózis első lépése a specifikus és nem specifikus felvétel során egyaránt a partikulum sejtfelszíni receptorhoz való kötődése, ami aktivációs szignált jelent a sejt számára. Az intracelluláris aktin átrendeződésével lehetővé válik, hogy a fagocita állábbal körülfogja, majd bekebelezze a partikulumot a fagocitotikus receptorokkal együtt. A

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

makrofágok rendkívüli „étvággyal” kebeleznek be akár saját méretüknél nagyobb partikulumokat is anélkül, hogy életfolyamataik sérülnének. Ez csak olyan módon lehetséges, hogy a fagoszóma membránjának kialakításához a plazmamembránon kívül a sejt intracelluláris membránrendszerei is hozzájárulnak. Kutatási eredmények bizonyítják, hogy a sejtmembrán „pótlásában”, ill. a fagoszómamembrán létrehozásában döntő szerepe van az endoplazmatikus retikulumnak, a recirkuláló endoszómáknak, a lizoszómáknak és neutrofil granulociták esetében az azurofil granulumoknak.

Makropinocitózis során nagy mennyiségű sejt közötti folyadék, illetve oldott antigén kerül felvételre aktindependens módon, és az álláb bezáródása által akár 2,5 µm átmérőjű vezikulumok is keletkezhetnek. A makropinocitózist növekedési faktorok és egyes patogén baktériumok fokozni képesek. A makrofágok és az imDC-k konstitutív makropinocitózis révén veszik fel az oldott antigén túlnyomó részét. Ezt a folyamatot számos patogén felhasználja a sejtek megfertőzésére. A fagocitózis és a makropinocitózis egyaránt igényli aktin és Cdc42, illetve Rac intracelluláris fehérjék részvételét.

A szolúbilis receptor – ligandum-komplexek felvétele elsősorban klatrinmediált módon történik. Ez az emlős sejtek legfontosabb endocitotikus útja, ami lehetővé teszi antigének, patogének, növekedési faktorok, lipidek és táplálékmolekulák felvételét. A klatrinfüggő endocitózis során a klatrin intracelluláris fehérje és adaptor molekulái irányítják a receptorligandum-komplex endocitózisát; a CCV (Clathrin-Coated-pits and -Vesicles) kialakulását és lefűződését.

A kaveolák számos sejttípus esetében megfigyelt membránbetűrődések (lásd 4. fejezet, 4.1. ábra), melyeknek az endocitózis mellett fontos szerepet tulajdonítanak jelátviteli folyamatokban és a sejtek lipidforgalmában is. A kaveolák és a lipidraftok nagy mennyiségben koncentrálják a jelátvivő molekulákat, ennek következtében meghatározó a szerepük a szignáltranszdukciós folyamatokban (lásd 6. fejezet).

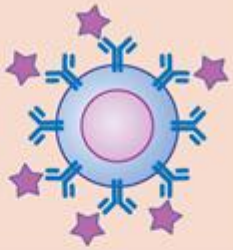
Az endocitotikus úton felvett vagy a sejtből származó (endogén) fehérje egyaránt a fagocita lizoszómájába kerül, ahol a proteázok lebontják. Ilyen módon lehetővé válik, hogy az antigén eredetű peptidek MHC-II molekulákhoz kötődjenek, és az MHC-II-peptid komplexet prezentálják a sejtek.

A fagocita és a partikulum között kialakult kontaktus után azonnalcsökken a patogén felismerésével és fagocitózisával kapcsolatos gének transzkripciója a sejtben. Ugyanekkor fokozódik minden olyan folyamat, ami az antigén átalakításával és bemutatásával kapcsolatos – vagyis nő különböző citokinek, antimikrobiális anyagok, kemokinek expressziója, fokozódik a citoszkeletális elemek génjeinek kifejeződése, továbbá jelátviteli és transzkripciós faktorok aktiválódnak. A patogén által okozott stimulus mellett a gyulladással megjelenő fehérjék, citokinek és kemotaktikumok is aktiválják a makrofágok antimikrobiális funkcióját.

A makrofágok különböző stimulusok (pl. az antigén bekebelezése, különböző citokinek – elsősorban IFNγ) hatására aktiválódnak, és sejtfelszínükön megnövekszik számos receptor expressziója (3.7. ábra). Ellentétben a nyugvó sejtekkel, az aktivált makrofágok fokozott fagocitáló és mikrobaölő képességgel, gyulladást közvetítő anyagok szecernálásával és megnövekedett T-sejtaktiváló képességgel rendelkeznek. Az aktiválás eredményeként a sejteken nő az MHCII-molekulák expressziója, következésképpen antigénbemutató képességük is fokozódik. Tehát az immunválasz során a makrofágok és a segítő T-sejtek kölcsönösen hatnak egymásra, fokozva egymás aktivitását, ami végső soron a kórokozók hatékonyabb elpusztítását segíti.

A makrofágok az ún. *hivatásos antigénbemutató sejtek (A*ntigen *P*resenting *C*ell – APC)közé tartoznak *(3.11. ábra)*, mivel konstitutíven fejeznek ki MHCI- és MHCII-molekulákat, és a felvett és részlegesen lebontott antigént képesek bemutatni a limfocitáknak. Az MHCI-molekulák expressziója ilyenkor nő – bár kisebb mértékben, mint a másik két hivatásos antigénbemutató sejt – a DC és a B-limfocita – esetében. Lizoszomális enzimkészletük alkalmassá teszi a sejteket arra, hogy ellássák elsődleges funkciójukat; a patogén mikrobák és az elpusztult testi sejtek eliminálását.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

APC / jellemzők	dendritikus sejt	B-sejt	makrofág
			
az antigénfelvétel módja	makropinocitózis, PRR-közvetített és opszonikus fagocitózis	antigénkötő receptor közvetített endocitózis	PRR-közvetített és opszonikus fagocitózis
a bemutatott antigén (peptid) eredete	vírus, allergén	oldékony molekula, toxin, vírus	extra- és intracelluláris patogén, apoptotikus sejt
lokalizáció	limfoid szövetek, kötőszövet, epitélium	limfoid szövetek, vér	limfoid szövetek, kötőszövet, testüreg

3.11. ábra. Az antigén-prezentáló sejtek (APC) tulajdonságai . Az antigén felvételében, feldolgozásában és bemutatásában a legfontosabb szerepet a *dendritikus sejtek, a B-sejtek és a makrofágok* töltik be. Az antigén bemutatásához szükséges *antigén-felismerő receptorokkal*, *antigén-feldolgozó enzimkészlettel* és *MHCII-molekula*expresszióval mindhárom sejttípus rendelkezik. Az antigén felvételének lehetőségeit, a bemutatott antigén típusát és az antigénbemutató sejtek előfordulását foglalja össze az ábra.

A monociták és a makrofágok a *veleszületett és az adaptív immunválasz* minden fázisában – a felismerés-, az aktivációs és az effektorfázisban – egyaránt fontos szerepet töltenek be:

– Bekebelezik a legkülönbözőbb eredetű részecskéket, patogén mikrobákat, elpusztult testi sejteket, fertőzött vagy tumorossá vált sejteket. A makrofágok számos enzimet, reaktív oxigén- és nitrogén-származékokat *(R*eactive *O*xigen *I*ntermedier – ROI, *R*eactive *N*itrogen *I*ntermedier – RNI) valamint lipid eredetű mediátorokat (pl. prosztaglandinokat) termelnek, amelyek mind a kórokozók elpusztításában vesznek részt, és így megakadályozzák a fertőzés terjedését. Egyidejűleg azonban, ugyanezen folyamatok következményeként a környező, egészséges szövet is károsodhat (lásd 8. fejezet). A makrofágok e mellett az immunfolyamatok szabályozásában is igen szerteágazó feladatot látnak el *(3. 12. ábra)*.

– A makrofágok hatékonyan ismerik fel a szervezetben folyamatosan keletkező tumorsejteket, amelyek elpusztítása többféle mechanizmussal történhet – így TNF-α, reaktív oxigéngyökök, toxikus anyagok termelésével.

– A makrofágok által termelt kemokinek a patogén támadásának színhelyére vonzzák a gyulladási folyamatok sejtjeit – főként a neutrofil granulocitákat –, míg mások (TNF-α, IL-1, IL-6) szisztémásan hatva, pl. a gyulladást kísérő láz kialakulásában játszanak fontos szerepet (lásd 8. fejezet).

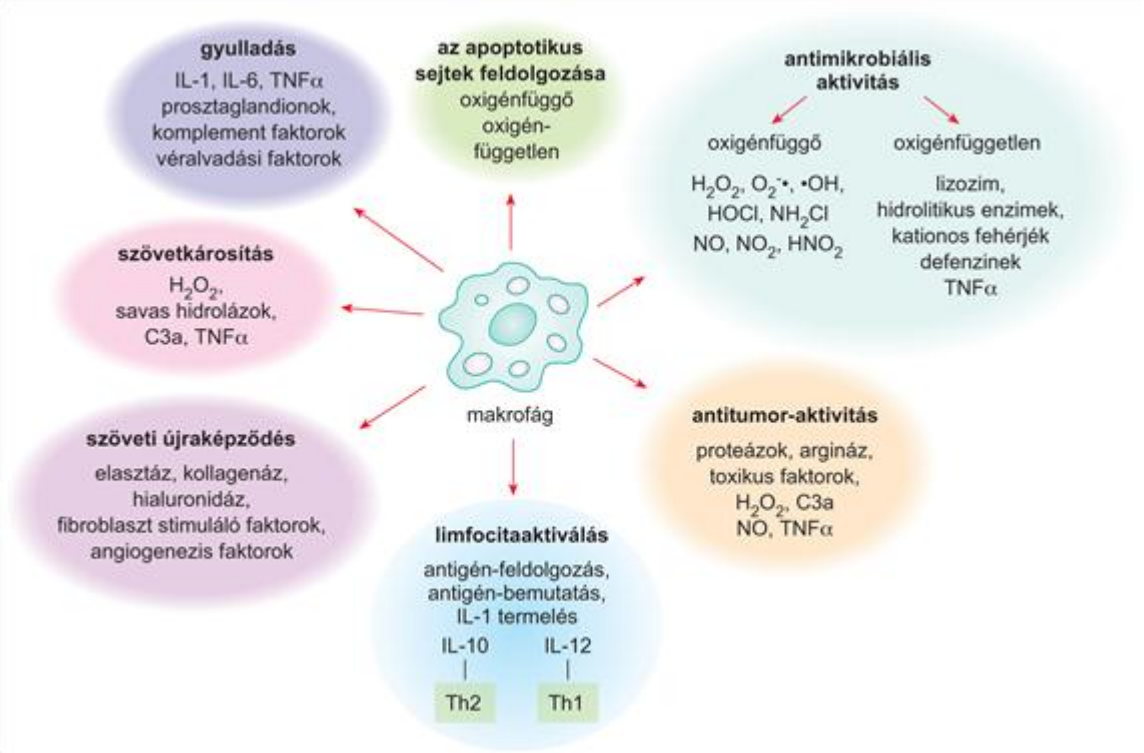
– A makrofágok által termelt aktív gyökök és enzimek szövetkárosító hatásúak lehetnek, ugyanakkor számos enzim és növekedési faktor (fibroblaszt- és endotél növekedési faktor) a sérült szövetek gyógyulását segíti.

– A makrofágok hivatásos APC-ként feldolgozzák, és a T-sejteknek bemutatják az antigént, és ugyanekkor olyan *citokineket* is termelnek, amelyek a limfocitákat aktiválják (lásd 12. fejezet). A felvett antigén jellegétől

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

függően a makrofágok markánsan különböző citokineket termelnek, ami meghatározza a T-sejtválasz típusát; az IL-12 celluláris (Th1) választ, míg az IL-10 humorális (Th2) választ indukál.

– Mindezek mellett a makrofágoknak különösen fontos szerepe van a folyamatosan keletkező apoptotikus sejtek eltakarításában.



3.12. ábra. Makrofágok szerepe immunfolyamatokban . A makrofágok alapvetően fontos szerepet játszanak az immunválasz minden fázisában. A veleszületett immunrendszer elemeként legfontosabb feladatuk a *kórokozók* és *apoptotikus sejtek azonnali felismerése*, *bekebelezése* és *feldolgozása*. Antigén-feldolgozó képességüket *oxigénfüggő* és *oxigénfüggetlen* mechanizmusok biztosítják. Antigén-prezentáló sejtként az adaptív immunválasz elindítói; képesek az antigénspecifikus *T- és B-sejteket aktiválni*. Mindemellett a makrofágok az általuk termelt különféle molekulák, citokinek, stimuláló faktorok, enzimek és aktív gyökök révén számos egyéb folyamatban is részt vesznek, pl. a *gyulladás* folyamatában, a *tumorok* elleni védelemben, *szövetek újraképzésében* és immunsejtek funkcióinak szabályozásában.

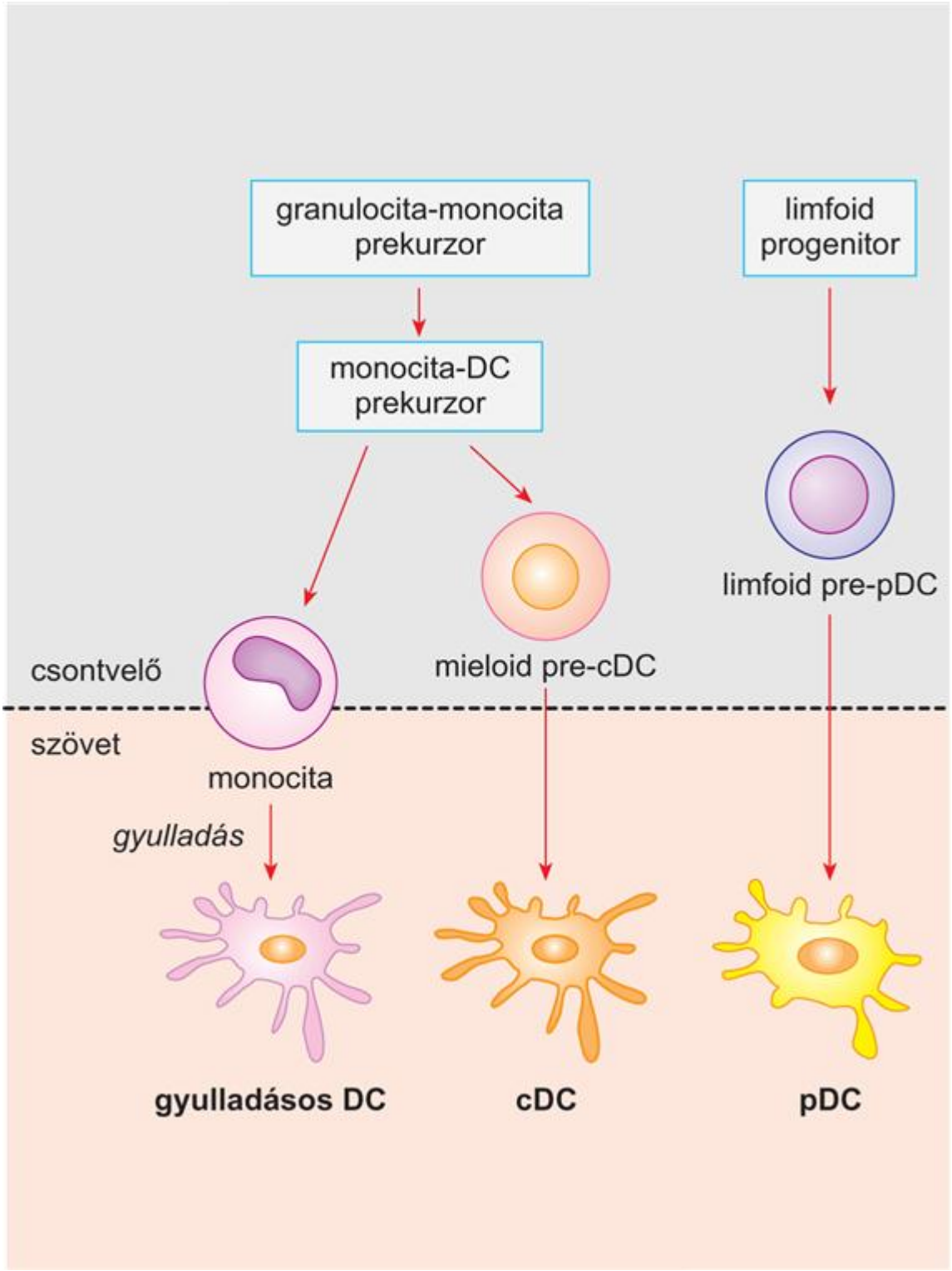
2.2. Dendritikus sejtek

A dendritikus sejtek (*D*endritic *C*ell – DC) mieloid és limfoid előalakokból egyaránt kialakulhatnak. A mieloid és a limfoid DC-k eredetük, membránstruktúráik és funkcióik tekintetében is két, elkülönült sejtpopulációt alkotnak. A mieloid DC-kre (*m*yeloid *DC* – myDC) jellemző a hatékony antigénfelvétel és antigénprezentációs képesség. A limfoid DC-k (*l*ymphoid *DC* – lyDC) elsősorban vírusfertőzés következtében aktiválódnak, és nagy mennyiségben termelnek IFNα és IFNβ antivirális hatású citokineket.

A DC-k intenzív antigénfelvevő, átalakító és bemutató képességük révén, mint *hivatásos APC-k,* a specifikus immunválasz beindításában nélkülözhetetlenek (lásd 12. fejezet). A DC-k mikroszkópos képen látható vékony, faágszerű membránnyúlványokkal rendelkeznek, ezek az ún. dendritek, innen ered *dendritikus sejt* elnevezésük.

A myDC-k differenciálódása a csontvelőben, a monocitákkal közös prekurzor sejtből történik *(3.13. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



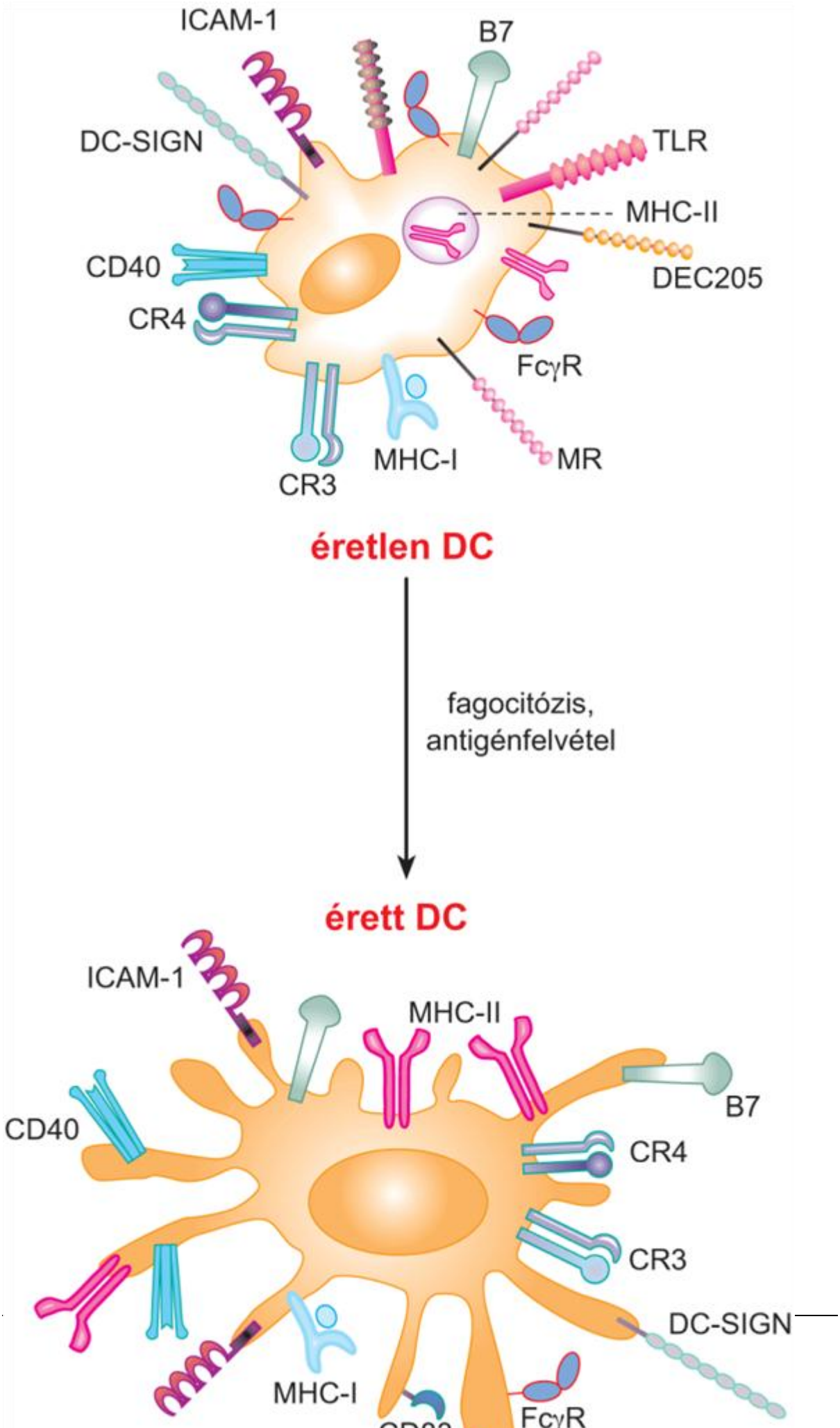
3.13. ábra. Dendritikus sejtek differenciálódása . A hemopoézis során a dendritikus sejtek (DC), monociták és makrofágok differenciálódása szorosan összekapcsolódik. A hemopoetikus őssejtből kiinduló mieloid és a limfoid fejlődési útvonalon egyaránt fejlődnek DC-k. A mieloid fejlődési út során, a mieloid progenitor sejtből *granulocita-monocita közös prekurzor* keletkezik a csontvelőben, amelyből az *elkötelezett monocita-DC*-sejtek fejlődnek. A *monocita-DC-prekurzorokból (MDP)* két útvonalon keletkezhetnek DC-k; egyrészt a *konvencionális DC-k (cDC-k)*, másrészt a gyulladásos stimulus hatására monocitákból képződő *gyulladásos DC-k* (TNF- és iNOS-termelő DC,*Tip DC-k*). A cDC-ket alkotják a *migratórikus DC-k* (Langerhans-sejtek, a dermális DC-k, vér-DC-k) valamint a *szöveti DC-k* (lép-DC-k, a tímusz-DC-k, a máj-DC-k) az antigénfelvételt, -feldolgozást és -prezentációt végzik. A limfoid fejlődés során szintén kialakulnak DC-k, ezek a limfoid progenitorból keletkező *pre-pDC-kből* kialakuló *plazmacitoid DC-k (pDC-k)*. A szöveti mikrokörnyezetben

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

jelenlévő virális antigének hatására a pDC-k aktiválódnak, differenciálódnak, és nagy mennyiségben termelnek I. típusú IFN-okat. A csontvelői érést követően, a mieloid és limfoid pre-DC-k a vérkeringés útján a perifériás szövetekbe vándorolnak, ahol további differenciálódáson mennek keresztül.

A DC-k az antigén felvételének hatására érési folyamaton mennek keresztül *(3.14. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.


ICAM-1
B7
DC-SIGN
TLR
MHC-II
CD40
DEC205
CR4
FcγR
MHC-I
MR
CR3
éretlen DC
fagocitózis,
antigénfelvétel
érett DC
ICAM-1
MHC-II
B7
CD40
CR4
CR3
DC-SIGN
MHC-I
FcγR

3.14. ábra. Dendritikus sejtek sejtfelszíni molekulái és differenciálódásuk . Az *éretlen DC-k* (*immatureDC,imDC*) főként a patogén felismerését és felvételét elősegítő receptorokat *(FcγR, CR3, CR4, TLR* és *C-lektin; DEC205, MR, DC-SIGN)* fejeznek ki nagy számban. A környezetből érkező, veszélyt jelentő szignálok – *antigénfelvétel, mikrobiális termékek, HSP, gyulladásos citokinek* – a sejtek gyors aktivációját és érését eredményezik. Ez a folyamat többezer gén aktiválódását jelenti, ami a sejtek fenotípusának megváltozását okozza. Az antigén felvételét, fagocitózisát követően az imDC-k valamely közeli nyirokcsomóba vándorolva válnak *érett DC-vé (matureDC, maDC)*. Az maDC-ken a patogénfelismerő receptorok száma csökken, fagocitózist már nem végeznek, de nagy számban fejeznek ki membránjukon *MHC-molekulákkal* asszociált peptideket és *kostimulátor molekulákat (CD40* és *B7 családba tartozó CD80 és CD86)*, továbbá *citokin*termelésük is fokozódik. Az maDC-ken megjelenik az érett sejtekre jellemző *CD83*-molekula. Mindezek a változások képessé teszi az maDC-ket arra, hogy hatékonyan aktiválják az antigén-specifikus, naiv T-sejtek immunválaszát.

Az éretlen DC-k (*i*mmature *DC* – imDC) folyamatos őrjáratot végeznek a perifériás szövetekben, ahol a szervezetbe bekerülő patogént azonnal felismerik és bekebelezik. A DC-k – hasonlóan a veleszületett immunrendszer többi sejtjéhez –, sokféle receptorral rendelkeznek a patogének felismerésére. Ezek közé tartoznak a toll-like receptorok (TLR), a scavenger receptorok (SC), a mannózreceptor (MR), a DEC-205 és C-típusú lektinreceptorok (lásd 1. és 4. fejezet). A felismerést az antigén felvétele és a DC-k aktiválódása követi. Opszonizált partikulumok esetében receptormediált endocitózissal, Fc- vagy komplementreceptorok közvetítésével valósul meg a felvétel.

A patogén felvételét követően az imDC-k egy közeli nyirokcsomóba vándorolnak, miközben számos jelentős változáson mennek keresztül, és érett DC-vé (*m*ature *DC* – maDC) differenciálódnak. A nyirokcsomóba érkező maDC-k felszínén ugrásszerűen megnő az MHC-II – peptidkomplexek és a CD40-molekulák száma, illetve azoknak a kostimulátor molekuláknak (CD80, CD86) a mennyisége, amelyek más immunsejtekkel való kölcsönhatást biztosítanak. Érett DC-k jellemző markere a CD83 is. A sejtfelszíni molekulák mennyiségének változása mellett a sejt morfológiája is megváltozik, és fokozódik a migrációra való képessége. Mindemellett megnő a sejtek CCR7 kemokinreceptor expressziója, és ez által fogékonnyá válnak olyan kemokiningerekre, amelyek elősegítik a nyirokcsomóba történő vándorlásukat. Ennek a receptornak a liganduma, a MIP-3β, a kemotaktikus gradiensnek megfelelően a DC-ket a nyirokcsomó parakortikális részébe irányítja, ahol a naiv T-sejtek is jelen vannak. Az érés során a DC-k citokintermelése is megváltozik, más immunsejteket aktiváló IL-12-t és egyéb citokineket választanak ki, és a nyirokcsomóban lévő T-sejtből származó faktorok hatására érésük teljessé válik. Ezzel párhuzamosan azok a receptorok, amelyek az antigén felismerését és felvételét biztosították, (MR, DEC205) szinte eltűnnek a membránjukról. Mindezek következtében *az érett DC-k az MHC – antigénkomplex bemutatásával, kostimulátor molekulák közvetítésével és IL-12-termeléssel az antigénspecifikus naiv T-sejtek leghatékonyabb aktivátorai.*

A DC-k sokoldalú működésük révén mind a veleszületett, mind az adaptív immunválasz során meghatározó szerepet töltenek be. A szervezetbe kerülő patogéneket gyorsan és hatékonyan eliminálják, ugyanakkor olyan körülmények között, amikor nem éri a szervezetet antigénstimulus, immunológiai válaszképtelenséget vagy toleranciát is kiválthatnak a központi nyirokszervekben és a periférián egyaránt (lásd 19. fejezet). További fontos szerepe az éretlen DC-knek a naponta nagy mennyiségben keletkező apoptotikus sejtek folyamatos eltávolítása. A DC-knek ez a működése rendkívüli jelentősséggel bír, pl. a tímuszban, az apoptózissal elpusztult autoreaktív T-sejtek eliminálása során. A perifériás szövetekben az elpusztult saját sejtek felvételét követően toleranciát indukálnak, mivel a saját antigén nem eredményez kostimulátor molekulaexpressziót és fokozott IL-12 szintézist, következésképpen a DC-k nem váltanak ki T-sejtaktivációt.

A *myDC*-k különböző populációi testszerte mindenütt jelen vannak. Ezek közé tartoznak a bőrben lévő Langerhans-sejtek, az intersticiális kötőszöveti DC-k, a lép marginális zóna DC-i, a nyirokcsomók csíraközpontjában található DC-k, a tímusz-DC-k, a máj-DC-k és a vér-DC-k. Ezek a sejtek elsősorban antigénfelismerő receptormintázatukban különböznek egymástól. A Langerhans-sejt az epitélium és az epidermis jellemző antigénprezentáló dendritikus sejttípusa. Kizárólag ezekben a sejtekben kimutatható képlet a mikroszkópos kép alapján teniszütőre emlékeztető endoszomális kompartmentum, az ún. *Birbeck-granulum*. A Langerhans-sejtek az antigénfelvételt követően aktiválódnak, az extracelluláris mátrixszal való kölcsönhatásuk megváltozik, és a bőrből a közeli nyirokcsomókba vándorolnak, ahol a T-limfocitákkal történő közvetlen kapcsolat eredményeként tovább differenciálódnak, és antigén-eredetű peptideket mutatnak be naiv $CD4^+$-T-sejtek számára. Ez a sejtkölcsönhatás antigénspecifikus immunválaszt vagy toleranciát eredményez. Az endocitózis önmagában nem elegendő stimulus a DC-k aktivációjának kiváltásához; kostimulátor molekulák hiányában ezek a sejtek az antigénspecifikus T-sejtek anergiáját váltják ki. Ez egyben biztosítéka is annak, hogy ha nincs gyulladás, akkor nem következik be a DC-k aktiválódása. A T-sejtválasz kiváltására csak az érett DC-k

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

képesek, amelyek gyulladási stimulusok (pl. LPS) hatására TLR-közvetített módon vagy CD40L hatására alakulnak ki az éretlen DC-kből.

A T-limfociták csak az APC-k által bemutatott antigént ismerik fel. A DC-k ugyanakkor naiv és memória-B-sejteket is képesek aktiválni, ami IL-12, IL-6 és IL-6 R-α közvetítésével zajlik le.

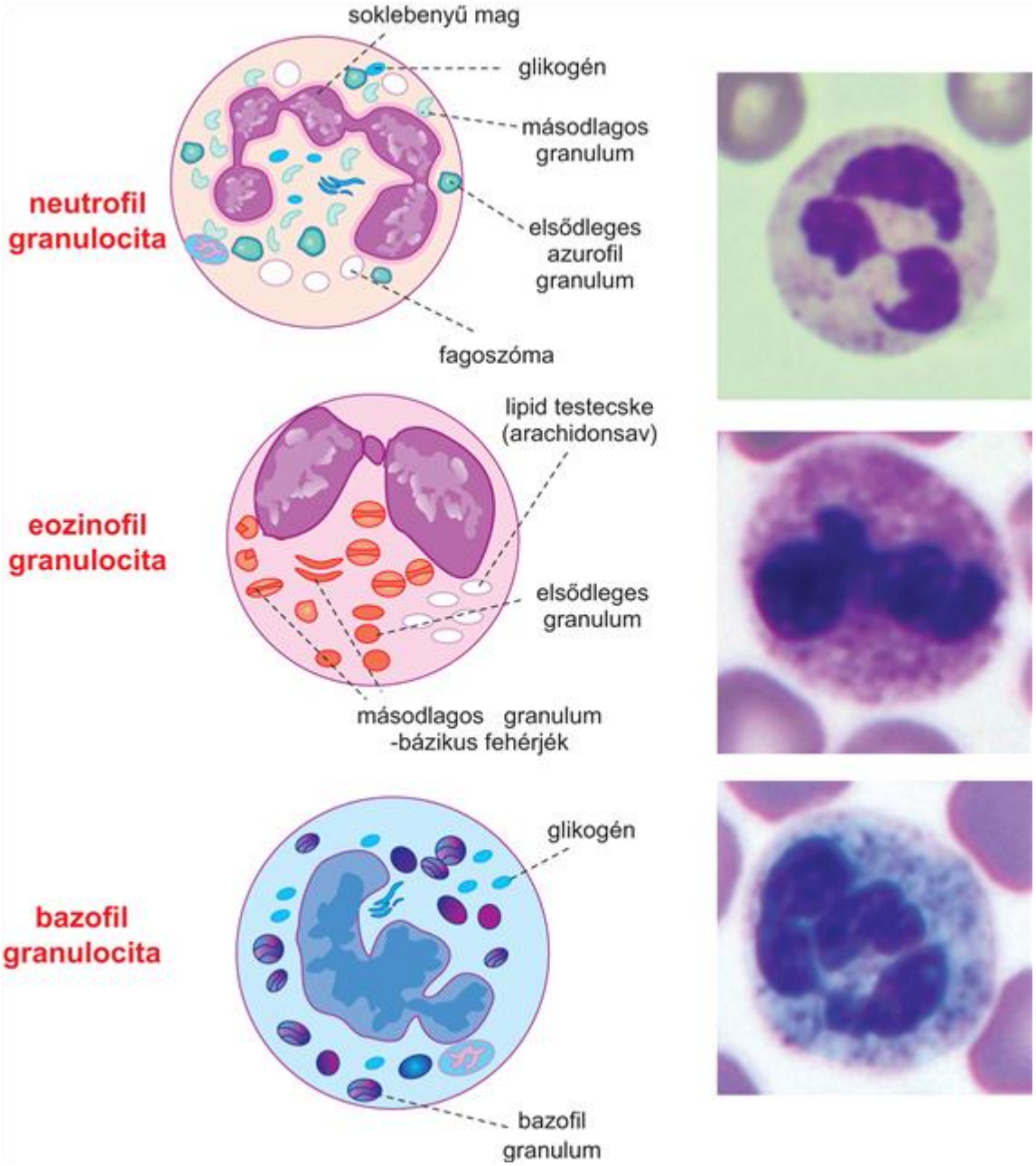
A DC-k a veleszületett és az adaptív immunrendszer között teremtenek kapcsolatot, amennyiben a DC-knek, mint hivatásos APC-nek egyedülálló tulajdonságuk, hogy naiv limfoctákat képesek aktiválni, ezáltal az adaptív immunválasz indukálásában és az immunológiai memória létrehozásában is szerepet játszanak.

2.3. Granulociták

Ezeket a mieloid progenitorból származó sejteket *„gyulladásisejteknek*" is nevezik, mert a veleszületett immunrendszer részeként az akut gyulladásos folyamatokban játszanak szerepet (lásd részletesen a 8. fejezetben). A neutrofil granulociták a makrofágokhoz hasonlóan fontos szerepet játszanak az elhalt vagy éppen tumorossá vált sejtek, illetve az opszonizált mikrobák eltakarításában. Ezt a két sejtféleséget nagyon hatékony bekebelező képességük miatt *hivatásos fagocitaként* is említik. A garnulociták festődése alapján három típust különböztetünk meg; a neutrofil, az eozinofil és a bazofil sejteket *(3.15. ábra)*. Az egyes típusok néhány jellemző sejtmembrán struktúráját a *3.3. táblázatban* foglaltuk össze.

A *neutrofil granulociták* (polimorfonukleáris sejtek) karéjos, soklebenyű magot és jellegzetes citoplazmatikus granulumokat tartalmaznak (3.14. ábra). Ezek a sejtek jelentik az első immunvédelmi vonalat a fizikai barriereken átjutó kórokozók ellen.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



3.15. ábra. Granu lociták populációi és funkcióik. A mieloid eredetű garanulociták *gyulladásos stimulus* hatására gyorsan mozgósítható sejttípust képviselnek. A fagocitózisra képes neutrofil sejtek fő feladata az opszonizált antigén *fagocitózis* útján történő elpusztítása, melyben elsősorban a *komplementreceptorok* és az *Fcγ-receptorok* vesznek részt. A sejtek citoplazmájában kimutatható granulumok – *primer vagy azurofil granulumok, szekunder vagy specifikusgranulumok stb.* – az antigén elpusztítására alkalmas emésztőenzimeket és antimikrobiális anyagokat tartalmaznak. Az *eozinofil granulociták* citoplazmájában *primer* és*eozinofil granulumok* mutathatók ki. Ezutóbbi granulumokban a *parazitákra toxikus* molekulákat mutattak ki, továbbá kemokineket és enzimeket is előállítanak a sejtek. Az eozinofil sejtek képesek elpusztítani a paraziták többségét az *ellenanyagfüggő, sejtközvetített, citotoxikus reakció (ADCC)* közvetítésével.A *bazofil sejtek* – a hízósejtekhez hasonlóan – rendelkeznek az IgE-t nagy affinitással kötő Fc-receptorral *(FcεRI)*, így az *allergiás reakciók* effektor sejtjei. Granulumaikban az allergiás tüneteket kiváltó anyagokat raktározzák.

A neutrofileket Mecsnyikov *mikrofágoknak, kis fagocitáknak* nevezte. A csontvelőben naponta mintegy 10^{11} neutrofil granulocita keletkezik, és gyulladás hatására ez a szám megtízszereződhet. A vérben keringő neutrofil sejtek a leukocitáknak több mint 50%-át alkotják, ennek következtében a veleszületett immunitás fontos effektor sejtjei. Élettartamuk rendkívül rövid; 10-12 órát töltenek a keringésben, majd spontán apoptózis következtében elpusztulnak.

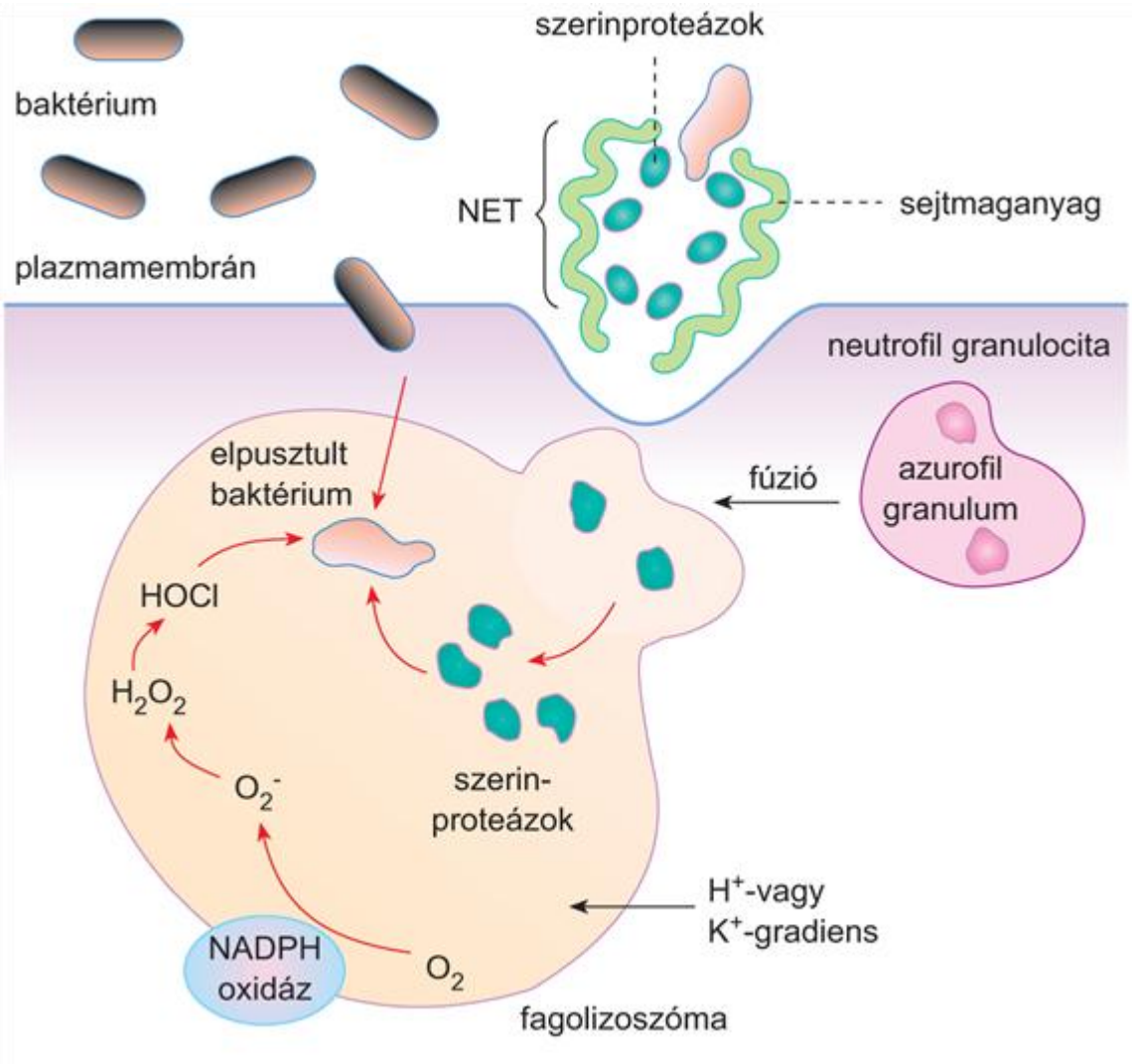
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A neutrofil granulociták hatékony szerepet játszanak a szervezet bakteriális fertőzések elleni védelmében. Jelentőségüket drámai módon illusztrálja, hogy hiányuk esetében (*neutropéniás állapot)* sok beteg hal meg a normál esetben könnyen leküzdhető bakteriális fertőzések miatt. E sejtek fő feladata a fertőző mikrobák felismerése és bekebelezése, ami történhet a PAMP és a sejtek PRR-receptorai közötti kölcsönhatás által, ill. FcR-ek és CR1- és CR3-komplementreceptorok közvetítésével, ha a kórokozó IgG-vel vagy komplementfehérjével opszonizált formában van jelen. A neutrofil sejtekre aktív fagocitózis és a makrofágokénál erőteljesebb *oxigén-burst* jellemző, de oxigéntől független mechanizmusokkal is képesek elpusztítani a káros mikrobákat.

A granulocitákat patogén eredetű anyagok és különböző citokinek hatékonyan aktiválják, kemotaktikus ingerekre gyorsan reagálnak, következésképpen az akut gyulladás lezajlásának leghatékonyabb segítői (lásd 8. fejezet).

Az aktivált neutrofilekből, valamint a sérült szöveti sejtekből felszabaduló anyagok további sejteket – makrofágokat, hízósejteket, endotélsejteket – stimulálnak. Az ilyenkor felszabaduló faktorok hatására a vérben keringő granulociták anyagcsere-folyamatai módosulnak, és sejtfelszíni struktúrái átalakulnak. Ezek következményeként a sejtek kilépnek az érpályából, és a gyulladásos szövetekbe vándorolnak.

A kórokozók és a sérült szöveti sejtek eliminálásában mind az oxigéntől független enzimek (pl. a lizoszomális elasztáz, β -glükuronidáz, kollagenáz, lizozim) mind az oxigén jelenlétében működő enzimatikus rendszerek (elsősorban a NADPH-oxidáz) részt vesznek. A NADPH-oxidáz enzimkomplex a molekuláris oxigént redukálja szuperoxid-anionná, amiből további aktív oxigénszármazékok (*R*eactive *O*xygen *I*ntermediates – ROI*)* keletkeznek, köztük hidrogénperoxid (H_2O_2), hidroxil-gyök (OH^-), hipoklorit (OCl^-, *3.16. ábra)*.



Created by XMLmind XSL-FO Converter.

3.16. ábra. Az „oxidatív burst" folyamata neutrofil granulocita endolizoszómás rendszerében . Az aktivált fagocitasejtek az „oxidatív burst" során, a vezikuláris membránokhoz kötött oxidázok működésének köszönhetően, a mikrobák számára rendkívül toxikus, *reaktív oxigén intermediereket* (*ROI*) állítanak elő. A szuperoxid anion *NADPH-oxidázok* hatására keletkezik a molekuláris oxigén redukálásával. A szuperoxidból *hidrogén-peroxid* (H_2O_2) keletkezik szuperoxid-dizmutáz (SOD) közvetítésével. A fagocitákban további reaktív gyökök is kialakulhatnak, pl. a neutrofilekben *H_2O_2-ből* és *kloridionbólmyeloperoxidáz* (*MPO*) hatására *hipoklórossav* (*HOCl)* jön létre. Az fagoszóma és eozinofil granulum fúziójával kialakuló fagolizoszómában keletkező negatív töltésű ionokat a *H^+ és K^+ pumpa* ellensúlyozza. Az erősen antimikrobiális ROI mellett, a neutrofil granulumokból származó szerin-proteázok is segítik a kórokozók lebontását. A neutrofilekből felszabaduló *NET (Neutrophil Extracellular Trap)* szerin-proteázok és nukleáris elemek komplex keveréke, ami szintén hatékony eszköz a baktériumok elpusztítására.

Reaktív oxigén- és nitrogén-intermedierek (ROI, RNI) hatásai

A légzési robbanás („oxidatív burst") a fagociták fiziológiás állapotváltozása, amely patogén érzékelésekor vagy gyulladási ingert követően alakul ki, és a sejtek ugrásszerűen megnövekedett oxigénfelvételében nyilvánul meg. A hivatásos fagociták nagy mennyiségben termelnek reaktív oxigéngyököket, melyek keletkezésének kulcsenzime, a szuperoxidot előállító NADPH-oxidáz enzimkomplex (NOX), ami elektrondonorként szerepel a reakciókban (3.16. ábra).

A NADPH-oxidázok azon csoportjába, ahova a fagocitákban megtalálható gp91phox (NOX2) tartozik, további, szerkezetileg hasonló oxidázok – NOX1, NOX3 és NOX4 – is tartoznak. A Phox-enzim nyugvó fagocitákban inaktív, de patogén vagy gyulladásos mediátor megjelenése aktiválja az enzimet, és kiváltja a ROI mitokondriumokon kívüli termelését. A mitokondriális légzési láncban oxidázok hatására termelődik kis mennyiségű szuperoxid is, ami a normális sejtműködést nem befolyásolja. A szuperoxid-dizmutáz (SOD), a kataláz- és a peroxidáz-enzimek semlegesítik a toxikus gyököknek a sejtkárosító hatását. Sod2-KO-egerekben, amelyekben nem termelődik SOD, súlyos kardiomiopátia és neurodegeneráció alakul ki.

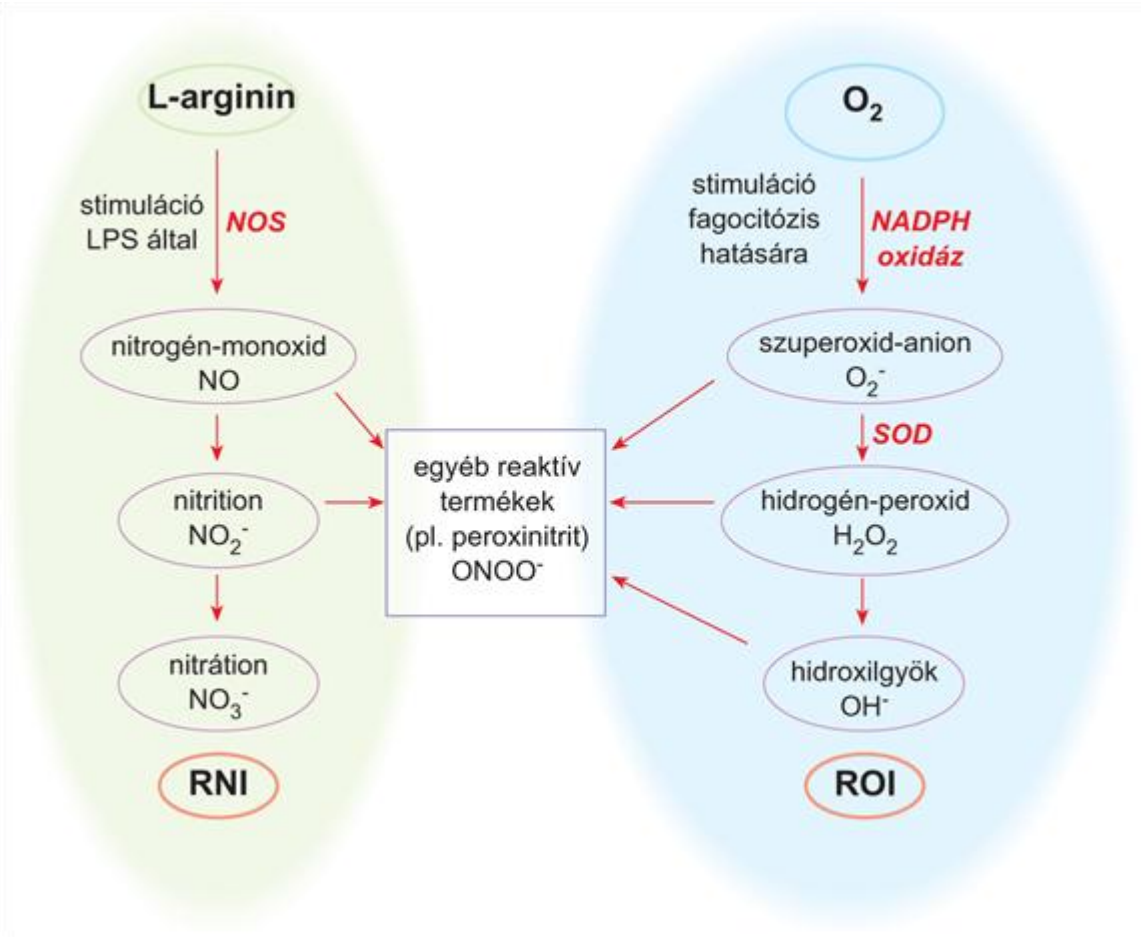
Szintén fontos antimikrobiális hatással rendelkeznek a reaktív nitrogéngyökök (Reactive Nitrogen Intermediates – RNI), melyek közé a nitrogén-monoxid (NO), a nitrát (NO_3^-), a nitrit (NO_2^-) és a peroxynitrit ($ONOO^-$) sorolható. Az NO a nitrogénmonoxidszintáz-enzimek (NOS) hatására keletkezik a sejtekben. A NOS-enzimeknek három izoformáját azonosították, ezek a neuronális NOS (nNOS, NOS-1), az indukálható NOS (iNOS vagy NOS-2) és az endotéliális NOS (eNOS vagy NOS-3). Az RNI vazodilatációs hatásáról, szignálfolyamatokat és immunválaszt szabályozó szerepéről is beszámoltak.

A neutrofil granulociták baktericid és proteolitikus anyagokat tartalmazó granulumai között elsődleges vagy *azurofil granulumok*, másodlagos vagy *specifikus granulumok, zselatináz tartalmú granulumok* és *szekretoros vezikulumok* találhatók (3.15. ábra). E sejtek citoplazmatikus granulumai nem színeződnek sem a bazofilokat festő hematoxilinnal, sem eozinnal. A korábban kialakuló és nagyobb *primer azurofil granulumok* mieloperoxidázt és nem oxidatív antimikrobiális anyagokat, – köztük defenzineket, katepszin-G-t és BPI-fehérjét (*B*aktericidal *P*ermeability *I*ncreasing) – tartalmaznak. A később megjelenő, kisebb méretű, *szekunder specifikus granulumok*ban laktoferrint, lizozimet, alkalikus foszfatázt valamint membránkötött citokrom-b-t mutatattak ki.

A patogének intracelluláris elpusztítását az antimikrobiális peptideket és proteázokat tartalmazó neutrofil granulumok és a fagolizoszóma fúziója biztosítja. A szerin-proteázok inaktív proenzimként szintetizálódnak, majd a DER- és a Golgi-komplexben történő transzport során aktiválódnak, és így kerülnek a sejt granulumaiba. Az antimikrobiális anyagok mellett a granulumokban nagy mennyiségben raktározódnak a sejtekre jellemző CR3- és CD66b-receptorok is.

Nemrég figyeltek meg egy új, neutrofil-közvetített antibakteriális mechanizmust, melynek során az elpusztuló sejtekből származó DNS-fragmentumok, hisztonok és antibakteriális enzimek mintegy „csapdába" esnek; létrejön az ún. NET (*N*eutrofil *E*xtracellular *T*rap), ami hozzájárul a sejt környezetében lévő baktériumok, gombák elpusztításához *(3.17. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



3.17. ábra. A re aktív oxigén- és nitrogéngyökök. A fagocitasejtek aktivációja során reaktív oxigéngyököket (Reactive Oxygen Intermediates – ROI) és reaktív nitrogéngyököket (Reactive Nitrogen Intermediates, RNI) állítanak elő. Az „oxidatív burst" során a molekuláris O_2-ből a NADPH-oxidáz enzimkomplex hatására szuperoxid-anion keletkezik, ami szuperoxid-dizmutáz (SOD) hatására hidrogén-peroxiddá és hidroxilgyökké alakul. A fagociták reaktív nitrogéntartalmú gyököket szintén szintetizálnak, ezek az L-arginin-ből, nitrogénmonoxid-szintáz enzimek (NOS) hatására keletkező nitrogén-monoxid, nitrition és nitrátion. Valamennyi feltüntetett reaktív gyök erősen antimikrobiális hatású.

A fagociták mikrobaölő működésének kisiklása – a patogén „megmenekülése"

Jóllehet, a legtöbb neutrofil granulocita által felvett patogén elpusztul az antimikrobiális effektor mechanizmusok következtében, vannak olyan intracelluláris kórokozók, amelyek képesek kivédeni ezeket a mikrobaölő működéseket (Salmomella typhi, Mycobacterium leprae, Clamydia pneumoniae). Bizonyos kórokozók képesek a fagoszómából kijutni citoplazmába, mások megakadályozzák a fagoszóma-lizoszóma fúzióját, és vannak olyanok, amelyek jelenlétében gátolt az oxidatív burs-t. A fertőzött sejt életidejének megnyújtása 2-4 napra szintén hatékony eszköz a patogén túléléséhez. Kísérletek bizonyítják, hogy neutrofilekben a pro-kaszpáz3, aktív kaszpáz-3 enzimmé történő átalakulása gátolt a kórokozóval fertőzött sejtekben. Az apoptotikus sejtek eltakarítása a makrofágok elsődleges feladata, így a fertőzött neutrofil sejteket is a makrofágok fagocitálják. Ez további lehetőség a patogén számára, mert így a makrofágokban tovább élhet és szaporodhat. Amint az ismert, az apoptotikus sejtek felvétele, a felszínükön megjelenő foszfatidil-szerin felismerés hatására gátolja a fagociták gyulladási citokinszekrécióját, fokozza azok IL-10- és TGF-β-termelését, így az apoptotikus sejtek gyulladás kialakulása nélkül eliminálódnak. Hasonló módon gátolt a gyulladás létrejötte azon fagociták környezetében is, amelyek kórokozóval fertőzött apoptotikus sejtet vesznek fel, és ezt a gátlást erősíti a kórokozó antiapoptotikus működése. A kórokozóval fertőzött sejtek bekebelezésének ezt a formáját nevezik csendes (silent) fagocitózisnak.

Az *eozinofil granulocitá*k a vérben található fehérvérsejteknek mintegy 0,1-8%-át teszik ki egészséges emberekben. E sejtek jellegzetes kétkaréjú magjuk és savas festődést mutató citoplazmatikus granulumaik alapján azonosíthatók (3.15. ábra). A citoplazmatikus granulumok legfontosabb alkotóeleme a fő bázikus fehérje

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

(*M*ajor *B*asic *P*rotein – MBP), ami toxikus hatású a legtöbb féregre, aktiválja a neutrofil sejteket és trombocitákat, továbbá a hízósejtekből hisztaminfelszabadulást vált ki. A granulumokban található hasonló hatású molekula az eozinofil kationos fehérje (*E*osinophil *C*ationic *P*rotein – ECP) és az eozinofil eredetű neurotoxin (*E*osinophil *D*erived *N*eurotoxin – EDN) is. Az aktivált sejtek granulumaiból felszabaduló anyagok képesek elpusztítani azokat a patogéneket, amelyekkel szemben a fagocitózis nem hatékony.

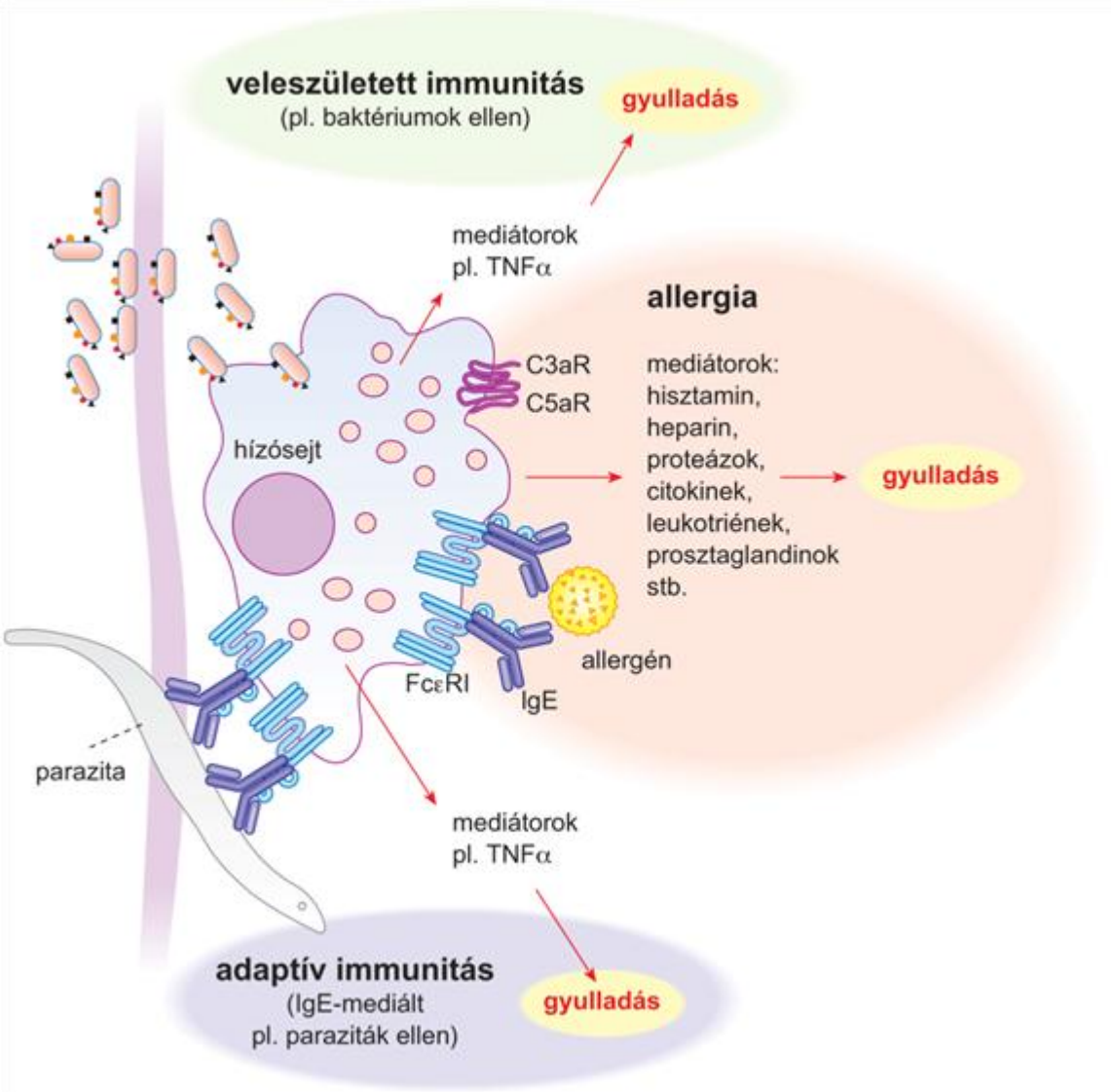
Az eozinofileknek nagyon fontos szerepük van a többsejtű paraziták által okozott fertőzések kivédésében. A parazitákkal fajlagosan reagáló IgE izotípusú ellenanyag, a sejtek IgE-t kötő receptorához (FcεRII, CD23) kötődik, és így ellenanyagfüggő sejtközvetített citotoxikus reakció (*A*ntibody *D*ependent *C*ellular *C*ytotoxicity – ADCC) alakul ki, melynek révén az eozinofilek képesek elpusztítani a paraziták többségét. Az allergiás reakciók színhelyén felhalmozódó eozinofil sejtek a túlérzékenységi reakciót követő gyulladás kialakulásában játszanak szerepet. A sejtek osztódását és differenciálódását a segítő T-sejtek Th2 szubpopulációja által termelt IL-5 váltja ki, következésképpen a T-sejtek aktivációja hozzájárul e sejtek felhalmozódásához az allergiás reakció és a parazitafertőzés színhelyén egyaránt. A parazitás fertőzéseket, az allergiás reakciót és az asztmát az eozinofil sejtszám növekedése kíséri a vérben, vagyis a betegekben *eozinofília* alakul ki. Ezek a mozgósított sejtek a vérből a gyulladásos szövetekbe vándorolnak.

A *bazofil granulociták* a többi granulocitához hasonlóan a csontvelőben érnek, majd a vérkeringésbe kerülnek, ahol számuk a legkisebb: a vér leukocitáinak kevesebb mint 1%-át alkotják. A vérben keringő bazofil sejtek a szöveti hízósejtek megfelelőinek tekinthetők, de a hasonlóságok mellett jellegzetes morfológiai különbségek is fellelhetők (3.15. ábra). Így a bazofil sejtek életideje csupán néhány nap, keringő alakjaik már nem osztódnak, míg a hízósejtek akár egy hónapig is élnek és proliferációra képesek. A sejtek granulumai bázikusan festődnek, és a hízósejtekkel azonos mediátorokat – pl. hisztamint – termelnek. Ugyanakkor vannak olyan anyagok, amelyek előállítására csak a hízósejtek képesek, ilyen pl. a heparin. A bazofil granulociták és a hízósejtek egyaránt rendelkeznek az IgE-t nagy affinitással kötő Fc-receptorral, az FcεRI-gyel (lásd részletesen a 4. fejezetben), melyet a sejtekhez kötődött IgE-vel fajlagosan reagáló allergén aktivál. Ez a sejtek granulumainak kiürülését eredményezi, ami egyrészt az allergiás folyamat kísérőjelenségeit, másrészt a paraziták elleni immunválaszt eredményezi (lásd részletesen a 18. fejezetben).

2.4. Hízósejtek

A hízósejtek – a vérsejtekhez hasonlóan – a csontvelői mieloid előalakból származnak, a keringésben azonban nincsenek jelen: különböző szövetekbe vándorolnak, és elszórtan találhatók meg a test minden tájékán, főként az erek valamint az idegnyúlványok mentén. A nyugvó sejtek Alcian-kék festéssel azonosíthatók. E sejtek a veleszületett és az adaptív immunválaszban egyaránt részt vesznek, továbbá az allergiás reakciók fő effektorsejtjei (3.3., *3.18. ábra* és 18. fejezet). Az emberi hízósejtek izolálása számos nehézségbe ütközik, ezért e sejtekkel kapcsolatos ismereteink jelentős része egér és patkány eredetű sejtek vizsgálatán alapszik. Néhány jellemző sejtmembrán struktúrájukat a *3.3. táblázatban* foglaltuk össze.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



3.18.ábra. Hízósejtek szerepe immunfolyamatokban

3.3. táblázat - 3.3. táblázat. Granulocitapopulációk és hízósejtek jellemző sejtfelszíni struktúrái

Sejt	**CR1** (CD35)	**CR3** (CD11b)	**LFA1** (CD11a)	**C5aR** (CD88)	**C3aR**	**Fc γ RII** (CD32)	**Fc γ RIII** (CD16)	**Fc ε RI**	**Fc ε RII** **(CD23)**
Neutrofil	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Eozinofil	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Bazofil	+	+	+	+	+	-	+	+	-
Hízósejt	+	+	+	+*	+*	-	+	+	-

**csak a szeróza típusú hízósejteken*

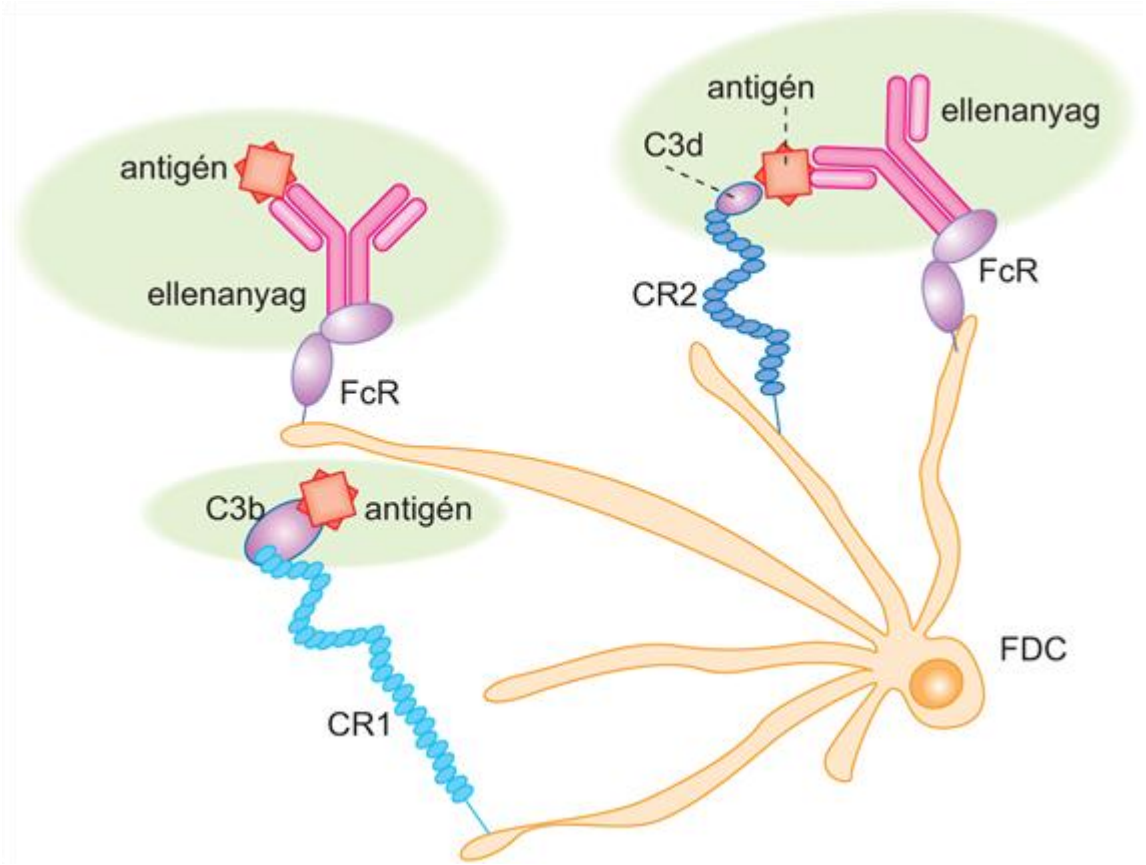
A hízósejteknek két típusa különíthető el: a mukóza epiteliumában előforduló *mukózajellegű* sejtek (*M*ucosal *M*ast *C*ells – MMC) és a *kötőszöveti* hízósejtek (*C*onnective *T*issue *M*ast *C*ells – CTMC). E két sejttípus

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

nemcsak szöveti lokalizációját tekintve tér el egymástól, hanem sejtfelszíni enzimkészletükben, továbbá granulumaik tartalmát illetően is. Azonban – hasonlóan a bazofil granulocitákhoz –,mindkétféle hízósejt rendelkezik az IgE-t nagy affinitással kötő *FcεRI*-gyel, így mindkettő részt vesz az allergiás reakciókban. E folyamat részleteit a 18. fejezetben tárgyaljuk.

2.5. Follikuláris dendritikus sejtek

A follikuláris dendritikus sejtek(*F*ollicular *D*endritic *C*ells – FDC) a lép, a nyirokcsomók és a mukózával asszociált limfoid szövet csíraközpontjaiban, a *germinális centrum*okban (GC) vannak jelen. Ennek a sejtpopulációnak az eredete sokáig tisztázatlan volt, mára a kutatások a sejtek mieloid eredetét valószínűsítik. Elnevezésüket a DC-kel való morfológiai hasonlóság indokolja, de valójában *nincsenek kapcsolatban a DC-kel.* A FDC-k *nem képesek fagocitózisra*, azonban *Fc- és komplementreceptoraik révénaz antitesttel és komplement eredetű fragmentumokkal fedett antigént a B-sejtek számára natív formában, mintegy „fogva tartják" a csíraközpontokban*, ezáltal elősegítik az immunológiai memória fenntartását *(3.19. ábra)*.



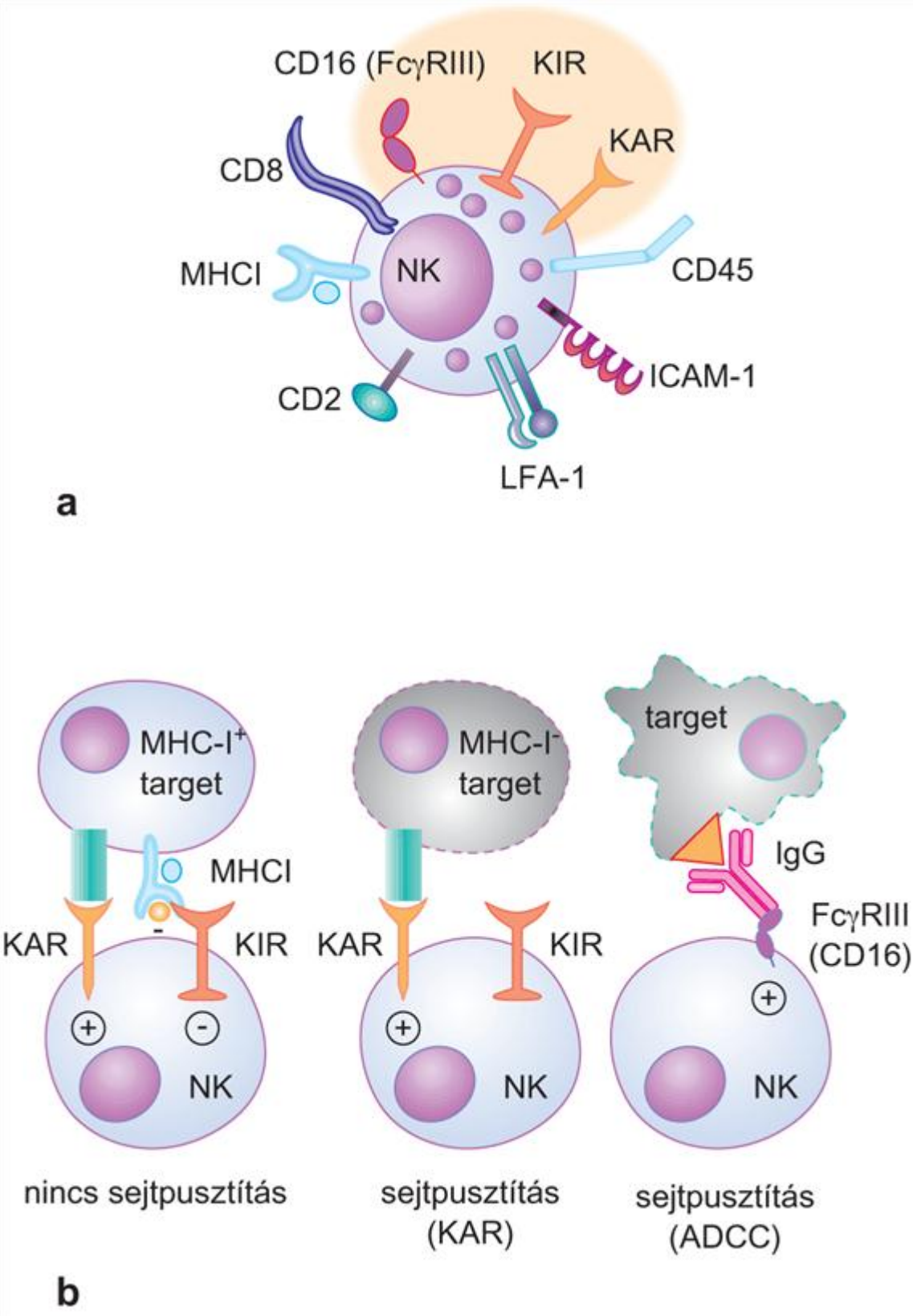
3.19. ábra. Follikuláris dendritikus sejtek sejtfelszíni molekulái és funkciói . A hosszú membránnyúlványokkal rendelkező *follikuláris dendritikus sejtek (FDC)* fagocitózisra nem képesek, de a sejtmembránjukon megjelenő *FcR-k (CD16, CD32, CD23) és komplementreceptorok révén* (CR1, CR2) megkötik az immunkomplexben lévő és komplementfehérje-fragmentumokkal – C3b, C3d – opszonizált antigéneket. Az FDC-k elsősorban a másodlagos nyirokszervek csíraközpontjaiban vannak jelen, ahol az antigént a B-limfociták számára fogva tartják, fontos szerepet játszanak az *immunológiai memória* kialakításában és fenntartásában.

2.5.1. NK-sejtek

A *természetes ölősejtek* (*N*atural *K*iller – NK-sejtek) alkotják a T- és a B-limfociták mellett a *harmadik* fő *limfoid sejtpopulációt (3.20. ábra* és 14. fejezet). Az NK-sejtek, mint a veleszületett immunrendszer elemei, aktivációs stimulusra – pl. fertőzött vagy malignus sejtek jelenlétére – azonnal reagálnak, és elpusztítják azokat. Ezekben a sejtekben nem történik meg az antigénfelismerő receptorláncok génátrendeződése, következésképpen antigénkötő receptoruk nincs, emiatt nevezték ezeket a sejteket korábban Null-sejteknek. Az NK-sejtek antigénkötő receptorok jelenléte nélkül képesek a célsejt felismerésére és elpusztítására, innen ered a

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

természetes ölősejt elnevezés. Ezek a sejtek az emberi vérben a leukociták mintegy 10%-át alkotják. Morfológiai szempontból is különböznek a limfocitáktól: nagyobbak, és citoplazmájuk számos granulumot tartalmaz. Hasonló morfológiai sajátosságokkal rendelkeznek a citotoxikus T-sejtek (Tc), továbbá a γ/δ-láncot hordozó T-limfociták is, de ezek citoplazmájában kevesebb azurofil granulum található.



Created by XMLmind XSL-FO Converter.

3.20. ábra. A természetes ölősejtek sejtfelszíni molekulái és funkciói . A: A *természetes ölősejtek (Natural Killer, NK-sejtek)* rendelkeznek a magvas sejtre jellemző MHC-I molekulákkal, a sejtadhézióban fontos ICAM-1 és LFA1 molekulákkal, de expresszálják a leukocitákra jellemző CD45, az FcγRIII (CD16), valamint a T-sejtekre jellemző CD2 és CD8 molekulákat is. B: Az NK-sejtek aktivációját az *aktiváló (Killer Activating Receptor, KAR)* és a *gátló (Killer Inhibitory Receptor, KIR)* receptorok egyensúlya határozza meg, mindkét receptor a saját *MHCI*-molekulák jelenlétére érzékeny. A KIR felől érkező gátló szignál képes blokkolni a KAR által kiváltott aktiváló szignált. Ha a gátló KIR a saját sejtek felszínén jelenlévő MHCI-molekulákhoz kapcsolódik, akkor a sejtpusztító működés nem indul el, és így az egészséges sejt nem károsodik. Abban az esetben, ha a targetsejten az MHCI-expresszió gátolt, pl. valamely virális fertőzés következtében, akkor a KIR kötőhelye szabadon marad, és nem gátolja a KAR működését. Ez vezet az NK-sejt aktiválásához, ami a célsejt elpusztítását eredményezi. Ezzel az ún. *hiányzó saját felismeréssel* magyarázható az NK-sejtek alapvető működése, melynek során az MHCI-molekulák hiánya aktiválja az NK-sejtek ölő funkcióját. Az NK-sejteken kifejeződik az IgG-t kötő FcγRIII is, amely az *ellenanyagfüggő citotoxikus reakciót* (*Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity– ADCC)* közvetíti. A folyamat során az ellenanyag-molekulákkal „megjelölt" *célsejt – fertőzött vagy tumorsejt* – a NK-sejt *Fc-receptorához* kötődik, és ez a kölcsönhatás váltja ki a célsejt lízisét.

Az NK-sejtek képesek különbséget tenni a szervezet egészséges sejtjei és az MHCI-molekulákat nem megfelelő mennyiségben expresszáló – vírussal fertőzött vagy tumorossá fajult – sejtek között. A testi sejtek felszínén jelenlévő MHCI-molekulák mennyisége egyes, elsősorban vírusok által kiváltott fertőzések hatására, illetve tumoros transzformáció következtében ugyanis drasztikusan csökken. Az NK-sejtek effektor működését a MHCI-specifikus gátló receptorok (*Killer Inhibitory Receptors* – KIR), valamint az aktiváló receptorok (*Killer Activating Receptors* – KAR) egyensúlya határozza meg (3.20. ábra*).* Abban az esetben, ha a gátló KIR a saját, nem kóros sejtek membránján kifejeződő MHCI-molekulákhoz kapcsolódik, akkor ez gátló jelet közvetít a sejtnek, vagyis a sejtpusztító működés nem indul el, és így az egészséges saját sejt nem károsodik. Viszont, ha a targetsejten az MHCI-expresszió a fentiek miatt csökkent, akkor a KIR kötőhelye szabad marad, és nem gátolja a KAR működését. Ez az NK-sejt aktiválásához vezet, ami a célsejt elpusztítását eredményezi. Ezzel az ún. „hiányzó saját" (*missing self*) hipotézissel magyarázható az NK-sejtek alapvető működése, melynek során az MHC-I-molekulák hiánya vagy nem megfelelő mértékű expressziója aktiválja a sejtek ölő funkcióját. Tehát a KIR-receptorok elsődleges funkciója a sejtek integritásának ellenőrzésével az egészségek szövetek megóvása.

Az NK-sejtek amellett, hogy a felismerést követően rövid időn belül elpusztítják a veszélyes sejteket, jelzik a veszélyt az adaptív immunrendszer számára. Vannak NK-sejtek, amelyek kizárólag bizonyos szervekben vannak jelen, mások a keringésben találhatók, és vannak olyan anatómiai helyek, ahol többféle NK-sejttípus van egyszerre jelen, megnövelve így a védekezés hatékonyságát.

Az NK-sejtek differenciálódása az NK progenitor sejtekből (NKP) történik. Érdekesség, hogy az előalakok jelenlétét a nyirokcsomókban is igazolták; ezek a sejtek azonban sem limfocitaspecifikus, sem NK-sejtspecifikus markereket nem fejeznek ki. A csontvelőben történő érés folyamán alakulnak ki az éretlen NK-sejtek, melyek a továbbiakban aktiválódnak, és a periférián már a funkcionálisan teljesen aktív, érett NK-sejtek jelennek meg. Legfontosabb feladatuk a targetsejtek stresszindukálta változásainak az érzékelése, így pl. a fertőzött vagy a tumorosan elfajult sejtek felismerése és elpusztítása. A targetsejt eliminálása két, egymással párhuzamosan zajló folyamat eredménye: a citotoxikus reakcióban, az NK-sejtek granulumaiban lévő *perforin* és különböző proteázok (*granzimek* – granuláris enzimek) vesznek részt, ugyanakkor apoptotikus folyamatok is beindulnak, ami programozott sejthalál révén pusztítja el a célsejtet.

Az aktiváló és a gátló receptorok keresztkötése az NK-sejtekben a citotoxikus működés gátlását eredményezi *(3.20. ábra* és 13. fejezet). Emberi NK-sejtek esetében HLA-specifikus és nem HLA-specifikus gátló receptorokat egyaránt leírtak. Az MHC-I-t felismerő gátló receptorok két családjának tagjai találhatók meg a killersejteken, ezek az Ig-szerű receptorok (KIR), valamint a lektinek családjába tartozó receptorok (KLR). A gátló receptorok megakadályozzák a sejtek ölő működését, valamint csökkentik azok gyulladásos citokintermelését. Az NK-sejtek aktiváló receptoroknak három formája ismert (NKp46, NKp30, NKp44). Ezen kívül jelen van még az NK-sejteken az NKG2D-aktiváló receptor, amely kiegészítő és szinergikus szerepet tölt be az NCR-k mellett. Ezek mellett több koreceptor hatású molekula is kiegészíti az aktiváló receptorok működését (lásd részletesen a 13. fejezetben).

Az NK-sejtekre jellemző az IgG-t kötő Fc-receptorok egyik fajtája, a CD16-molekula is, amely az *ellenanyagfüggő citotoxikus reakciót* (*Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity* – ADCC, lásd 14. fejezet) közvetíti. Ebben a folyamatban nincs szerepük sem az MHC-I-molekuláknak, sem az előzőekben említett NK-sejtreceptoroknak. Az ADCC-reakcióban az effektor funkcióval rendelkező NK-sejt Fc-receptora révén kapcsolódik az ellenanyagmolekulák által „megjelölt" célsejthez (pl. vírussal fertőzött sejt), és ez a kölcsönhatás váltja ki annak lízisét. A CD16-molekulát szintén hordozzák felszínükön a limfociták kis populációját alkotó

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

NKT-sejtek (*Natural KillerT* – NKT), amelyek NK- és T-sejt tulajdonsággal egyaránt rendelkeznek. Az NKT-sejtek szomatikusan átrendeződött αβ antigénreceptort hordoznak, de hasonlóan a γδ T-sejtekhez és a B-1-limfocitákhoz, nem rendelkeznek diverzitással. Mindhárom sejttípusnak szerepet tulajdonítanak a veleszületett és az adaptív immunitásban egyaránt.

Az NK-sejtek a természetes immunitás fontos elemei, amelyek bizonyítottan szerepet játszanak a tumorok elleni védekezésben is. Erre utal az, hogy az ún. Chédiak–Higashi-betegségben, amely az NK-sejtek hiányával jár, a limfomák fokozott gyakorisággal fordulnak elő. E betegség megfelelője *beige*-egerekben is megtalálható, ahol autoszomális mutáció eredményeként szintén hiányoznak az NK-sejtek, és ez fokozott érzékenységet jelent a tumorok kialakulására (lásd 21. fejezet).

A *vérlemezkék* (trombociták), melyek a megakariociták fragmentálódásával a csontvelőben keletkeznek, nem tekinthetők sejtes elemnek, de fontos szerepet töltenek be a gyulladás folyamatában. Különböző granulumokat, mikrotubulusokat, aktin és miozinfragmentumokat tartalmaznak. Felnőtt emberben naponta 10^{13} vérlemezke keletkezik, melynek mintegy 30%-át a lép raktározza. A trombociták felszínén kimutattak MHC-I-molekulákat, FcγRII-t, adhéziós molekulákat és különböző véralvadási faktorokat kötő receptorokat, amelyek fontos szerepet játszanak a trombociták aktivációja során. A vérér endotélsérülése helyén a vérlemezkék kitapadnak és aggregálódnak, granulumaik tartalma kiszabadul, ami az érfal átjárhatóságának növekedését, véralvadást és a komplementrendszer aktivációját eredményezi (lásd 8. fejezet).

3. Az adaptív immunrendszer sejtjei

Átlagosan 2 x 10^{12} limfoid sejtje van egy felnőtt embernek, ami a teljes testsúlynak mintegy 2%-át teszi ki. Minden nap több mint 10^{9} limfocita keletkezik, amelyeknek túlnyomó része el is pusztul, kis hányaduk viszont éveken át életben marad, és biztosítja számunkra az immunológiai memóriát.

Az immunválasz kialakulásában a veleszületett és a szerzett immunitás elemei egyaránt részt vesznek (lásd első fejezet). *Az immunválasz nagyfokú fajlagosságát és az immunológiai memóriát azonban csak a T- és a B-limfociták képesek biztosítani,* mivel kizárólag ezek a sejtek rendelkeznek *antigént specifikusan felismerő receptorstruktúrákkal.* Ezek a receptorok a B-sejteken kifejeződő B-sejt-receptorkomplex (*B C*ell *R*eceptor – BCR) és a T-sejteken jelenlévő T-sejt-receptorkomplex (*T C*ell *R*eceptor – TCR). *Az antigénkötő receptorok nagyfokú diverzitását biztosító genetikai mechanizmus*, amely az immunglobulin, ill. a TCR antigénkötő láncait kódoló gének *szomatikus átrendeződésé*t teszi lehetővé*, kizárólag a limfocitákban működik* (e folyamat részletes leírása a 11. fejezetben található). Ezt bizonyítja pl. az, hogy a *specifikus védelmet egy adott antigénnel szemben csak limfocitákkal, ill. ellenanyagokkal lehet egy másik egyedbe átvinni, más oldékony faktorral vagy sejtféleséggel nem*. Megfigyelték azt is, hogy az immunhiányos állapotok többségében a limfociták száma jelentősen csökken a normál értékhez képest, továbbá, hogy besugárzás vagy a limfociták szelektív eltávolítása a fajlagos immunválasz megszűnéséhez vezet. Ismert ugyanakkor az is, hogy immunizálás után az antigén szervezetbe jutásának helyéhez közeli nyirokcsomók elvezető nyirokereiben a limfociták száma jelentősen megnő. Szintén a limfociták szerepére és *a klónszelekció* folyamatára utalnak azok a kísérleti eredmények, melyek szerint az antigénnel *in vitro* történő sejtaktiválás is csak bizonyos sejtklónok proliferációját és differenciálódását idézi elő.

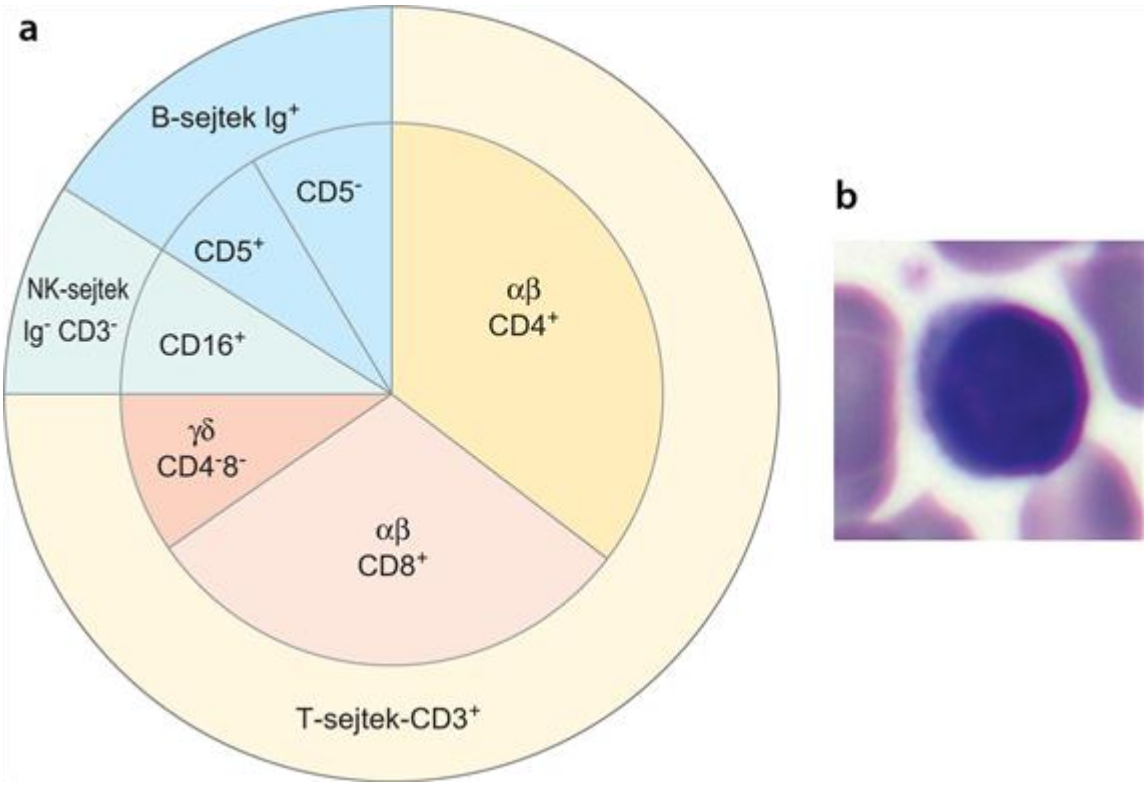
A limfociták fejlődése és heterogenitása

A limfociták az elsődleges vagy központi nyirokszervekben; a csontvelőben és a tímuszban (lásd később), intenzív osztódás eredményeként rendkívül nagy számban termelődnek. Az egér tímuszában 1-2 x 10^{8} a timociták száma; naponta 5 x 10^{7} sejt termelődik, de mindössze 10^{6} érett T-limfocita hagyja el a tímuszt. A sejteknek tehát több mint 90%-a keletkezése után rövid időn belül elpusztul programozott sejthalállal, és csupán kis hányada jut a véráram útján a perifériás nyirokszervekbe; a lépbe, a nyirokcsomókba, a mandulákba, valamint a test különböző helyein található limfoid szövetekbe. A központi nyirokszervekből a perifériára kerülő sejtek közül azok, amelyek nem találkoznak antigénnel, egy-két napon belül szintén elpusztulnak. Azok a limfociták viszont, amelyek találkoznak a specificitásuknak megfelelő antigénnel, és aktiválódnak a megfelelő TCR vagy BCR által, *effektorsejtekké* differenciálódnak, vagy *memóriasejtek* keletkeznek belőlük (lásd 14. fejezet). Ez utóbbiak évekig, évtizedekig jelen vannak a szervezetben, és „emlékeznek” arra a struktúrára, amely keletkezésüket kiváltotta (lásd védőoltások, immunológiai memória, 14. és 17. fejezetek és Függelék).

Itt jegyezzük meg, hogy a limfociták érésének, effektorsejtté differenciálódásának folyamatát részletesen tárgyaljuk a 11., 13. és 14. fejezetben.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

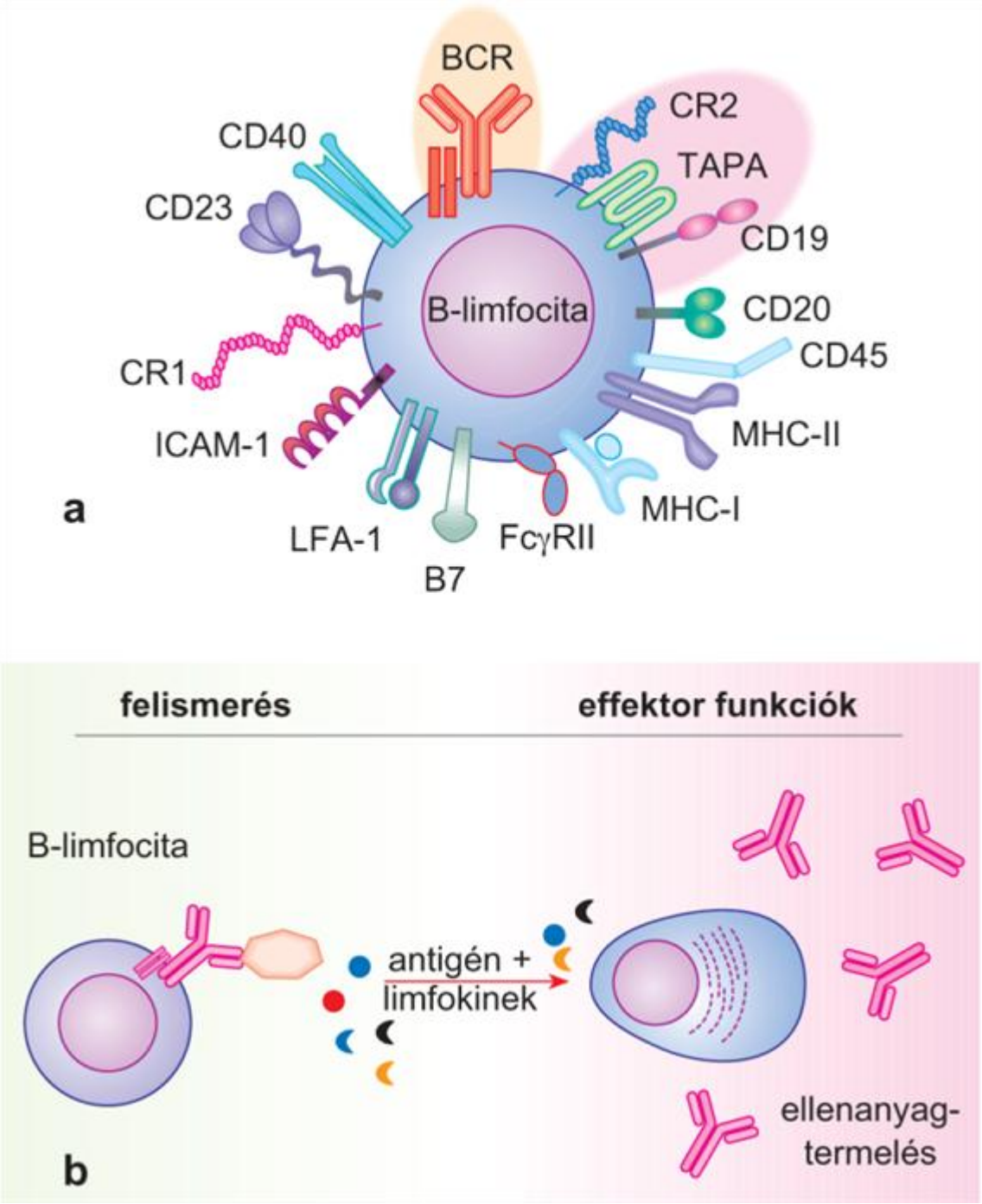
A limfociták a csontvelői pluripotens őssejtből keletkező *limfoid előalakból* származnak (3.3. ábra). Az immunválasz során betöltött szerepüket és sejtfelszíni struktúráikat tekintve alapvetően *három fő csoportba* sorolhatók: a *B*-sejtek, a *T*-sejtek és az *NK*-sejtek populációira melyek emberi vérben való megoszlását a *3.21.* ábra mutatja. A limfociták a vérben nagyrészt G_0-fázisban levő, nyugvó sejtekként keringenek. A fénymikroszkóppal egymástól nem elkülöníthető T- és B-limfociták 6-10 µm átmérőjű, nagy maggal és keskeny citoplazmával rendelkező sejtek; a természetes ölősejtek pedig nagyobb méretűek, melyek citoplazmája számos granulumot tartalmaz.



3.21. ábra. Limfocitapopulációk megoszlása az emberi vérben . Sejtfelszíni markereik és funkciójuk alapján a limfociták három fő csoportja különíthető el. Arányukat tekintve legnagyobb mennyiségben a *T-sejtek* vannak jelen. A T-limfociták antigénreceptort és CD3-molekulákat fejeznek ki. Három alpopulációjuk; a $CD4^+\alpha\beta$, $CD8^+\alpha\beta$ és a $CD4^-CD8^-\gamma\delta$ különíthető el. A felszíni Ig-al jellemezhető *B-sejteknek* $CD5^+$- és $CD5^-$-alpopulációi azonosíthatók. A harmadik csoportot a a $CD16^+$*NK-sejtek* Ig^-CD3^- populációja alkotja.

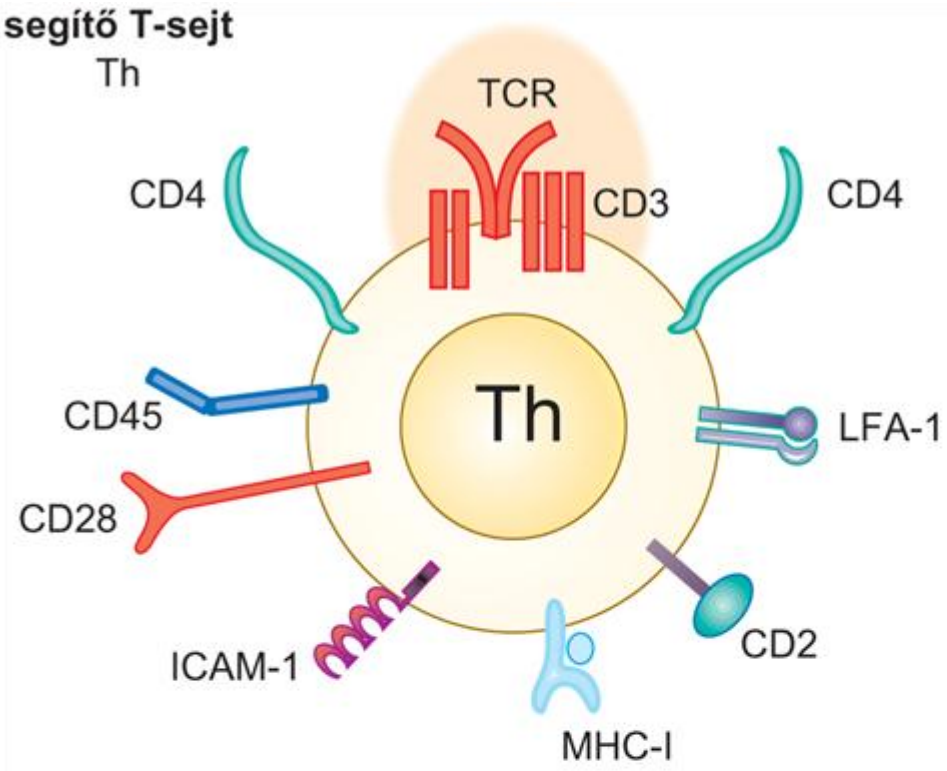
A limfocitáknak fejlődésük kezdeti stádiumában nincs antigénkötő receptoruk, ezért nem képesek idegen struktúrák felismerésére. *A T- és a B-limfociták a központi nyirokszervekben válnak immunkompetens sejtté* azáltal, hogy az antigénkötő receptorokat kódoló génjeik átrendeződnek, és a gének fehérjetermékei megjelennek a sejtek membránján (lásd 10. fejezet). E receptorok mellett számos egyéb membránstruktúra is jelen van az immunsejtek felszínén *(3.22. és 3.23. ábra)*. A limfocitapopulációk sejtfelszíni molekuláit különböző szempontok alapján lehet csoportosítani.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

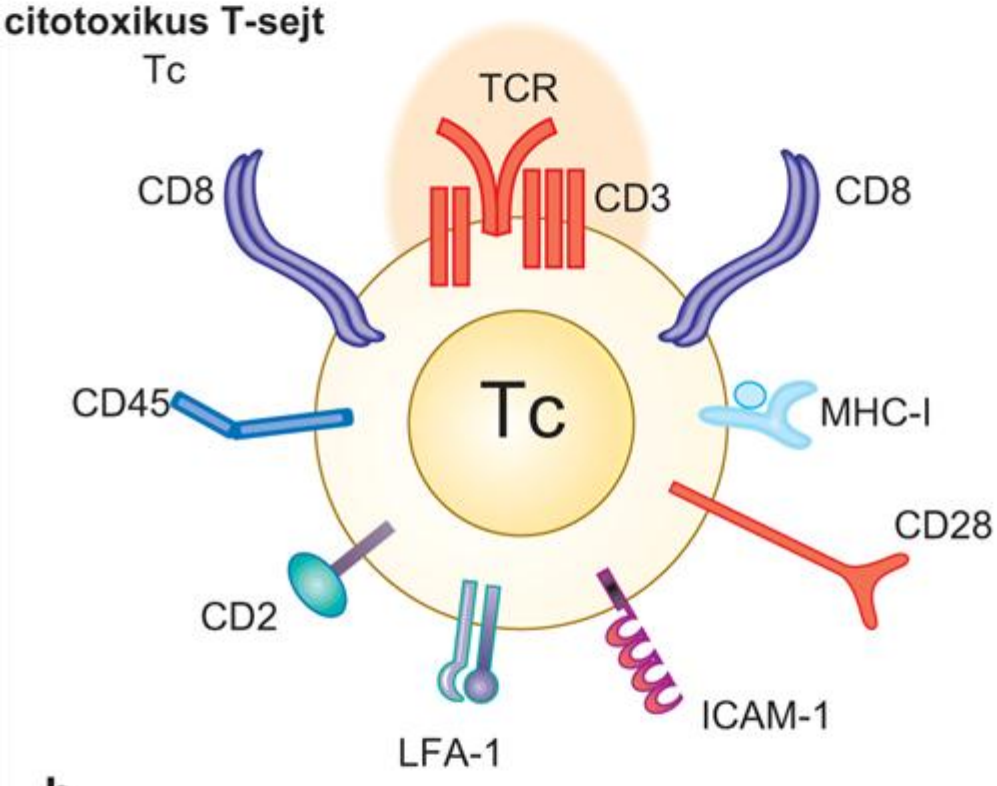


3.22. ábra. B-limfociták membránfehérjéi és funkcióik . A limfociták a sejtfelszínükön expresszálódó molekulák alapján azonosíthatók. A B-limfociták legfontosabb sejtfelszíni molekulája a specifikus antigén-felismerésre képes B-sejt receptorkomplex: a *BCR*. Az antigén-felismerő receptort a *membránkötött Ig* és a *jeltovábbító αβ-láncok* komplexe alkotja. Az érett B-sejtek felszínén *MHCI*- és *MHCII*- molekulák egyaránt jelen vannak. A B-limfocitákra jellemző további sejtfelszíni struktúrák a következők: a *komplementfehérjéket kötő receptorok (CD21, CD35)*, az IgG-t kötő *Fcγ-receptorII (CD32)*, az adhézióért felelős *ICAM-1 és LFA-1*, továbbá az ún. *koreceptorok: a CD19, a CD23, a CD40, a CD45 és a B7 (CD80,CD86)*. A B-sejtek az antigénnel való fajlagos kapcsolódás és az elsősorban helper T-sejtek által termelt citokinek hatására aktiválódnak, majd *ellenanyagtermelő plazmasejtekké* differenciálódnak.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.


segítő T-sejt
Th
TCR
CD4
CD3
CD4
CD45
Th
LFA-1
CD28
CD2
ICAM-1
MHC-I

a


citotoxikus T-sejt
Tc
TCR
CD8
CD3
CD8
CD45
Tc
MHC-I
CD28
CD2
LFA-1
ICAM-1

b

3.23. ábra. T-limfociták alpopulációi . Valamennyi T-limfocita felszínén kifejeződik a specifikus antigén felismerésére képes T-sejt receptorkomplex, a TCR, amelyet az az antigént felismerő αβ-lánc és a jeltovábbító CD3 alkot. Minden T-sejt felszínén expresszálódik az MHCI-molekula, továbbá a CD2-, CD45- és CD28-koreceptor. A segítő T-sejtek (Th) és citotoxikus T- sejtek (Tc) felszínén egyaránt kimutatható az adhéziót közvetítő ICAM-1 és LFA-1. A Th- és Treg-sejtek specifikus koreceptora a CD4, a Tc-sejteké pedig a CD8. A regulátor T-sejtek (Treg) jellemző sejtfelszíni molekulája a CD25, a CTLA-4, valamint fontos transzkripciós faktora a FoxP3. A különböző T-sejt alpopulációk eltérő módon vesznek részt az immunválasz effektor folyamataiban. A: A Th-sejtek antigénreceptora a hivatásos APC felszínén lévő MHCII-peptidkomplexet ismeri fel, majd a kölcsönhatás következtében, valamint citokinek hatására aktiválódik. Az aktivált Th-sejtek közvetlenül és az általuk termelt limfokinek útján közvetve, makrofágokat, T- és B-sejteket aktiválva elősegítik a humorális, a celluláris immunválaszt és a gyulladásos folyamatokat. B: A Tc-sejtek a célsejt felszínén az MHCI-peptidkomplexeket ismerik fel, és e kölcsönhatás, valamint citokinek hatására aktiválódnak, és elpusztítják a célsejtet. C: A Treg-sejtek a saját antigénnel történő kölcsönhatás követeztében a tímuszban és a perifériás limfoid szervekben képződnek. A Treg-sejtek gátolják az autoreaktív – potenciálisan veszélyt jelentő limfociták – aktiválódását és funkcióit.

Sejtfelszíni molekulák családjai

Az immunkompetens sejtek felszínén megjelenő molekulák különböző családokba sorolhatók, ami sok esetben arra utal, hogy egyes markerek azonos ősgén „leszármazottai”. A különböző sejtfelszíni molekulákat legkönnyebben fluoreszcens festékkel megjelölt ellenanyagokkal lehet azonosítani. Ezt a technikát a különböző sejtfelszíni markerek ellen termelt monoklonális ellenanyagok használata szinte forradalmasította, és ezek alkalmazásával vált lehetővé a limfoid sejtek különböző populációinak izolálása is.

A sejtfelszíni molekulák főbb családjai (melyekről részletesen a 4. fejezetben írunk) az alábbiak:

– az immunoglobulin-családba tartozó molekulák a fajlagos immunválasz szempontjából a legfontosabb limfocitafelszíni fehérjék, amelyek egy vagy több Ig-domént tartalmaznak, pl.: B-sejt receptor, T-sejt receptor, MHCI- és MHCII-molekulák, CD2, CD3, CD4 és CD8 és egér eredetű sejteken a Thy1-antigén. E sejtmembrán-molekulák közül számosnak alapvető szerepe van az antigénnel történő fajlagos kapcsolat kialakítása során.

– az integrincsalád tagjai két fehérjeláncból (α és β) álló heterodimérek, melyeknek elsősorban a sejtek közötti adhézióban van szerepük. Közéjük tartoznak az LFA1-, a CR3- (Mac1) és a CR4- (p150,95) molekulák.

– a szelektinek a főként nem limfoid sejteken megjelenő, erősen glikozilált membrán-glikoproteinekhez kötődnek, és a limfociták érfalon történő átjutásában, továbbá a nyiroksejtek „hazatalálásában” (homing) töltenek be fontos szerepet.

– a proteoglikánok az extracelluláris mátrix elemeihez kötődnek. E molekulák jellegzetes képviselője a CD44.

CD-markerek, nómenklatúra

A limfociták funkcionális heterogenitásával párhuzamosan számos molekula jelenik meg e sejtek felszínén, melyek azonosítása révén az egyes populációkat el lehet különíteni. E „markerek” jelentős része monoklonális ellenanyaggal mutatható ki. A különböző specifitású, de azonos sejtmembrán-molekulához kötődő ellenanyagokat csoportosítva kidolgozták az ún. CD (Cluster of Differentiation) nómenklatúrát. (A CD-markerek felsorolását lásd a Függelékben.)

A monoklonális ellenanyagok előállításához leukocitákkal immunizált állatokat (leggyakrabban egereket) alkalmaznak, és az antitest által felismert antigén jellemzését, sejt-, illetve szöveti megoszlásának vizsgálatát nemzetközi műhelymunka keretében végzik. Ma már több mint 300, leukocitákon megjelenő molekulát azonosítottak, illetve jellemeztek (lásd Függelék), és ezek megfelelőit nagyrészt különböző állati eredetű leukocitapopulációkon is kimutatták.

A molekuláris markerek az alábbi főbb csoportokba sorolhatók:

– sejtvonalmarkerek – pl. a CD3, amely csak a T-limfocitákon jelenik meg;

– érési markerek, amelyek a sejtek differenciálódása során átmenetileg fejeződnek ki – pl. a CD1, amely csak a tímuszban végbemenő érés idején jelenik meg timocitákon, a perifériára kerülő T-sejteken nem mutatható ki;

– aktivációs markerek, amelyek a sejtek stimulációjának következményeként jelennek meg, pl. a CD25.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Fontos megjegyezni, hogy egyes molekulák bizonyos sejteken aktiválódás, míg más sejteken differenciálódás erdményeként fejeződnek ki. Ilyen pl. az MHCII-molekulák expressziója a különböző sejteken. Az is előfordul, hogy az ún. aktivációs marker kis számban már a nyugvó sejteken is jelen van, de a stimuláció eredményeként jelentősen megnő a mennyisége. Ilyen pl. a CD11a (LFA-1) molekula a monocitákon.

3.1. B-limfociták

A B-sejtek, hasonlóan a többi vérsejthez, az egész élet folyamán naponta hozzávetőlegesen azonos számban keletkeznek és pusztulnak el. Az állandó megújulás során újra és újra kialakulnak a különböző specificitású antigénreceptorral rendelkező sejtek, amelyek – a csontvelőben lezajló szelekciós folyamatok eredményeképpen –, a környezetben jellemző módon előforduló legkülönbözőbb antigének felismerésére válnak képessé (lásd még 11. és 15. fejezet).

A *B-limfociták* elnevezése onnan ered, hogy ezeket a sejteket először a madarak *B*ursa Fabricii nevű szervében mutatták ki. Emlősökben nincs ilyen elsődleges nyirokszerv, a B-sejtek fejlődése a magzati májban, majd a csontvelőben indul meg, ezért ezeket *bursaekvivalens szöveteknek* is nevezik. Ez utóbbi környezetben válnak a B-limfociták elkötelezetté, vagyis itt történik meg az immunglobulin gének átrendeződése (lásd részletesen a 11. fejezetben). Ennek eredményeként jelenik meg sejtmembránjukon az antigén fajlagos megkötésére képes, *csak a B-limfocitákra jellemző,* membránkötött *immunglobulin molekula (m*embrane *Ig* – mIg*),* ami jeltovábbító láncokkal együtt alkotja a *BCR-komplexet.Egy adott klón minden egyes sejtjének felszínén azonos aminosav-szekvenciájú (tehát azonos specificitású) ellenanyag-molekula jelenik meg.* Ezek száma sejtenként kb. 1,5 x 10^5. Ez a receptor oldott vagy részecske-antigénekkel reagál, ellentétben a T-limfociták receptorával, amely csak az antigénbemutató sejtek (APC) által feldolgozott és átalakított antigének egyes darabjait ismeri fel, melyek az APC membránján, az MHC-molekulával komplexet alkotva jelennek meg (e folyamat részleteit lásd a 12. fejezetben).

A B-sejtek jelentős része már fejlődése kezdetén elpusztul, mert a csontvelői mikrokörnyezetben a szervezet saját struktúráival nagy affinitással reagál, és ez delécióhoz vezet (lásd 11. fejezet és box). A többi B-sejt kivándorol a csontvelőből, és a másodlagos nyirokszervekbe jut. A keringésben lévő limfocitáknak kb. 5-15%-a B-sejt (3.21. ábra). Az érett B-sejtek felszínén MHCII-molekulák is jelen vannak, ezért ezek a sejtek a periférián képesek a BCR révén megkötött, majd felvett antigének feldolgozására és hatékony bemutatására a T-limfociták számára. Az érett B-limfocitákra – természetesen a BCR mellett – jellemző további sejtfelszíni struktúrák a következők: komplementfehérjéket kötő receptorok (CD21, CD35), IgG-t kötő Fc-receptor (CD32), továbbá az ún. koreceptorok: CD19, CD23, CD40, CD45 (3.22. ábra). Szerkezetüket és funkciójukat részletesen a. 4. és 7. fejezetben ismertetjük, míg a B-sejtek éréséről és funnkcióiról a 10. és 14. fejezetben esik részletesen szó.

Az autoreaktív B-limfociták eliminálása

A saját struktúrával reagáló B-sejtek fejlődésük több pontján is eliminálódhatnak:

– A szervezet saját sejtfelszíni molekuláival, pl. az MHC-vel reagáló sejtek többsége már a csontvelőben, fejlődésük nagyon korai stádiumában, a BCR megjelenésével egyidőben elpusztulnak. Ezek közül az autoreaktív sejtek közül néhány a kölcsönhatás eredményeként, új génátrendeződési lépésekkel megváltoztathatja sejtfelszíni Ig-jét (receptor editing), aminek következtében megszűnhet autoreaktivitásuk, és így életben maradhatnak.

– A szolúbilis formában jelen lévő, saját molekulákkal reagáló, érett B-sejtek kikerülhetnek a perifériára, ahol funkcionális válaszképtelenség (anergia) állapotába kerülnek. Ezek a B-limfociták a limfoid szervek tüszőiből kijutva, a T-sejtek zónájában pusztulnak el.

A B-sejtek kis hányadának felszínén megjelenik a CD5-molekula. Ez a populáció számos, a $CD5^-$ B-limfocitáktól eltérő tulajdonsággal rendelkezik (lásd box, 11. és 14. fejezet).

CD5+ B-limfociták

A B-limfociták 5-10%-án olyan sejtfelszíni molekula, a CD5 (egérben Ly-1) jelenik meg, amelyet sokáig csak a T-sejteken tudtak kimutatni. (Figyelemre méltó, hogy a leukémiának egy bizonyos fajtája, a krónikus limfoid leukémia esetében szinte minden kórosan felszaporodott limfocita CD5+.) Az emberi CD5+ B-sejtek rozettát képeznek egerek vörösvérsejtjeivel (ily módon is azonosíthatók). E sejtek Ig-repertoárja korlátozott, elsősorban IgM típusú, kis affinitású, autoreaktív ellenanyagokat (ún. természetes autoantitesteket) termelnek, amelyek

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

elsősorban saját struktúrákkal (DNS, immunglobulin, citoszkeletális elemek) reagálnak. Mindez arra utal, hogy ez a populáció fejlődését és funkcióját tekintve is a B-sejtek egy különleges alpopulációja (lásd még 15. fejezet).

A B-limfociták aktiválódása. Az immunválasz folyamán a B-limfociták antigéninger, makrofágokkal történő kölcsönhatás és a különböző – elsősorban a segítő T-sejtekből származó – limfokinek hatására osztódnak és differenciálódnak (az aktiválódás molekuláris mechanizmusát a 6. és a 14. fejezetben tárgyaljuk). Ez a folyamat általában 4-5 napig tart, melynek eredményeként a B-sejtek elveszítik membránkötött immunglobulinjukat, és *plazmasejtté* érnek. A plazmasejtek magja excentrikusan helyezkedik el, és citoplazmájuk a nagymértékű fehérjeszintézisnek megfelelően sok durvaszemcsés endoplazmatikus retikulumot (*R*ough *E*ndoplasmic *R*eticulum – RER) és Golgi-komplexumot tartalmaz. *Ezek az ellenanyagtermelésre specializálódott effektorsejtek a humorális immunválasz alapvető résztvevői* (3.22. ábra). Egy adott B-sejt klónból származó plazmasejtek az *mIg-velazonosantigén-specificitású* ellenanyag-molekulát termelnek nagy mennyiségben. Az antigénnel való találkozást követően aktiválódott B-limfociták egy kis hányada nem plazmasejtté, hanem *memória*sejtté alakul, amely felszínén az elődsejttel azonos mIg-t hordoz. A memóriasejtek akár évekig is jelen lehetnek a keringésben, és „emlékezhetnek" az aktiválódásukat kiváltó antigénre. Jelenlétük az ismételt immunválasz hatékony és gyors kialakulását segíti, mivel az újabb antigéninger hatására történő effektor sejtté érésük rövid időn belül lezajlik, és nagy affinitású antitestek termelődését eredményezi. A B-memóriasejtek keletkezésének módja még nem tisztázott: egyesek szerint egyenlőtlen osztódás eredményeként alakulnak ki, mások szerint pedig külön vonalként fejlődnek az elsődleges antigénstimulust követően, és feltehetően ismételt stimulusok biztosítják fennmaradásukat (lásd 14. fejezet).

3.2. T-limfociták

A *T-sejtek* (a T betűjel a tímuszra utal) előalakjai szintén a csontvelőben képződnek, és onnan vándorolnak a csecsemőmirigybe, a *tímusz*ba. Ezek a sejtek a *timociták*, amelyek a megfelelő környezeti tényezők hatására ebben az elsődleges nyirokszervben érnek immunkompetens T-sejtté (lásd 11. fejezet). A perifériás nyirokszervekbe már az antigéneket fajlagosan felismerni képes receptorstruktúrákkal (TCR-rel – lásd 4. és 11. fejezet) rendelkező T-limfocitákként jutnak el. *A T-sejtek nem termelnek ellenanyagot*. A membránjukon megjelenő antigénkötő struktúra, a TCR szerkezetileg hasonló a BCR-hez – mindkettőt az Ig-szuperfamíliába tartozó gének kódolják –, de antigén-felismerő funkciója eltérő (3.21. ábra).

Lényeges különbség a T- és B-sejtek antigénfelismerő képessége között az, hogy a *T-limfociták elsősorban a fehérjetermészetű antigénekből származó peptidek lineáris szekvenciáit csak az antigénbemutató sejtek (APC) membránján megjelenő MHC-molekulákhoz kötött formájában ismeri fel, ellentétben a B-sejtekkel, amelyek az intakt antigének konformációs determinánsaival képesek reagálni*.

A T-limfocitáknak a TCR szerkezete alapján két csoportja különböztethető meg. Az α- ésβ-láncból álló TCR az emberi vér T-sejtjeinek kb. 90-95%-án, míg a γ-ésδ-láncból álló heterodimér azok 5-10%-án van jelen. Egy adott T-sejten vagy csak αβ-,vagy csak γδ-receptor van jelen (a TCR szerkezetét és funkcióját lásd a 4., 10. és 13. fejezetekben).

A γ/δ T-sejtek

Jelenlegi tudásunk nagy része a γ/δ T-sejtekről olyan egerek vizsgálatán alapul, amelyeknek genetikai defektus következtében nem fejlődik normálisan a tímusza és ez szőrtelenséggel párosul („nude", meztelen egerek). Ezekben az állatokban a csontvelői prekurzor a mukóza epitéliumába vándorol, és ott érik funkcionális, γ/δ-láncból álló, receptort hordozó T-limfocitává. Ezt a sejttípust elsősorban egerek bőrében és a reproduktív szervek epitéliumában mutatták ki. A γ/δ T-sejtek antigénkötő receptorának repertoárja – hasonlóan a $CD5^+$ B-sejtekéhez – korlátozott.

Az α/β-*TCR-t* hordozó sejtek felszíni markereik és különböző effektorfunkcióik alapján további alcsoportokra oszthatók (3.23.ábra). A két legjobban jellemzett alpopuláció a $CD4^+$-*segítő* (*h*elper) és a $CD8^+$-*ölő* (citotoxikus) sejtek csoportja, amelyeket az angol elnevezés alapján Th és Tc betűkkel jelölünk. E sejtek mellett az immunválasz szabályozásában fontos szerepet játszanak a *regulátor* T-sejtek, melyeket Treg megnevezéssel jelölünk.

A $CD4^+$-segítő, a $CD8^+$ citotoxikus és a regulátor T-sejt-populációk

A $CD4^+$, segítő T-sejtek az MHC-II, míg a $CD8^+$, citotoxikus T-limfociták az MHCI- molekulával asszociált peptidet ismerik fel (lásd részletesen a 12. fejezetben). Az antigén hatására történő aktiváció, valamint az antigént bemutató sejttel való kölcsönhatás eredményeként a Th-sejtek *limfokinek* széles skáláját termelik. Ezek

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

a kisméretű glikoproteinek elengedhetetlenül szükségesek a specifikus immunfolyamatok kialakulásához, mivel előidézik a T-és a B-sejtek, a makrofágok, továbbá számos más sejtféleség proliferációját és differenciálódását, illetve befolyásolják e sejtek különböző funkcióit. Ugyanakkor ezek a biológiailag aktív molekulák fontos kapcsot is jelentenek a veleszületett és az adaptív immunrendszer működése között is, azáltal, hogy a gyulladásban döntő szerepet játszó makrofágokat és granulocitákat a reakció színhelyére vonzzák, és ott aktiválják (lásd 8. fejezet). Attól függően, hogy milyen citokineket termelnek, a Th-sejtek két további alpopulációba sorolhatók. A *Th1*-sejtek elsősorban a *makrofágokat aktiváló, a gyulladási és a citotoxikus folyamatokban szerepet játszó limfokineket (IL-2, IFNγ, TNFα)* termelik, és így főként az *intracelluláris kórokozók* elleni védelem során elengedhetetlenek. A *Th2*-sejtek által termelt limfokinek (IL-4, IL-5, IL-6 és IL-10) elsősorban *a B-limfociták aktiválásában és ellenanyag-termelő sejtté érésében* játszanak döntő szerepet, és így főként az *extracelluláris kórokozók* ellen hatékony *humorális immunválasz* közvetítői (lásd 13. és 17. fejezet).

A citotoxikus aktivitással rendelkező sejtté differenciálódó effektor *Tc*-sejtek olyan célsejteket pusztítanak el, amelyek membránjában az MHCI-molekulával asszociáltan endogén antigénből származó peptid jelenik meg. Ilyenek pl. a vírussal vagy más intracelluláris kórokozóval fertőzött, továbbá a tumorossá fajult sejtek.

A T-limfociták harmadik, funkcionális szempontok alapján elkülöníthető csoportja, a *reguláló T* (*Treg*)-sejtek (lásd még 13. fejezet). Korábban a negatív szelekció eredményeként kialakuló klonális delécióit és anergiát tekintették az autorektív T-sejtek ellenőrzését biztosító fő mechanizmusnak. A Treg-sejtek létezését 1995-ben sikerült kísérletesen bizonyítani. *Sakaguchi* állatkísérletekben mutatta ki, hogy az autoimmun betegségek kialakulását a $CD4^+CD25^+$ T-sejt-szubpopuláció képes féken tartani. A Treg-sejtek a természetes és az adaptív immunrendszer működését számos ponton szuppresszálják. TCR-készletük hasonló diverzitással jellemezhető, mint a konvencionális T-sejteké, azonban a konvencionális T-sejteket aktiváló stimulusokra anergiával reagálnak Az anergia megfelelő citokinekkel (pl. IL-2, IL-15) áttörhető, és ez megszünteti a sejtek szuppresszív hatását is.

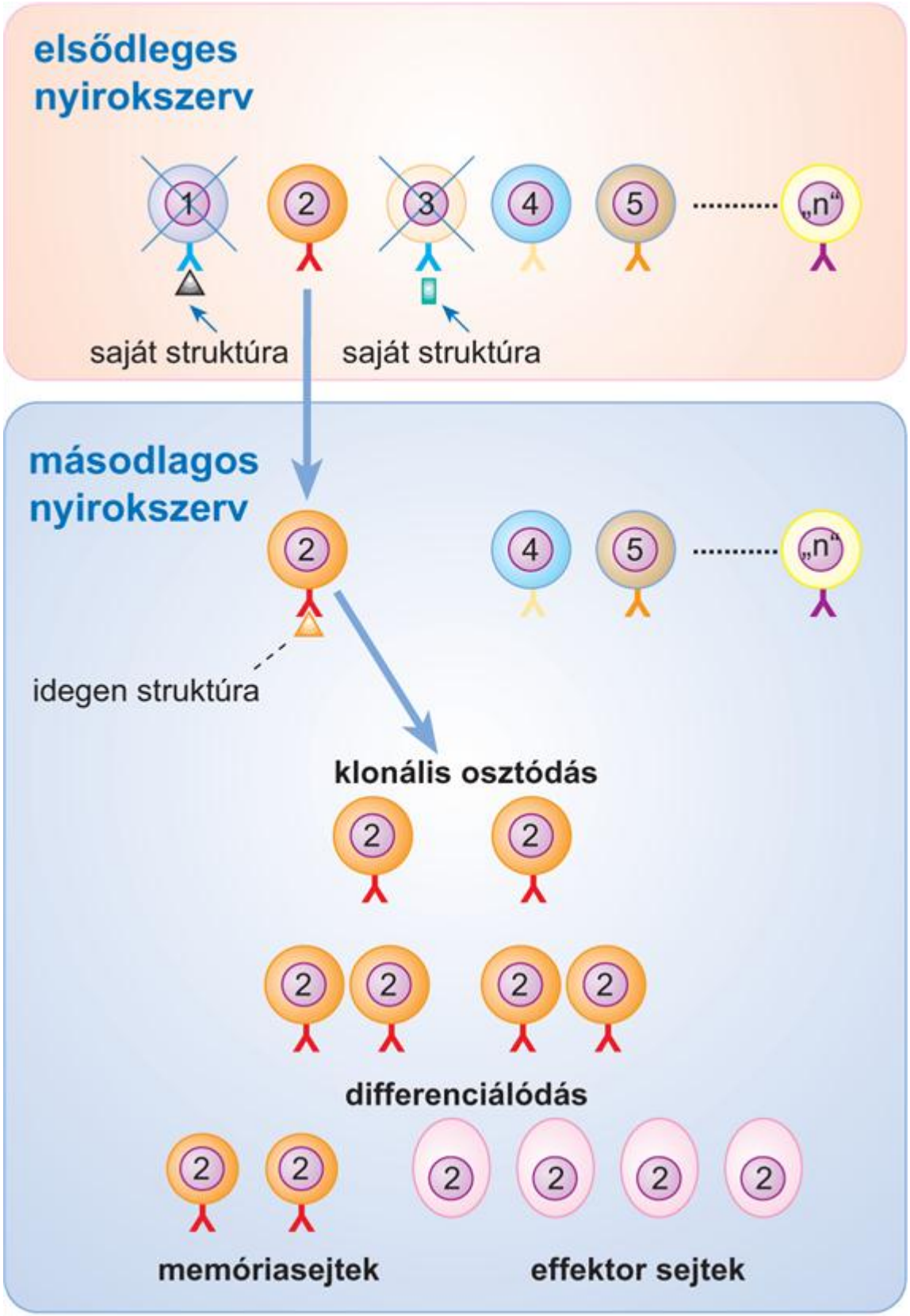
A sejtek eredetétől, a felszínükön megjelenő molekulák mintázatától és a sejtek által termelt citokinprofiltól függően, e*mberben három Treg-szubpopulációt* azonosítottak; ezek a tímusz eredetű *$CD4^+CD25^+$ nTreg-sejtek* (*natural Treg* – nTreg), valamint az indukált Tr1- és Th3-sejtek. Az nTreg-sejtek gátló hatásának kifejtéséhez sejt-sejt kapcsolat szükséges, míg az *indukált reguláló sejtek* (iTreg) közé tartozó $CD4^+$ Tr1- és Th3-sejtek *citokinfüggő úton fejtik ki szuppresszív hatásukat.*

Mai tudásunk szerint mind a tímusz eredetű Treg-sejtek, mind az iTreg-sejtek fontos szerepet játszanak a saját és a nem saját elleni válasz szabályozásában, így az immunológiai tolerancia kialakításában és fenntartásában is. *E sejtekről részletesen a 13. fejezetben lesz szó.*

3.3. A limfociták klónszelekciójának elve

Ahhoz, hogy az érett limfociták találkozhassanak az antigénnel, állandó „őrjáratot” kell folytatniuk a nyirokszervek között, az egész szervezetet behálózó vér- és nyirokérrendszer útján. A szervezetbe kerülő antigének a behatolás helyéhez legközelebb eső nyirokcsomóban, ill. a véráramba kerülő idegen anyagok a lépben halmozódnak fel. Az antigént ezekben a *másodlagos nyirokszervekben* ismeri fel nem saját anyagként az a néhány limfocita, amelynek az *elsődleges nyirokszervekben* kialakult antigénkötő receptora – a BCR és a TCR – képes ezzel a bizonyos struktúrával fajlagosan reagálni. Ezek a „kiválasztott” sejtek az antigénnel történő kölcsönhatás eredményeként aktiválódnak, proliferálódnak, és így *azonos antigénkötő receptormolekulákat hordozó limfociták klónjai* alakulnak ki, melyek egyedei egyrészt *effektor,* másrészt *memóriasejtté* differenciálódva látják el feladatukat. Ez a *klónszelekció* folyamata, mely a specifikus immunválasz alapját képezi (1.8. és *3.24. ábra*).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



3.24. ábra. A limfocitaklónok szelekciója . A limfociták az elsődleges nyirokszervekben alakulnak ki. A csontvelői őssejtből fejlődő limfociták szelekciós folyamaton esnek át, és nagy többségben csak olyan sejtek kerülnek a keringésbe és telepítik be a másodlagos nyirokszerveket, amelyek membránján *nem saját (idegen) struktúra felismerésére alkalmas antigénreceptor* kerül kifejezésre. *Minden limfocita csak egy adott epitóp felismerésére képes receptort hordoz.* A sejtklónok száma, következésképpen a funkcionális receptorkészlet

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

mérete azonos nagyságrendű a természetben előforduló antigénekével. Az immunrendszer sejtjeivel kölcsönhatásba kerülő antigén a nagyszámú, különböző receptort hordozó limfocita (1,2,3,...., n) közül csak azzal a sejttel lép kölcsönhatásba, amelynek antigénreceptorával specifikusan kapcsolódni tud (az ábrán a 3. sejt). Az antigén tehát „szelektál" a sejtek között, és a kölcsönhatás következtében csak a megfelelő receptort hordozó limfociták osztódása és differenciálódása indul meg *(klonális szelekció, klonális osztódás és differenciálódás)*. A sejtek differenciálódása során az *effektor sejtek* mellett hosszú életű, antigén-specifikus, ún. *memóriasejtek* is képződnek, amelyek az immunválaszadási készség folyamatosságát biztosítják.

Az immunrendszer működése „központi elvének" a *Burnet* által megfogalmazott *klónszelekciós hipotézis* tekinthető. Ez az elmélet szemléleti változást eredményezett az immunfolyamatok értelmezésében, felváltva az instrukciós teóriát, mely szerint az antigén matricaként szerepel az ellenanyag-képződés folyamatában, közvetlenül befolyásolva az antigénkötőhely szerkezetének kialakulását. A klónszelekciós elmélet egy, *az antigénnel való találkozást megelőzően kialakult antigénreceptor-készletet* feltételezett. Az antigén és felismerő receptoraik kölcsönhatása az *elsődleges nyirokszervek*ben a saját struktúrákal reagáló klónok delécióját vagy anergiáját (*saját struktúrák iránti tolerancia)* eredményezi, míg a *másodlagos nyirokszervekben* szelektív *klonális expanzióhoz (fajlagos immunitás)* vezet (3.24. ábra). Ez a nézet tehát összegyeztethető a *darwini evolúciós felfogás*sal, amely szerint előbb alakul ki a *populáció,* és az evolúció a populációk *szelekciójára* épül.

Ma már tudjuk, hogy a receptorkészlet antigéntől független keletkezésének alapja a receptorokat kódoló gének átrendeződése, valamint az antigénnel való találkozást követően lezajló szomatikus mutáció. Arra is fény derült, hogy a receptorkészlet kialakulása, illetve módosulása nemcsak antigéntől függetlenül, a központi nyirokszervekben zajlik, hanem a perifériás nyirokszervekben, az antigénnel való kölcsönhatást követően is bekövetkezik, tovább növelve a szelekció lehetőségét. Mindez azonban a klonális szelekciós teória helyességét nem befolyásolja.

A klónszelekciós elmélet kiindulópontjai az alábbiak:

– minden egyes limfocita csak egyféle specifitással rendelkező receptort hordoz, azaz monospecifikus;

– az antigén és az antigén-felismerő receptor kapcsolata a limfocita aktiválásához vezet;

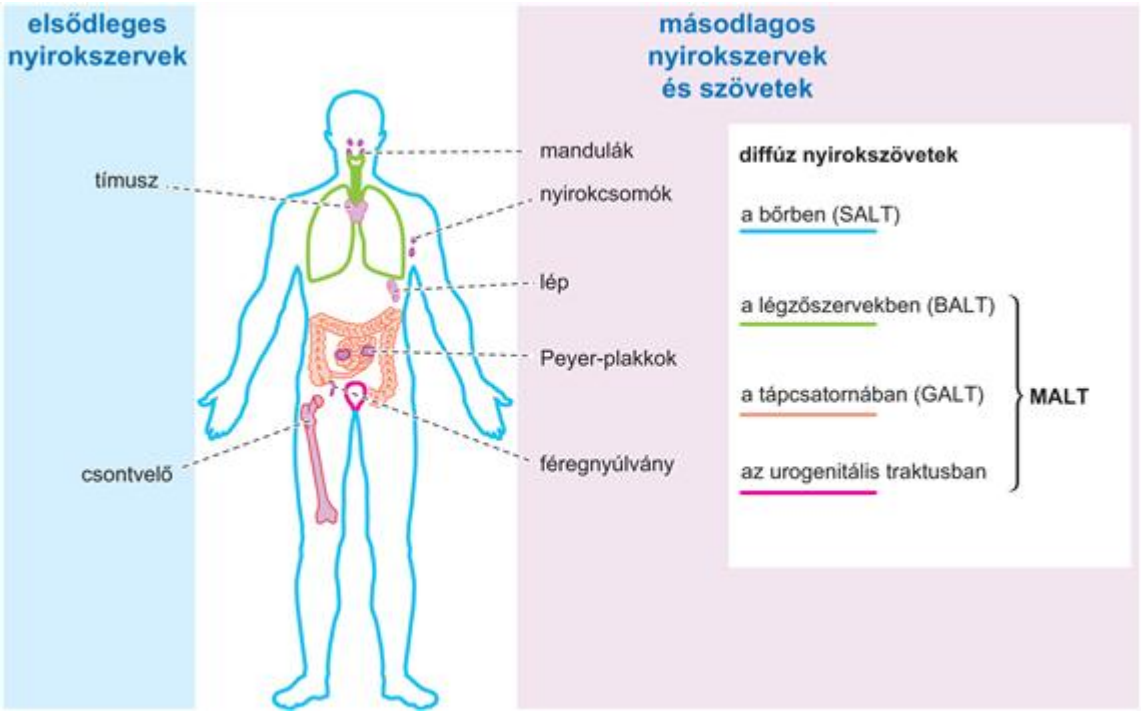
– az aktivált limfocitákból differenciálódó sejtek az elődsejttel azonos antigén-specifitással rendelkeznek;

– azok a limfociták, amelyek a fejlődésük mikrokörnyezetében jelenlévő saját struktúrákat ismerik fel, a limfoid sejtek kialakulásának korai fázisában elpusztulnak, és ezért nincsenek jelen az érett limfocitapopulációban.

4. Az immunrendszer sejtjei, szövetei és szervei

Az immunrendszer elemei – a keringési és az idegrendszerhez hasonlóan – szervezetünk egészét behálózzák, néhol diffúzan, máshol specializálódott szervekbe, szövetekbe tömörülten. Sejtes elemeinek javarésze korlátozott ideig marad életben, ezért szükség van folytonos újraképződésükre. Az immunhomeosztázis fenntartásához és az immunválasz kialakításához elengedhetetlen a sejtek közötti közvetlen és közvetett köcsönhatások biztosítása. Ezt a célt szolgálják a *nyirokszervek*, melyeket az immunrendszer fejlődése és működése során betöltött funkciójuk alapján *elsődleges* (vagy központi) és *másodlagos* (vagy perifériás) szerveknek nevezzük *(3.25. ábra).* Az elsődleges nyirokszervek a limfociták immunkompetens sejtté történő éréséhez nyújtanak megfelelő mikrokörnyezetet, míg a másodlagos nyirokszervekben a limfociták kapcsolatba kerülnek a szervezet különböző területein „csapdába ejtett" antigénekkel. A szövetek vér- és nyirokérhálózata biztosítja az antigének és az immunsejtek eljutását a másodlagos nyirokszervekbe, illetve visszajutásukat a keringésbe. A perifériás nyirokszervekben megfelelőek a körülmények a limfociták számára ahhoz, hogy az antigéninger hatására osztódjanak, és memóriasejté vagy effektorsejté differenciálódjanak. Egy felnőtt ember testsúlyának mintegy 2%-át limfoid szövetek adják, ezekben körülbelül 10^{12} limfocita van.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



3.25. ábra. Elsődleges és másodlagos nyirokszervek . A csontvelői hemopoetikus őssejtek limfocitákká érése az elsődleges nyirokszervekben zajlik. Az érett sejtek elhagyják e szerveket, majd a vér- és nyirokáram útján megkezdik körforgalmukat a másodlagos nyirokszervek között.

4.1. Elsődleges nyirokszervek

A vér- és nyirokképző szövetek lokalizációja változik az ontogenezis során. A korai embrionális életkorban az aorta körüli szövetekben képződnek a vér alakos elemei, később a máj és a lép veszi át ezt a szerepet. Születésünkkor minden csontvelői szövet aktív, ami felnőttkorra, jelentős részében zsírosan átalakulva, inaktívvá válik. Csontvelői károsodás vagy súlyos vérveszteség hatására előfordul, hogy a sárga csontvelő vagy a magzati hepatolienális vérképzés maradékaként a májban és lépben található kötőszöveti sejtek felnőttkorban ismét vérsejtképzésbe kezdjenek.

4.1.1. A vörös csontvelő

A vér és a nyirokrendszer alakos elemeinek utánpótlását folyamatosan, egész életünkön át a csontvelő biztosítja. A vörösvérsejtek, granulociták, monociták és trombociták mellett itt képződnek a limfociták előalakjai, valamint emlősökben a B-sejtek differenciálódása is itt történik. A csöves csontok üregeit és a lapos csontok szivacsos állományát kitöltő csontvelő újszülöttkorban egészében vörös csontvelő: sejtekben és erekben gazdag, puha szövet, színét az eritrociták és előalakjaik adják. Felnőttkorra a hosszú csöves csontok nagyobb részét csontvelői zsírszövet tölti ki, ez az immunológiailag inaktív sárga csontvelő. Ebben az életkorban a vérképzés a szegy- és kulcscsontban, bordákban, medencecsontban, csigolyákban és koponyacsontban marad fenn.

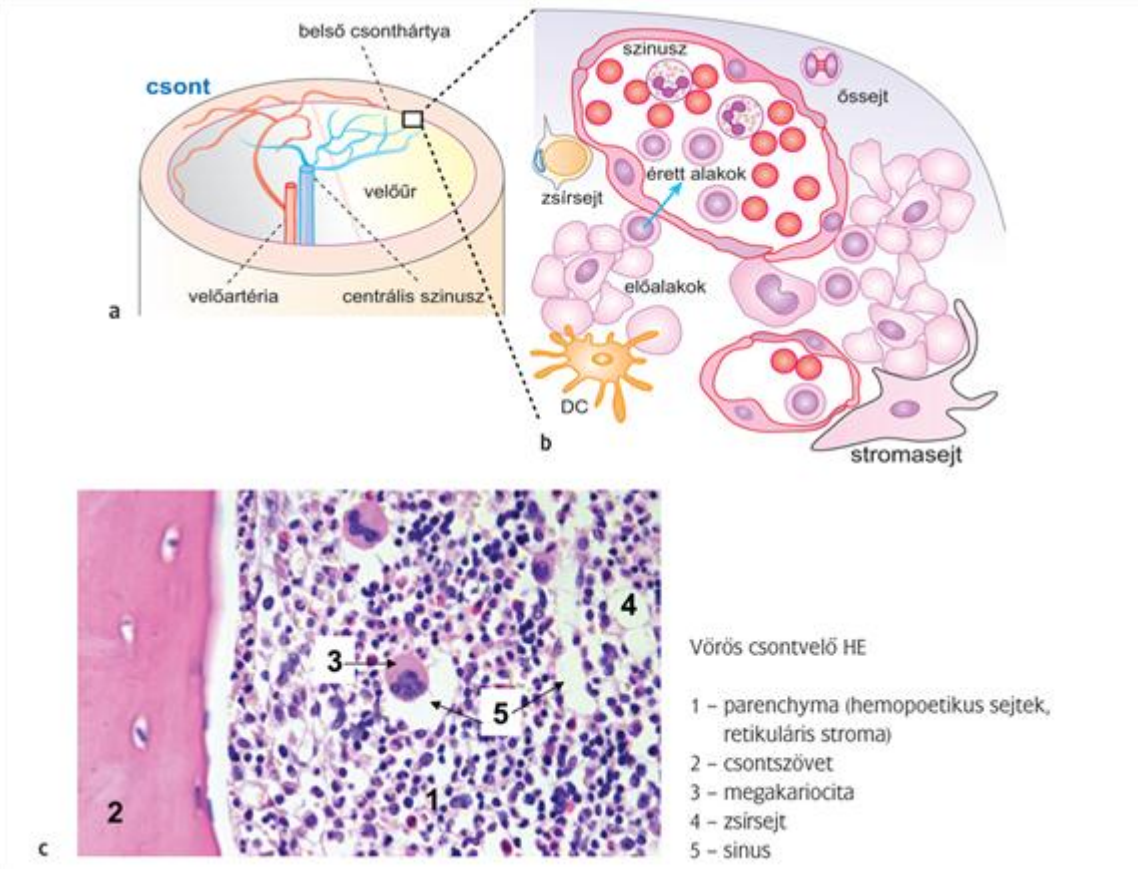
Csontvelőminta

Az orvosi gyakorlatban szükség lehet a csontvelő működésének vizsgálatára. Az összetétel elemzéséhez szükséges kenethez a sejteket a legkönnyebben hozzáférhető szegycsontból nyerik: itt a tojáshéjvékony csont tűszúrással áttörhető, és a vöröscsontvelő sejtes elemei kiszívhatóak. Részletesebb vizsgálatokhoz a csípőlapátból nyerhető szövettani minta.

A csontvelő vérellátását a csontokon átlépő *központi artéria* biztosítja, amely több elágazás után a csontszövetet és az *endosteumot ellátókapilláris hálózatot* alakítja ki, majd a velőűrben hálózatot alkotó *vénás szinuszoidokban* folytatódik *(3.26. ábra)*. A csontvelő szövetét e tág, 50-70 µm átmérőjű járatok szövik át; ezek falán keresztül jutnak a keringésbe az érett sejtek. A szinuszok közötti vérképző szigetekben a *retikuláris kötőszövet* kialakításáért felelős stróma- vagy retikulumsejtek, zsírsejtek, makrofágok és a vérképzés különböző stádiumaiban lévő sejtek találhatók. A szinuszok falán átnyúló megakariocitákról válnak le a *vérlemezkék*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

(trombociták), a fal közelében találjuk az eritropoézis érettebb elemeit is. Az erek közötti terület közepe táján helyezkednek el a fehérvérsejtek előalakjai. Az érett sejtek aktív felismerési folyamat eredményeként képesek áthatolni a szinuszok falán, majd a központi szinuszon keresztül, a vénákon át kerülnek a keringésbe.



3.26. ábra. A csontvelő vázlatos szerkezete és működése . Az őssejtek elkötelezett progenitorokká válva egy-egy sejttípus kialakulásáért felelős szigeteket hoznak létre. A differenciálódást a retikuláris stromasejtek, dendritikus sejtek és a mikrokörnyezet oldott mediátorai biztosítják. A vörösvérsejtek, vérlemezkék, monociták és granulociták érett alakjai a szinuszokba belépve a vénás keringéssel távoznak. A limfociták közül a T-sejt előalakok elhagyják a csontvelőt, és a tímuszban zajlik további érésük, az NK-sejtek egy része progenitorként lép ki, és a periférián folytatja érését, mások itt nyerik el végleges tulajdonságaikat. A B-sejtek több érési stádiumon keresztül jutnak el a sejtfelszíni immunglobulinnal rendelkező alakig, mely szintén a szinuszokon keresztül lép a vérbe.

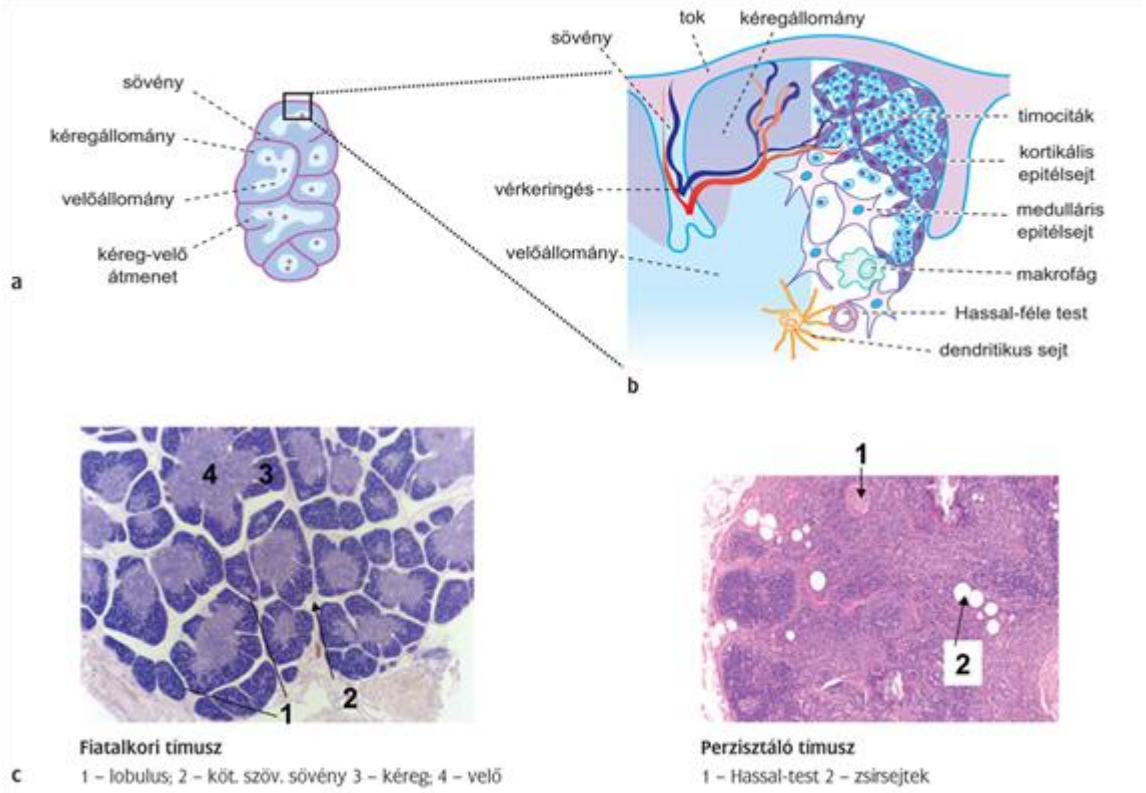
A limfociták egy közös csontvelői limfoid progenitor sejtből származnak. A többszöri expanziós és szelekciós lépéseket követően (lásd 11. és 15. fejezet) a csontvelőt klonális antigénreceptorral rendelkező B-sejtek hagyják el, melyek a másodlagos nyirokszervekben válnak effektor sejtekké. Az elkötelezett T-sejtelőalakok a csontvelőből a véráram útján a tímuszba vándorolnak, ott zajlik végleges differenciációjuk (11. és 14. fejezet). Az NK-sejtek egy része a csontvelőben véglegesen differenciálódik, mások NK-progenitor sejtként hagyják el a csontvelőt, és egyéb szövetekben nyerik el érett formájukat. Az érés különböző fázisaiban lévő eritroid (vörösvérsejtképző), mieloid (monocita/granulocita előalakok) és limfoid elemek között véglegesen differenciálódott sejteket is találunk a vörös csontvelőben. Ez utóbbiak az éveken át fennmaradó humorális immunológiai memória kialakításáért felelős, hosszú életű plazmasejtek, melyek a másodlagos szervekben történt differenciációjukat követően vándorolnak vissza a csontvelőbe, és éveken keresztül fennmaradva ellenanyagot termelnek.

4.1.2. A csecsemőmirigy (tímusz)

Ez a szervünk a szegycsont mögött, a szív és nagyerei fölött, a tüdőcsúcsok között helyezkedik el. Kétlebenyű, lágy, rózsaszín képlet; újszülöttkorban 10-13 gramm tömegű, tízéves korig mintegy kétszeresére nő, majd serdülőkortól fokozatosan sorvad, zsírosan elfajul. A másodlagos nyirokszervektől eltérően nem tüszőkből áll, kötőszövetes sövényrendszer alakít ki lebenykéket szerkezetében *(3.27. ábra)*. E lebenykék képezik a tömör

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

nyirokszövetből álló *kéregállományt*, míg a *velőállomány* limfocitákban szegényebb, metszeteken világosabb terület. A szövet vázát a garatívek fejlődése során elkülönülő endo- és ektodermális eredetű, egymással hálózatot alkotó hámsejtek alkotják.



3.27. ábra. A csecsemőmirigy szerkezete . A tokból eredő kötőszövetes szeptumok lobulusokra osztják a tímuszt. A lebenyek kéreg- és velőállománnyal rendelkeznek. A kéregben érésben lévő T-sejt előalakokat, kérgi epitélsejteket találunk, a velő érett timocitákat, velő epitélsejteket, dendritikus sejteket, makrofágokat tartalmaz

A csecsemőmirigy a T-sejtek differenciálódásának szerve. Az elkötelezett T-limfocita progenitorok a csontvelőből a véráram útján jutnak a tímuszba, ahol a kéreg-velő átmenet területén lépnek ki a perivaszkuláris térbe. A tok alatti zóna felé vándorolva kapcsolatba kerülnek a limfocitákat teljesen körülölelő, nagyméretű *kérgi epitélsejtek*kel (cortical *T*hymic *E*pithelial *C*ell – cTEC) – melyeket ezért *dajkasejt*eknek is neveznek –, majd az antigénreceptor megjelenítését követően a velőállomány irányába mozognak. A nagy számban elpusztuló apoptotikus sejteket a diffúzan elhelyezkedő makrofágok takarítják el. A velőállományban a hámsejtek (*m*edullary *T*hymic *E*pithelial *C*ell – mTEC) hálózatát kitöltő timociták mellett dendritikus sejteket és Hassal-testeket találunk. Ez utóbbiak koncentrikus, hagymahéjszerűen elrendeződő keratinizáló hámsejtek, termékük, a TSLP (*T*hymic *S*tromal *L*ymph*o*poietin) a DC-k aktiválása révén hozzájárul a reguláló T-sejtek pozitív szelekciójához. A timociták a tímuszban zajló vándorlásuk során alakulnak érett T-sejtekké (lásd 11. fejezet), majd a keringésbe a kéreg-velő határ venuláin keresztül jutnak vissza. Az immunrendszer működése szempontjából döntő fontosságúak a tímuszban zajló érési és tanulási folyamatok (melyeket a 11. fejezetben részletezünk), aminek eredményeként a keringésbe csak olyan sejtek kerülnek, amelyek a saját struktúrákat/sejteket nem ismerik fel. E folyamat fontos szereplőjét, az AIRE-t (lásd box) az utóbbi években fedezték fel.

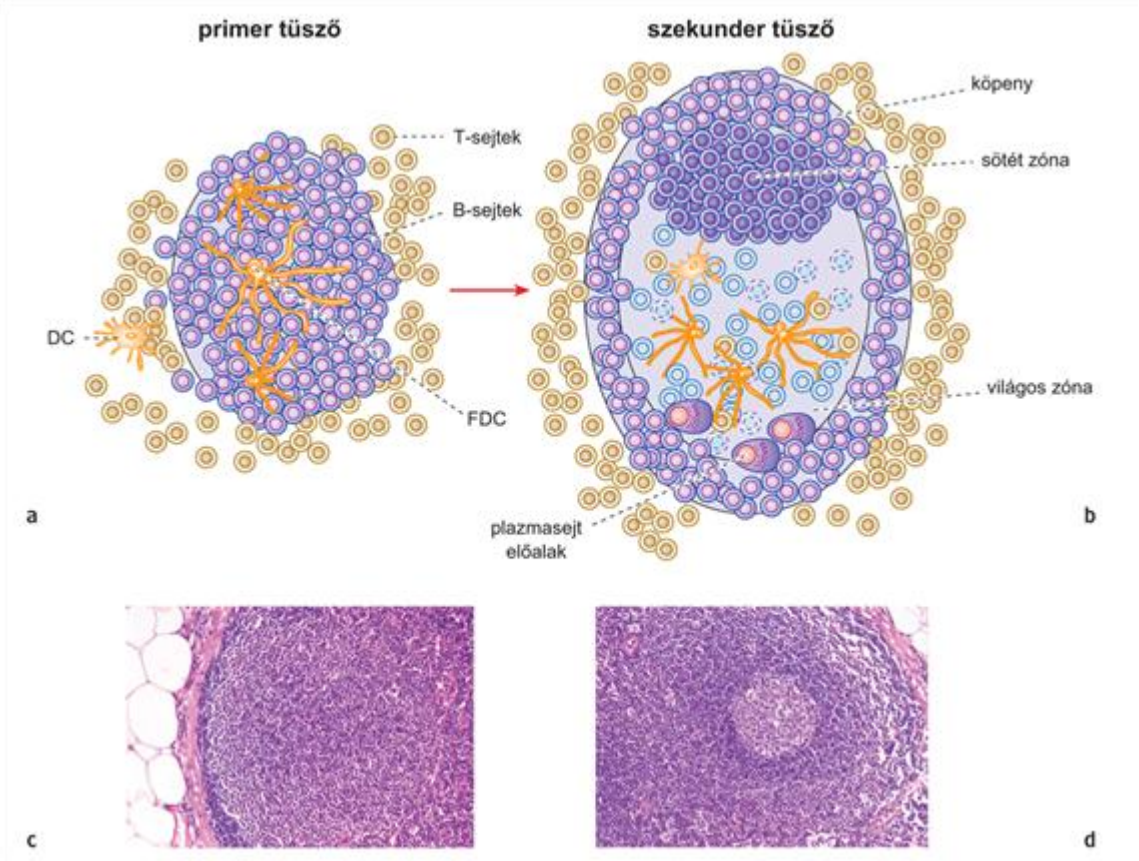
Az AIRE-gén

Hogyan lehetséges, hogy a szervezet szöveteinek nagymértékű változatosságban megjelenő fehérjéivel reagáló autoreaktív T-sejtek a tímuszban kiszelektálódnak, hiszen az csak egyetlen szerv a sok közül? A válasz elég meghökkentő: a tímuszban megjelennek olyan fehérjék is, melyek expresszió ja egyébként más, meghatározott szervekre jellemző. A jelenségért az AutoImmune REgulator vagy AIRE-gén felelős (lásd még 19. fejezet). Ha ez a gén rosszul működik, egy autoimmun tünetegyüttes alakul ki, az 1-es típusú autoimmun poliendokrin szindróma, más néven Autoimmune PolyEndocrinopathy – Candidiasis – Ectodermal Dystrophy (APECED). A tünetegyüttest az Addison-kór, a hipoparatireoidizmus és a mukokután candidiasis betegségekből legalább kettő együttes jelenléte jellemzi.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

4.2. Másodlagos nyirokszervek és szövetek

Az elsődleges nyirokszövetek által folyamatosan termelt limfocitáknak a másodlagos szervekbe vándorolva nyílik lehetőségük az antigénnel való találkozásra. *A másodlagos nyirokszervekben történik a testidegen anyagok felismerése, kiszűrése, az adaptív immunválasz elindítása.* Ennek megfelelően kialakulásukban és szöveti szerveződésükben is fontos szerepet játszik az antigénnel való találkozás, a különböző sejtek közötti közvetlen és oldott mediátorok által közvetített kapcsolat. Szöveti szerveződésükben – kicsit leegyszerűsítve – háromféle terület különíthető el: egy külső, „antigén-mintavételi" zóna, a B-sejtek zónája és a T-sejtek aktivációjának területe. *A másodlagos szövetek szerkezeti egysége a nyiroktüsző* (*follikulus*): ezek a gömbszerű sejthalmazok főként B-limfocitákból állnak, átmérőjük néhány tizedtől az egy-két milliméteresig terjedhet. Nyiroktüszők előfordulnak elszórva, szabadon is, elsősorban a nyálkahártyákban; csoportosulva találhatók a mandulában, a Peyer-plakkokban és a féregnyúlványban, illetve kötőszövetes tokkal határolt szerveket alkotnak a nyirokcsomók és a lép formájában. A nyugalmi állapotban lévő nyiroktüszőt *primer follikulus*nak is nevezzük, elkülönítve azoktól az aktív tüszőktől, amelyekben immunválasz zajlik. Az utóbbi, úgynevezett *szekunder follikulusok*, csíraközpontokat (*centrum germinativum*) tartalmaznak *(3.28. ábra),* melyek az eredeti (primer) tüsző sejtes elemeit köpenyszerűen „széttoló", szaporodó limfocitákból álló képletek. Csíramentes környezetben nem fejlődnek ki normális nyirokszervek, másfelől ezek struktúrája jelentősen változhat az immunválasz során. Idült gyulladás hatására a nyiroksejtes beszűrődésen túl a másodlagos nyirokszervekre jellemző képletek, magas endotélsejtes venulák (*H*igh *E*ndothelial *V*enules – HEV), másodlagos follikulusok jelenhetnek meg az érintett szövetekben – ezeket *harmadlagos vagy indukált nyirokszerveknek* is nevezzük.



3.28. ábra. A primer és a szekunder nyiroktüsző szerkezete . A primer nyiroktüsző elsősorban B-sejteket tartalmazó sejthalmaz, ezek folymatosan mozogva sejtfelszíni immunglobulinjaik segítségével letapogatják a területre került antigéneket. Follikuláris dendritikus sejtek (FDC) biztosítják az antigének hosszan tartó jelenlétét. A csíraközpont-reakció során a szaporodó sejtek mintegy „széttolják" a follikuláris B-sejteket, ezek alkotják a szekunder tüsző csíraközpontjának köpenyét. A sötét zóna centroblasztjai intenzíven osztódnak, a világos zónában játszódnak a szelekciós folyamatok, aminek eredményeként az itt található centrociták jelentős része apoptotizál.

4.2.1. A nyirokerek és a nyirokelvezetés

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A sejtközötti nedvtérben található (*intersticiális*) folyadék és a benne található oldott, valamint részecske természetű anyagok elszállításáért a *nyirokelvezetés* felelős. *A szövetekben zajló anyagcsere-folyamatok eredményeként a véráram kapillárisai által biztosított folyadék-, gáz- és metabolitcsere mellett, nettó folyadéktöbblet alakul ki a sejtközötti térben. Ezt a többletet a legtöbb szövetben megtalálható nyirokkapilláris hálózat szállítja el nyirok formájában, az elvezetését a fokozatosan nagyobb nyirokerekbe rendeződő hálózat biztosítja*. A nyirokkapillárisok egyszerű „vak zsák”-ként kezdődő endotélcsövek, melyek a véráram hajszálereinél nagyobb permeabilitással rendelkeznek. A nyirokhajszálerek hálózatából összeszedődő nyirokerek hálózatosak, részben a nagyobb mély érkötegekhez csatolva, részben a bőr vagy nyálkahártyák alatt haladnak. Szabályos közökben található, szelepként működő kettős billentyűk szabják meg a passzív nyirokáramlás központ felé tartó irányát. A nyirokerek borsónyi-babnyi szervekbe, a *nyirokcsomókba* torkollnak, ezekből újabb nyirokerek indulnak tovább. Egy-egy nyirokcsomóhoz egy testtájék, szerv, szervrészlet nyirkának szűrése tartozik – gyakran sávszerű, szegmentált elrendeződésben –; a nyirokcsomót az adott terület *regionális nyirokcsomójának* nevezzük. Egy vagy több nyirokcsomón keresztüljutva a nyirok a nagy nyirokértörzsekhez érkezik. Az alsó testfél nyirka a *cisterna chyli* nyirokérfonaton keresztül jut a *ductus thoracicusba*. Ez a fő nyirokér az aorta mögött halad a mellűr felé; néhány, a felső testrészt elvezető nyirokeret felvéve a test nyirokelvezetésének háromnegyedéért felelős. A jobb felső testnegyed nyirka egy rövid, közös fő nyirokéren keresztül a jobb oldali, a ductus thoracicus a bal oldali brachiocephalicus vénába nyílik, azaz a legkisebb nyomású ponton nyílnak az érpályába. Egy nap alatt a nyirokelvezetés mintegy háromliternyi folyadékot juttat vissza a vérkeringésbe. Fontos hangsúlyozni, hogy *a nyirokáram részecske természetű anyagokat és sejteket is szállít*, s e folyamatnak kiemelt jelentősége van az antigének és az immunsejtek nyirokcsomókba való eljuttatásában, valamint a limfociták recirkulációjában.

Immunprivilegizált helyek

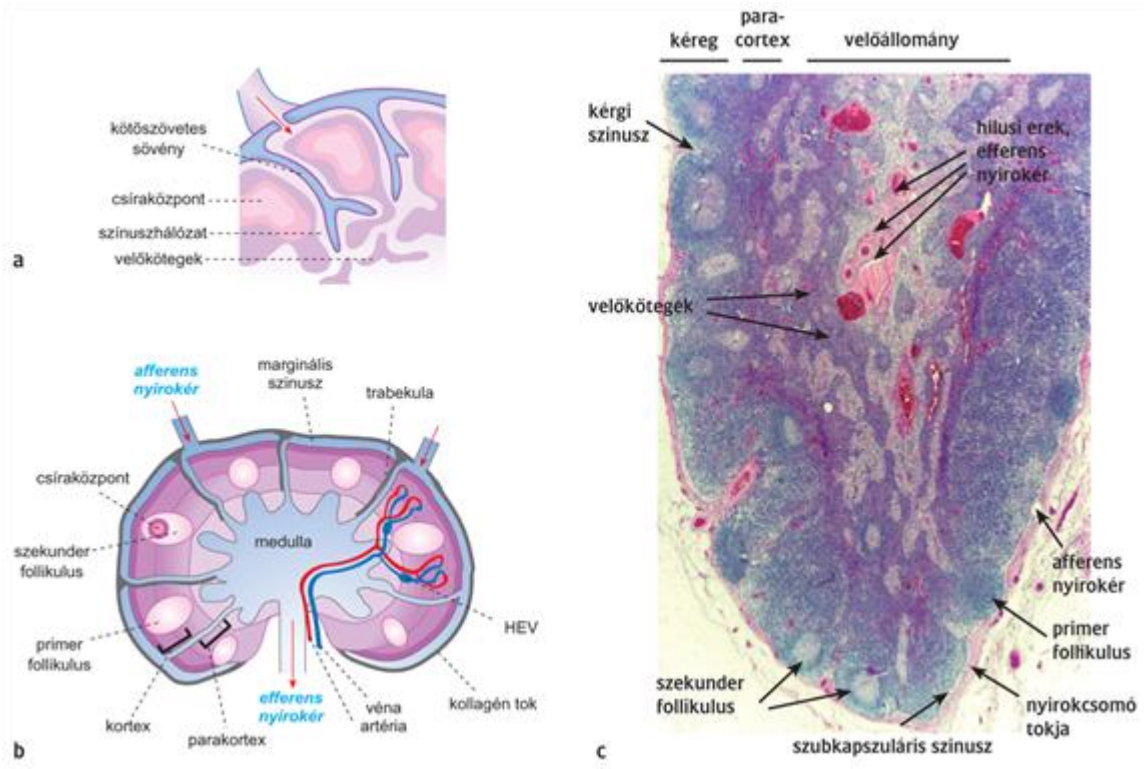
A szervezet egyes szervei kitüntetett, privilegizált helyzetben vannak az immunrendszer szempontjából: anatómiai okokból és a lokális immunregulációnak köszönhetően ezekre a területekre az immuntolerancia (lásd 19. fejezet) jellemző. Az egyik anatómiai ok a speciális, zártabb vér-szövet kapcsolat, a másik ok, hogy e szerveknek jellemzően nincs nyirokelvezetésük. A központi idegrendszer esetében a vér-agy gát biztosítja a keringésben lévő anyagok szelektív, korlátozott bejutását az idegszövetekbe. Nyirokelvezetése csak a kemény agyhártyáknak van, a cerebrospinális folyadék nincs kapcsolatban a nyirokkeringéssel. Immunprivilegizált szervek még a szem, a gonadok, a terhes méh; ennek megfelelően az immunrendszer az immunológiailag idegen szöveteket (allograft) itt elfogadja (pl. átültetett szaruhártya, magzat). A vér-szövet gátak sérülése, illetve az immuntolerancia áttörése e szervek károsodásához vezethet.

Nyirokér-elzáródás: A nyirokerek elzáródása az érintett területen a nyiroknedv felgyülemlésével, duzzanattal, ödémával jár. Az erek elzáródását vagy a nyirokcsomók sérülését számos folyamat kiválthatja. Egyes hengeres férgek (Filaria) a nyirokerekben élősködve azok elzáródását okozzák, így vezetnek az elefantiasis nevű állapothoz. Sebészeti beavatkozások során, nyirokcsomók eltávolítását követően megfigyelhető az ellátott terület duzzanata, mely az érújdonképződéssel gyógyul meg.

4.2.2. Nyirokcsomók

A nyirokcsomók kötőszöveti tokkal rendelkező, 1-20 mm méretű, kerekded, vajszínű szervek, tápláló és elvezető vér- és nyirokerekkel. Az odavezető (*afferens*) nyirokerek a többi értől elkülönülten, a domború felszín tokján áttörve vezetnek a nyirokcsomó szinuszhálózatába. A többi ér (*efferens nyirokér, artéria, véna*) és ideg a nyirokcsomó kapuját képező behúzódásban (*hilus*) lép ki és be. A kötőszövetes toktól a nyirokcsomó közepe felé húzódó sövények (*trabekula*) rekeszekre bontják a szerv tok alatti részét, melyet *kéregállománynak* nevezünk *(3.29. ábra)*. A rekeszekben a nyirokcsomó vázát képző retikuláris kötőszövetbe ágyazva találhatók a limfociták. A sövények a nyirokcsomó közepe felé haladva egy hálózatos gerendarendszerbe mennek át, ez a terület a *velőállomány*. E kötőszöveti gerendák között találhatók az erek elágazódásai is. A kéreg és a velő átmenete a *parakortikális állomány*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



3.29. ábra. A nyirokcsomó szerkezete . Az afferens nyirokerekkel érkező nyiroknedv és sejtek a tok alatti szinuszba kerülnek, majd a sövények mentén a kérgi és velő szinuszhálózatba. A keringésből a parakortex HEV-en keresztül lépnek a szövetbe a limfociták, majd a B- és a T-sejtes területekre vándorolnak. A szinuszok által szállított nyiroknedv és sejtek az efferens nyirokéren keresztül hagyják el a nyirokcsomót.

A kéregállomány sövényei közt egy vagy több tüsző található, melyek azonban nem teljesen töltik ki a rekeszt: az itt kialakuló térbe (*sinus subcapsularis*) nyílnak az afferens nyirokerek. E széli szinuszok kapcsolatban vannak a sövények és a gerendák körül megfigyelhető szövevényes résrendszerrel (*sinus trabecularis, sinus medullaris*), lehetővé téve a nyirokáramlást. A szinuszrendszerben és annak falán található sejtek – köztük a szinuszmakrofágok – „szűrik" a nyirokcsomóba érkező anyagokat. A szinuszok falát kialakító endotél nem alkot folytonos, egybefüggő felületet, így egyes sejtek nyúlványokat tudnak a szinuszba bocsátani, míg mások át is vándorolhatnak azon. A szinuszok környezetében, a limfociták közötti területeken interdigitáló, dendritikus sejteket találhatunk. A velőszinuszokból a hiluson keresztül kilépő efferens nyirokerek szállítják tovább a nyiroknedvet, másodlagos, harmadlagos, esetleg negyedleges nyirokcsomókon keresztül, visszajuttatva azt a vérbe.

A kéregállomány B-sejtek által dominált follikulusaitól a velő felé haladva jutunk a parakortexbe, ahol follikulusok már nem találhatóak, és a T-sejtek vannak többségben. Erre a területre jellemzőek a magas endotelű venulák (HEV), melyek lehetővé teszik a limfociták kivándorlását a vérből a másodlagos nyirokszervekbe. Az ér lumenébe domborodó endotélsejtek között, valamint magukban a sejtekben is, gyakran találhatunk limfocitákat, amint a vérből a nyirokszövetekbe tartanak. Tovább haladva a nyirokcsomó belsejébe a nyirokszövet elvékonyodik, velőkötegeket alkot az egyre öblösebb, egymásba nyíló szinuszok között. A velőkötegeket alkotó limfociták főként B-sejtek, de ellenanyagtermelő plazmasejteket is találunk ezen a helyen.

Sejtmozgás a nyirokcsomóban

A szövetekben zajló sejtmozgás in vivo, valós idejű követésére lehetőséget nyújtó mikroszkópos eljárások fontos információkat szolgáltatnak az immunválasz során kialakuló sejtmozgások és -kapcsolatok minőségére és dinamikájára vonatkozóan. Fluoreszcensen jelölt sejteket követve, egy altatott állat kipreparált nyirokcsomóiban pl. megfigyelték, hogy az antigénnel még nem találkozott limfociták random mozgása lényegesen megváltozik, lelassul, és irányultságot mutat az antigénnel való találkozást követően.

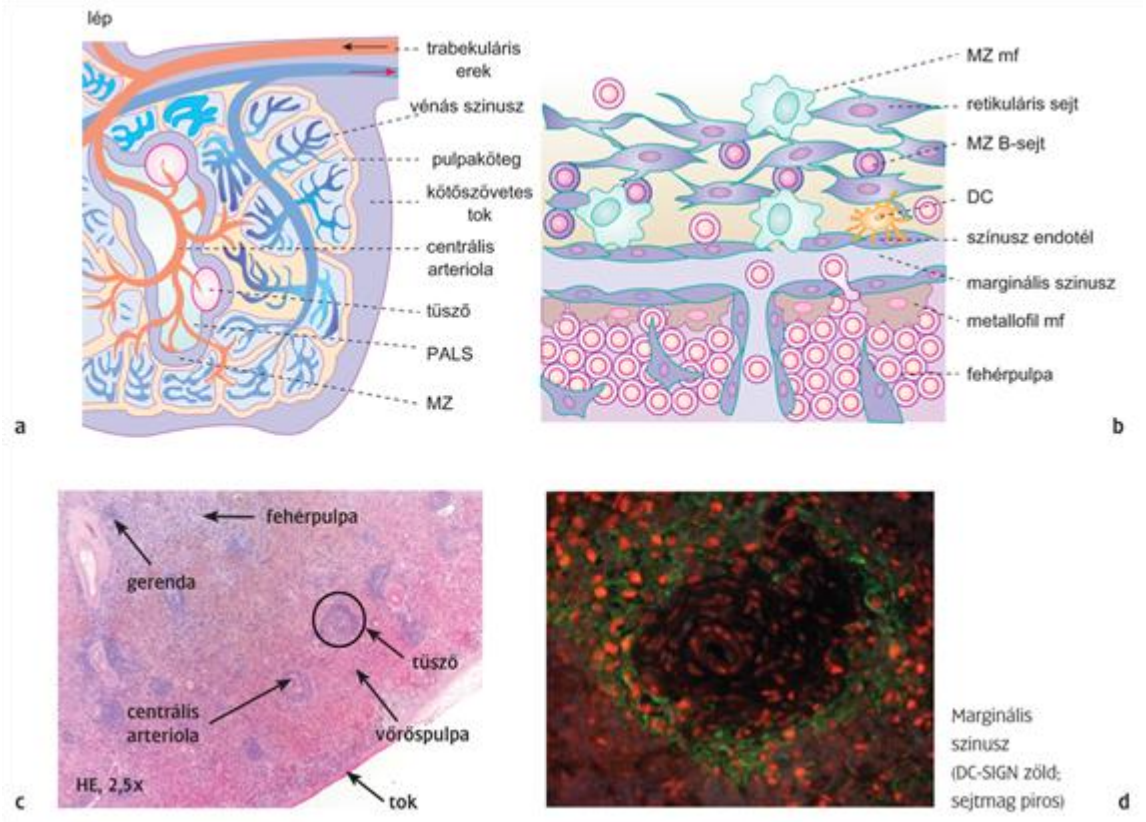
A nyirok regionális elvezetését kihasználva, kísérletes oltást követően, kinyerhetőek az antigénnel találkozott sejtek. Ehhez az elsődleges nyirokcsomókat kell preparálni. Ilyen célra gyakran használjuk az egér térdhajlati

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

(popliteális) nyirokcsomóit talpba oltás után, illetve a lágyéki (inguinalis) nyirokcsomókat faroktőbe történt oltást követően.

4.2.3. Lép

A lép a legnagyobb másodlagos nyirokszervünk (kb. 12 cm, 110-140 g), a hasüregben, a bal bordaív alatt helyezkedik el, s valójában nem a nyirok-, hanem a vérpályához tartozik. Kötőszövetes tokjából induló gerendák szabdalják fel az állományát, ezekben haladnak az artériák és a vénák. A lép állománya a meghatározó, sejtes alkotóelemekre is utaló elnevezésű *vörös és fehér pulpából* tevődik össze *(3.30. ábra)*. A teljes állomány 80%-át kitevő vörös pulpát pulpakötegek és szinuszok alkotják, a fehér pulpa a limfocitagazdag struktúrák – periarterioláris limfoid hüvely (*P*eri*A*rteriolar *L*ymphoid *S*heath – PALS), follikulusok, marginális zóna – szövedéke.



3.30. ábra. A lép szerkezete . a, c: A lép sematikus szerkezeti és szövettani képe egyaránt jelzi, hogy a szerv vérrel, vörösvérsejtekkel van telve. A vöröspulpába ágyazva találjuk a limfoid képleteket, a fehérpulpát. b: Az arteriolák a marginális szinuszba torkollnak, itt lépnek ki az érpályából a sejtek, és itt jutnak a nyirokszövetbe az antigének is. d: A DC-ket megfestve a szövettani metszeten jól körülrajzolódik a marginális szinusz.

A PALS a gerendákból kilépő arteriolák falát körülölelő T-sejtes nyirokszövet-hüvely. Ebben helyenként gömb alakú vagy tojásdad tüszők alakulnak ki, melyekben a B-sejtek vannak többségben, de megtalálhatók follikuláris dendritikus sejtek, T-sejtek és dendritikus sejtek is. A fehér pulpa közepén haladó centrális arteriola hajszálerekre, valamint prekapilláris ágakra oszlik el. A hajszálerek a fehér pulpát övező marginális szinuszokba nyílnak. Ezekben a szinuszokban lépnek ki a recirkuláló limfociták a lép állományába, valamint itt jutnak a vérben található antigének is a lép nyirokszövetébe. A marginális szinuszt övező nyirokszövet, a marginális zóna (MZ), ezért kiemelt szereppel bír a vérben lelhető antigének és kórokozók felismerésében. Az itt található makrofágok és B-sejtek jellegzetes sejtfelszíni markerekkel és funkcionális tulajdonságokkal rendelkeznek: MZ-makrofágok (MARCO+), metallofil makrofágok ($CD169^+$) és MZ-B-sejtek ($CD1d^+$).

Az ecsetszerűen elágazódó prekapilláris arteriolák újabb ágakra oszlanak, ezek a megvastagodott falú erek a *hüvelyes kapillárisok*, makrofágokkal és retikulumsejtekkel övezve. A kapillárisok egy része szabadon – az endotéllel bélelt érpályából kilépve – nyílik a pulpakötegekbe, ahol a makrofágok között szivárogó vérből az elöregedett vörösvérsejtek eltávolíthatók. A pulpakötegek közötti lépszinuszok falát orsóalakú, ún. *dongasejtek* alkotják, ezeket abroncsszerű rácsrostok veszik körül. A kötegekben szivárgó sejtek és plazma a dongasejtek

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

közötti réseken keresztül jut vissza a szinuszokba, és ez által a keringésbe. A kapillárisok és a szinuszok tartalmát összegyűjtő venulák a trabekuláris vénákba torkollnak, ezek gyűjtik a lép vérét a fő lépvénába.

Splenektómia

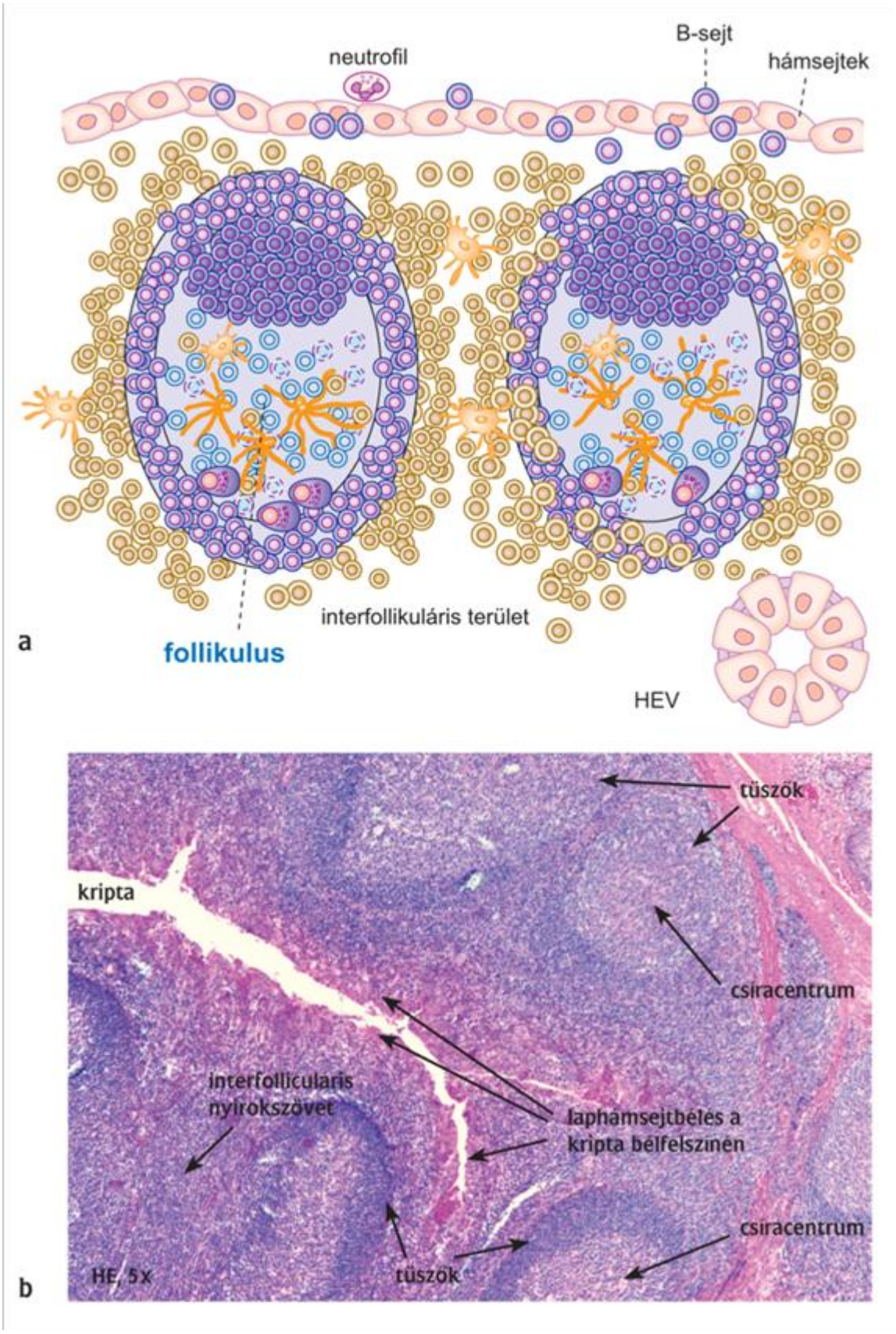
A lép feszes kötőszöveti tokja tompa hasi sérülések során megrepedhet. Mivel sebészetileg a szakadt tok nehezen helyreállítható, korábban a lépet ilyenkor eltávolították. Kiderült azonban, hogy a léphiányos állapot főként gyermekekben hajlamosít egyes Gram+-baktériumok (Neisseria fajok) általi fertőzésekre. A jelenség a lép egyedülálló immunológiai működésével magyarázható: a marginális zóna sejtjei fontos szerepet játszanak a vérben megjelenő baktériumok poliszacharid tokja ellen kialakuló TI-2 típusú immunválasz kialakításában. Megoldást a lépmegtartó, konzervatív sebészeti megoldások jelentenek.

4.2.4. A nyálkahártyákkal társult nyirokszervek

A nyálkahártyák immunológiai védelmét számos szerv és a mukózával összekapcsolódó nyirokszövet-képződmények látják el, melyeket összefogóan MALT-nak (*M*ucosa *A*ssociated *L*ymphoid *T*issue) nevezünk. Tovább bontva, elhelyezkedésük alapján megkülönböztethetünk a tápcsatornával (*G*ut ALT – GALT), a légzőszervekkel (*B*ronchus ALT – BALT) és az urogenitális szervekkel társult nyirokszöveteket. Jellemzően e képleteknek nincs kifejezett kötőszövetes tokjuk, a nyirokszövet pedig beszűrődik az adott terület nyálkahártyarétegeibe. A mukóza mikrokörnyezete az IgA-osztályba tartozó ellenanyagokat termelő B-sejtek differenciálódásának kedvez. A MALT-hoz tartozó ellenanyag-termelő sejtek számban meghaladják az összes egyéb nyirokszervekben lelhető hasonló sejtek számát, ami jelzi e rendszer méretét és jelentőségét.

A mandulák (*tonsillae*) szövettanilag a nyálkahártyába törő, szabálytalan halmazban összegyűlt nyiroktüszők *(3.31. ábra)*, melyeket környezetüktől csak laza kötőszövet választ el. Nyálkahártya-bevonatuk mély, vak járatokat, redőket bocsát a tüszők közé. Elhelyezkedésük alapján megkülönböztetjük a nyelvgyökben elhelyezkedő páratlan *tonsilla lingualist,* a garat tetején található szintén páratlan *tonsilla pharyngeat,* a fülkürtök benyílásánál ülő *tonsilla tubalisokat*, valamint a szájpadi *tonsilla palatinákat*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



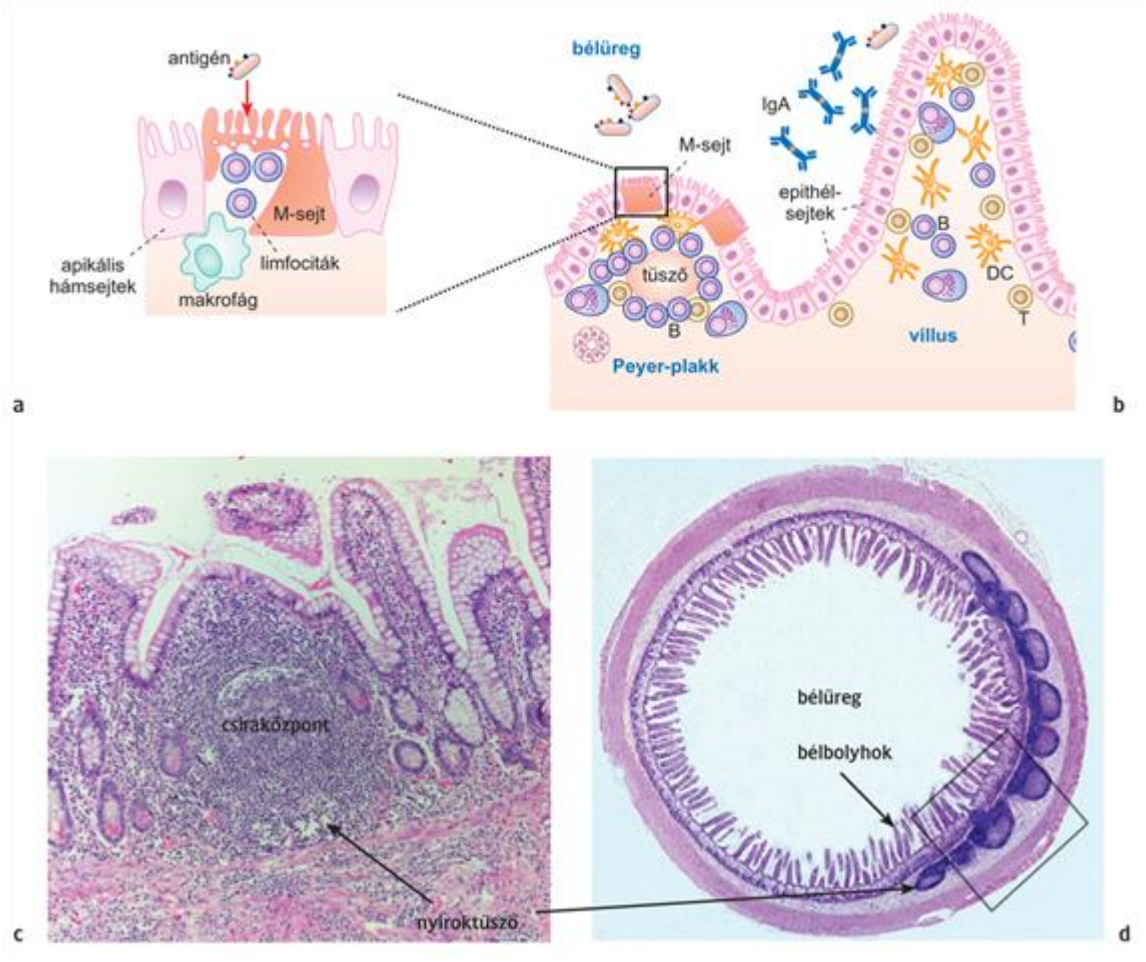
3.31. ábra. A mandulák vázlatos szerkezete

A tápcsatorna és a légutak közös eredését övező, a fenti, mandulák alkotta gyűrűt *Waldeyer-féle limfatikustorokgyűrűnek* nevezzük. Az itt elhelyezkedő sejtek biztosítják a szájüregi természetes baktériumflóra

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

egyensúlyát, illetve elsődleges szerepet töltenek be a fertőzések továbbterjedésének kivédésben. A mandulák szövettanilag elkülöníthető alkotórészei a tonzilláris hám és a limforetikuláris szövet. A mandulákba betüremkedő hámréteg által kialakított üregeket *kriptáknak* nevezzük. Ezekben baktériumok mellett granulociták is találhatóak, jelezve, hogy a fehérvérsejtek áthatolnak a hámrétegen. A hámsejtek közé furakodó sejtek, nagyszámban B-sejtek, deformálják, szabálytalanná teszik a hámborítást. A hám alatti limforetikuláris nyirokszövet nagyszámú szekunder follikulust tartalmaz, közöttük T-sejtes interfollikuláris területekkel. A limfociták az itt található HEV-en keresztül lépnek a mandula szövetébe.

A Peyer-plakkok csoportos nyiroktüszők a csípőbél (*ileum*) nyálkahártyájában, a hashártyakettőzettel szembeni oldalon. Néhány száz tüsző alkotja az 1-2 cm nagyságú, virágágyszerűen kiemelkedő, tökéletlen bélbolyhokkal borított képletet. A féregnyúlvány (*appendix vermiformis)* az emberre jellemző csökevényes, vak végződésű vastagbélrészlet. Rendelkezik a bél rétegeivel, de azokon mindenhol áthatolnak a csoportos nyiroktüszők. A mandulákhoz hasonlóan egy steril (vékonybél) és egy baktériumokkal telt (vastagbél) terület határán helyezkedik el. Ezen felül a bél nyálkahártyával társulva elszórtan, izolálva is találunk nyiroktüszőket (*I*solated *L*ymphoid *F*ollicle – ILF). Minden szervezett (azaz tüszőt tartalmazó) GALT-képletre jellemző, hogy a felette található hám (*F*ollicle *A*ssociated *E*pithelium – FAE) tartalmaz egy transzcitotikus transzportra specializálódott sejtet, az *M-sejtet* (*M*icrofold, *3.32. ábra)*. E sejtek bazolaterális felszínén limfociták és antigénprezentáló sejtek által kitöltött bemélyedés található; az M-sejtek a bél lumenéből antigént és mikrobákat vesznek fel, és továbbítják e zsebek sejtjei felé. A GALT nyirokszöveteinek utánpótlását szintén a HEV-en keresztül kilépő sejtek biztosítják.



3.32. ábra. A nyálkahártya nyirokszövetének jellegzetes képletei . Az izolált tüszők (Isolated Lymphoid Follicle, ILF) átmeneti, indukálható képletek, a hám alatt jelennek meg. A lamina propria diffúz nyirokszöveteinek elemei a dendritikus sejtek, plazmasejtek, konvencionális és speciális T- és B-sejtek. Egyes specializált T-sejtek a hámsejtek között találhatók meg, ezeket intraepitéliális limfocitáknak (IEL) nevezzük. A Peyer-plakkok tüszői feletti kupola (Sub-Epithelial Dome, SED) az M-sejtek által továbbított antigének és az immunsejtek találkozásának helyszíne. A tüszők csíraközpontjaiban nagy számban képződnek IgA-t termelő plazmasejtek, a béllumenbe szekretálódó IgA a nyálkahártya nyákjában fontos védelmi szerepet tölt be.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A szervezett képletek mellett elszórt sejtekből álló diffúz nyirokszövetet is találunk a tápcsatorna nyálkahártyájában, a bélbolyhokban és kötőszövetes alapjukban elhelyezkedő makrofágok, dendritikus sejtek, T- és B-sejtek formájában. A *lamina propria* plazmasejtjei elsősorban IgA-t termelnek, ami a béllumenbe szekretálódik. Egyes dendritikus sejtek nyúlványokat bocsátanak a hámsejtek között a lumenbe, így az ott található antigénekhez közvetlenül is hozzáférhetnek.

Tonsillitis, appendicitis

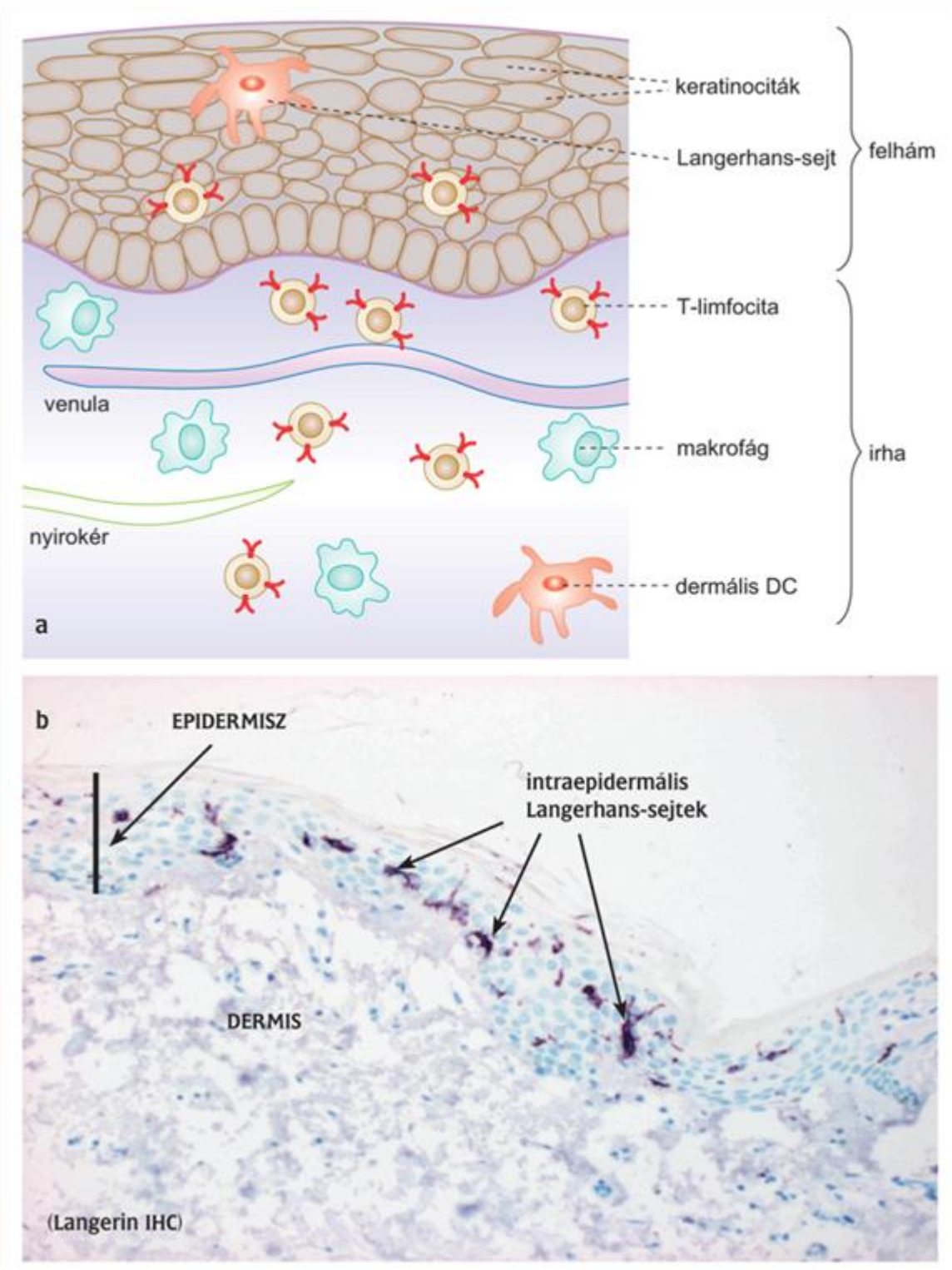
A vak járatokat tartalmazó nyirokszervek nem megfelelő tisztulása, pangása, fertőzöttsége súlyos gyulladással járó állapotot eredményezhet. A gyulladt mandulák gyulladásos gócként okozhatnak betegséget, míg a heveny „vakbélgyulladás” a hashártya perforációja révén akár halálos kimenetelű is lehet. Ha az antibiotikus kezelés nem segít, mindkét állapot sebészetileg gyógyítható.

A légutak immunológiai védelme az anatómiai viszonyoknak megfelelően két részre osztható: a felső, *nyálkahártyával bélelt hörgők* nyirokképleteire és a *tüdő parenchymaalveolusai*ban található immunsejtekre. Bár gyermekkorban a hörgők nyálkahártyájában is megfigyelhetők a tápcsatorna izolált nyiroktüszőihez hasonló képletek, felnőttekben ez nem jellemző. A hámsejtek között DC-k és IEL-k helyezkednek el. A lamina propria elszórtan plazmasejteket és T-sejteket tartalmaz. A parenchyma területén makrofágok és DC-k lépnek ki és be az alveoláris térbe, mellettük T-sejteket találhatunk. Az alveolusok luminális felszínét borító surfactant fehérjék a kollektinek közé tartoznak, opszoninként is működnek, elősegítve a kórokozók eltávolítását. A felső és alsó légutak nyirokelvezetése a mediastinalis nyirokcsomókba vezet.

4.3. A bőr nyirokelemei

Testünk külső felszínét elszarusodó hám és annak különböző tartozékai, faggyú- és verejtékmirigyek, szőrtüszők, szőrök borítják. Az elszarusodott laphám egy fizikai, kémiai és biológiai hatásoknak is ellenálló határt képez, így elsődleges védelmi vonalnak tekintjük a kórokozókkal szembeni védelemben. A mirigyek által kiválasztott savas kémhatású, lipidben gazdag, antibakteriális hatású váladék hozzájárul a bőr védelmi működéséhez. A bőrbe jutó kórokozók elleni védelmet a SALT (*S*kin *A*ssociated *L*ymphoid *T*issue) gyűjtőnévvel jellemzett nyirokszövet biztosítja. A bőrt alkotó három réteg, a *felhám (epidermisz),* az *irha (dermisz)* és a *bőr alatti kötőszövet (szubkutisz)* mindegyike tartalmaz olyan sejteket, amelyek részt vehetnek immunreakciókban *(3.33. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



3.33. ábra. A bőr szerkezete, immunológiai szerepe . Az ellenálló, elszarusodott hámsejtek és az alacsony pH-érték által nyújtott fizikokémiai védelem mellett az epidermisbe hatoló Langerhans-sejtek aktívan részt vesznek az itt található antigének elemzésében és elszállításában. A keratinociták és a fibroplasztok is képesek a kórokozókra jellemző molekuláris mintázatok felismerésére, valamint citokinek és antimikrobiális anyagok előállítására. A hámsejtek között esetenként limfocitákat is találhatunk. Az irha kötőszövetébe ágyazva találhatók a nyirok- és vérkapillárisok, valamint makrofágok, dermális DC-ek és T-sejtek.

Az epidermis elszarusodó laphámsejtjei, a *keratinociták* rendelkeznek a kórokozók felismerésére alkalmas receptorokkal, ezért a fizikai védelem mellett korai veszélyt jelző rendszerként is működnek. A TLR- és az NLR-család több receptora is kifejeződik a sejtekben, lehetővé téve vírusok és baktériumok összetevőinek

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

felismerését. Az epidermis hámsejtjei között található egy dendritikus sejttípus, a csontvelői eredetű Langerhans-sejtek. Nyugvó állapotban ezek nagyon hatékony antigénfelvevő sejtek, fő feladatuk az antigén bemutatása a T-sejtek számára. A felhám sejtjei között egerekben intraepidermális limfocitákat is találunk; ezek γ/δ-láncokból álló T-sejtreceptort hordozó $CD8^+$-sejtek. A dermiszben dermális dendritikus sejtek, hízósejtek, CLA (*C*utaneous *L*ymphocyte *A*ntigen) pozitív limfociták és makrofágok egyaránt megtalálhatók, mellettük a fibroblasztok is résztvesznek az immunreakciókban.

5. Az immunválasz anatómiája

Az immunválasz kialakításában a veleszületett és adaptív komponensek együttműködve, összetett és sokrétű kölcsönhatásokat kialakítva vesznek részt (lásd 1. Fejezet). A veleszületett komponensek gyorsabb válaszkészséggel rendelkeznek, ami részben anatómiai elhelyezkedésükből is ered: folyamatosan jelen vannak a sérülésnek vagy kórokozó behatolásnak leginkább kitett területeken. A bőrben és a nyálkahártyákban diffúzan elhelyezkedő, szorosabb értelemben vett immunsejtek mellett felismerési és effektorfunkciókkal rendelkeznek az epiteliális és a kötőszöveti sejtek is. A klonális, adaptív immunválasz kialakítása a másodlagos nyirokszervekhez kötött. Az antigén-felismerés hatékonyságát a szervezet szintjén a képződő naiv limfociták folyamatos recirkulációja, az antigének koncentrálása és szűrése, valamint az aktivált limfociták és ellenanyagok célbajuttatása teszi lehetővé.

5.1. Immunválasz a nyálkahártyákban

A legtöbb kórokozó behatolási helye az emésztő, légző és urogenitális rendszert borító nyálkahártyafelszín. Ennek összfelülete többszáz négyzetméter, azaz jelentősen meghaladja a körülbelül 1,8 m^2-nyi bőrfelszínt. A védelmét szolgáló, a nyálkahártya alatt elhelyezkedő nyirokszövet (gyűjtőnéven *MALT) legnagyobb nyirokszervünknek tekinthető*. A nyálkahártyák egyes területei természetes mikrobiális flórával is rendelkeznek, ami a rendszer kifinomult, szelektív működésére utal: az immunrendszer hozzájárul a mikrobaközösség és a szervezet integritásának védelme közötti dinamikus egyensúly fenntartásához. A bélben található mintegy 10^{14} számú mikroorganizmussal (500-1000 faj!) való együttélést a GALT módosult, toleranciát elősegítő válaszkészsége teszi lehetővé. A természetes baktériumflóra a patogén fajok kiszorítása mellett fontos tonizáló szerepet tölt be a MALT egészséges működésének fenntartásában.

A nyálkahártyák felszínét borító, a hámsejtek által kiválasztott nyák alkotja az első fizikai gátat a betolakodók ellen. Az epitélsejtek antibakteriális peptideket (defenzin, kathelikidin, kalprotektin) termelnek, valamint transzcitózis révén szekretoros IgA-t jutattnak a nyákba. Az antigén-felismerésben az M-sejtek alatti terület DC-jei, valamint a nyálkahártyán keresztülnyúló DC-k játszanak fontos szerepet. A DC-k mellett azonban az epitélsejtek is rendelkeznek a patogén mintázatot felismerő receptorokkal, a TLR-rel és a NLR-rel. A veleszületett immunrendszer receptorain keresztül érkező jelek hozzájárulnak az egészséges nyirokszöveti szerkezet kialakításához.

A nyákban található di- és oligomer szerkezetű szekretoros IgA hatékonyan neutralizálja a toxinokat és a gyulladáskeltő mikrobiális anyagokat. Az IgA mukofil szekretoros komponense visszatartja az ellenanyagot a nyákban, ami ez által ott csapdába ejti és agglutinálja a baktériumokat, valamint elősegíti azok M-sejtek általi transzportját. Míg a keringő IgA elsősorban az IgA1-alosztályba tartozik, a nyálkahártyákon az IgA mindkét izotípusa megtalálható, ezen belül viszont a vastagbélben és az urogenitális traktusban kifejezetten az IgA2 forma van túlsúlyban. IgA-termelő sejtek létrejöhetnek T-sejtfüggő és –független úton is. A nagy affinitású, csíraközpont-reakció eredményeként képződő IgA esetén a CD40L- és TGFβ1-jelek biztosítják az osztályváltást. Gyorsabb reakciót biztosít a T-sejttől független osztályváltás, ami a lamina propria specializált B-sejtjeiben megy végbe (egérben B1-sejtek, emberben IgM-memóriasejtek, tranzicionális B-sejtek). A CD40L szerepét ilyenkor közvetlen TLR-stimulusok vagy a DC-k által termelt citokinek (BAFF, APRIL) veszik át. Egyes adatok arra utalnak, hogy a mikrobiális toxinok és a patogén mikroorganizmusok ellen nagy affinitású IgA-t, míg a természetes flórát alkotó baktériumok kordában tartására és a nyálkahártya épségének védelmére kis affinitású IgA-molekulákat alkalmaz az immunrendszer.

A bélepitélsejtek olyan immunszabályozó mediátorokat termelnek, melyek reguláló Tr1-, valamint Th2- és Th3-sejtek differenciálódásának kedveznek. Ilyen molekulák a TSLP (*T*hymic *S*tromal *L*ymphopoietin), a TGFβ (*T*ransforming *G*rowth *F*actor-β), a prosztaglandin E_2, az SLPI (*S*ecretory *L*eukocyte *P*eptidase *I*nhibitor (SLPI), a BAFF, az APRIL és IL-10. A bél lamina propria rétegében nem konvencionális, invariáns receptorokkal rendelkező T-sejteket találunk. Emberben az epiteliumban található limfociták (*I*ntra*E*pithelial *L*ymphocytes – IEL) többsége α/β-antigénfelismerő láncot hordozó $CD8^+$-T-sejt. Érdekesség, hogy egerekben az IEL kb. Fele

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

γ/δ-TCR-t fejez ki, hasonlóan a bőrben található intraepidermális T-sejtekhez. (A legtöbb más faj esetében és emberben ez kb. 10%.) Az IEL repertoárja jóval kisebb, mint a többi T-sejté.

Mukozális vakcinák

A MALT biztosítja szervezetünk védelmét a nyálkahártyákon keresztül bejutó kórokozókkal szemben. A mukozális immunitás kiváltásához lokális immunizálás szükséges; az intramuszkuláris vagy szubkután antigénbevitel sokkal gyengébb mukozális választ indukál, mint az orális, nazális, vaginális vagy rektális vakcinák. Jelenleg kevés, emberben alkalmazható mukozális vakcina érhető el – ezek a szájon át (*orálisan*) adható polio, Salmonella typhimurium, Vibrio cholerae és rotavírus, valamint belélegezve juttatható be (*nazálisan*) néhány influenzavírus-ellenes vakcina. Ennek többek között az is az oka, hogy a mukozális immunválasz nehezebben követhető, mint a szisztémás válasz. Megfelelő adjuváns hiányában ráadásul inkább toleranciát vált ki a mukozális antigénbevitel. A hatékony HIV-vakcina felfedezésére irányuló próbálkozások arra utalnak, hogy a nyálkahártyán keresztül bejutó vírus elleni védelem során a nyákban található IgA nagyon fontos szerepet játszik.

A lokális immunizálás hatékonyságának hátterében az áll, hogy az effektor memória T-sejtek (TEM) a keringésből visszavándorolnak arra a területre, ahol aktiválódtak. Ezt a visszavándorlást a T-sejteken kifejeződő adhéziós molekulák és kemokinreceptorok, valamint a tápcsatorna ereinek endotélsejtjein megjelenő megfelelő ligandumok teszik lehetővé. A mezenteriális nyirokcsomókban és a bélrendszer egyéb másodlagos nyirokszerveiben a dendritikus sejtek, egyes metabolitok (a karotinoidokból származó retinsav) hatására antigénprezentáció során a béltraktusra specifikus sejtvándorlási receptorok expresszióját váltják ki a T-sejteken.

Általánosságban azt mondhatjuk, hogy a parenterális antigénbevitel szisztémás immunitást indukál, ha viszont az antigén a mukózán át kerül a szervezetbe, akkor lokális és távoli mukozális immunitást (szekretoros IgA-ellenanyagok képződését), valamint szisztémás immunválaszt is kiválthat. Normális körülmények között a nyálkahártyával kapcsolatba kerülő szolúbilis fehérjék nem indukálnak tartós szisztémás immunválaszt. Ehelyett hatásukra rövid ideig tartó helyi immunreakció alakul ki, amit hosszan tartó perifériás válaszképtelenség, ún. *Mukozális (vagy orális) tolerancia* vált fel. E folyamat során a bronchusok és a béltraktus lokális pH-értékei és enzimtartalma, a béltraktusban jelen lévő dendritikus sejtek, továbbá az itt termelődő citokinek játszhatnak szerepet.

5.2. Immunválasz a bőrben

A bőr védelmét számos immunsejt biztosítja (3.33. ábra). A *keratinociták* aktivációját mikrobiális stimulusok, fizikai behatások, UV-sugárzás, citokinek és neuropeptidek is kiválthatják; ennek hatására azok gyulladást elősegítő (IL-1α, TNF) és antagonista (IL-1Ra, IL-2R2) citokineket, antimikrobiális peptideket (főként β-defenzin) termelnek. A T-limfocitákból származó IFNγ hatására egyrészt kemotaktikus anyagokat szekretálnak, másrészt MHCII-antigének és kostimulátor molekulák is megjelennek a membránjukon, így ezek a sejtek APC-ként működhetnek.

A *dermis sejtjeire* kifejtett hatásaik révén a keratinociták elindíthatják más immunsejtek extravazációját. A *dermis hízósejtjei* szintén fontos elemei a bőr veleszületett immunológiai védelmének, az aktiváló antigéntől függően különböző citokineket és bioaktív anyagokat (leukotriének, hisztamin) szekretálnak.

A bőrbe jutott antigéneket elsősorban a hivatásos APC-k, a Langerhans-sejtek és a dermális DC-k kebelezik be és dolgozzák fel. Ezek a sejtek a bőrből a nyirokerek útján a közeli nyirokcsomókba vándorolnak, jelentősen megnő felszínükön az MHCII és a kostimulátor molekulák expressziója, s a kéreg parakortikális állományában prezentálják az antigént a T-limfocitáknak. A sejtek aktivációja következtében felszabaduló citokinek és kemokinek a lokális erek endotélsejtjeire hatva fokozzák az adhéziós molekulák expresszióját és a megfelelő – neutrofil, eozinofil és NK-sejtek kilépését az érpályából.

A keringő memória T-sejteknek az a része (körülbelül 30%-a), mely bőr eredetű antigénekre specifikus, CLA (*C*utaneous *L*ymphocyte *A*ntigen) epitópot hordoz, amivel az endotélsejtek E-szelektinjéhez kapcsolódik. A bőr szöveteiben zajló immunreakció fokozza egyes kemokinek megjelenését az endotélsejteken, ami a CLA-pozitív sejtek antigén-specificitástól független kilépését váltja ki. A helyi makrofágok és DC-k feldolgozott antigént mutatnak be ezeknek a T-sejteknek. A megfelelő specificitású T-sejtek aktiválódnak, szaporodnak, és effektor funkciókat látnak el, az adott antigéneket fel nem ismerő T-sejtek pedig a nyirokutakon át elhagyják az érintett bőrterületet.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A bőrben zajló T-sejtközvetített immunválasz főként ún. Késői típusú hiperszenzitivitási reakció (Delayed Type Hypersensitivity Reaction – DTH, lásd 13. És 18. Fejezet) formájában valósul meg. Ezt a reakciót olyan kis molekulatömegű szolúbilis antigének vagy kémiai anyagok váltják ki, amelyek a szervezet saját fehérjemolekuláihoz (pl. Albumin) kötődve új antigének megjelenését eredményezik. Ismeretes, hogy a szekretoros IgA jelen van a bőr szekrétumaiban is, és védelmet nyújt különböző baktériumok ellen. A bőrben IgE-mediált túlérzékenységi reakciók is lezajlanak, melyek effektor sejtjei a dermális hízósejtek (lásd 18. Fejezet).

5.3. A szisztémás immunválasz kialakulása

Mint arról a korábbiakban már szó volt, a specifikus immunválaszra jellemző a klonalitás. A T- és a B-limfociták antigénreceptorainak specificitása minden egyes progenitor sejten különböző, és az adott antigén egy determinánsát felismerni képes érett limfociták egyetlen sejtből származnak, klónt alkotnak. Mivel a naponta megújuló limfocitaprogenitorok száma hatalmas, és még a komplex, több determinánst tartalmazó antigént is a teljes limfocitaállománynak csak egy töredéke (tízezerből egy sejt) ismeri fel, felmerül a kérdés: hogyan valósul meg a sejtek és az antigén találkozása? Ezt két tényező segíti elő: egyrészt az antigén „kiszűrése” és összegyűjtése a perifériás nyirokszervekben, ill. A véráramba kerülő antigének lépben való lokalizációja, másrészt pedig a limfociták állandó vándorlása, „őrjárata” a vér és a nyirokrendszer között.

5.3.1. Az antigének kiszűrése

Az elsődleges védelmi vonalakon átjutott *antigének a perifériás nyirokszervekbe kerülnek*, *ahol* az anatómiai viszonyok következtében azoknak szó szerint egy, a *limfociták és az APC-k alkotta szűrőn* kell átjutniuk. A nyálkahártyákon átjutó antigének közvetlenül is eljutnak másodlagos nyirokszervekbe, majd innen kerülnek a regionális nyirokcsomókba. A többi szervből – a bőrből, izomzatból és belső szerveinkből – származó antigének a nyirokcsomókban kerülnek felismerésre. A közvetlenül vagy a nyirokelvezetésen keresztül a vérkeringésbe jutott anyagokat, kórokozókat a lépben szűri ki az immunrendszer.

A nyirokcsomókba befolyó nyiroknedv és sejtes elemei a limfocitákban gazdag kortikális és parakortikális terület szinuszaiba kerül. A szinuszokban és azok falában található makrofágok változatos receptorkészletük segítségével „kihalásszák” az antigéneket, immunkomplexeket, kórokozókat, majd továbbítják a follikulusok területére. A nyirokkal érkező DC-k a T-sejtes területekre vándorolnak. A lépben a marginális szinuszban zajlik az antigének szűrése: a MZ és metallofil makrofágok mellett a MZ B-sejtek is hatékonyan kötik meg az antigéneket, és ezek a sejtek juttatják el és teszik hozzáférhetővé azokat a tüszők B-sejtjei számára.

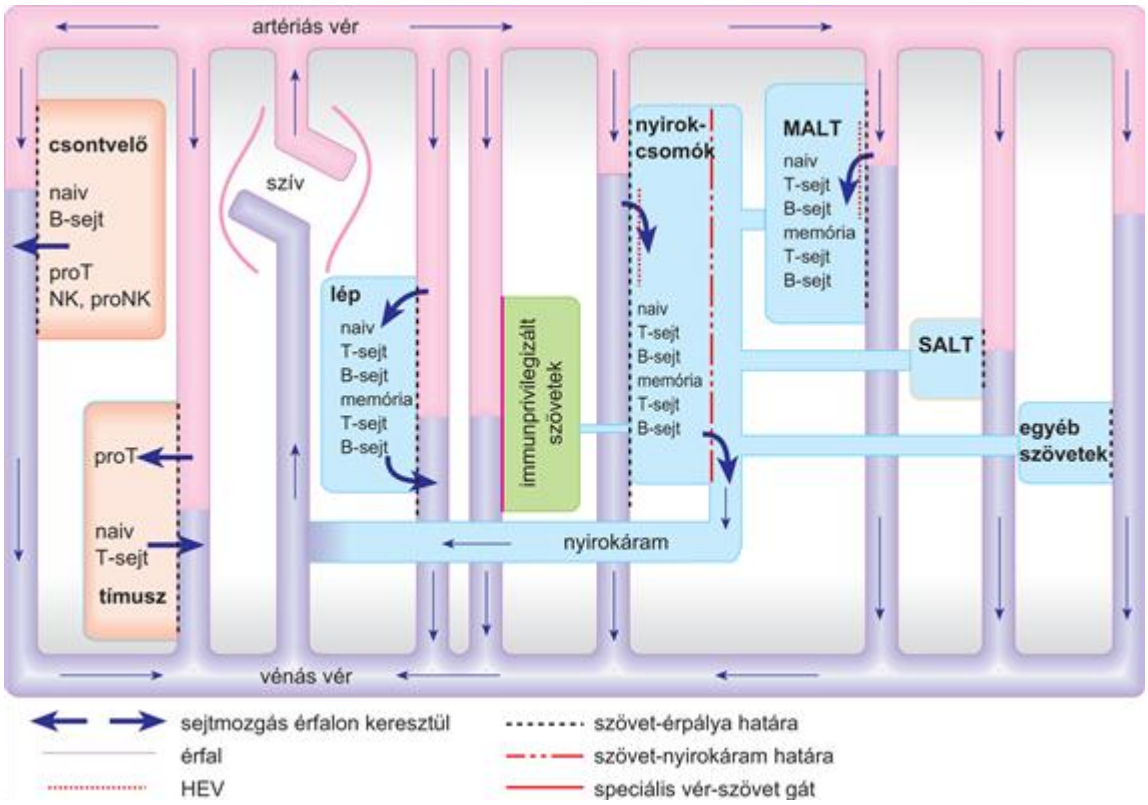
A lépben és a nyirokcsomókban is egy különleges *vezetékrendszer* biztosítja az oldott antigének és mediátorok szállítását, elosztását a T-sejtes zónákban. Az itt található mezenchimális strómasejtek és a fibroblasztszerű retikuláris sejtek (FRC), kollagénrostokra épülő szivacsos vázat hoznak létre. A simaizomaktint is tartalmazó FRC-sejtek I-es és III-as típusú kollagénrostnyalábokat ölelnek körbe, a nyalábok felé bazális membránt hoznak létre, és egyéb extracelluláris mátrixfehérjéket is kiválasztanak. Ezek az FRC-sejtekből és kollagénnyalábokból álló vezetékek a lépben a marginális szinuszból, a nyirokcsomóban a tok alatti szinuszból nyílnak, kapcsolatban vannak a HEV-et övező folyadékcsatornákkal, és behálózzák a teljes T-sejtes területet. A vezetékekben nyirok, illetve vérplazma áramlik, ami maximum 80 kDa méretű oldott anyagot képes szállítani. A vezetékekben lévő oldott antigének hozzáférhetőek a DC nyúlványai számára; továbbá citokinek, kemokinek és növekedési faktorok szállítása révén *kommunikációs csatornákként* működnek. Az FRC-sejtek kemokinek és túlélési faktorok (IL-7) szekréciója révén a T-sejtes terület szerveződésében aktívan is részt vesznek.

5.3.2. A limfociták recirkulációja, immunológiai memória

Az érett, antigénnel még nem találkozott (ezért naivnak is nevezett) limfociták folyamatosan vándorolnak a másodlagos nyirokszervek között, a nyirokelvezetés és a véráram egész testünket ellátó folyadékáramlatai segítségével. Az érpályát a másodlagos nyirokszervekben hagyják el, és (a lép kivételével) a nyirokcsomókon keresztül, a nyirokkeringésnél leírtaknak megfelelően, a fő nyirokereken keresztül jutnak vissza a vérkeringésbe *(3.34. ábra)*. A folyamatot a limfocitákon és az endotélsejteken megjelenő adhéziós és kemokin receptor – ligandum párok irányítják. A limfociták a perifériás elsődleges nyirokcsomókba főként a véráramból jutnak el, módosult posztkapilláris venulákon, a HEV-en át. Nyugalmi állapotban csak kevés limfocita érkezik a nyirokereken át. A naív T-sejtek membránján nagy mennyiségben jelenik meg a CD45RA, továbbá az L-szelektin adhéziós molekula és a CCR7 kemokinreceptor. Ez utóbbi a CCL19 és CCL21 kemokinligandumok hatására a T-sejtes területekre irányítja a sejtet. A naiv B-sejtek nyirokszerven belüli lokalizációját a CXCR5-receptor liganduma, az FDC-k által termelt CXCL13 szabja meg. Ha a limfocita nem találkozik antigénnel a

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

nyirokcsomóban, akkor átmenetileg ismét a véráramba jut. Egy „kör” kb. 1 órát vesz igénybe, és számítások szerint kb. 25 milliárd sejt fordul meg naponta a nyirokcsomókban. Hasonló folyamat játszódik le a lépben is. *A naiv limfociták recirkulációja biztosítja, hogy a másodlagos nyirokszervekben, bizonyos idő elteltével tulajdonképpen a teljes antigénfelismerő receptorrepertoár megjelenik*.



3.34. ábra. A limfociták körforgalma nyugalmi állapotban, a nagyvérkör és nyirokerek útján . Az elsődleges nyirokszerveket elhagyó limfociták a másodlagos szervekbe kerülnek a vérárammal, a lépbe a marginális szinusz, a többi szervbe a HEV területén lépnek be. A limfociták B-, illetve T-sejtes területeken telepednek meg, ahol véletlenszerűen mozognak, mustrálják környezetüket. Specifikus antigén hiányában a vérbe (lépben), illetve a nyirokáramba kerülve tovább vándorolnak, újabb és újabb másodlagos nyirokszervben telepedve le. Amint az ábrán látható, a lépben található limfociták a vérben található antigénekkel, míg a nyirokcsomókban lévők a perifériáról a nyirokárammal és dendritikus sejtek által szállított antigénekkel kerülhetnek kapcsolatba. Az immunprivilegizált szerveknek jellemzően nincs nyirokkeringésük. A szövetekbe való ki- és belépést nyilak (<, >) jelzik. Az ábrán a csontvelő, tímusz és lép nyirokelvezetését elhanyagoltuk.

A korábbi immunválaszok során képződött memóriasejtek szintén őrjáratoznak szervezetünkben. A centrális memória T-sejtek CCR7-receptort fejeznek ki, így – a naiv T-sejtekhez hasonlóan – a másodlagos nyirokszervek T-sejtes területeire tartanak. A memória B-sejtek szintén megtalálhatóak a keringésben, és a másodlagos nyirokszervekben is (lásd 14. Fejezet). *A memóriasejtek recirkulációja révén, függetlenül az antigénnel való korábbi találkozás helyszínétől, a szervezet minden területén találunk gyors és specifikus immunválaszra képes sejteket.*

5.4. Az adaptív immunválasz kialakulása

Az antigén sorsa a szervezetben sok tényezőtől függ. A bejutás módja meghatározza, mely szervek vesznek részt a felismerésben: az intravénásan adott antigén általában a lépbe jut, míg a bőrön, nyálkahártyán át a szervezetbe kerülő antigének a regionális nyirokcsomókban gyűlnek össze *(3.4. táblázat)*. Az előzőekben láttuk, hogy az immunválasz lokálisan, az antigén bejutása helyén is kiváltható a nyálkahártya és a bőr sérülése esetében. Fontos az is, hogy az adott környezetben milyen citokinek termelődnek (lásd 5. Fejezet), továbbá nem mindegy az sem, hogy először találkozik-e az egyed az antigénnel, vagy már történt korábban immunizáció. Az antigén kémiai természete szintén befolyásolja annak eloszlását a nyirokszövetekben. Amennyiben a szervezet nem tud megszabadulni az immunválaszt kiváltó antigéntől, krónikus gyulladási folyamat alakulhat ki. Ilyen esetben úgynevezett harmadlagos vagy indukált nyirokszövetek is megjelenhetnek a periférián.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

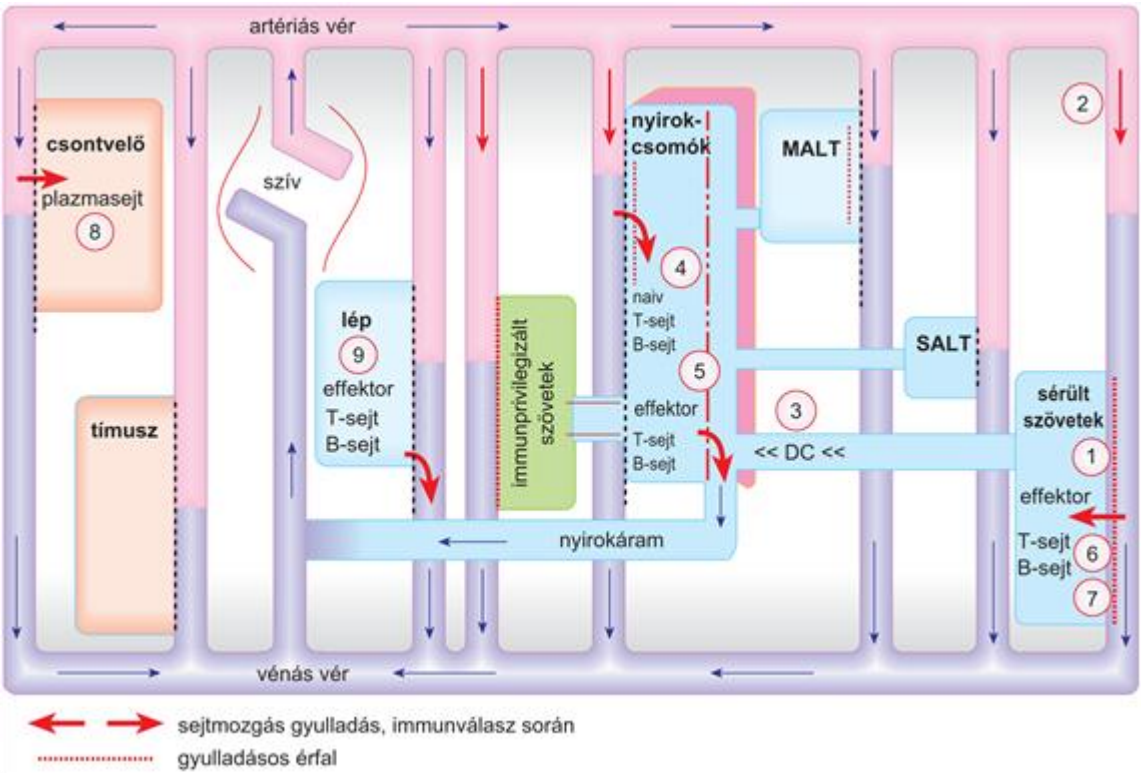
3.4. táblázat - 3. 4. táblázat. A másodlagos nyirokszervek szerveződése és jellemzői

	Lép fehér pulpa	**Nyirokcsomó**	**Peyer-plakkok**
Felügyelt terület	vérkeringés	Lokális (afferens erek ellátott területe)	Lokális (béltartalom)
Antigén-mintavétel *helyszíne* *sejtjei*	Marginális zóna MZ MF, metallofil MF, MZ B-sejt	Tok alatti zóna MF, DC	FAE, SED M-sejt, DC
Antigénelosztó hálózat	Marginális szinusz, FRC vezetékek	Szinuszhálózat,FRC-vezetékek	Nem ismert
T-sejtes terület	PALS	parakortex	Interfollikuláris terület
B-sejtes terület	follikulus	Kérgi follikulusok	follikulus

SED: szubepiteliális kupola; MZ: marginális zóna; MF: makrofág

A limfociták körforgalmának mintázata már a fertőzés korai szakaszában megváltozik, így elősegítve az APC-k és limfociták közötti produktív kapcsolat kialakulását. A másodlagos nyirokszervek a sejtek eloszlásának megváltoztatásával reagálnak a kórokozók megjelenésére *(3.35. ábra)*. A nyirokcsomókban fokozódik a limfociták bejutása az arterioláris keringés átalakulása által, a nyirokerek növekedése pedig elősegíti a DC-k bevándorlását. A gyulladási mediátorok hatására a limfociták kilépése a szinuszendotélen keresztül lelassul, a nyirokcsomó „bezárul”. A lezárt, antigén- és DC-dús környezetben a limfociták folyamatosan mozogva próbálgatják antigénreceptoraikat. Az érintett területek nyirokcsomói így megnövelik a specifikus antigén-limfocita kapcsolat kialakulásának esélyét. Mivel egy adott antigént felsimerő T-sejtből például csak 20-2000 darab található a szervezetben, ezek nélkül az „optimalizálási lépések” nélkül nem alakulhatna ki hatékony adaptív immunválasz. Sikeres találkozás esetén a megfelelő klónok felszaporodnak, a B-sejtek csíraközpontokat hoznak létre. A gyulladt terület nyirokcsomói mindezen folyamatok következtében megduzzadnak, amit érzékelni lehet.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



3.35. ábra. Limfociták mozgása kóros körülmények között, gyulladás és immunválasz során . 1. A károsodott szövetek hajszálereinek áteresztőképessége megnő. 2. Fokozódik a terület véráramlása. 3. A szövetek nyiroknedvei és az aktiválódott dendritikus sejtek antigént szállítanak a regionális nyitokcsomókba. 4. A nyirokcsomókba nagyobb számban lépnek be limfociták, csíraközpontok alakulnak ki, felszaporodnak az immunválaszban résztvevő limfocitaklónok. A nyirokcsomók megnagyobbodnak. 5. A nyirokcsomóból való kilépés lelassul, a nyirokcsomó átmenetileg bezárul. A képződő effektor sejtek később elhagyják a nyirokcsomókat, a keringésen keresztül eljutnak a gyulladás területére. 6. A gyulladás területén az endotélen E- és P-szelektin fejeződik ki, gyulladásos kemo- és citokinek áramlanak a vérbe, limfociták lépnek ki a szövetekbe. 7. Az immunprivilegizált szövetekből sérülés miatt antigének kerülnek a nyirokcsomókba, a kialakuló effektor sejtek immár be tudnak lépni, és károsíthatják e szöveteket. 8. Krónikus gyulladás során HEV-szerkezet alakulhat ki a szövetekben, nyirokszövetképletekkel. 9. A hosszú életű plazmasejtek jelentős része a csontvelői mikrokörnyezetet keresi fel, emellett a lép vörös pulpájában és a nyirokcsomók velőállományában találjuk meg őket. 10. A keringésbe jutott antigének a lépben antigénspecifikus effektor T-sejtek és ellenanyag-termelő sejtek képződését indukálják; ezek és termékeik a keringésbe jutnak.

A primer follikulusok az antigénfelismerés hatására alakulnak csíraközpontokat tartalmazó szekunder follikulusokká. Az antigént „keresgélő” naiv B-sejtek véletlenszerű pályát követnek a follikulusban. Az antigén által stimulált B-sejtek lelassulnak, a follikulus határához vándorolnak. Mindeközben az antigénbemutató sejtekkel való kölcsönhatás eredményeként a specifikus T-limfociták is aktiválódnak. A B-sejt MHC-II-n keresztül bemutatja a feldolgozott antigént a T-sejtnek, eközben a két sejt további osztódásra serkentő jeleket kap egymástól. Az aktiválódott B-sejtek egy része extrafollikuláris csomókat alkotva plazmasejtté differenciálódik. Ezek biztosítják a gyorsan megjelenő, azonban kis affinitású, IgM-osztályba tartozó ellenanyagok megjelenését (lásd 15. fejezet), melyek lépben a vörös pulpába, a nyirokcsomókban a velőkötegekbe vándorolnak. Más B-sejtek intenzív osztódásba kezdenek, és kialakítják a csíraközpontokat. Az osztódó B-sejtekben a szomatikus hipermutáció (lásd 11. fejezet) következtében megváltozik a mIg aminosavszekvenciája, ezáltal pedig antigénfelismerő képessége. A follikuláris dendritikus sejtek által tárolt és megjelenített antigének, immunkomplexek és a follikuláris Th-sejtek jelenlétében, a csíraközpont világos zónájában zajlik ezeknek a mutált B-sejteknek a szelekciója és differenciálódása. A kis affinitású sejtek (mintegy 90%) apoptózis révén elpusztulnak, ezeket makrofágok takarítják el. A nagy affinitású sejtek Ig-génjeiben osztályváltás zajlik le, a µ-láncok egyéb nehézláncokra cserélődnek le, így IgG, IgA vagy IgE fejeződik ki e sejtekben. *A differenciálódás két irányba vezet: ellenanyag-termelő plazmasejtek, illetve memória B-sejtek képződnek*. A termelt ellenanyag és a sejtek egy része az immunreakció területére vándorol a periférián; a memóriasejtek recirkulálnak, a hosszú életű plazmasejtek pedig nagyrészt a csontvelőben telepszenek meg.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Plazmasejtek vándorlása

A plazmasejtek végső differenciálódása előtti állapotot ellenanyag-termelő sejteknek (ASC, antibody secreting cells) vagy plazmablasztoknak is nevezzük. Az ezeknek a sejteknek a vándorlását (homing) meghatározó tényezőket még kevésbé ismerjük, mint a T-sejtek esetében. Itt is szerepet játszanak az a4b7-MADCAM1, valamint a4b1-VCAM1 kölcsönhatások, azonban ezeken felül még ismeretlen adhéziós molekulák és kemokinhatások is közrejátszanak. Erre utal, hogy azonos integrineket hordozó sejtek eltérő területekre vándorolnak attól függően, hogy honnan származnak, és milyen osztályba tartozó immunglobulint (IgG vagy IgA) tartalmaznak. A felső légutakban kialakult IgA-termelő sejtek például a felső légutakba térnek vissza, míg az IgG-t termelők a csontvelőt részesítik előnyben. Eredettől függetlenül a peifériás gyulladásos területekre az IgG- és nem az IgA-plazmablasztok lépnek ki.

Az antigént bemutató DC-k hatására a T-sejt aktiválódik, osztódni és differenciálódni kezd. A T-sejtek – a B-sejtektől eltérően – nem változtatják meg antigénreceptorukat, azaz nincs szükség szelekciós lépésekre. A megfelelő faktorok hatására effektor sejtté vagy memóriasejtté differenciálódnak. A CD4+-sejtek a citokinkörnyezet függvényében polarizálódnak, azaz a megfelelő citokineket termelő helper T-sejtekké érnek. Az érési folyamat során az adhéziós molekulák affinitása jelentősen csökken, és ezért – most már aktivált, antigén-specifikus T-sejtként – elhagyják a nyirokcsomót. A memória T-sejteken a CD45-nek egy kisebb molekulatömegű izoformája, a CD45R0 jelenik meg (4. fejezet). Az effektor és effektor memória T-sejtek az immunválasz által érintett területre vándorolnak a periférián, míg a centrális memória T-sejtek a másodlagos nyirokszervek között oszlanak el. Amennyiben az antigént sikerül eliminálnia az immunrendszernek, kb. egy hét elteltével csökken az antigénnel stimulált sejtek fokozott kiáramlása a nyirokcsomókból.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

4. fejezet - 4. fejezet – A sejtmembrán és a receptorok általános szerkezete, az immunsejtek sejtfelszíni molekulái

László Glória, Matkó János, Prechl József, Sármay Gabriella

Az immunrendszer sejtes alkotóelemei szervezetünk talán legintenzívebben kommunikáló sejtjei. Fejlődésük és funkciójuk ellátása során kiemelt jelentősége van a sejteket a környezettől elhatároló, ill. az azzal kapcsolatot létesítő sejthártyának, a *plazmamembránnak*. Az immunsejtek plazmamembránja néhány fontos sajátossággal rendelkezik a többi sejttípushoz képest; így pl. nagy számban találhatók meg benne a saját és idegen struktúrák, ill. kórokozók felszíni mintázatainak felismerésére alkalmas receptorok, amelyek dinamikusan változnak a sejtmembránstruktúrák internalizációja és recirkulációja révén. Mindemellett lipid-, valamint fehérje-összetételük jelentősen változik a sejtek érése és differenciálódása során. A következőkben az immunsejtek plazmamembránjának általános, illetve funkcionális szempontból legfontosabb tulajdonságait mutatjuk be.

1. A sejtmembrán molekuláris szerveződése

1.1. Az immunsejtek plazmamembránjának felépítése

Az immunrendszer sejtjeinek plazmamembránját – hasonlóan egyéb sejtekhez –lipid kettősrétegbe beépülő fehérjék építik fel, melyek esetenként szénhidrát molekulákkal is kombinálódnak. A 6-8 nm vastagságú, vízben oldódó molekulák és ionok számára átjárhatatlan *sejthártya* főbb lipid alkotóelemei közé tartoznak a *glicerofoszfolipidek* és a *szfingolipidek.* Ezek a glicerin-foszfát-, illetve szfingozinvázra épülő, konzervált kémiai struktúrák poláros fejcsoportjaik (pl. kolin, szerin, etanolamin) valamint az ezekhez kapcsolódó zsírsavláncok hossza és telítettségi indexe révén igen változatosak. Felvetődik a kérdés, vajon miért van szükség ennyiféle lipidmolekulára, ha a membrán elsődleges funkciója a sejtek belsejének elhatárolása a környezettől, és a sejtmembránhoz kapcsolt funkciókat (pl. enzimatikus folyamatok, anyag- és iontranszport, ligandumfelismerés) elsősorban fehérjék látják el. Bár még teljes magyarázat nincs mindenre, azt már tudjuk, hogy a lipidek közvetve vagy közvetlenül (pl. másodlagos hírvivőként vagy membránfehérjéket csoportosító molekulaként) fontos szerepet játszanak a sejtmembránon keresztül megvalósuló információcserében és a jelátviteli folyamatokban. Ilyen lipidek pl. a *foszfatidil-inozitol-biszfoszfát (PIP2)* és bomlásterméke, az *inozitoltrifoszfát (IP3)* vagy a *szfingomielin* bomlástermékei, a különféle *ceramidok*, a *foszfatidilszerin*, valamint az evolúció során konzervált *szteroid molekulák* (pl. lanoszterin, ergoszterin, koleszterin), melyek különböző membrán mikrodomének stabilizálására is képesek (lásd később). Az immunsejtek plazmamembránja, hasonlóan a többi sejtéhez, úgy épül fel, hogy a fehérjék, illetve a lipidek bioszintézisük után (fehérjék esetében a poszt-transzlációs módosítást követően), a transz-Golgi-sejtmembrán kölcsönhatásai révén (szortírozás, fúzió után) épülnek be a plazmamembránba. A membránban a fehérjék szerkezetüktől függően különböző lipid mikrokörnyezetbe kerülnek, ami csak akkor módosul, ha a fehérjék konformációja jelentősen megváltozik – pl. a receptorhoz ligandum kötődik. Az immunsejtek plazmamembránjában megközelítően 50-50% (száraz súlyra vonatkoztatva) a fehérjék és lipidek aránya. Emellett kisebb mennyiségben (5-8% súly) szénhidrát-molekulák is megtalálhatók, fehérjéhez, ill. lipidhez kötött formában. A lipidek közül, különösen az intracelluláris membránokhoz viszonyítva, ki kell emelni a szfingomielin, egyes glikolipidek (pl. gangliozidok) és a koleszterin magas százalékos arányát a plazmamembránban. A membránfehérjék és a lipidmolekulák aránya a plazmamembránban kb. 1:50. Az ép immunsejtek membránja gyakorlatilag átjárhatatlan poláros, hidrofil molekulák számára, azonban a sejtek elhalásakor megnő az áteresztőképessége (*permeabilitása*).

A plazmamembránban az egyes fehérjék tehát vagy lipid-lipid, vagy lipid-fehérje kölcsönhatás révén kapcsolódnak a lipid kettősréteghez. Az első csoportba tartoznak például a glikozilfoszfatidil-inozitol horgonyzott fehérjék, melyek az extracelluláris membránfelszínen jelennek meg, továbbá a zsírsavmódosított – pl. mirisztoilált vagy palmitoilált – fehérjék, melyek az intracelluláris membránfelszínen találhatók meg. A második csoportba tartozó transzmembrán-proteinek a lipid kettősrétegbe ágyazódnak.

A sejtmembránban a lipid- és a fehérjemolekulák állandóan intenzív mozgásban vannak. A modern mikroszkópia egyedi molekulák nyomon követésére alkalmas módszereit alkalmazva kimutatták, hogy egy lipidmolekula egy átlagos limfocita átmérőjének (kb. 8 mikrométer) megfelelő távolságot néhány szekundum

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

alatt képes megtenni a membránban – természetesen zegzugos pályát befutva. A fehérjék mozgása (*laterális diffúzió*) ennél 1-3 nagyságrenddel lassabb, sőt egyes esetekben, pl. jelátviteli folyamatok során, bizonyos fehérjék átmenetileg immobilizálódhatnak is. Az intenzív molekulamozgások biztosítják a membránok fiziológiás körülmények között képlékeny, "fluid" állapotát. Ez emlősöknél az életkor előrehaladtával csökken, ami a jelátviteli funkciók, és ennek következtében az immunválaszadási képesség csökkent mértékével is együtt jár.

Az utóbbi években az immunrendszer sejtjeinek plazmamembránjában számos olyan fehérjét azonosítottak, melyek jelenléte korábban csak az ideg- és izomsejteken volt ismert. Ilyenek pl. az egyes ionok szelektív transzportjáért felelős specifikus ioncsatorna- és egyéb transzport-, valamint szabályozó fehérjék (lásd később). Mindez arra utal, hogy az emlős szervezetek két fontos szervrendszere, az immun- és az idegrendszer számos közös vonással rendelkezik, ami molekuláris szinten és a sejtek közötti kommunikációban egyaránt megnyilvánul.

A fluid és dinamikus – leginkább a sűrű mézhez hasonlítható – plazmamembrán korántsem homogén. Benne a változatos lipid-lipid és lipid-fehérje kölcsönhatások következtében kialakuló, ún. *membránmikrodomének* találhatók. Ezeket a molekulacsoportokat találóan "lipid tutajoknak" (*raft*) nevezték el, mivel együtt "úsznak", mozognak a fluid lipid kettősrétegben. Az elmúlt tíz évben ezen mikrodomének funkcionális jelentőségét elsősorban az immunrendszer sejtjein sikerült feltárni, de az idegrendszeri szinapszisokban és más sejttípusokon is kimutatták szabályozó szerepüket jelátviteli folyamatokban. A következőkben a lipidraftok néhány jellemző tulajdonságát mutatjuk be.

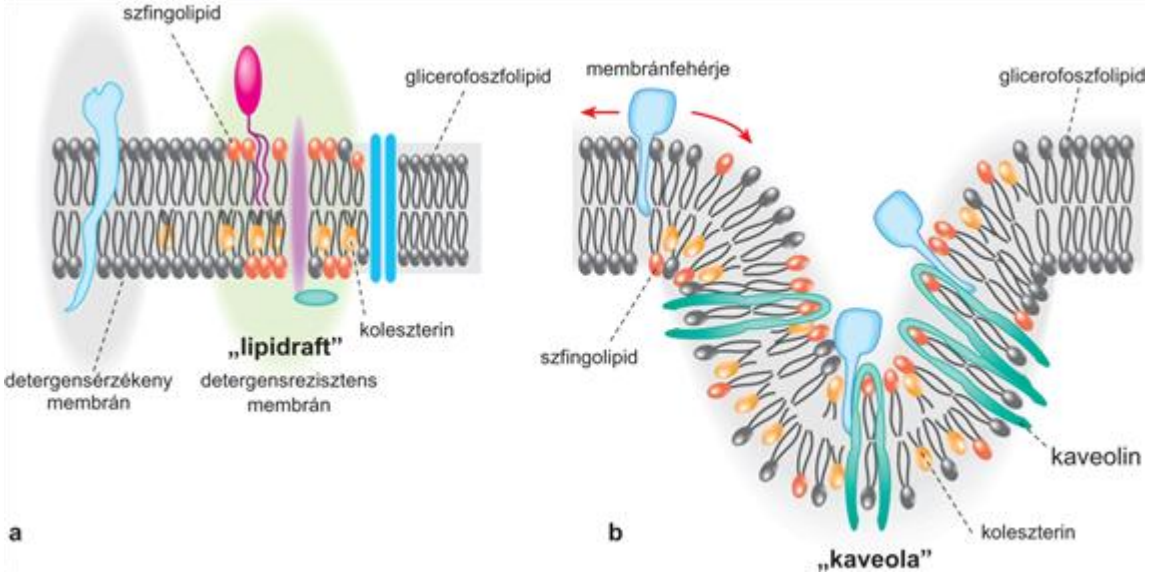
1.2. A membrán mikrodomének: lipidtutajok (raftok) és kaveolák

A *raftok* és *kaveolák* olyan lipidcsoportosulások, melyek a gliko- és szfingolipidek, valamint a koleszterol egymás iránti erős affinitása, illetve a többi glicerofoszfolipiddel való lényegesen gyengébb kölcsönhatása következtében alakulnak ki a sejtmembránban.

A raftokat először kémiai tulajdonságaik alapján azonosították, mivel azok a sejtek lízise során ellenállnak a gyengébb, nem ionos detergensek szolubilizáló hatásának és sűrűség gradiensben végzett ultracentrifugálás során kis sűrűségű, "lebegő" frakcióként izolálhatók. A *lipidraftok* valamennyi emlős sejtben, így az immunsejtekben is, megtalálhatók. Jellemző tulajdonságuk – a membrán többi részével szemben – az igen magas gliko-, szfingolipid- és koleszterintartalom, továbbá a telített és az átlagosnál hosszabb zsírsavláncok túlsúlya.

A membránmikrodomének egy hasonló lipidösszetételű változata a "*kaveola*", mely elektronmikroszkóppal látható, 50-70 nm átmérőjű membránbetüremkedés *(4.1. ábra)*. Ez a struktúra jellemző a dendritikus sejtekre, a monocitára, makrofágra, endotélsejtekre, valamint a tímusz kortikális és medulláris epitélsejtjeire. A kaveolák kialakulásában a kaveolin- és flotillingének fehérjetermékeinek van szerepe. Ezt bizonyítja, hogy limfocitákban, ahol normál körülmények között kavoeolák nem mutathatók ki, a kaveolingén transzfekciója hatására megjelennek ezek a membránstruktúrák. A kaveolák stabilizálásában a kaveolin jellegzetes "hajtű" szerkezetének fontos szerepe van, mivel a fehérje koleszterinkötő N- és C- terminális vége egyaránt intracellulárisan helyezkedik el.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

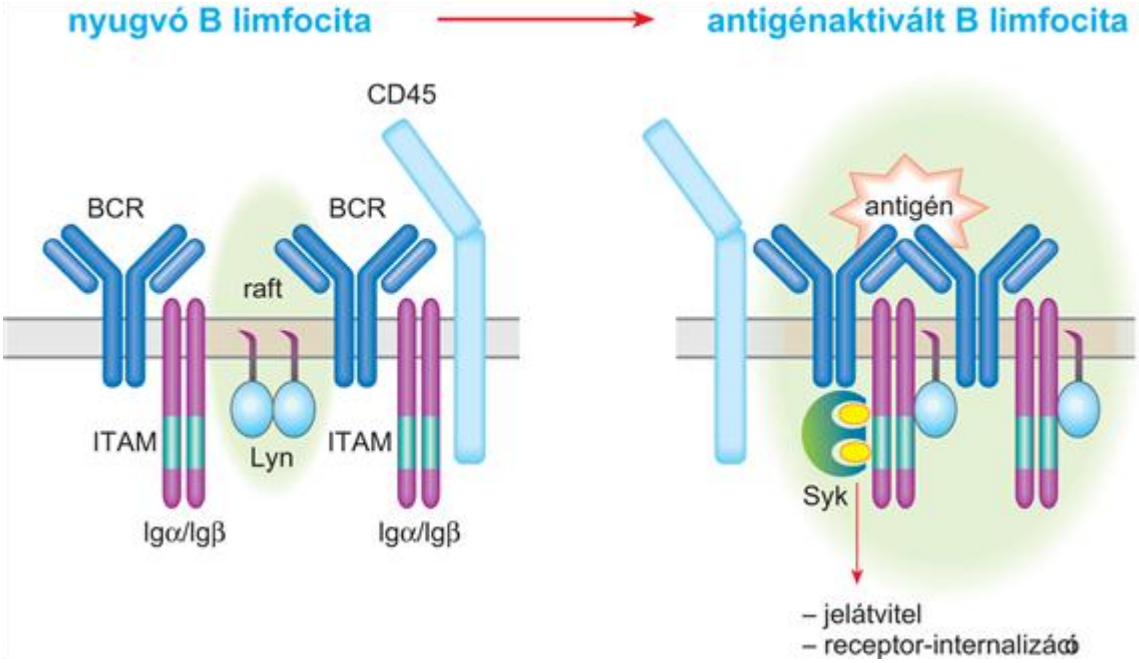


4.1. ábra. A sejtmembrán szerkezete, a raft (a) és kaveola (b) mikrodomének. A mikrodoméneken belül fontos szerepük van a fehérje–lipid kölcsönhatásoknak is. A raftokban és kaveolákban főként glikozil-foszfátidilinozitol (GPI) horgonyzott (pl. Thy.1, CD14, CD48, CD59 molekulák) és acilált (palmitoilált, mirisztoilált) fehérjék (pl. Src-kinázok, LAT-adaptor fehérjék, különböző GTP-kötő fehérjék) találhatók, míg transzmembránfehérjék csak kisebb mennyiségben vannak jelen. Jelen ismereteink szerint konstitutíven azok a fehérjék fejeződnek ki a raft mikrokörnyezetben, amelyek vagy GPI-, illetve zsírsavkonjugáltak, vagy olyan transzmembránfehérjék, melyek membránt átívelő helikális doménjének hossza jól illeszkedik a raftokra jellemző membránvastagsághoz. Azaz a túl rövid vagy túl hosszú transzmembrándoménnel rendelkező sejtmembránfehérjék mintegy ’kiszorulnak’ a raftokból.

1.3. A mikrodomének kompartmentalizáló hatása: a membránfehérjék raftasszociációja és funkcionális következményei

Számos, az immunválasz során kulcsszerepet játszó transzmembránfehérje (pl. T- és a B-sejtek antigénkötő receptorai, az IgE-t nagy affinitással kötő FcεRI, egyes koreceptorok) a nyugvó sejtek membránjában a raft mikrodoméneken kívül helyezkedik el. A receptorok keresztkötése hatására ezen fehérjék konformációja lényegesen megváltozik, és lipid mikrokörnyezetbe kerülnek. Ennek következtében a receptorfehérjék számos, a raftokban összegyűlő jelátvivő fehérjével (pl. kinázok, adaptor fehérjék) kerülnek kapcsolatba. Az így kialakuló, ún. *szignaloszómák* elősegítik a jelátviteli folyamatok hatékony lezajlását, a sejtek aktivációját (*4.2. ábra,* részletesen lásd később a T- és B-limfocitaaktiváció kapcsán).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



4.2. ábra. A raftok szere pe a B-limfociták aktiválásában. Az antigénkötést követően (*cross-linking, keresztkötés*) raftban lokalizálódó B-sejtreceptor (BCR) citoplazmatikus része kapcsolatba kerül a Lyn-Src-kinázzal, mely és az Igα- és Igβ-láncok ITAM-jait foszforilálja. Ezzel további jelátvivő molekulák (Syk) toborzódnak a raftba. A gátló hatású CD45-foszfatázfehérje eközben kizáródik a jelátvivő raftokból.

Ismert, hogy a megfelelő sejtválasz, ill. az effektor funkciók kialakulásához több gén egyidejű aktivációja szükséges, ami rendszerint csak kellően hosszú ideig tartó és intenzív jelátvitel esetén valósul meg. *A raftok azt biztosítják, hogy az egymással reagáló jelátvivő molekulák kellő számban és megfelelő ideig legyenek egymáshoz közel a sejtmembránban.* Ezt nevezzük membránkompartmentalizációnak. Az előbbiekben említett raftszerkezeti elvek alapján ez jelentheti a raft mikrokörnyezetét nem kedvelő *negatív szabályozó fehérjék* (pl. CD45 tirozin-foszfatáz enzim) átmeneti *kizárását* is a jelátviteli komplexből az aktivációs folyamat kezdetén. Az aktiváció hatására beinduló citoszkeleton-átrendeződés és vezikuláris transzport révén végül a sejtaktivációt leállító molekuláknak (pl. CTLA-4 a T-limfociták esetében) az aktiváló receptorok közelébe való toborzása is megtörténik. *A raftok tehát fontos szerepet játszanak a sejtaktiváció jelátviteli folyamatainak tér- és időbeli koordinálásában és a különféle jelpályák integrálásában, melyek nélkülözhetetlenek a hatékony génaktiváció és sejtválasz létrejöttéhez.* Így szabályozzák a limfociták elsődleges nyirokszervekben lezajló érési és differenciálódási folyamatait is, esetenként akár a raftok mennyiségének változása, pl. *de novo* szfingolipid bioszintézis révén is (pl. naiv sejtek átalakulása effektor sejtekké, a T-limfociták esetében). A B- és a T-limfociták antigénkötő receptorai (BCR, TCR) által közvetített jelátvitel mellett jól ismert a raftok koordináló szerepe a hízósejtek IgE-receptorai (FcεRI), az interleukin-2 citokin receptorkomplexe (IL-2R) és egyes sejthalálreceptorok (pl. Fas/CD95) jelátvitelében is.

Membránmikrodomének mint patogének célpontjai

Az utóbbi évek kutatási eredményei szerint a lipidraft és kaveola mikrodomének céltáblái is lehetnek a szervezetbe kerülő patogén baktériumoknak, vírusoknak, illetve bakteriális termékeknek (toxinok, lipopoliszacharidok). A gangliozidokról már régóta ismert, hogy képesek egyes bakteriális toxinok megkötésére. Ismert az is, hogy bizonyos baktériumok és vírusok specifikus receptor-ligandum kölcsönhatások révén jutnak a gazdasejtbe. Így pl. az E. coli baktérium a FimH mannózkötő lektinje és a makrofágok GPI-horgonyzott CD48-molekulái közötti kölcsönhatás révén jut a makrofágokba. Számos más baktérium (pl. mycobaktériumok, Chlamydia trachomatis) valamint egyes vírusok (pl. HIV, kanyaró, influenza, SV40) esetében kimutatták, hogy a vírus gazdasejtbe történő bejutása függ a membránraftok integritásától.

Ez a HIV esetében pl. azt jelenti, hogy a betolakodó patogén felismerésében sok esetben a raftokban konstitutíven expresszált receptormolekulák (a segítő T-limfociták vagy monociták/makrofágok CD4- és kemokinreceptorai) vesznek részt, és a kötést követően internalizálják a patogént. A HIV internalizációját követő események (replikáció, bimbózás/budding) során számos jele van a szoros raft-vírus kölcsönhatásnak. Ezek közül a legszembetűnőbb az, hogy a gazdasejtből kijutó vírus fehérjeburkában nagy mennyiségben

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

találhatók raftasszociált gazdasejtfehérjék. Ismert az is, hogy számos patogén a raftokkal kialakított kölcsönhatást arra "használja fel", hogy elrejtőzzön, és így túléljen a gazdasejt belsejében. Ezt legtöbbször úgy éri el, hogy speciális burkolófehérjéket (coat-protein) toboroznak a fagoszómába/kaveoszómába, melyek megakadályozzák azok fúzióját a lizoszómákkal, és így a kórokozók lebontását is. A raft/kaveola membránmikrodomének tehát több szinten is befolyásolják a fertőzés folyamatát.

2. A receptorok általános jellemzői

2.1. Sejtmembránreceptorok

Az immunsejtek plazmamembránjában számos, különböző molekulák felismerésére alkalmas fehérjét, ún. *jelfogókat,receptorokat* találhatunk. Ezen fehérjék közös tulajdonsága, hogy nagy fajlagossággal és változó affinitással képesek különféle ligandumokat felismerni és megkötni. A kötődés jellegét a ligandum tulajdonságai (pl. szekvencia, térszerkezet, adott molekuláris mintázat) jelentősen befolyásolják. Ez jelentheti azt, hogy egy receptor különböző ligandumokat képes kötni eltérő affinitással (pl. a mintázatfelismerő receptorok), vagy azt, hogy csak egyféle molekulát köt, de a körülmények által megszabott, eltérő affinitással (pl. az immunoglobulin molekulák kötésére specializálódott Fc-receptor-izotípusok). A sejtmembránreceptorok olyan fehérjék, melyek a ligandumot felismerő domént az extracelluláris szakaszukon hordozzák. A felismerési folyamat gyakran sztereoszelektív, azaz kis méretű kémiai struktúrák (többnyire peptidek) pontos térbeli szerkezetére korlátozott (ilyenek pl. a T- és a B-limfociták antigén-felismerő receptorai, a TCR és a BCR), valamint egyes növekedési faktor- vagy citokinreceptorok ligandum-felismerése.

A sejtfelszíni jelfogók egy része egyetlen polipeptidláncból áll (pl. növekedési faktor receptorok), míg mások több polipeptidlánc (*alegység*) komplexeként jelennek meg. Így pl. az immunrendszer alapvető fontosságú felismerő receptorai, a B- és a T-sejtek antigénkötő struktúrái, továbbá számos citokinreceptor több alegységből épül fel, melyeknek gyakran eltérő szerepük van a receptorközvetített jelátviteli folyamatban (pl. ligandkötés, foszforiláció, internalizáció). A jelfogók intracelluláris doménjei gyakran szabályozó funkciókat is ellátnak, mint pl. a jelátviteli folyamatok beindítása vagy gátlása (pl. T-sejt-, B-sejt-receptorok tirozin alapú foszforilációs motívumai, az immunoreceptor tirozin alapú aktivációs motívum (ITAM) és az immunoreceptor tirozin alapú gátló motívum (ITIM, lásd később, a limfocitaaktiváció kapcsán).

Fontos megemlíteni, hogy számos receptor liganduma egyelőre nem ismert (ún. *orphan* receptorok), illetve több olyan jelentős immunrendszeri hatással bíró, természetes ligandum is ismert, melyeknek eddig nem azonosították a jelfogóit (pl. galektinek).

A sejtmembránreceptorokat háromféle domén alkotja: az extracelluláris (EC), a membránt átívelő, transzmembrán (TM) és az intracelluláris (IC) domén. A legtöbb receptorfehérje mindhárom doménnel rendelkezik, de vannak olyanok is, melyeknek egyes alegységei csak EC- és TM- (pl. interleukin-2R α alegysége) vagy TM- és IC-doménnel rendelkeznek, de ezek egymagukban nem képesek jelátvitelre. A TM-domén általában 20-25 hidrofób aminosavat tartalmaz, és **α**-helikális szerkezetű.

Azok a receptorok, melyek N-terminális vége a sejten kívül található, az I-es, amelyeké intracellulárisan, a II-es típusú TM-receptorok közé sorolhatók.

A legtöbb receptor egyetlen ligandum felismerésére képes, de a TCR antigénfelismerő egysége egyidejűleg képes az antigénből származó peptid és az azt bemutató fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) molekula együttes felismerésére. A receptor–ligandum kapcsolat minden esetben szigorú molekuláris szerkezeti komplementaritás alapján valósul meg. Az immunsejtek felszíni jelfogóinak egyik fontos jellemzője, hogy a ligandum megkötése azonnal jelátviteli folyamatokat indít be, és a receptor–ligandum komplex gyorsan internalizálódik.

Működésük alapján a sejtfelszíni receptorokat három kategóriába sorolhatjuk.

– Vannak *saját enzimaktivitással rendelkező receptorok*, melyek esetében a ligandum kötődése közvetlenül aktiválja a kináz-, foszfatáz- vagy cikláz-enzimaktivitást. Többek között ide sorolhatók a receptor tirozinkinázok családjába tartozó epidermális vagy vérlemezke eredetű növekedési faktor receptorok (EGF-R, PDGF-R) vagy az immunsejtek jelátvitelének szabályozásában résztvevő CD45 tirozin-foszfatáz fehérje.

– Vannak *saját enzimaktivitással nem rendelkező receptorok*, melyek a környezetből érkező ingert a ligandum megkötését követően egy kapcsolódó, és ez által aktiválódó molekula (pl. G-protein vagy tirozin-kináz) révén

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

továbbítják. Ilyenek pl. az idegrendszer sejtjeinek adrenalin vagy szerotonin receptorai, valamint a limfociták antigénkötő receptorai (BCR, TCR), a hízósejtek IgE-kötő receptora, továbbá számos citokinreceptor.

– Végül vannak *ioncsatorna-aktivitású* jelfogók is, melyek transzmembrán ioncsatorna-doménje a ligandumkötést követően aktiválódik, és ez a membránon keresztüli ionfluxust eredményez. Ilyen pl. az izomsejtek acetilkolin receptora és a B-limfocitákon megjelenő, CD20-*tetraspan* (a membránt négyszer átívelő) fehérje, mely a sejtfelszínen homooligomert képezve Ca^{2+}-csatornaként működik. Extracelluláris ligandumát eddig még nem sikerült azonosítani, de feltételezhető, hogy a sejtmembránban a CD20-molekulával szorosan asszociált fehérjék közvetve aktiválják az ioncsatornát.

Fontos megemlíteni, hogy a sejtfelszíni receptorok affinitása a ligandumhoz igen széles skálán mozog (K_a: ~ pM- ~μM), és a receptorok ligandumkötő képességét számos tényező szabályozza. Így pl. a lipid mikrokörnyezete, egyes jelátviteli pályák visszacsatoló hatásai stb. Ez azt jelenti, hogy a receptorok akár más receptorok által elindított jelpályák hatására is megváltoztathatják érzékenységüket (a "receptorok közötti párbeszéd" – *receptor cross-talk* – egyik hatása).

2.2. Intracelluláris receptorok

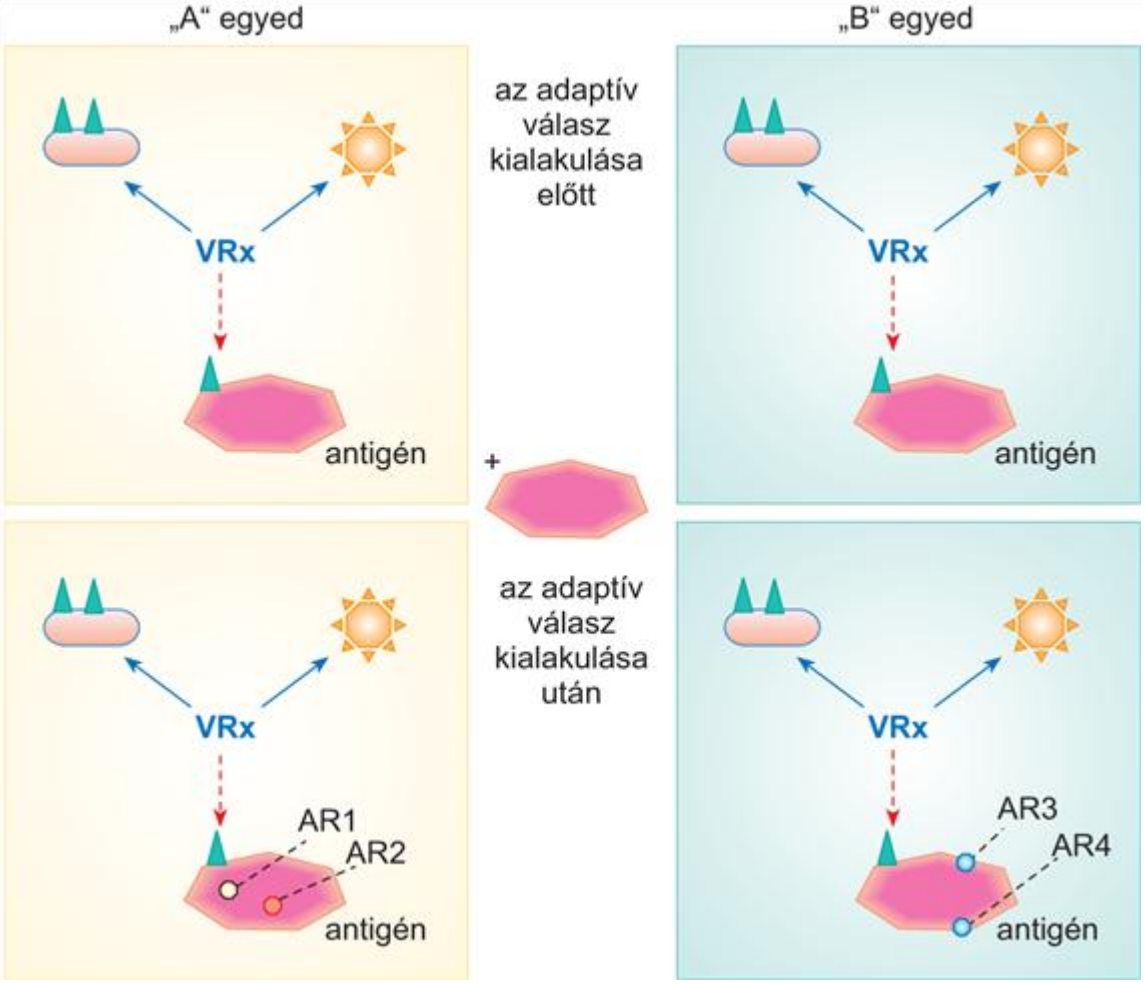
A sejten belüli receptorok egy része az endoszómában található (pl. TLR 7, 8, 9, lásd később), kisebb részük nem nukleáris citoplazmatikus (NLR, RLR, lásd később), míg többségük a citoplazmában inaktív állapotban van jelen, és aktiváció hatására jut a sejtmagba (transzlokáció). Ez utóbbiak DNS-hez kötődnek, leggyakrabban az ún. "cinkujj" (*zinc-finger*) doménjeik segítségével. A citoplazmában a receptorfehérjét általában egy gátló fehérjekomplex tartja inaktív állapotban, ami a ligandum kötését követően leválik a receptorrról. Ilyen jelfogók az immunrendszer sejtjeiben pl. a szteroid hormonok (glukokortikoid, ösztrogén, progeszteron) receptorai, valamint a retinoid-, tiroxin- és D-vitamin-receptorok, melyek szintén a szteroidkötő receptor szupercsaládba tartoznak. E szupercsalád tagjai a ligandumkötést követően rendszerint dimerizálódva jutnak a sejtmagba, ahol az adott gén válaszelemének (*response element*) DNS-szakaszához kötődnek. Ezt követően a receptor DNS-transzkripciót aktiváló doménje beindítja a gén átírását. A génaktiváció folyamatát gyakran több fehérjéből álló transzaktivációs komplexek szabályozzák. A hormonreceptorok aktivitásának az immunrendszerben fontos szabályozó szerepe lehet, különösen a limfociták elsődleges nyirokszervekben történő érése és a szelekciós folyamatok során, amikor a nyirokszervek szteroidszintje stresszhatások révén többszörösére emelkedik.

2.3. A veleszületett immunrendszer receptorainak jellegzetességei

A veleszületett immunrendszer (lásd 1. fejezet), ahogyan azt neve is sugallja, már születésünkkor biztosít egy olyan receptorkészletet, amely képes a szervezetre veszélyes és idegen elemek azonosítására. Kétféle megközelítés létezik annak meghatározására, hogy mit ismernek fel ezek a receptorok. A saját és a nem saját elkülönítésére lehetőséget ad a konzervált, patogénekre jellemző molekuláris mintázatok (*P*athogen *A*ssociated *M*olecular *P*attern – PAMP, 1.3. és 1.4. ábra) felismerése. Ennek alapja, hogy a gazda számára elsősorban veszélyt jelentő kórokozók a törzsfejlődés során korán elkülönültek az embertől, így számos, az emberben nem megtalálható vagy nem jellemző sejtalkotót, makromolekulát, poszt-transzlációs módosulatot hordoznak. A másik megközelítés a veszélyes és nem veszélyes molekulák, molekula-mintázatok elkülönítését emeli ki, ami a megváltozott, károsodott saját sejtek és sejtalkotók felismerését teszi lehetővé – pl. a sejtek sérülése, molekulák oxidatív károsodása, vírusfertőzés esetében. A két megközelítési mód nem kizárólagos, azokat egyesítve érdemes értelmezni a veleszületett immunrendszer receptorainak specificitását.

Ezek a receptorok nem klonálisak, minden sejtben azonos gén kódolja őket. Ebből adódóan – az esetleges izoformáktól eltekintve – különböző egyedekben is azonos ligandumkötő tulajdonsággal rendelkeznek. Mintázatfelismerő képességük miatt kapták a *Pattern Recognition Receptors* (PRR) összefoglaló nevüket (1.3. és 1.4. ábra). Az *adaptív immunrendszer antigén-felismerő* receptoraitól eltérően ezeknek a struktúráknak nem kell "megtanulnia" a célpont felismerését – vagyis nem adaptálódnak –; már első találkozáskor hatékonyan indítanak el választ. Ismételt találkozáskor ugyanakkor nem fokozható ez a válaszkészség (1. fejezet, 4.3. ábra).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



4.3. ábra. Veleszületett (VR) és adaptív (AR) receptorok felismerő képességének jellegzetességei . A VR-ok egyes típusai (VRx) több kórokozóban/antigénben (baktérium, vírus stb.) is megtalálható mintázatokat ismernek fel. Ugyanaz a receptor megtalálható a faj különböző egyedeiben (“A”, “B”), azonos felismerési képességekkel. Az első találkozás során az adaptív immunrendszer nem válaszol.A kórokozókkal/antigénnel való újabb találkozás során a VR-ok száma és specificitása változatlan mindkét egyedben. Ezzel szemben – a kialakuló adaptív immunválasz során –, az AR-ok egy adott kórokozó különböző epitópjait nagy affinitással, hatékonyan felismerik. Eltérő egyedekben ugyanazon antigén más-más epitópjai ellen alakulhat ki domináns válasz, amit az “A” egyedben AR1, AR2, a “B” egyedben pedig AR3, AR4 receptorok közvetítenek.

Mit is érthetünk veszélyre, kórokozókra jellemző mintázatok alatt? A lista sok mindent felölel, a makromolekuláktól kezdve az egyszerű szerves molekulákon át, egészen a kis molekulatömegű szintetikus anyagokig. Viszonylag kevés olyan fehérje van, mely a törzsfejlődés során egyértelműen elkülönült a pro- és eukariótákban – ezekre példa a konzervált bakteriális fehérje, a flagellin. A legtöbb mintázatot a baktériumok miénktől lényegesen eltérő sejtfal-komponensei szolgáltatják: számtalan glikolipidet, lipopeptidet, peptidoglikánt tartalmaznak, melyek PRR-on keresztül aktiválni képesek az immunrendszert. A virális és bakteriális nukleinsavak is eltérnek szerkezetükben vagy módosulásaikban az eukariótákban található formáktól. Az anyagcserezavar miatt képződő húgysavkristály pedig a megváltozott, veszélyt jelentő, saját molekulák érdekes példája.

Amint a fenti felsorolás sejteti, egy-egy PRR jellemzően nagyon sokféle ligandumot ismerhet fel (lásd 4. 1. táblázat), ezek részleteikben esetleg hasonlóak vagy megegyeznek, sokszor azonban a teljes molekula szintjén teljesen eltérőek. Éppen ezért gyakran nem egy konkrét molekulát, hanem molekulacsoportokat, kórokozókat lehet PRR-ligandumként megnevezni. Sok esetben a receptor-ligandum interakció pontos természete sem ismert, előfordulhat, hogy közvetetten, más molekulák segítségével történik a felismerés.

4.1. táblázat - 4.1. táblázat. Veszélyt jelentő molekuláris mintázatok és felismerésük

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Ligandum		**Receptor/Felismerő molekula**			
Kémiai jellege	*Eredete* idegen **saját**	**Membránkötött**		**Oldott állapotú**	
		sejtfelszíni	*organellum*	*citoplazma*	*extracelluláris*
Fehérje		TLR			C1q
Lipoprotein	Di- és triacilált lipopeptidek **oxidált LDL**	TLR, SR			
Lipid		SCR			
Glikolipid	LPS	TLR, CD14			LBP
Szénhidrát	mannóz, fukóz, mannán, dextrán, β-1,3-glukán	CLR			MBL
Glikoprotein	**IgG**	TLR		NLR	MBL
Nuklein-sav	dsRNS, ssDNS **dsDNS**		TLR	RLR	PTX, C1q, CRP
Egyéb	foszforilkolin **urát**			NLR	PTX, CRP

ScR: scavenger receptor

A mintázatokat felismerő fehérjék a szó szoros értelmében mindenhol megtalálhatóak szervezetünkben. A nyálkahártyák felszínét bevonó váladékokban, a szövetek sejt közötti terében, a keringésben *oldott állapotban lévő receptorok, ill. molekulák* látják el e szerepet. A sejtek felszínén és organellumaiban membránkötött receptorok, citoplazmájában szolúbilis fehérjék, fehérjekomplexek felelősek a mintázatok felismeréséért. Általában elmondható, hogy az antigén-prezentáló sejteken sokféle mintázatfelismerő receptor fejeződik ki, biztosítva ezzel a hatékony antigén-felvételt, majd sejtaktivációt. Emellett a hámsejteken és endotélsejteken találunk még gyakran PRR-okat, illetve egyes receptorok teljesen általános (*ubiquiter*) megjelenésűek sejtjeinkben. Megfelelő visszacsatolási folyamatok szükség esetén növelhetik e receptorok mennyiségét, ill. aktivitását, biztosítva ezzel a szervezet védelmét.

A PRR-eket csoportosíthatjuk ligandumaik természete szerint (4.1. táblázat), szöveti és sejtbeli eloszlásuk alapján, valamint szerkezetük, doménjeik alapján is. Ez utóbbi szempontból vizsgálva kiemelendő a leucingazdag régiókat (*L*eucin-*R*ich *R*epeat – *LRR*) tartalmazó fehérjék családja: ide tartoznak a Toll-szerű receptorok, a NOD-receptorok és a CD14-molekula is. Bár a ligandum kötéséért az LRR-régió a felelős, maguk a ligandumok roppant nagy változatosságot mutatnak. Szénhidrát-tartalmú motívumokat ismernek fel a *C-típusúlektinek*nek, melyeknek klasszikus és nem klasszikus csoportját különböztethetjük meg. Szintén a mintázatfelismerő receptorok közé sorolhatóak a *pentraxin*, az *integrin* és a *scavenger* szerkezetű receptorcsaládok egyes tagjai.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Itt említjük meg, hogy bár részben itt is helye lehetne a komplementreceptorok bemutatásának, azonban az egyes komplementfehérjéket kötő sejtmembránstruktúrák szerkezetét, funkciójukkal szoros összefüggésben, a 7. fejezetben tárgyaljuk.

Hasonlóképpen, az NK-sejtek receptorait szintén később, a 13. fejezetben részletezzük, ahol az NK-sejtek működését mutatjuk be.

A veleszületett immunrendszer receptorainak vizsgálata napjaink kutatásainak tárgya, folyamatosan újabb és újabb fehérjéket ismerünk meg. Részben ennek köszönhetően, részben a ligandumok széleskörű változatosságából adódóan, nincs kialakult teljesen egységes osztályozása, besorolása minden receptornak. A következőkben a szerkezeti osztályozás alapján mutatunk be néhány mintázatfelismerő receptorcsaládot, a teljesség igénye nélkül.

2.4. Toll-szerű receptorok (TLR) családja

E család tagjainak elnevezése az ecetmuslica Toll-receptorának felismerésével kapcsolatos. A Drosophila Toll fehérje a sejtek feszínén található, és szerepe a veszélyszignált jelentő *Spätzle* ligandum megkötése és az antimikrobiális válasz génjeinek aktiválása. Hasonló szerkezetű és funkciójú fehérjéket a Toll leírását követően növényekben is megfigyeltek, ami egy igen ősi szerep megőrzésére utal. Emlősökben a Toll-szerű fehérjék (*T*oll-*l*ike *r*eceptors – TLR) családot alkotnak: emberben már több mint 10 TLR-gén ismert. A TLR-fehérjék transzmembránreceptorok, extracelluláris szakaszuk a leucinban gazdag ismétlődéseket tartalmazó LRR-domén – ez köti a ligandumot. Az LRR-egységeket ciszteingazdag (Cys-rich) részek zárják, ezeket LRRNT-nek (LRR N-terminus) illetve LRRCT-nek (LRR C-terminus) nevezzük. Intracelluláris szakaszuk azonos: egy Toll/IL-1 receptor interakció-domént (TIR) tartalmaznak, amely a sejtben más TIR-doméntartalmú adapter fehérjékhez kapcsolódik. A különböző TLR-ok ligandumspecificitása eltérő (4.2. táblázat), és – bár közös szerepük a kórokozók elleni immunválasz megindítása – finom különbségek figyelhetők meg a sejtválasz minőségében is. *A receptorok dimereket alkotnak a sejteken*, így például a TLR2-fehérje a TLR1-gyel és TLR6-tal alkot *heterodimer*-komplexet, míg a TLR4 *homodimer* formában képes a ligandum megkötésére. Nem egységes a receptorok sejteken megfigyelhető eloszlása sem; egy részük a sejtfelszínen jelenik meg, míg mások az intracelluláris organellumokban dúsulnak fel *(4. 4. ábra)*. A ligandumok felismerésének pontos mechanizmusa még nem teljesen ismert.

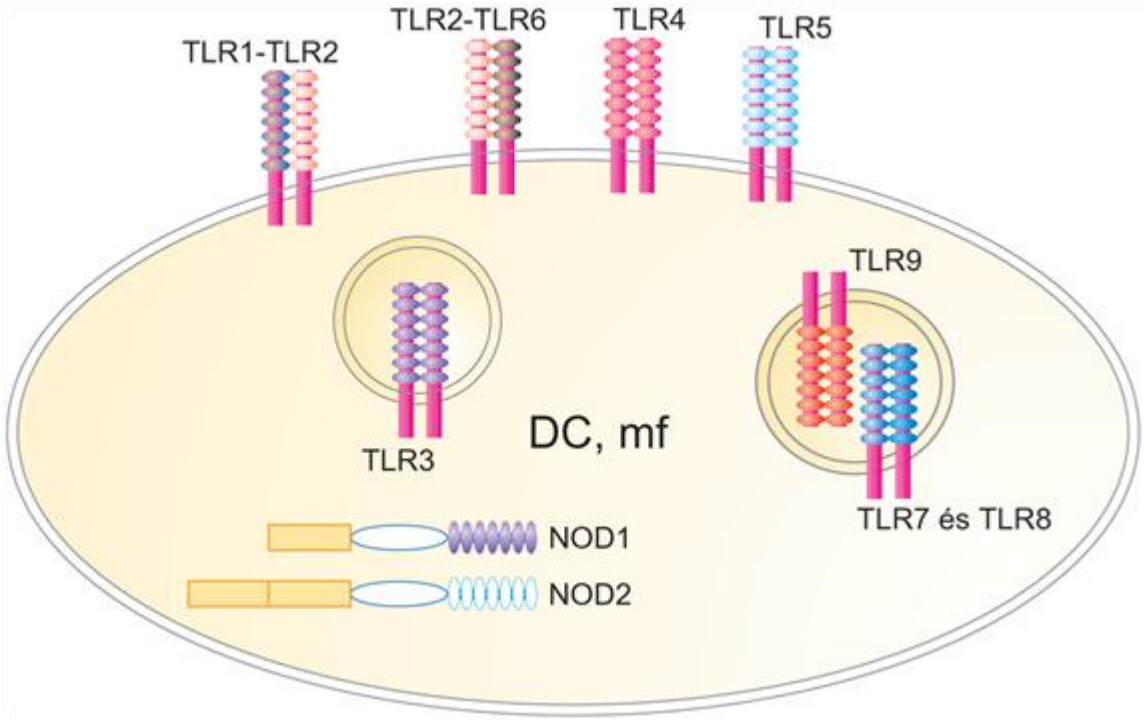
4.2. táblázat - 4.2. táblázat. Az emberi Toll-szerű receptorok és ligandumaik

TLR- család	**Ligandum**	
	Idegen	**Saját**
TLR1	Triacilált lipopeptidek *Baktériumok*	
TLR2	Lipoproteinek/lipopeptidek *Baktériumok* Peptidoglikán *Gram-pozitív baktériumok* Lipoarabinomannan *Mikobaktérium* Zimozán *Gombák* Atípusos-LPS	Hősokkfehérjék

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

	Porphyromonas	
TLR3	Duplaszálú RNS-*vírusok*	Elpusztult sejtek
TLR4	Lipopoliszaccharid *Gram-negatív baktériumok* Glikoinozitol-foszfolipidek *Trypanosoma* F-protein *RS-vírus* Glukuronoxilomannan *Gombák*	Fibrinogén, Heparánszulfát, Oxidált LDL, Hialuronsav, Hősokkfehérjék
TLR5	Flagellin *Gram-negatív baktériumok*	-
TLR6	Diacilált lipopeptidek *Mmikoplazma*	-
TLR7	RNS-szál *Vírusok*	Elpusztult sejtek, RNS-immunglobulin komplex
TLR8	RNS-szál *Vírusok*	Elpusztult sejtek, RNS-immunglobulin komplex
TLR9	CpG DNS *Baktériumok, vírusok*	Elpusztult sejtek
TLR10	Nem ismert	Nem ismert

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



4.4. ábra. LRR (Leucin Rich Repeat) tartalmú receptorok . A TLR-ek (Toll Like Receptor) hetero- és homodimerek formájában fejeződnek ki, részben a sejtfelszínen, részben az endocitotikus vezikulumokkal társulva. A NLR-ok (Nod-Like Receptor; NOD1, NOD2) a citoplazmába került idegen vagy veszélyes molekulákat ismerik fel.

A TLR-család elemeit először antigén-prezentáló sejteken figyelték meg, azonban expressziójuk kimutatható az immunrendszer más sejtjein is, így hízósejteken, T-sejteken, valamint egyéb szövetekben, például a hámszövetben is.

A TLR-on keresztüli sejtaktiváció közös célpontja az NF-kB transzkripciós faktor, mely citokinek, kemokinek, antivirális fehérjék szintézisét indukálja. A receptor és a ligandum minőségétől függően azonban a jelátviteli utak is sajátosságokat mutathatnak (lásd 6. fejezet).

Sejteket aktiváló CpG-oligonukleotidok

A nukleinsavak különböző szerkezeti és módosítási formáinak felismerésére több receptor is szakosodott. Ezek között a legkiterjedtebben vizsgált a TLR9, mely metilálatlan citozin-guanin dinukleotidot tartalmazó DNS-szakaszokat ismer fel. Megfigyelték, hogy a baktériumokból izolált DNS egér limfociták szaporodását indukálta. A jelenség tisztázásához nagy számú, eltérő szekvenciájú, szintetikus oligonukleotid sejtekre kifejtett hatásait vizsgálták meg, és azt találták, hogy azok, amelyek citozin-guanin párt tartalmaztak, hatékonyan aktiváltak B-sejteket. A citozin-guanin pár eukarióta sejtekben dominánsan metilált formában található, szemben a prokariótákra jellemző metilálatlan állapottal. Természetesen a szintetikus, egyszálú oligonukleotidok – amilyeneket a PCR-reakcióhoz is használunk, s amelyet a kísérletek során alkalmaztak – szintén metilálatlanok. Ezeket az oligonukleotidokat CpG-oligóknak nevezték el. Azért, hogy ellenállóvá tegyék az oligonukleotidokat a nukleázok hatásaival szemben, a természetes foszfodiészter kötések helyett foszfotioésztert alkalmaznak a polimer szál kialakításához. A CpG-motívum körüli szekvencia, valamint a szál minősége meghatározza, hogy milyen csoportba tartozik egy adott oligonukleotid. Az egyes csoportok más-más sejtekre fejtenek ki hatást, így megkülönböztethetünk B-sejteket, dendritikus sejteket, valamint mindkét sejttípust aktiváló csoportokat. A CpG-oligonukleotidok ideálisak lehetnek, mint adjuvánsok és immunmoduláns szerek. Bár a CpG-hatásokért elsősorban a TLR9-receptort tartják felelősnek, a receptor-ligandum kapcsolat pontos jellemzése még várat magára.

2.4.1. A NOD-receptorcsalád (NLR)

A NOD-szerű receptorok (*N*OD-*L*ike *R*eceptors – NLR) alkotják az intracelluláris, citoplazmatikus mikrobaérzékelő molekulák egyik családját. Közös szerkezeti jellemzőjük a NOD (*N*ucleotidebinding *O*ligomerization *D*omain), vagy más néven NACHT (*NA*IP, *C*IIA, *H*ET-E and *T*P1) domén jelenléte, mely

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

NTPáz-aktivitással rendelkezik, és a molekulák oligomerizációjáért felelős. Ettől C-terminális irányban található a ligandumot felismerő LRR-domén, N-terminális irányban pedig az effektor folyamatokat elindító domén. Ez utóbbi három alcsaládra osztja az NLR-receptorokat: pirindomént (PYD) tartalmaznak a *NALP-fehérjék*, CARD-domént (*caspase-recruitment domain*) a *NOD-fehérjék*, végül BIR (*baculoviral inhibitor-of-apoptosis-protein repeat-containing domain*) domént a *NAIP-alcsalád* tagjai. Ezek az N-terminális domének különböző jelátviteli útvonalakat indítanak el, meghatározva így a NLR-alcsaládok minőségbeli jellegzetességét. Az emberi genomban leírt, húsznál is több NLR-fehérje közül számos a gyulladást elősegítő (ún. *proinflammatorikus*) kaszpázok aktiválásában játszik szerepet.

Az első intracelluláris mikrobaérzékelőként leírt NLR a NOD1- és NOD2-fehérje volt (4.4. ábra). Ligandumaik a peptidoglikánt alkotó DAP (*dia*mino*p*imélsav), illetve a muramil-dipeptid. Szerkezetük magasabb rendű komplexben való előfordulásukat valószínűsíti. Mindkét receptor NF-kB-aktivációt vált ki a RIP2-fehérjén keresztül, valamint befolyásolja a kaszpáz-1-aktivációt. A peptidoglikán-felismerés eredménye a gyulladási citokinek és kemokinek termelése és a neutrofil granulociták odavonzása a fertőzés helyszínére. Sejttípustól függő antimikrobiális válaszokat indítanak el, így például a vékonybélben található Paneth-sejtekben *defenzinek* termelődését váltják ki.

A NLR-család egy másik nagyobb csoportját alkotó a NALP (*NA*CHT, *L*eucine *rich repeat and P*YD *(PY*rin *D*omain*) containing*) fehérjékben a CARD-domén helyén pirindomén található. A NALP-alcsalád több mint tíz tagot számlál, melyek jelentős része az IL-1 citokincsalád által közvetített gyulladásos válasz kiváltásában tölt be szerepet. E citokinekre (IL-1β, IL-18, IL-33) jellemző, hogy inaktív prekurzorokként képződnek, melyeket kaszpázenzimek alakítanak bioaktív formává. A kaszpázok egy több alegységből álló komplexben, az úgynevezett *inflammaszómában* aktiválódnak (lásd 8. fejezet).

2.5. Helikázok szerepe a nukleinsav-felismerésben (RLR)

A RIG-szerű fehérjék (*RIG-L*ike *R*eceptors – *RLR*) egy intracelluláris, patogénérzékelő családot alkotnak, melyek tagjai virális nukleinsavakat érzékelnek, és az interferonregulált faktor (IRF) család tagjait aktiválják.

Míg dendritikus sejtekben a TLR-család 3-as, 7-es, 8-as és 9-es tagja biztosítja a különböző virális nukleinsavak felismerését, egyéb sejtekben az RLR-család látja el ezt a feladatot. A reténsavindukált gén I (RIG-I) és a melanóma differenciációval társított gén (MDA5) az egyszálú "*uncapped*", illetve a kétszálú RNS intracelluláris felismeréséért felelős.

Az RLR-család tagjai hasonlóságot mutatnak a TLR-családhoz jelátvitelükben (mindkét esetben megfigyelhető NF-kB- és IRF-3-aktiváció) és az aktivált géneket illetően (I-es típusú interferonok), illetve a NLR-okhoz hasonlóan tartalmaznak CARD-doméneket (lásd 6. fejezet).

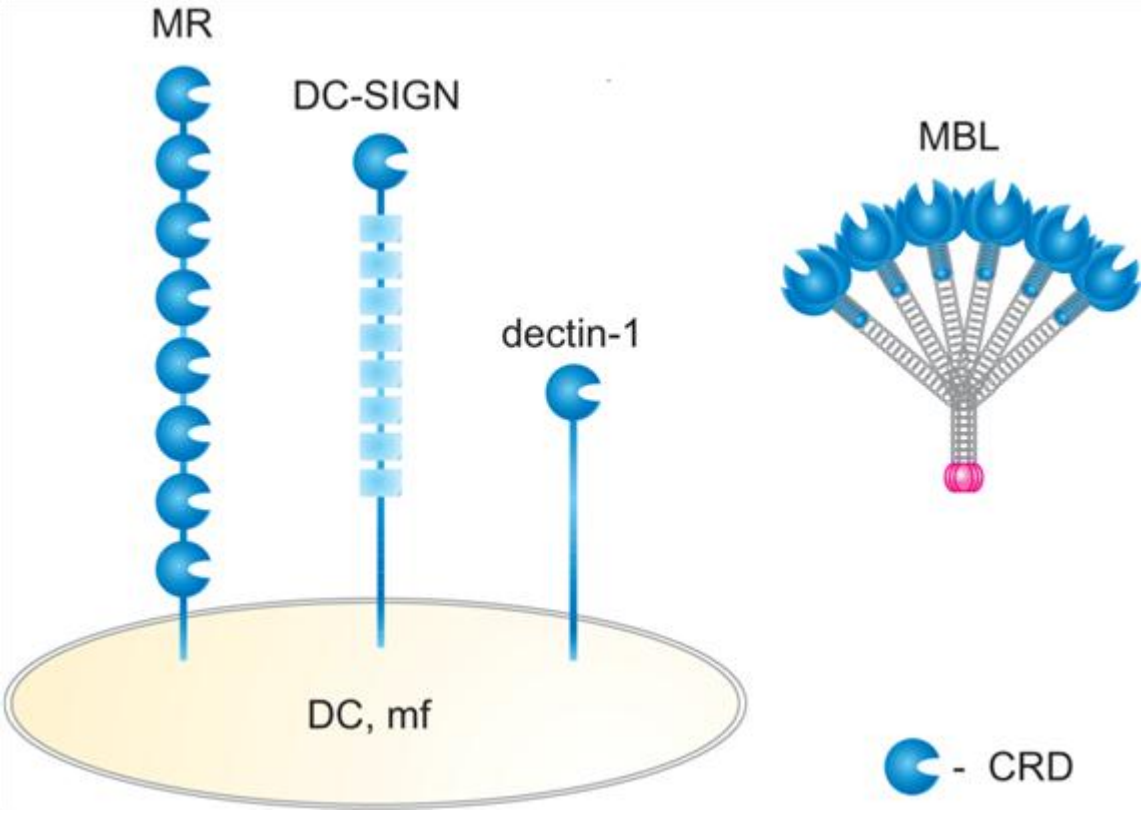
A bakteriális sejtfal felismerésének változatossága – az LPS hatásai

Ahogy az eddig leírtakból kiderült, a veleszületett immunrendszer receptorainak felismerő képessége összetettebb, mint az adaptív immunrendszeré: ugyanaz a receptor sokféle eltérő ligandumot is képes megkötni, illetve ugyanaz a ligandum több eltérő PRR-on keresztül is aktiválhatja a sejteket. Jó példa ennek szemléltetésére a Gram-negatív baktériumok sejtfalösszetevőjének, a lipopoliszaccharid hatásainak elemzése. Az LPS-t a vérben az LPS-kötő fehérje (LBP) képes megkötni, ami egy lipidtranszporter molekula. Az így képződött komplex a sejtek felszínén a CD14-receptorhoz kötődik, ami ezek után a TLR4-dimer és MD2-molekulákon keresztül indít aktivációs jeleket. Az LPS megkötésére a CD14-en kívül a CD11b/CD18 integrin, más nevén CR3-receptor is képes, valamint hősokkfehérjékkel asszociált formája a CXCR4-receptoron át is aktiválhatja a sejteket. A sejtekbe bejutott és ott feldolgozott LPS-ből származó muramildipeptid és glutamil-diaminopimélsav a NOD1- és NOD2-receptorokon keresztül fejt ki hatást.

2.6. C-típusú lektinreceptorok (CLR)

A C-típusú lektinreceptorok (*C*-type *L*ectin *R*eceptors – CLR) tágabb értelemben az azonos nevű domént, a szénhidrát-felismerő doménként (*C*arbohydrate *R*ecognition *D*omain – CRD) is ismert szerkezetet tartalmazó fehérjék (lásd később). Ezeknek egy része mintázatfelismerő receptorként működik, melyek között találunk oldott formában a vérben keringő fehérjéket, valamint membránkötött receptorokat is *(4.5. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



4.5. ábra. CLR-C-típusú lektinreceptorok . A szénhidrát-felismerő domént (*C*arbohydrate *R*ecognition *D*omain – CRD) tartalmazó fehérjék közül az MBL oldékony molekula, míg a mannózkötő receptor (MR), a DC-SIGN és a dectin-1 membránkötött receptor.

A membránkötött CLR-ok szerkezetük alapján további alcsoportokra bonthatók. Három fontos csoport képviselője a makrofágok mannózreceptora (MMR), a DC-SIGN és a dectin-1. *Míg a TLR-család tagjai a kórokozók bekebelezését csak közvetetten, a sejtek aktivációja, a fagoszómák érése révén befolyásolják, a CLR-család receptorai aktívan, közvetlenül részt vesznek a fagocitózisban és endocitózisban*. A MMR hatékonyan indítja el a kötődött, mannózt tartalmazó molekulák endocitózisát, és azokat a korai endoszómákba irányítja. A DC-SIGN-receptor nevét az adhéziós folyamatokban betöltött szerepéről kapta: dendritikus sejtspecifikus ICAM-3-kötő nem integrin (*DC-Specific ICAM-3 Grabbing Non-integrin*). Emellett azonban kórokozók szénhidrátcsoportjait megkötve, azokat az endoszómákba irányítja, elindítva ezzel feldolgozásukat, és lehetővé téve a kórokozó eredetű molekulák prezentációját a T-sejtek számára. *A dectin-1 nem klasszikus C-típusú lektin,* mivel kalciumtól függetlenül is képes *β-glukán-molekulákat* megkötni. Ez a receptor elsősorban a gombák felismerésében játszik szerepet, és keresztkötése a sejt aktivációját is elindítja, ami citokinek termeléséhez vezet.

A szérumban található szolúbilis receptor, a *kollektinek* közé tartozó mannózkötő lektin (*M*annose *B*inding *L*ectin – MBL) olyan szénhidrát-oldalláncokat ismer fel glikoproteineken, melyeknek terminális cukormolekulája mannóz, fruktóz, glukóz vagy N-acetilglukózamin. Az MBL szerkezete virágcsokorhoz hasonlítható: kollagénszárak kapcsolnak össze 3 fehérjeláncot, minden szál N-terminális végén egy-egy CRD-doménnel. Ezekből a kis csokrokból 2-6 darab hoz létre egy teljes oligomert, melyben az CRD-domének felelősek a ligandum kötéséért. A CRD "fejek" távolsága is meghatározó szerepet tölt be: csak a megfelelő denzitású cukormolekulákhoz képes kapcsolódni az MBL. A felismerés következménye lehet az opszonikus fagocitózis közvetlen fokozása saját receptorai révén, vagy közvetett elősegítése a komplementaktiváció lektinútjának elindítása által (lásd 7. fejezet). A tüdő alveolusainak felszínét borító folyadékfilm fontos komponensei, a "*surfactant*" fehérjék is a kollektinek közé tartoznak. Ezek a molekulák a felületi feszültség csökkentése mellett opszoninként és agglutininként is működnek.

2.7. Pentraxinok

A pentraxinok öt szerkezeti alegységből összeálló szolúbilis receptorok. A rövid pentraxinok közé tartozó C-reaktív protein (CRP) és a szérumamiloid protein (SAP) a májban termelődő akut fázisfehérje (a CRP emberben, a SAP egérben), azaz gyulladásos citokinek hatására koncentrációjuk sokszorosára nő a szérumban.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A hosszú pentraxinok csoportjából a PTX3-molekulának van immunológiai jelentősége: gyulladási citokinek hatására makrofágok és dendritikus sejtek termelik, így a gyulladás területén jelentősen megnő a koncentrációja. A pentraxinok közös jellemzője, hogy apoptotikus sejtekhez és kórokozók különböző komponenseihez (zimozán, LPS) kötődnek, és elősegítik azok opszonikus fagocitózisát. Képesek a C1q-molekula megkötésére is, ezáltal elindítják a komplementaktiváció klasszikus útját.

2.8. Scavenger receptorok

Erre a molekulacsaládra a scavenger receptor ciszteingazdag (Scavenger Receptor Cystein Rich – SRCR) domén jellemző. Jellegzetes ligandumaik anionos polimerek és módosult lipidek, amelyeket endocitózis révén a sejtbe juttatnak. E receptorok szerepe, a patogének felismerése mellett, az elöregedett vörösvérsejtek keringésből való eltávolítása is.

A makrofágokon megjelenő makrofág scavenger receptor (SR-A, MSR) egy II-es típusú trimer membránreceptor. Ez a receptor bakteriális (LPS) és virális (dsRNS) komponensek mellett az ateroszklerotikus folyamatok során keletkező oxidált LDL-t és a cukorbetegségben kórosan glikozilált anyagcseretermékeket köti meg.

Makrofágok lépben és nyirokcsomókban megfigyelhető alpopulációin jelenik meg a MARCO (*MA*crophage *R*eceptor with *CO*llagenous structure), mely baktériumok sejtfalkomponenseinek megkötése révén képes azokat kivonni a keringésből, és elősegíteni bekebelezésüket.

Az előző két molekulától szerkezetében eltér az úgynevezett *B-típusú scavenger receptor*, a CD36. Monocitákon kívül kifejeződik vörösvérsejteken, vérlemezkéken, endo- és epitélsejteken, adipocitákon is. Többek között módosult lipidek, foszfolipidek, kollagén, trombospondin megkötésére képes, valamint kapcsolódik a plazmódiumokkal fertőzött vörösvérsejtekhez is.

2.9. Integrinek

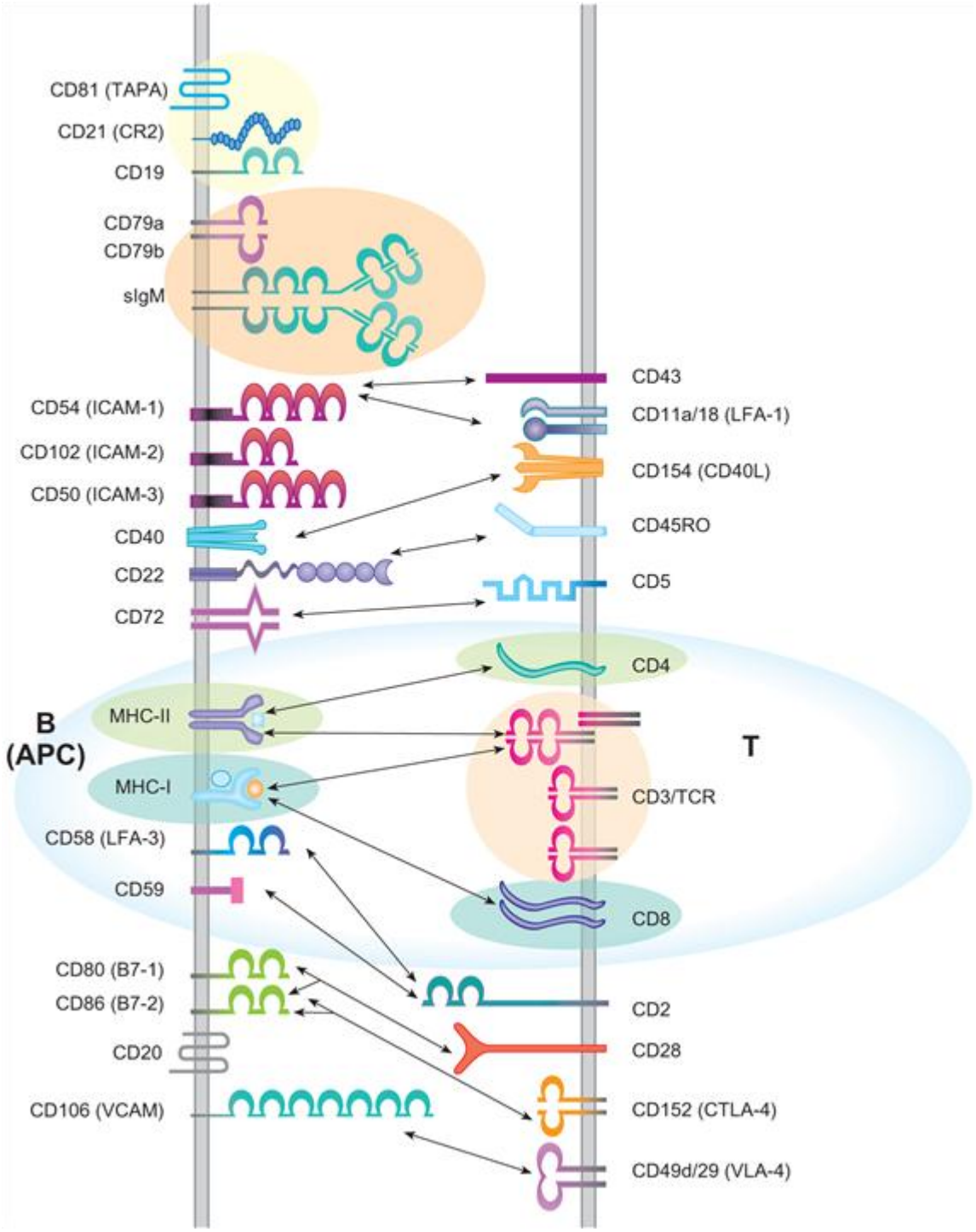
Az integrincsalád fehérjéinek szerkezetét és szerepét a sejtek adhéziós folyamatainak leírásakor, a fejezetben később ismertetjük. Itt most azt emeljük ki, hogy egyes integrinek kórokozókat is képesek megkötni, *megerősítve* állításunkat, miszerint a veleszületett immunrendszer mintázatfelismerő receptorai gyakran saját molekulákkal létesítenek kapcsolatot. A β2-integrinek köző tartozó CR3 (CD11b/CD18) és CR4 (CD11c/CD18, 4. 3. táblázat) komplementfragmentumokkal opszonizált és opszonizálatlan kórokozókat is képes megkötni. Az előbbit iC3b, utóbbit LPS-, β-glukán-, lipofoszfoglikán-, acilpoligalaktozid-kötő képességük teszi lehetővé.

2.10. Limfociták antigén-felismerő molekulái

Elöljáróban megjegyezzük, hogy a T- és a B-limfociták antigén-felismerő receptorairól, azok kialakulásáról, szerkezetéről, az általuk elindított jelátviteli folyamatokról és funkciójukról nagy részletességgel esik szó a könyv számos fejezetében (egyebek között a 6., 10., 14., 15. fejezetekben). Itt most, mintegy "bevezetésként" e receptorok legalapvetőbb szerkezeti jellemzőit mutatjuk be.

A sejtek membránjában számos, az adott sejt típusára, érettségi és aktiváltsági állapotára jellemző *glikoprotein* biztosítja a sejt folyamatos kommunikációját a környezetével. (Számuk sejtenként néhány száztól egy-két millióig terjedhet.) Ezek a molekulák jellegzetes szerkezeti elemeik alapján különböző molekulacsaládokba sorolhatók. A sejtek érése, aktivációja és differenciációja során különböző molekulák kerülhetnek egymással ciszjellegű kapcsolatba – vagyis ugyanazon sejt membránjában egymás mellé –, vagy transzpozícióba, amikor különböző sejtek membránjaiban lévő molekulák között jön létre kölcsönhatás. A T- és a B-limfociták, ill. egyéb antigén-prezentáló sejtek között kialakuló leggyakoribb molekulakapcsolatokat a *4.6. ábra* mutatja.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



4.6. ábra. A T- és a B-limfociták között kialakuló molekulakapcsolatok . Az ábra a T-sejt és a B-sejt (ill. más APC) esetében mutatja be az antigén-specifikus kölcsönhatásban résztvevő sejtmembrán-struktúrákat, továbbá a legfontosabb adhéziós, koreceptor és kostimulációs molekulakapcsolatokat.

A sejtfelszíni molekulákat eredetileg valamilyen expressziós, szerkezeti vagy funkcionális tulajdonságuk alapján nevezik el, majd a későbbiekben, a kódoló gén azonosítása után nyernek besorolást az ún. CD (*C*luster of *D*ifferentiation) nómenklatúrába (lásd Függelék). A BCR (*B-C*ell *R*eceptor), a TCR (*T-C*ell *R*eceptor) és az MHC (*M*ajor *H*istocompatibility *C*omplex) antigének esetében megmaradt a hagyományos elnevezés használata, ugyanakkor néhány molekulát csak a "CD-nevén" említünk (pl. CD3, CD4, CD8, CD19, CD28).

A limfociták nagyfokú fajlagos felismerő képességgel rendelkeznek, amit a BCR, illetve TCR variábilis immunglobulin doménjeinek hipervariábilis régiói biztosítanak (erről a 10. fejezetben írunk részletesen). Az intracelluláris jelsorozatot a membránban az antigén-felismerő egységgel együttesen kifejeződő jeltovábbító

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

láncok indítják el (a T-sejtek esetében a CD3-molekulakomplex, ill. a ζ-dimer, a B-sejteknél pedig az Igα- és Igβ-láncok). (A jelátviteli folyamatokat a 6. fejezetben tárgyaljuk.) Az ilyen, szerkezetileg és funkcionálisan többféle polipeptidláncból álló receptorkomplexek alkotják a MIRR-családot (*M*ultichain *I*mmune *R*ecognition *R*eceptors). *Fontos megemlíteni, hogy csak a teljes receptorkomplexek funkcióképesek, az egyes láncok önmagukban nem képesek semmiféle feladat ellátására – többnyire meg sem jelennek a sejtmembránban.*

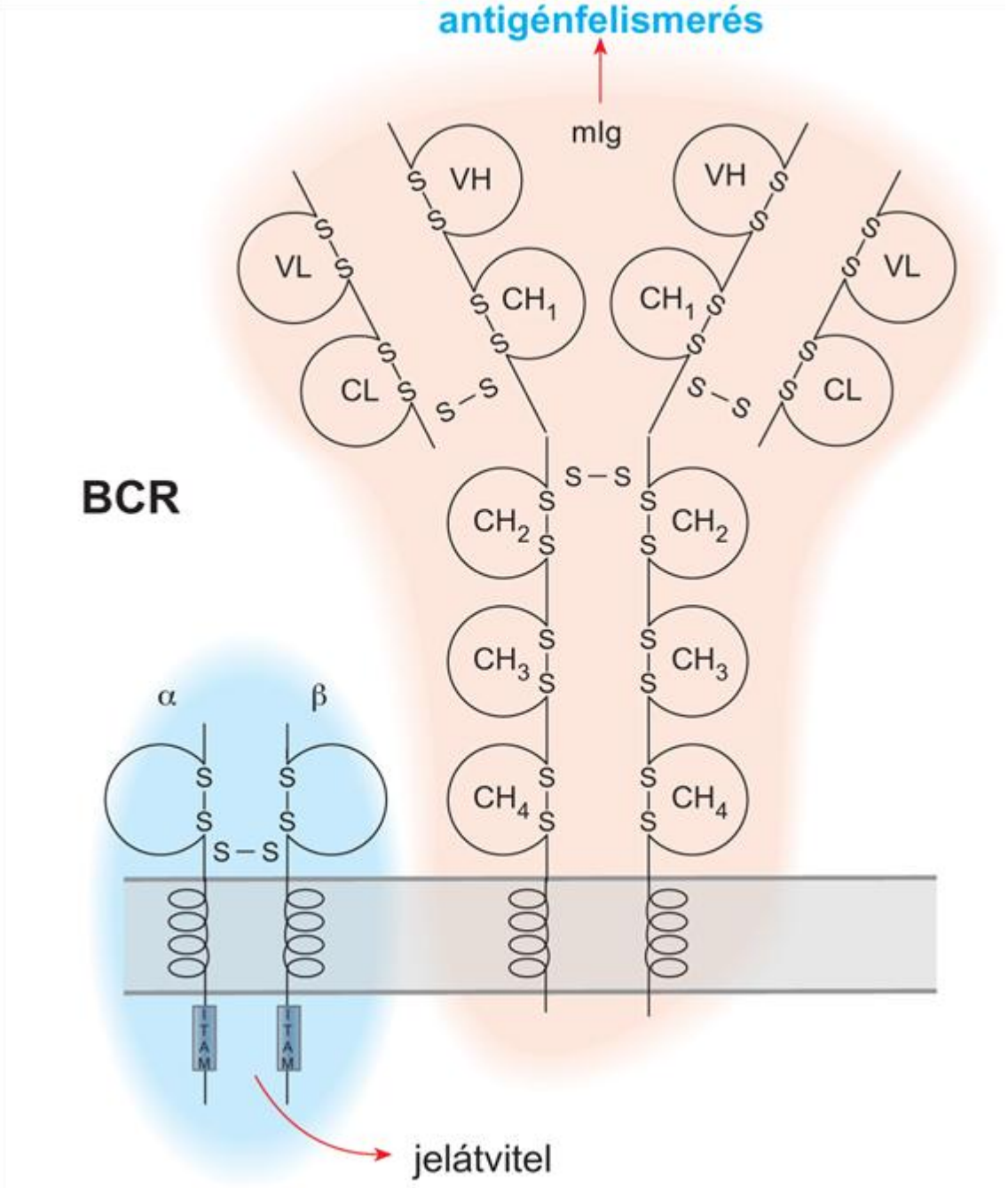
A limfociták aktivációjához vezető sikeres jelsorozat megindulásához az esetek többségében nem elegendő az antigén kapcsolódása a specifikus receptorhoz, további molekulakapcsolatokra van szükség. Ezt a feladatot látják el a *koreceptorok*, melyek közvetlen kapcsolatban vannak az antigén-felismerő receptorral és az általa kötött antigénnel, ill. az antigént prezentáló molekulával.

2.11. A B-limfociták receptora (BCR) és koreceptorkomplexe

BCR

A B-limfociták receptora (BCR) antigénfelismerő alegységből és jeltovábbító polipeptidláncokból álló molekulakomplex *(4. 7. ábra)*. A felismerő egység a sejtmembránban kötött állapotban lévő ellenanyag-molekula (mIg – membrán Ig), melynek intracelluláris szakasza rövid, így nem alkalmas a sejtmag felé irányuló jelsorozat elindítására a ligandumkötést követően. Ezt a funkciót látják el az Igα és az Igβ alegységek, melyek sejten belüli szakaszukon *I*mmunreceptor *T*irozin alapu *A*ktivációs *M*otívumokat (ITAM) tartalmaznak. A BCR kialakulását és jelátviteli folyamatait részletesen tárgyaljuk a 6. és a 10. fejezetben.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



4.7. ábra. A BCR (B Cell Receptor) komplex. A BCR antigén-felismerő egysége a membrán Ig (mIg), mely önmagában nem képes a sejtmag felé irányuló jelátviteli folyamatok beindítására. Ezt a funkciót az intracelluláris szakaszain ITAM-ot, (*I*mmunoreceptor *T*yrosin-based *A*ctivation *M*otif) tartalmazó Igα-és Igβ-láncok látják el.

A B-sejtek működésében fontos szerepet töltenek be a szabályozó koreceptorok. Ezek közül kettőt emelünk ki, melyek az ellenanyaggal és komplementfehérjékkel komplexben lévő antigének megkötésével járulnak hozzá a B-sejt aktiválás regulációjához.

A CD19/CD21/CD81 aktiváló koreceptor komplex

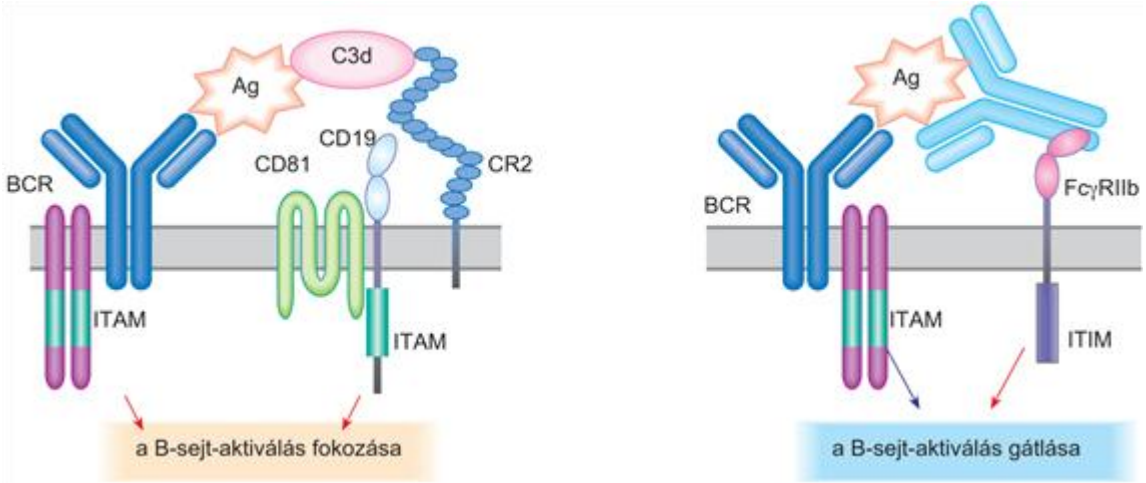
A CD21-molekula mint ligandumkötő alegység két másik fehérjével – a jeltovábbító CD19-cel és a lipidraftokhoz társuló, tetraspan CD81-molekulával – együttesen alkotja a BCR-aktiválást fokozó koreceptorkomplexet. A CD21-komplementreceptor (CR2) az antigénhez kötődő komplementfragmentumokat (C3d – lásd 7. fejezet) köti meg, miközben a komplexben levő antigén ugyanazon sejt BCR-évél regál (4.8A

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

ábra). Ez a kölcsönhatás jelentősen csökkenti a BCR-en keresztüli aktiváláshoz szükséges antigén mennyiségét (l. 6 fejezet).

Az Fc γ RII b (CD32) gátló koreceptor

Az IgG-t tartalmazó immunkomplexek az ellenanyag-molekula Fc-részével a B-sejt felszíni FcγRIIb-hoz kötődnek, miközben a komplexben lévő antigén ugyanazon limfocita BCR-jével reagál *(4.8B ábra)*. Mivel a B-sejteken megjelenő *FcγRIIb* gátló hatású receptormolekula (lásd 6. fejezet), a membránközeli jelátviteli lépések blokkolása következtében ez a kölcsönhatás a B-sejt-aktiváció drasztikus csökkenéséhez vezet (lásd 6. és 15. fejezet).



4.8. ábra. A BCR működését fokozó és gátló receptor-kölcsönhatások . Az antigén és a C3d-komplementfragmentum molekulakomplexe képes a BCR és a CR2-TAPA-CD19 koreceptorkomplex keresztkötésére. Ez a kölcsönhatás jelentősen megnöveli a sejtek ellenanyag-termelő képességét. Ugyanakkor az antigén-ellenanyag komplexek a BCR és az FcγRIIb keresztkötésére képesek, ami a B-sejtaktiválás – így az ellenanyag-termelés – erős gátlásához vezet.

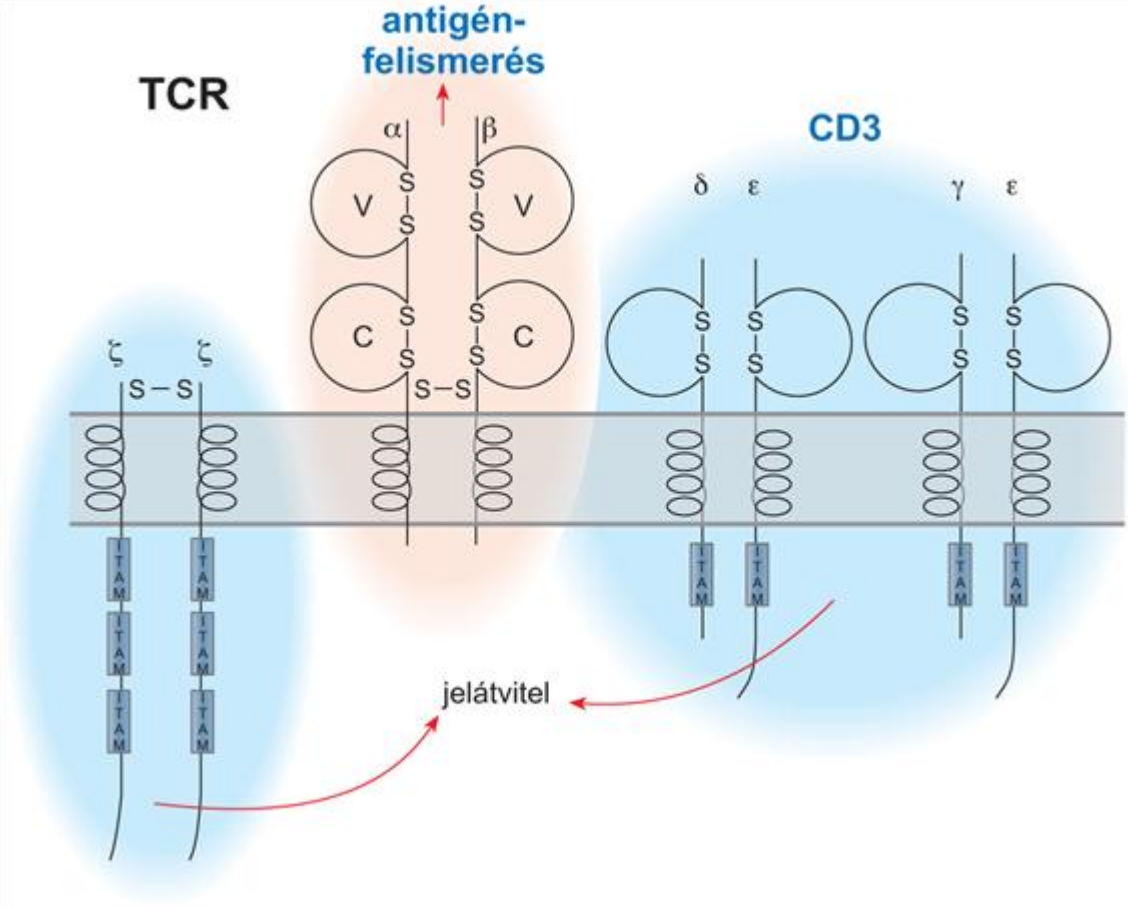
2.12. A T-limfociták receptora (TCR) és koreceptorai

TCR

A T-limfociták – szemben a B-sejtekkel – *antigén-bemutató sejtek* (APC-k) közreműködését igénylik a nem saját struktúrák felismeréséhez (lásd 12. fejezet). A TCR egységében ismeri fel az APC-n kifejeződő MHC-molekulák polimorf doménjeit, és az ezek peptidkötő árkában bemutatott peptidet, ami az antigén APC-ben történt feldolgozásával alakult ki.

A TCR a BCR-hez hasonlóan a MIRR-családba tartozik; a több polipeptidláncból álló receptorkomplex α/β, ill. γ/δ láncai ismerik fel az MHC-peptidkomplexet, míg a többi alegység (a CD3 γ-, δ-, ε-láncai, valamint a ξ-dimer) a jelátviteli folyamatokat indítja el. *(4.9. ábra,* lásd még 6. fejezet). Az ε, γ és δ járulékos láncoknak egy extracelluláris doménje van, míg a ξ-lánc nem rendelkezik sejten kívüli doménnel. A TCR-CD3 komplexet transzmembrándomének közötti, nem kovalens kölcsönhatások tartják össze. A TCR szerkezetéről, kialakulásáról és funkcionális sajátságairól részletesen a 10. és 11. fejezetekben lesz szó.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



4.9. ábra. A TCR (T Cell Receptor) komplex . A TCR antigén-felismerő egysége az α/β-láncokból álló dimer. Ez a receptor-alegység önmagában nem képes a sejtmag felé irányuló jelátviteli folyamatok beindítására. Ezt a funkciót az intracellulárs szakaszán ITAM-ot, (*I*mmunoreceptor *T*yrosin-based *A*ctivation *M*otif) tartalmazó ξ-dimer, valamint a γ-, δ-láncok látják el. Ez utóbbi láncok együttesét CD3-nak nevezzük.

A TCR koreceptorai – a CD4- és a CD8-molekulák

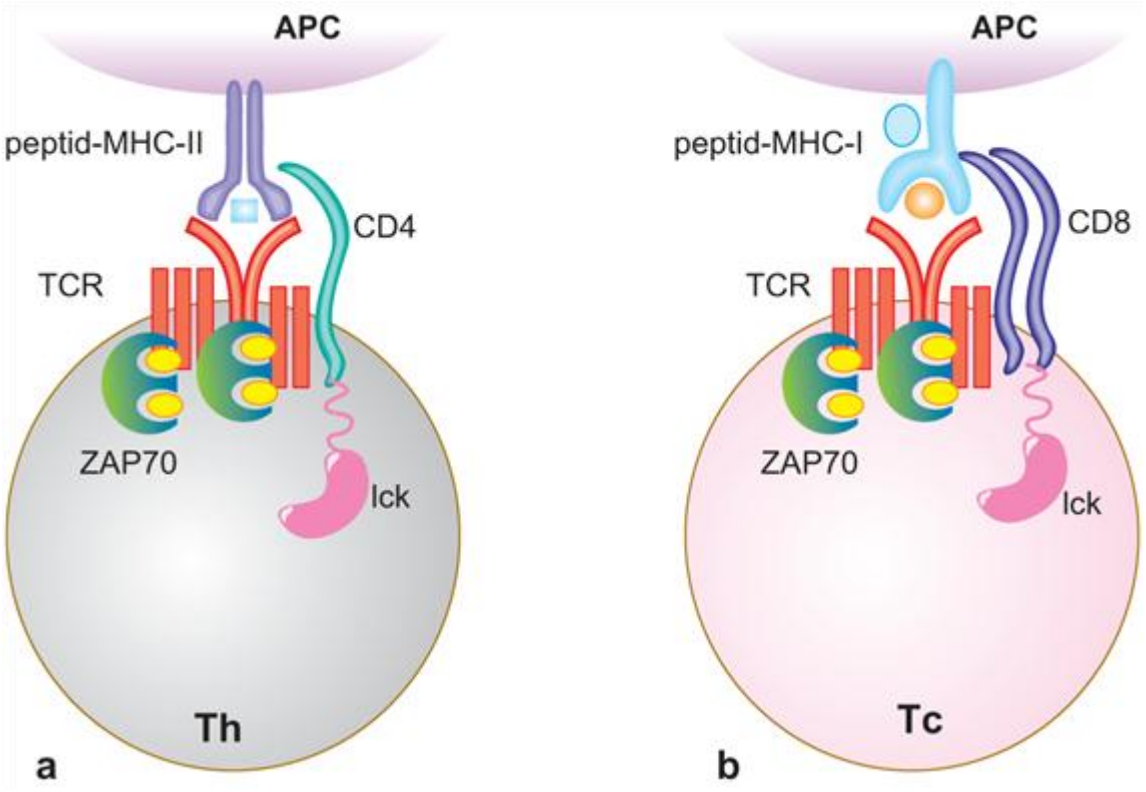
A TCR koreceptorai az antigén-peptidet bemutató MHC-molekulák membránközeli doménjének külső, a peptidkötésben részt nem vevő részéhez kötődnek.

Az *MHCII-peptidkomplexet* felismerő, α/β-láncot kifejező T-sejtek a *segítő* vagy *helper* T-sejtek (Th). Ezek jellemző koreceptora a CD4-molekula, ezért gyakran ezeket a T-limfocitákat $CD4^+$-sejteknek is nevezzük. A CD4 egyetlen polipeptidláncból álló, 55 kDa molekulatömegű glikoprotein. A molekula 4 extracelluláris, Ig-szerű doménből, hidrofób transzmembrán szakaszból és erősen bázikus, de viszonylag rövid (38 aminosav hosszúságú) citoplazmatikus részből áll. A membrántól legtávolabb eső (V1) domén nagy szerkezeti homológiát mutat az IgV-doménnel, a másik három domén (V2, V3, V4) hasonlósága ennél kisebb. A CD4 membrántól legtávolabbi doménje kapcsolódik a peptidet prezentáló MHCII-molekula β-láncának membránközeli, konstans doménjéhez, és ilyen módon egyrészt stabilizálja a TCR-MHC-peptid kapcsolatot, másrészt a molekula intracelluláris részéhez kötődő Lck-kináz által kiváltott fehérjefoszforiláció elindítja a jelátviteli lépések sorozatát (4.10.A ábra). A CD4 nemcsak a szoros közelségében lévő TCR által felismert MHCII-höz kötődhet, hanem egy másik TCR-rel kapcsolatban lévő MHCII-molekulához is, így segítve minél több TCR-nek az aktivációs raftba való toborzását.

Az *MHCI-peptidkomplexet* felismerő, α/β-láncot kifejező T-sejtek a *pusztító* vagy *citotoxikus* T-sejtek (Tc). Ezek jellemző koreceptora a CD8-molekula, ezért ezeket a T-limfocitákat $CD8^+$-sejteknek is nevezzük. A CD8 két polipeptidláncból áll, melyek egy-egy Ig-homológ extracelluláris domént tartalmaznak (4.10.B ábra). A CD8 α-láncát egy 45 aminosavból, β-láncát pedig egy 32 aminosavból álló, kinyújtott állapotú, sok szerint, treonint és prolint tartalmazó, O-glikozilált peptidszakasz kapcsolja a sejtmembránhoz. Ezt követi a transzmembrán rész, majd a citoplazmatikus farok. A CD8α az MHCI Ig-homológ, nem polimorf α3-doménjéhez kapcsolódik, és ezáltal stabilizálja a Tc-sejt és az MHCI-molekulákat expresszáló APC közötti kapcsolatot. Hasonlóan a CD4-

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

molekulához, a CD8 α-lánc sejten belüli szakasza is a $p56^{lck}$ tirozin-kinázzal kapcsolódik, de β-lánca nem. Ugyanakkor csak a CD8β-lánc transzmembrán része palmitoilált, ezért ennek jelenléte a CD8αβ-heterodimerben növeli az Lck-asszociációt és a raftokba való belépés mértékét.



4.10. ábra. A T-limfociták CD4- és CD8-koreceptorai . (**a**) A Th-sejtek koreceptora, a CD4 a TCR által felismert peptidet prezentáló MHCII-molekulához kötődik. (**b**) A Tc-sejtek koreceptora, a CD8 a TCR által felismert peptidet prezentáló MHCI-molekulához kötődik.

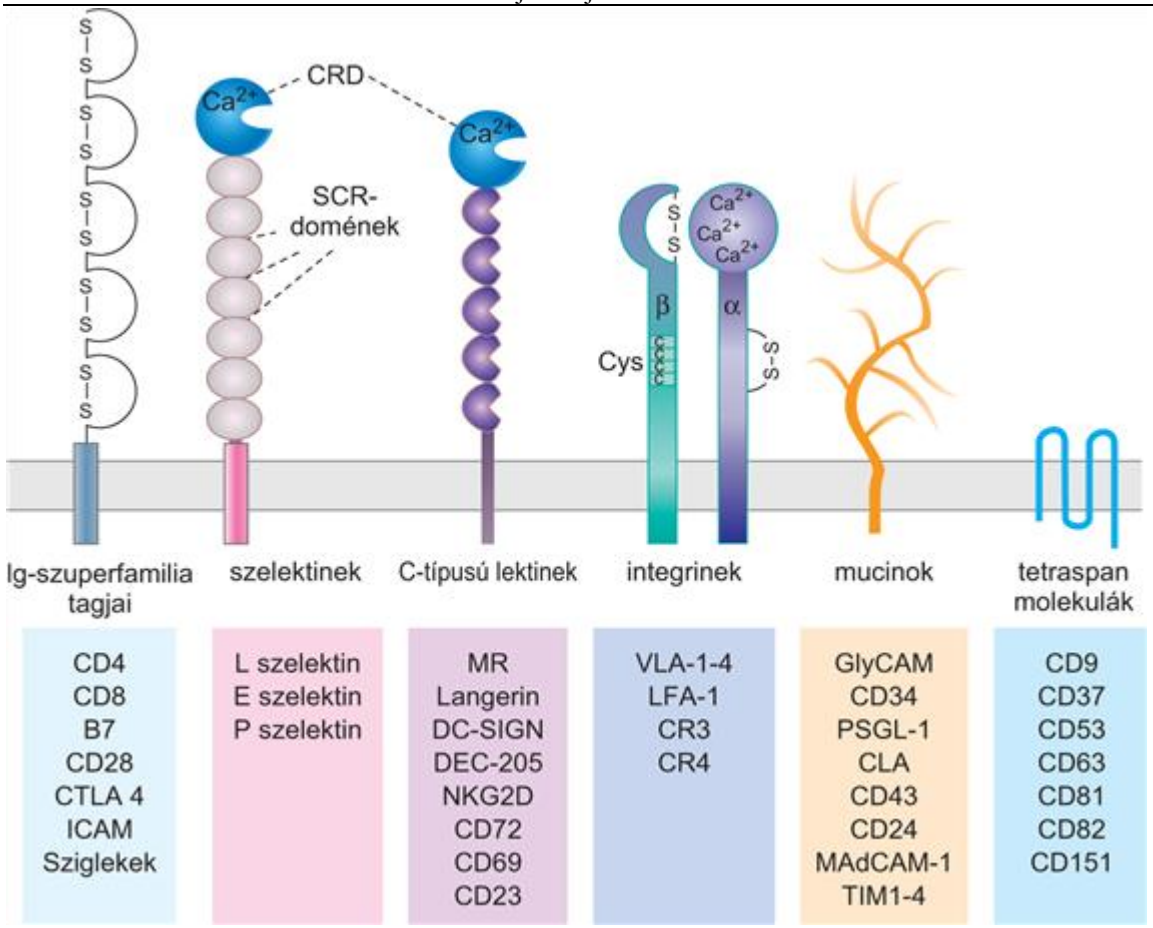
3. Az immunsejtek receptorai, koreceptorai, adhéziós és kostimulációs molekulái

3.1. Sejtadhéziós molekulák

Az adhéziós molekulák antigéntől független kapcsolatokat hoznak létre a különböző sejtek, valamint a sejtek és az extracelluláris mátrix molekulái között. Ezek a másodlagos kötőerők, melyek proteinek, szénhidrátok és lipidek között alakulnak ki, általában viszonylag könnyen megbonthatók, de sejtaktiváció következtében jelentősen megnőhet a kötődés affinitása. Az ún. "klasszikus" adhéziós molekuláknak nem csupán a kötések kialakításában van szerepük, hanem intracelluláris jelsorozatok elindításában is, így aktívan részt vesznek a sejtek funkcióinak szabályozásában is. Alapvető szerepük van a T-limfociták és az antigén-bemutató sejtek között kialakuló, valamint a citotoxikus effektorok és célsejtjeik között létrejövő szinaptikus kapcsolatok kialakításában. A kemokinek (lásd 5. fejezet) mellett az adhéziós molekulák játsszák a főszerepet az immunsejtek *homing* folyamataiban, azaz a különböző típusú, funkciójú, érettségű, aktiváltságú sejtek keringésből való kilépésében és a megfelelő szervekben, szövetekben történő megtelepedésében. Ezért egyes adhéziós molekulák hiánya vagy kevéssé funkcióképes változatának jelenléte súlyos immundeficiens állapotot idézhet elő, továbbá befolyásolhatja a tumorsejtek áttéteket létrehozó képességét is.

Az adhéziós molekulák szerkezetük alapján különböző családokba sorolhatók *(4.11. ábra,* 4.1. táblázat).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



4.11. ábra. Adhéziós molekulák főbb családjai . A sejtfelszíni adhéziós molekulák különböző családokba sorolhatók, melyek jellemző szerkezeti felépítését mutatja az ábra. Az *Ig-családba* tartozók extracelluláris doménjei az Ig-domének szerkezeti homológjai. A *szelektinek* jellegzetes építőeleme a változó számú, a komplementreceptorokra is jellemző SCR (Short Consensus Repeat) motívum is, míg a *C-típusú lektinek* szénhidrátok megkötésére képesek. Az *integrinek* α- és β-láncokból felépülő heterodimer molekulák. A *mucinok* erősen O-glikozilált, elágazó láncú sejtmembránfehérjék. A *tetraspanmolekulák* négyszer keresztezik a membránt.

3.1.1. Integrinek

Az integrinek két, egymással nem kovalens módon kapcsolt polipeptidláncból (α és β) felépülő heterodimer molekulák (4.9. ábra). Mindkét polipeptidlánc I-es típusú transzmembránfehérje, mely nagy extracelluláris, transzmembrán és mintegy 30-46 aminosav-maradékból felépülő, citoplazmatikus részből áll. Az α-láncok N-terminális, globuláris ligandumkötő feje, a *propeller domén* ún. I (*i*nserted) domént tartalmaz, melyen bivalens kationkötő helyek vannak. Az extracelluláris szakaszon található kötőhely elsősorban Arg-Gly-Asp (RGD) szekvenciá(ka)t tartalmazó ligandumokat köt. A citoplazmatikus molekulaszakasz citoszkeletális komponensekkel (aktin, α-aktinin, vinkulin, talin, tropomiozin) kerülhet kölcsönhatásba. A ligandum kötődését követő konformációváltozás, illetve az integrineken keresztül meginduló jelsorozatok hozzájárulnak a sejt aktivációjához, mozgásához, az aktiváció, illetve a homingfolyamatok során kialakuló polarizációhoz (*outside-in signaling*). Ugyanakkor a sejtben más receptorok által (pl. a TCR-en, BCR-en vagy kemokinreceptorokon keresztül) indukált aktivációs folyamatok a sejtfelszíni integrinek konformációjának megváltozását idézik elő, aminek következtében nagy affinitású kapcsolatok jöhetnek létre (*inside-out signaling*, a molekulák jelátviteli mechanizmusairól a 6. fejezetben írunk részletesen.)

Szerkezetileg több, eltérő sajátosságot mutató α- és β-lánc ismert, melyek heterodimerjei különböző ligandumokat kötnek meg (4.3. táblázat). Az azonos β-láncot tartalmazó integrinek különböző csoportokba sorolhatók. A β2- és a β7-integrinek csak leukocitákon jelennek meg, míg a β1-integrinek széles körben kifejeződnek a különböző szövetekben. A β1-láncot tartalmazó integrineket nagyon későn megjelenő aktiválási antigéneknek (*V*ery *L*ate after *A*ctivation – VLA) is nevezik, mivel az elsőként megismert VLA-1 csak napokkal

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

az aktiválás után jelenik meg a T-sejteken. A VLA-4 az éretlen, továbbá az effektor T- és B-limfociták homing folyamataiban játszik szerepet.

4.3. táblázat - 4.3. táblázat. Integrinek családjai, jellemzői

Alegységek		**A molekula neve**	**Liganduma**	**Szerepe**
β	**α 1**	VLA-1 (CD49aCD29)	Kollagének	Sejt–mátrix adhézió
	α 2	VLA-2 (CD49bCD29)	Kollagének	Sejt–mátrix adhézió
	α 3	VLA-3 (CD49cCD29)	Laminin	Sejt–mátrix adhézió
	α 4	VLA-4 (CD49dCD29)	VCAM-1, MadCAM-1	sejt–mátrix adhézió, homing
	α 5	VLA-5 (CD49eCD29)	Fibronektin	Sejt–mátrix adhézió
	α 6	VLA-6 (CD49fCD29)	Laminin	Sejt–mátrix adhézió
	α 7	CD49gCD29	Laminin	Sejt–mátrix adhézió
	α 8	CD51CD29	Fibronektin	Sejt–mátrix adhézió
β 2	**α L**	LFA-1 (CD11aCD18)	ICAM-1, ICAM.2, ICAM-3	Leukocitaadhézió endotéliumhoz, T-sejt–APC adhézió
	α M	MAC-1, CR3 (CD11bCD18)	iC3b, fibronektin, ICAM-1	leukocitaadhézió és -fagocitózis, sejt-mátrix adhézió
	α x	P150, CR4 (CD11cCD18)	iC3b, fibronektin	leukocitaadhézió és -fagocitózis, Sejt–mátrix adhézió
	α d	CD11dCD18		Leukocitaadhézió endotéliumhoz
β 3	**α IIb**	GPIIb/IIIa (CD41CD61)	Fibrinogén, von Willebrand-faktor, trombospondin	Vérlemezke-adhézió és aggregáció
	α V	vitronektin receptor (CD51CD61)	Fibronektin, vitronektin, von Willebrand-faktor, trombospondin	Sejt-mátrix adhézió
β 4	**α 6**	CD49fCD104	Laminin	Sejt–mátrix adhézió

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

β 5	α V		Vitronektin	Sejt–mátrix adhézió
β 6	α V		Fibronektin	Sejt–mátrix adhézió
β 7	α 4		VCAM-1, MadCAM-1	Limfocitahoming mukózába
	α E	HML-1	E-kadherin	Intraepiteliális T-sejtek visszatartása

A β2-integrinek közül az LFA-1 (*L*ymphocyte *F*unction *A*ssociated antigen-1 / CD11a/CD18) részvétele a T-sejtek adhéziójában, homing folyamataiban és aktiválódásban fontos. Az CR3 (CD11b/CD18) a granulocitákra, makrofágokra ill. DC-kre jellemző komplementreceptor, melynek fontos szerepe van az opszonizált részecskék fagocitózisában. A CR4 (CD11c/CD18) főként DC-ken jelenik meg.

3.1.2. Szénhidrátkötő molekulák

C-típusú lektinek

Mint erről korábban már említést tettünk, a veleszületett immunrendszer működésében fontos szerepet játszó *mintázatfelismerő receptorok egy része is* a C-típusú lektinek közé tartozik, és jellemző szerkezeti egysége a CRD (*C*arbohydrate *R*ecognition *D*omain), mellyel Ca^{2+}-függő módon köt szénhidrátokat (4.11. ábra). Ebbe a molekulacsaládba tartozik a monocitákra, makrofágokra és dendritikus sejtekre jellemző patogénfelismerő receptorok többsége, köztük a mannózreceptor (*M*annose *R*eceptor – MR) a Langerin, a DC-SIGN, a DEC-205, továbbá az NK-sejtekre jellemző MHCI-kötő receptorok (lásd 3., 12. és 13. fejezet).

A B-limfoctákon megjelenő CD72 intracellulárisan ITIM-motívumot tartalmaz, míg a CD69 a T-limfociták korai aktivációs antigénje.

A *szelektinek* szintén C-típusú lektinek. Ezek a molekulák N-terminális extracelluláris részükön szénhidrátkötő, EGF-szerű (*E*pidermal *G*rowth *F*actor) domént, és egyes komplementszabályozó fehérjékre jellemző SRC (*S*hort *C*onsensus *R*epeat) doméneket tartalmaznak (4.9. ábra). Fő funkciójuk a leukociták vérerekben való áramlásának lassítása, ill. az extravazációhoz vezető folyamat első lépéseként gyenge adhézió létrehozása a sejtek és az endotél között. Ennek elsősorban a gyulladás kialakulásakor van fontos szerepe (lásd 8. fejezet). A szelektineknek három típusát különböztetjük meg: az L (*L*eukocyte) szelektin (CD62L) leukocitákon, az E (*E*ndothelial) szelektin különböző szervek és szövetek érendotélsejtjein, míg a P (*P*latelet) szelektin elsősorban vérlemezkéken fejeződik ki.

A CD44-molekula elsősorban érett T- és B-sejteken, monocitákon, granulocitákon, fibroblasztokon és keratinocitákon van jelen, de megtalálható idegsejteken is. Mivel fagocitákon ez a molekula nagy mennyiségben jelenik meg, fagocita-glikoproteinnek (*P*hagocyte *g*lyco*p*rotein-1 – Pgp-1) is nevezték. A molekula extracelluláris N-terminális doménje a porcproteoglikánnal homológ, és glukózaminoglikánt, illetve hialuronátot köt. A membránhoz közelebb eső extracelluláris régió jelentősen különbözik a CD44 két eltérő változatában. A hemopoetikus sejtekre jellemző, kisebb molekulatömegű (80-90 kDa) változat a membránközeli részt kódoló 3 exon alternatív hasításával jön létre. Az epitélsejteken megjelenő, nagyobb méretű (160 kDa), csökkent hialuronátkötő képességgel rendelkező változatban, a 3 exon által kódolt szerinben és treoninban gazdag O-glikozilált régió a kondroitin-szulfát kapcsolódási helye. A CD44 génjében további 12 olyan exon van, amelyek hiányával, ill. meglétével a molekula különböző változatai jöhetnek létre. Az eltérő hialuronátkötő képesség az extracelluláris mátrixszal való kapcsolat erősségén keresztül befolyásolja az egyes sejtek adhéziós és a különböző tumorok áttéteket képző tulajdonságát. A CD44 nyugvó T- és B-limfocitákon csak kis mennyiségben van jelen. Expressziója az aktivált és a memóriasejteken jelentősen megnő, ami a sejtek különböző szövetekben való megtelepedését (*homing*) segíti elő.

3.1.3. Az Ig-szuperfamíliába tartozó adhéziós molekulák

Az immunglobulin szuperfamíliába (IgSF) tartozó *celluláris adhéziós molekulák* (CAM) egyrészt az integrinekkel kapcsolódhatnak, másrészt különböző szénhidrát-oldalláncaik révén lektinek ligandumai lehetnek, továbbá homofil kapcsolatokra is képesek (4.11. ábra, 4.3. táblázat).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Az ICAM-1 (*I*nter*C*ellular *A*dhesion *M*olecule-1) sejtmembrán-glikoprotein (80-114 kDa), öt extracelluláris, Ig-homológ domént tartalmaz. Számos sejtféleségen, így B- és T-limfocitákon, fibroblasztokon, keratinocitákon és endotélsejteken egyaránt megtalálható; expressziójának mértékét aktivációs szignálok szabályozzák. Az ICAM-1 az LFA-1 integrin liganduma, de egyben rhinovirusok és maláriaparaziták receptora is. Az ICAM-1-LFA-1 az egyik legfontosabb adhéziós kapcsolat, ami a T-limfociták és az antigén-bemutató sejtek között jön létre az adaptív immunválasz beindításakor. Az LFA-1 két másik, szintén az Ig-szuperfamíliába tartozó molekulához, az ICAM-2-höz és az ICAM-3-hoz is kötődik. Az ICAM-2-nek két extracelluláris Ig-homológ doménje van, és konstitutív módon jelenik meg ugyanazokon a sejteken, mint az ICAM-1. A leukociták cirkulációjában és a másodlagos nyirokszervekbe történő bejutásában van fontos szerepe. A csak a hemopoetikus eredetű sejteken (T-és B-sejtek, monociták, granulociták) megjelenő ICAM-3 az ICAM-1-hez hasonlóan 5 extracelluláris Ig-domént tartalmaz. Nyugvó sejtek adhéziójában az ICAM-2-nek és az ICAM-3-nak nagyobb szerepe van, mint az ilyenkor igen kis számban jelen lévő ICAM-1-nek. Az ICAM-4-et és ICAM-5-öt csak vörösvérsejteken és az agyban mutatták ki. Az LFA-1-től eltérő helyre de az ICAM-(1, 2, 3) molekulákhoz kötődik a DC-kre jellemző C-típusú lektin, a DC-SIGN is.

Az érfalak endotélsejtjein expresszálódó VCAM-1 (*V*ascular *C*ell *A*dhesion *M*olecule-1) és a nyálkahártyába történő homingfolyamatokban szerepet játszó MAdCAM-1 (*M*ucosal *A*ddressin *C*ell *A*dhesion *M*olecule-1) a nyálkahártyába vándorló limfocitákon megjelenő α4β7 integrin liganduma.

A MAdCAM-1-hez hasonlóan az IgSF-be és a mucinok közé is besorolhatók a TIM (*T*-cell *I*mmunoglobulin *M*ucin) család molekulái. Az N-glikozilációs helyeket tartalmazó N-terminális V-domént követi a mucindomén, majd a transzmembránszakasz és az intracelluláris rész. A TIM1, a TIM2 és a TIM3 intracellulárisan tirozin-foszforilációs, a TIM4 Ig-doménje pedig az integrinkötődést valószínűsítő RGD-motívumot tartalmaz. A két alternatív változattal rendelkező TIM1-et a T-limfociták mellett kimutatták a vesében és a májban. Emberben ez a hepatitisz A vírus receptora. A TIM3 a polarizálódott Th1- és a gyulladással kapcsolatban megjelenő Th17-sejteken mutatható ki.

Hasonlóképpen a homofil adhéziós képességét tartják fontosnak a leukociták endotélen keresztüli áthaladásában a két extracelluláris Ig-domént expresszáló JAM (*J*unctional *A*dhesion *M*olecule) molekuláknak, noha ezek is kötődnek LFA-1-hez, VLA-4-hez, ill. a CR3-hoz is.

A leukocitákon és az endotélsejteken egyaránt kifejeződő, hat extracelluláris Ig-domént tartalmazó PECAM-1 (*P*latelet *E*ndothel *C*ell *A*dhesion *M*olecule-1) homofil adhézió révén az endotélen való átjutás egyik kulcsmolekulája.

Az agyban, fibroblasztokon, csontvelői és endotélsejteken is kimutatták az erősen glikozilált, egy extracelluláris Ig-doménnel rendelkező *Thy-1* antigént. Ez a GPI-horgonyzott molekula az egér T-limfociták jellegzetes raftmarkereként ismert.

A *sziglekek* sziálsavkötő, Ig-domént tartalmazó lektinek, melyek sejtek közötti kapcsolatokat hoznak létre az immun- és az idegrendszerben egyaránt. A sziálsavkötésért az N-terminális V-domén felelős, melyet különböző számú C2-domén követ. A molekulacsalád legismertebb tagja a B-limfocitákon kifejeződő CD22 (sziglek-2), amely ITIM-szekvenciát tartalmaz, és így a B-limfociták aktivációját negatívan szabályozó molekulák közé tartozik.

3.1.4. Glikoproteinek/mucinok

Azok a poszttranszlációs mechanizmusok, melyek különböző oligoszacharidokat építenek proteinekre és lipidekre, a sejtek fontos szabályozási és kommunikációs lehetőségeit teremtik meg. A sejtek érése, aktivációja, ill. differenciációja során egymást követően expresszálódó enzimek a sejt aktuális állapotának megfelelően változtatják a membránmolekulák glikozilációját, eltérő szénhidrátcsoportokat építenek be vagy emésztenek le, ilyen módon változtatva a sejt adhéziós képességét. A glikokonjugátumok típusai az aszparaginkapcsolt N-glikánok, a szerin/threoninkapcsolt O-glikánok, a glikolipidek és a proteoglikánok.

A *mucinok* szerinben és threoninban gazdag, erősen glikozilált molekulák (4.9. ábra). A leukociták L-szelektin molekulája az endotélsejteken kifejeződő CD34 és GlyCAM-1-hez kötődik. A főként neutrofil granulocitákon kifejeződő PSGL-1 (*P*-*S*electin *G*lycoprotein *L*igand-1) a gyulladásos endotélium P- és az L-szelektinjeivel reagál. A nyálkahártyákban ill. a Peyer plakkok területén kifejeződő MAdCAM mucin doménje tartalmaz L-szelektin ligandumokat. Az elsősorban leukocitákon megjelenő PSGL-1 (*P*-*S*electin *G*lycoprotein *L*igand-1) a P- és az L-szelektinek liganduma. A bőrben megtelepedő effektor T-sejteken jelenik meg a CLA (*C*utaneous *L*ymphocyte *A*ntigen) melyet a PSGL-1 speciális glikoformájaként az E-szelektin ligandumának tartanak.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A T-limfociták adhéziójában és szinapszis képzésében szerepet játszó, erősen O-glikozilált CD43-nak a nyugvó T-sejteken és a timocitákon, ill. aktivált sejteken kimutatott két glikozilációtól függő izoformája ismert. A CD43 a sziglek-1 és a galektin-1 liganduma is lehet.

Az ideg- és hemopoetikus sejteken kimutatható HSA (*H*eat *S*tabile *A*ntigen) változóan glikozilált formában jelenik meg (38–70 kDa). Limfocitákon, azok érési és differenciálódási stádiumának megfelelően változik az expressziója. Adhéziós molekulapartnereként eddig a P-szelektint azonosították.

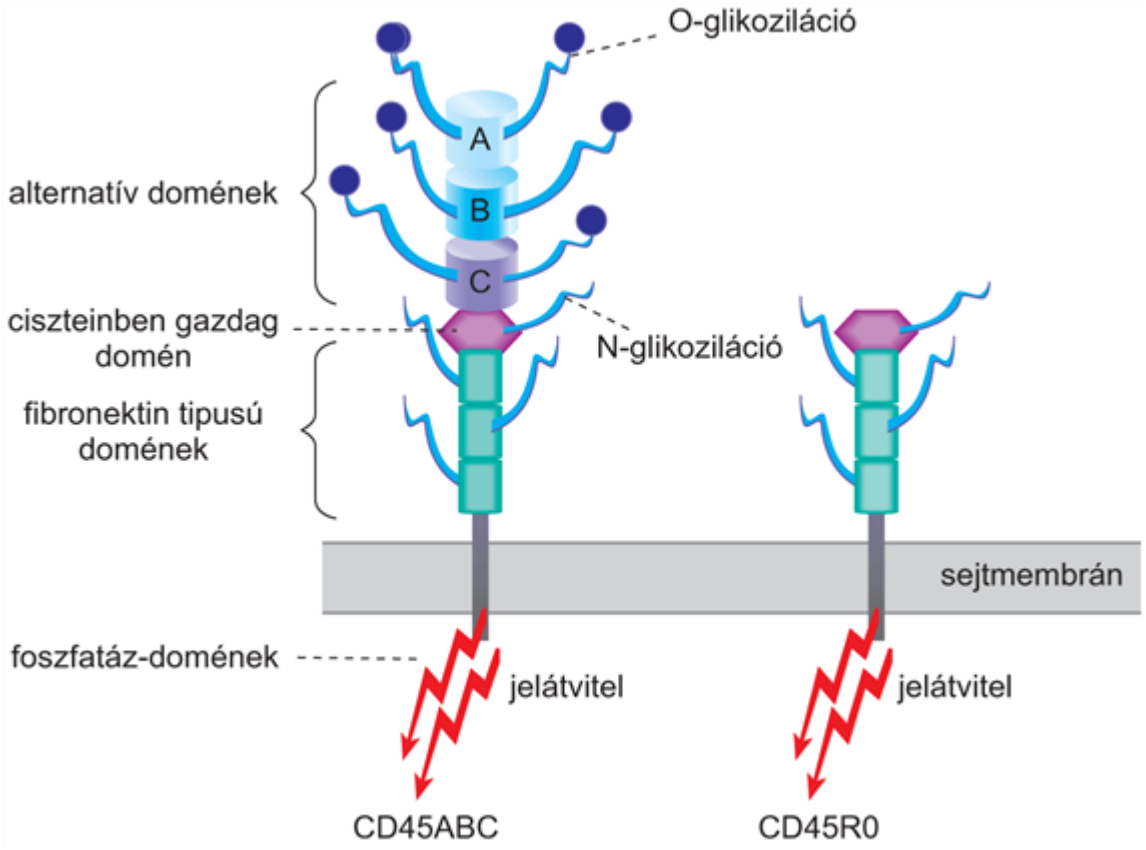
Az extracelluláris mátrix proteoglikánjai aktívan hozzájárulnak a különböző élettani folyamatok szabályozásához. A proteoglikánok közé tartozik pl. a CD138 (syndecan 1), a plazmasejtek jellegzetes markere, mely szolúbilis formában is kimutatható, és a tumornekrózisfaktor-családba tartozó APRIL (*AP*rolife*R*ation-*I*nducing *L*igand) liganduma is lehet.

3.1.5. Sejtmembránenzimek

A sejtek felszínén számos enzimaktivitással rendelkező molekula is kifejeződik, melyek adhéziós funkciót is betölthetnek.

A *CD45* a T- és a B-sejtek által közvetített immunválaszban egyaránt fontos szerepet játszó molekula; valamennyi leukocitán nagy számban megjelenik, és ezért eredetileg közös leukocita antigénnek (*L*eukocyte *C*ommon *A*ntigen – LCA) nevezték el. A molekulának több izoformája és eltérő glikoziláltságú formái ismeretesek (220, 205, 200, 190, 180 kDa). A molekulához kötődő monoklonális ellenanyagok egy része a CD45-család valamennyi tagján megtalálható közös epitópokat ismeri fel, míg egy másik részük csak bizonyos, ún. korlátozott, R (*restricted*) epitópokat. A CD45-családba tartozó molekulákat, az egérben és az emberben egyaránt, az 1. kromoszómán található génkomplex kódolja. A gén 33 exont tartalmaz, amelyek közül három (A-, B- és C-exonok) a primer RNS-átirat szintjén, alternatív hasítás (*splicing*) következtében 8 különböző mRNS-t, ill. fehérjeterméket eredményez. A különböző izoformák megjelenése a sejt típusától és differenciáltsági állapotától függ *(4.12. ábra)*. A B-sejtekre az erősen glikozilált 220 kDa molekulatömegű forma a jellemző (ez az egér B-limfociták azonosítására, izolálására használt B220), míg a T-sejteken kevésbé glikozilált, ill. aktiváltságuktól függően eltérő izoformák találhatók. Az aktivált és memória T-sejtek jellegzetes markere a CD45R0, amely egyik alternatív domént sem tartalmazza, és könnyen hoz létre homodimereket. A CD45 transzmembrán szakasza 22 aminosavból áll, amit szokatlan hosszúságú (kb. 700 aminosav), erősen konzervált (különböző fajokban homológ szerkezetű) C-terminális citoplazmatikus szakasz követ. Ez utóbbiban két tandem elhelyezkedésű, egyenként kb. 240 aminosav-maradékot tartalmazó, protein-tirozinfoszfatáz (PTPáz) aktivitású domént azonosítottak. A CD45 legfontosabb szerepe az optimális jelátvitel biztosítása. Defoszforilálja a másodlagos hírvivők képződésében szerepet játszó protein-tirozinkináz (PTK) negatívan reguláló egy vagy több tirozinmaradékát, ezáltal aktiválva a kinázokat. A jelátviteli folyamatokról a 6. fejezetben írunk részletesebben.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

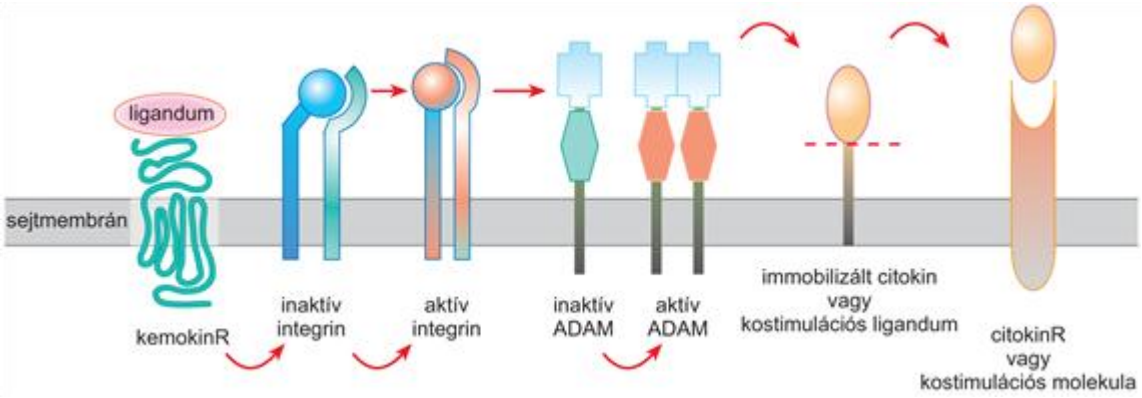


4.12. ábra. A CD45 szerkezete . A CD45 sejtfelszíni foszfatáz *alternatív splicing* útján kifejeződő A-, B- és C-doménje, továbbá változatos mértékű glikozilációja révén többféle méretben fejeződhet ki a különböző típusú, ill. aktiváltsági állapotban lévő sejteken. A B-sejtekre pl. jellemző az erősen glikozilált 220 kDa molekulatömegű izoforma (CD45ABC), míg az aktivált és memória T-sejtek jellegzetes markere a CD45R0.

Az ún. *ektoenzimek* közé számos membránmolekula tartozik. Egy részük szekretált formában is kimutatható az extracelluláris térben. Enzimatikus aktivitásuk alapján különböző csoportokba sorolhatók. A nukleotidázok (CD39, CD73, CD203) az ATP, az ADP, illetve az AMP-molekulákat defoszforilálják, így szabályozva a környezet adenozinszintjét. Az ADP-ribozilciklázok (CD38, CD157) és -riboziltranszferázok (ART2) szubsztrátja a NAD(P). A CD38 termékén, a ciklikus ADP-ribózon keresztül Ca^{2+}-szignált képes kiváltani, és szerepe van az integrinek aktív formájának kialakulásában. Enzimaktivitásától függetlenül a CD38 a PECAM-1 adhéziós molekula liganduma is.

A *peptidázok* (CD10, CD13, CD26) és egyes MMP-k (*M*átrix *M*etallo*P*roteázok) egyrészt kemokinekből hasítanak le peptideket, és ezzel változtatják azok kötődési képességét, másrészt adhéziós molekulák sejtfelszínről történő leemésztésében vesznek részt. Az ADAM (*AD*isintegrin *A*nd *M*etalloproteinase) család enzimjei ilyen módon szabályozzák a különböző immunsejtek adhéziós és homingfolyamatait, továbbá résztvesznek membránkötött citokinek vagy kostimulációs molekulák szolubilizálásában, így esetenként azok autokrin hatásának elősegítésében is *(4.13. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



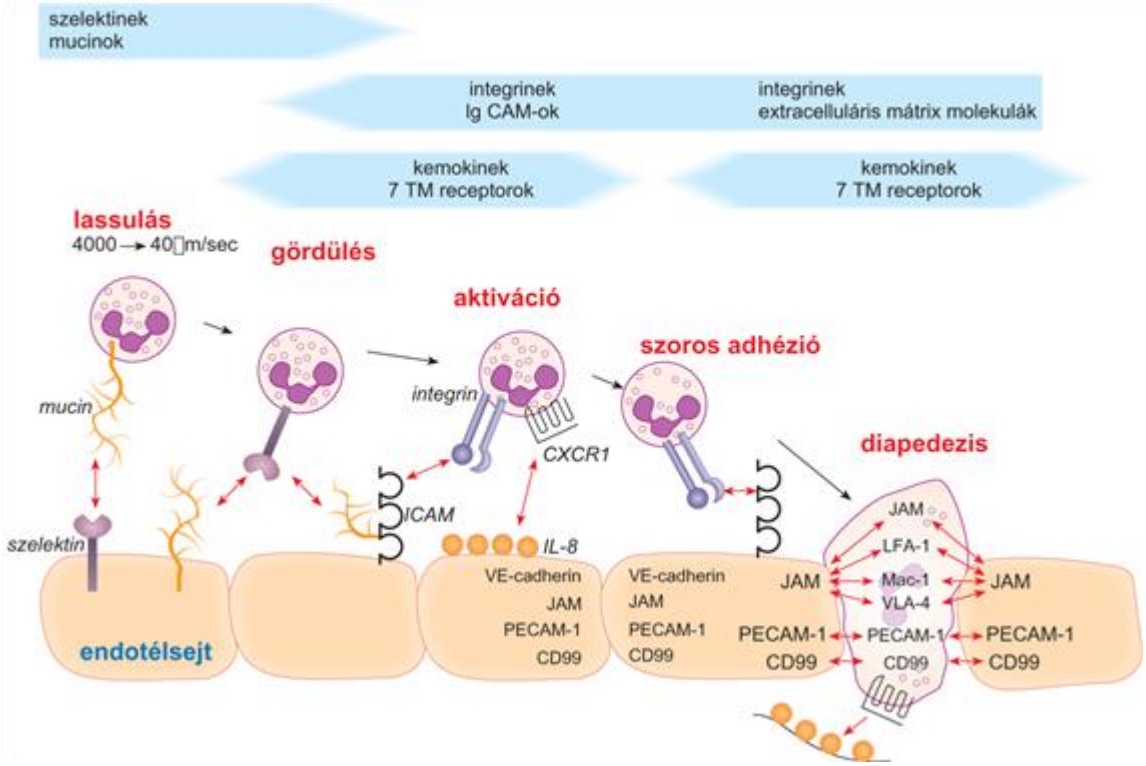
4.13. ábra. Az ADAM (A Dysintegrin And Metalloproteinase) molekulák szerepe a sejtek aktivációs és homing folyamataiban . Az integrinek aktív konformációjának kialakulását a kemokinreceptorokon keresztül érkező szignálok indukálják. Ennek hatására az ADAM molekulák katalitikusan aktívvá válnak, és membránhoz kötött citokineket vagy kostimulációs ligandumokat hasíthatnak. Mindez a sejt működésének autokrin szabályozását teszi lehetővé.

3.1.6. *Homing* és az extravazáció folyamata

Az immunrendszer hatékony működésének alapvető feltétele, hogy a különböző sejtek az érettségüknek és funkciójuknak megfelelő szervekben, ill. szövetekben telepedjenek meg. A sejtek "hazatalálásának" (*homing*) folyamatában a felszínükön jelenlévő adhéziós molekulák és kemokinreceptorok mintázata fontos szerepet játszik. Ezek a mintázatok folyamatosan változnak a sejtek érése, aktivációja és differenciációja során, így biztosítva az adott állapotnak, illetve funciónak megfelelő adhéziós és jelfogadó képességeket.

A sejtek kb. 4000 µm/mp sebességgel áramlanak a vérerekben. Ahhoz, hogy az érendotéllel adhéziós kapcsolatba kerüljenek, le kell lassulniuk kb. 40 µm/mp-re. Ezt az érfal sejtjein kifejeződő szelektinek, és a leukocitákon megjelenő mucinok között kialakuló kapcsolat indítja el. A lassú gördülés az érfalon lehetőséget teremt a kezdetben kisebb, majd az aktivációs szignálok hatására megjelenő integrinek és kemokinreceptorok közvetítésével egyre növekvő affinitású kapcsolatok kialakulására és a sejt polarizációjára. *Diapedezisnek nevezzük* a leukociták átjutását a vér endotéljén a szövetbe. Ennek során két endotélsejt között halad át a leukocita. Az érfal integritását az endotélsejtek közötti molekulakapcsolatok (*junction*) biztosítják. Az ún. *tightjunction* kialakításában a homofil JAM-kapcsolatok vesznek részt. Az *adherens* kapcsolatokban a PECAM-1, a CD99 (32 kDa, erősen O-glikolizált transzmembrán glikoprotein) és a VE (*V*ascular *E*ndothelial) cadherin (Ca^{2+}-függő homofil, cisz- és transzkapcsolatokat kialakító molekula) szerepét mutatták ki. A *gap junctionok* ionok és kis molekulák transzportját lehetővé tevő, hidrofil transzmembrán csatornákból állnak. Az extravazáció során a szomszédos endotélsejtek közötti JAM–JAM kapcsolat felbomlik, és az áthaladó leukocita és az endotélsejt között alakul ki JAM–JAM vagy JAM–integrin kölcsönhatás. A VE-cadherinek eltűnnek az endotélsejtekről, a PECAM-1- és CD99-molekulák pedig a JAM-okhoz hasonlóan, a leukocitákon lévő partnerekkel hoznak létre átmeneti kapcsolatot *(4.14. ábra).A homing ilyen módon egymást követően kialakuló, majd felbomló adhéziós kapcsolatok során, az érendotél, majd az extracelluláris mátrix molekuláin immobilizált kemokinek irányításával zajlik.* A különböző szövetekben eltérő adhéziós molekulák, illetve kemokinek expresszálódnak a megfelelő mintázattal rendelkező sejtek számára.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



4.14. ábra. Sejtek érfalon való átjutásában (extravazáció) szerepet játszó adhéziós kapcsolatok . A vérerekben keringő sejtek először lelassulnak, majd gördülni kezdenek az érendotélen a kis affinitású szelektin-mucin kapcsolat hatására. A kemokinreceptorokon keresztül érkező jelekre kialakul az integrinek aktív konformációja, és ez nagy affinitású integrin-ICAM kapcsolat létrejöttéhez vezet. A sejt polarizálódik, szorosan az érfalra tapad, majd áthalad két endotélsejt között. Az extravazáció folyamatában az extracelluláris mátrixhoz adszorbeált kemokinek is részt vesznek.

3.2. Az aktiválódásban és differenciálódásban szerepet játszó járulékos molekulák

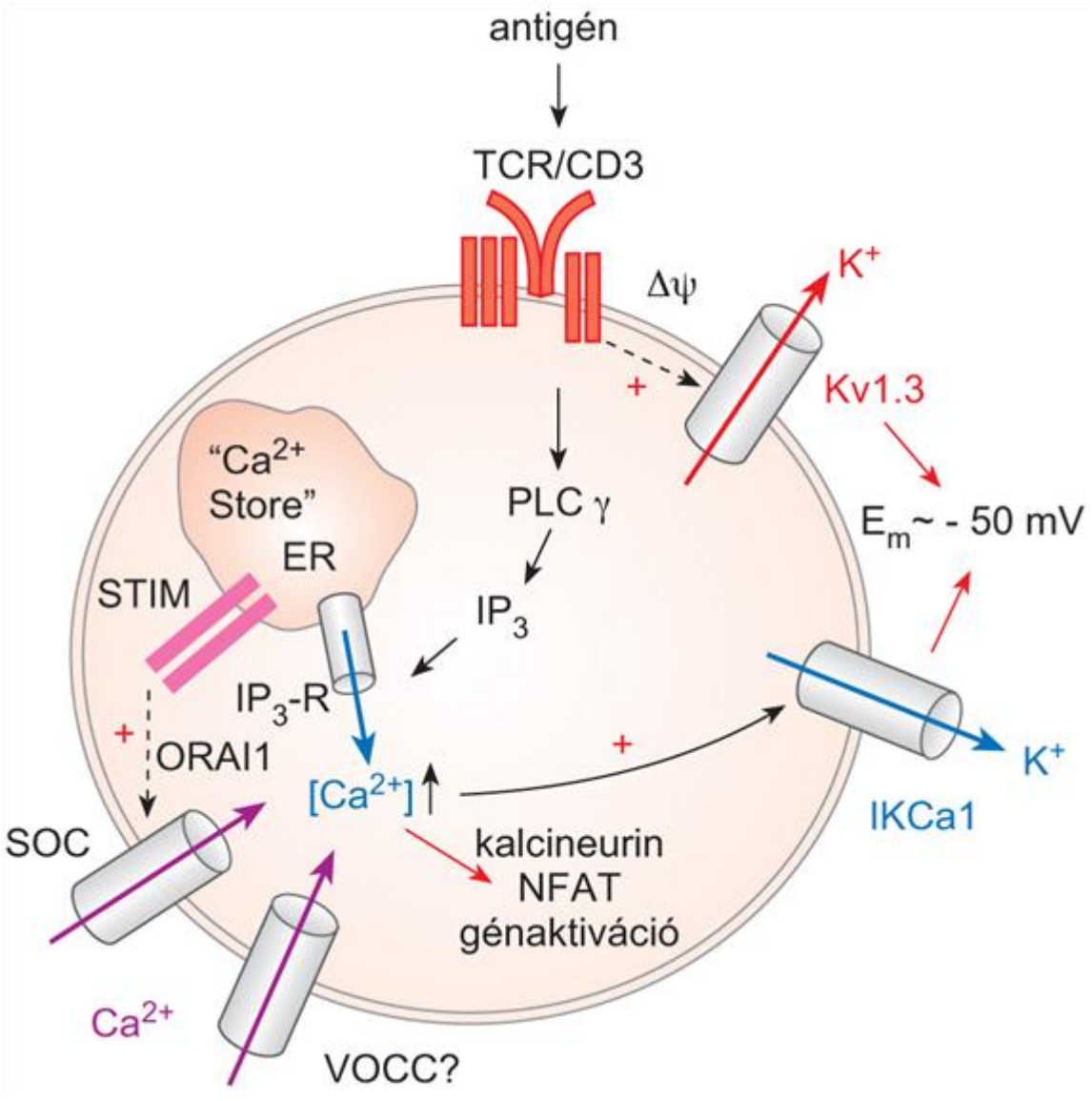
Eddig az előzőekben ismertetett molekulák adhéziós szerepét emeltük ki, noha a legtöbb adhéziós kapcsolat egyúttal intracelluláris szignálokat is indukál. Az így meginduló jelsorozat szükséges mind a *homing* során, mind a sejtek aktiválódásához és differenciálódásához. A továbbiakban azokról a molekulákról lesz szó, amelyek elsősorban az aktivációban és differenciációban játszanak fontos szerepet. Itt említjük meg a sejtek életfolyamataihoz elengedhetetlen *ioncsatornákat*, a lipidraftoktól független, de azokhoz társulni képes membránmikrodomént alkotó *tetraspanmolekulákat*, továbbá az immunsejtek kostimulációs, illetve koinhibíciós jelátviteli folyamataiban fontos molekulacsaládokat.

3.2.1. Az immunsejtek aktivációjában résztvevő plazmamembrán ioncsatorna- és transzporterfehérjék

Az immunrendszer aktiválódásakor főként a T- és a B-limfociták, de számos egyéb sejt (pl. bazofil leukociták, neutrofil granulociták, hízósejtek) intracelluláris szabad Ca^{2+}-ionszintje is jelentősen megnő. Ez a Ca^{2+}-jel különböző Ca^{2+}-kötő fehérjékhez kapcsolt enzimatikus aktivitás (pl. a kalmodulin és a kalcineurin által szabályozott foszforilációs, ill. defoszforilációs folyamatok) révén dekódolódik a sejt számára, és végül transzkripciós faktorokon (pl. NFAT) keresztül vezet pl. a limfociták osztódásához szükséges gének (pl. IL-2, illetve IL-2-receptor) aktivációjához. A *másodlagos hírvivő* Ca^{2+}-ionok, melyek szervezetünk leggyakoribb kationjai (kb. 20-30 g/testsúly kg), azonban passzív módon nem jutnak át a plazmamembránon, illetve az intracelluláris kalciumraktárakat (pl. endoplazmatikus retikulum, ER, mitokondrium) körülvevő membránokon *(4.15. ábra)*. Ennek következtében az immunsejtekben nyugalmi állapotban igen nagy Ca^{2+}-koncentráció gradiensek léteznek. Az extracelluláris térben, az ER-ben és a mitokondrium belsejében ~ 1 mM a szabad Ca^{2+}-ionok koncentrációja, míg a citoplazma nyugalmi Ca^{2+}-szintje ~ 50-100 nM. Aktiváció hatására ez a szint akár öt-tízszeresére is emelkedhet, melynek mértéke és időbeli kinetikája (hossza) érzékenyen befolyásolja a sejtek válaszát a dekódolást követően. T-limfociták esetében pl. a gyengébb, vagy nem kellően hosszú

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

kalciumszignálok – noha számos jelátviteli kaszkád aktiválására képesek –, végül is nem vezetnek a sejtek hatékony proliferációjához. A limfociták aktivációja során aktiválódó gének mintegy 75%-a erős függést mutat a fenntartott kalciuminfluxtól. Azt mondhatjuk tehát, hogy a kalciumszignálok *erőssége* és *időtartama* alapvetően befolyásolja az immunsejtek aktuális válaszát.



4.15. ábra. A sejtmembrán ioncsatorna-fehérjéinek funkciói a limfocitaaktivációban . A TCR által közvetített szignálok beindítják az endoplazmatikus retikulumból történő Ca^{2+}-kiürülést. Az emelkedett citoplazmatikus Ca^{2+}-szint egyrészt aktiválja a membrándepolarizáció által kapuzott, feszültségfüggő K^+-csatornákat (Kv1.3), valamint a Ca^{2+}-függő K^+-csatornákat (IKCa1). Ezek a plazmamembránt repolarizálják, fenntartva a Ca^{2+}-influxhoz szükséges potenciálgradienst. Ugyanakkor az ER-membránban lokalizált STIM-fehérje is érzékeli az ER kiürülését, és aktiválja a Ca^{2+}-ionok influxában szerepet játszó SOC (Store Operated Channel) és VOCC (Voltage Operated Calcium Channel) ioncsatornákat, melyek a gének aktivációjához szükséges, "kitartott" (hosszabb, 10-15 perc) kalcium-influxot eredményeznek.

A sejtválaszt alapvetően meghatározó kalciumjel két fő fázisra osztható. Először a *belső kalciumraktár* aktiválódik a sejtfelszíni receptor ligandumkötését követő jelátviteli folyamat során képződő inozitol-1, 4, 5 trifoszfát (IP3) hatására. Ez a hírvivő molekula az ER membránjának ioncsatorna aktivitású receptorához (IP3-R*)* kötődik, ami gyors kalciumkiáramlást eredményez az ER lumenéből a citoplazmába. A második fázis az ún. "raktár vezérelt kalciuminflux" (*S*tore *O*perated *C*alcium-influx – *SOC*), melyet gyakran "kalciumfelszabadulás-aktivált kalciuminfluxnak" (*C*alcium *R*elease *A*ctivated *C*alcium-influx – *CRAC*) is neveznek. Míg az első fázis részletei csaknem teljesen feltártak, addig a limfocitagének kétharmadának aktivitását meghatározó influxhoz vezető jelpályák még nem ismertek pontosan. A legújabb eredmények szerint a kalciuminfluxot egy ER-

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

membránban található, és aktivációt követően a plazmamembrán közelébe rendeződő kalciumszenzor-fehérje, az evolució során konzervált 'stromális interakciós molekula', a *STIM* szabályozza, miután érzékeli a raktár (ER) kiürülését. Az ily módon aktivált *SOC* aztán több percig is fennálló, tartósan emelkedett citoplazmatikus kalciumszintet eredményez.

Ahhoz, hogy az extracelluláris térből megfelelő intenzitással áramoljanak a sejtbe a kalciumionok, szükség van olyan ioncsatorna-aktivitásokra is, melyek az immunsejt stimulációja során lecsökkent membránpotenciált (*depolarizáció*) kompenzálni képesek. Ilyen ioncsatornák pl. a *Kv1.3 K+-csatornák*, melyek membrándepolarizáció hatására nyílnak meg, és a káliumionokat annak elektrokémiai potenciálgradiense irányába – azaz kifelé – szállítva biztosítják a Ca^{2+} influx "hajtóerejét". E csatornák gátlása toxinokkal a T-sejt aktivációs kalciumszignál és az IL-2-függő sejtproliferáció jelentős csökkenéséhez vezetett, ami jelzi funkcionális jelentőségüket. Ezen csatornafehérjékhez szorosan kapcsolódó ioncsatornák az ún. *Ca_{2+}-vezérelt K+-csatornák* (*K_{Ca}*), melyek az emelkedett citoplazmatikus Ca^{2+}-szint hatására válnak vezetővé. Ez az aktivitás fontos a sejtek membránpotenciáljának nyugalmi érték körüli stabilizálásában. Figyelemre méltó, hogy az utóbbi években olyan ioncsatorna-fehérjéket is azonosítottak immunsejteken, melyeket eddig kizárólag az ún. *excitábilis* (ingerelhető) sejteken találtak. Ilyen pl. a dihidropiridin (DHP) érzékeny L-típusú Ca^{2+}-csatorna α_1 alegysége, melyet a *feszültségvezérelt kalcium-ioncsatornák* (Voltage-*O*perated *C*alcium *C*hannel – VOCC) közé sorolnak. Noha ezek az immunrendszer többféle sejtjén is expresszálódnak (pl. B-, T-limofictak, DC-k, NK sejtek), funkciójuk még nem ismert.

Összességében azt mondhatjuk, hogy az immunsejteken az utóbbi évtizedben azonosított Ca^{2+}- és K^+-ioncsatornafehérjék igen fontos, de még kellően nem ismert feladatokat látnak el a sejtek funkcionális érzékenységének és válaszának szabályozásában. Számos ioncsatorna-fehérje már ma is az érdeklődés középpontjában van, mivel kifejeződésük erősen függ a sejt differenciáltsági állapotától. (Pl. a Kv1.3 vagy K_{Ca}-ioncsatornák száma nyugvó T-limfocitákon ~ 10 molekula/sejt, míg egyes effektor, illetve memória T-sejteken ennek a százszorosa.) Ezen ioncsatornák gátlására kifejlesztett extrém nagy affinitású (~ pM-disszociációs állandó) toxinanalóg inhibitorok igen hatékonyan gátolják bizonyos limfocitapopulációk aktiválását.

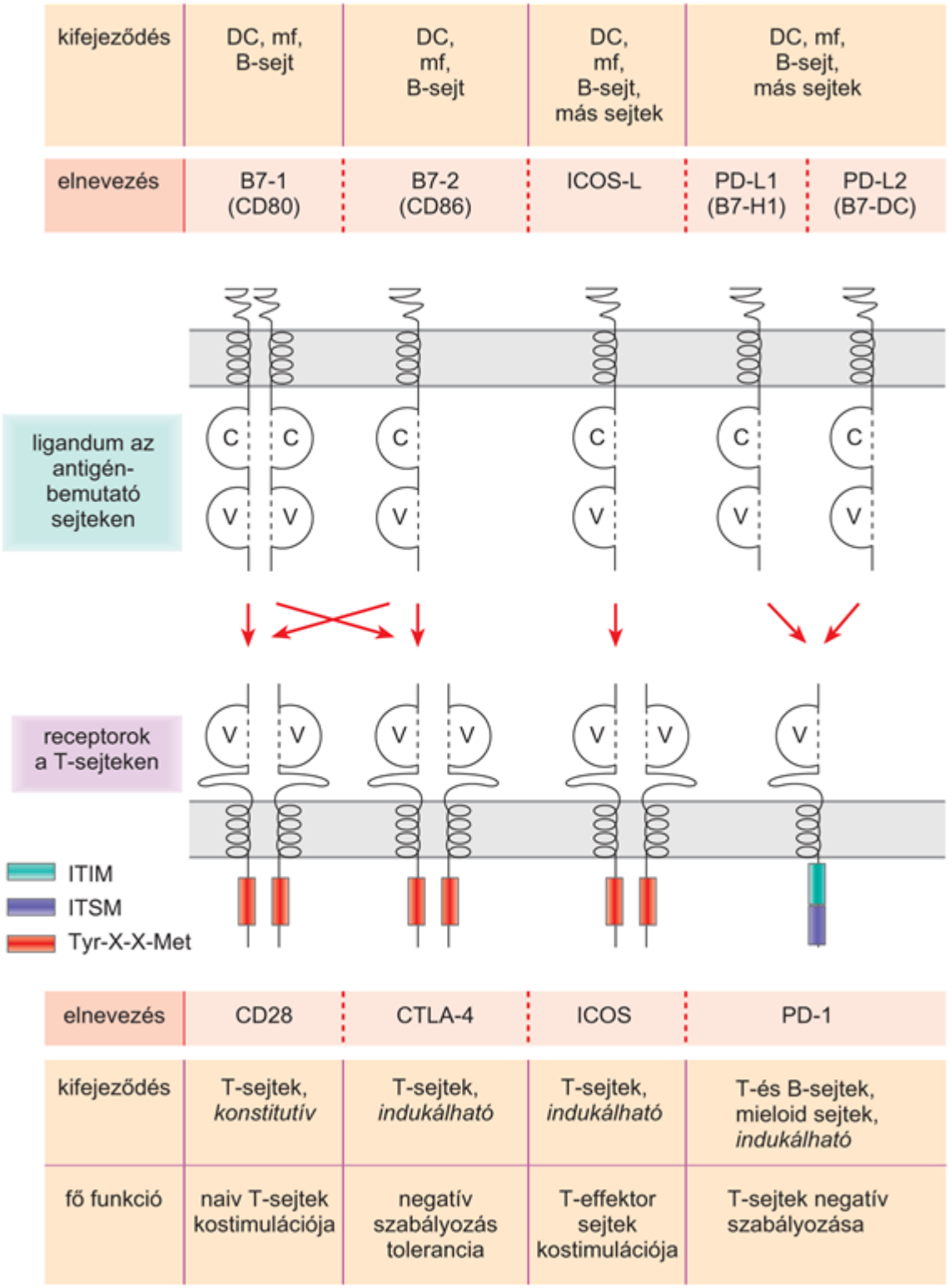
3.2.2. A tetraspanmolekulák

A sejtmembránon négyszer áthaladó transzmembránfehérjék – más kifejezéssel *tetraspanmolekulák* – N- és C-terminális része is intracellulárisan helyezkedik el, továbbá második extracelluláris doménjük jellegzetes Cys-Cys-Gly és Pro-Xxx-Ser-Cys konzervált aminosav-motívumokat tartalmaz. Elsősorban laterális kapcsolatokat teremtő molekulák, és ilyen módon a lipidraftoktól független mikrodoméneket stabilizálnak a membránban. Integrinekkel való társulásuk fontos a sejtek migrációjában és adhéziójában. A CD81, a BCR koreceptorkomplex része, a molekulacsalád legrégebben ismert tagja melynek eredeti neve a TAPA-1 (*T*arget of *A*nti-*P*roliferative *A*ntibody 1) is utal aktivációs folyamatokban való részvételére (4.5. ábra). Nemcsak a B-, de a T-sejtekben is kostimulációs jelsorozat indukálható ezen keresztül csakúgy, mint a CD9, a CD53 és a CD82 esetében. A CD9-, CD53-, CD63-, CD81- és CD82-tetraspanmolekulák részvételét kimutatták az antigén-prezentáció folyamatában is.

3.2.3. A B7-CD28 kostimulációs molekulacsalád

A CD28-at az 1980-as évek végén írták le, mint a naiv, nyugvó T-limfociták legfontosabb kostimulációs receptorát. Ligandumaként először a B7-1-et, majd később a B7-2-t azonosították. Később kiderült, hogy a citotoxikus T-sejteken már régebben ismert CTLA-4 (*C*ytotoxic *TL*ymphocyte *A*ntigen-4) ugyanehhez a két ligandumhoz kötődik. Ma már a molekulacsalád számos további tagját ismerjük: így az ICOS (*I*nducible *Co*-*S*timulator), a PD-1 (*P*rogrammed *D*eath-1) és a BTLA (*B* and *TL*ymphocyte *A*ttenuator) receptorokat, valamint ezek ligandumait *(4.16. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



4.16. ábra. A B7-CD28 kostimulációs molekulacsalád . A T-sejteken kifejeződő kostimulátor (CD28) és koinhibitor (CTLA-4, *C*ytotoxic *TL*ymphocyte *A*ntigen-4) molekulák ligandumai az APC-ken megjelenő B7-1- és B7-2-fehérjék. Az aktiváció hatására megjelenő ICOS (*I*nducible *CO*-Stimulator) szintén kostimulációs szignálokat, a PD-1 (*P*rogrammed *D*eath-1) pedig gátló jeleket közvetít.

Mind a receptorok, mind a ligandumok többsége az Ig szuperfamília tagja. A receptorok extracellulárisan egy IgV-, a ligandumok pedig egy IgV- és egy IgC-domént tartalmaznak. A CD28, a CTLA-4 és az ICOS diszulfidkapcsolt homodimerekként, a PD-1 és a BTLA monomerként van jelen a membránban. A ligandumok közül csupán a B7-1 jelenik meg dimer formában. A CD28 a T-sejtek stimulálásakor az aktivációs raftba

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

kolokalizálódik, ami a sikeres T-sejtaktiváció egyik feltétele. A CD28-B7 kapcsolat hiánya az aktiválódó T-limfociták apoptózisához vagy anergiájához vezet (lásd 6. és 14. fejezetek). A szintén csak T-sejteken kifejeződő CTLA-4 nyugvó állapotban csak a Treg-populáción mutatható ki megfelelő számban, a többi T-limfocita esetében adaptor fehérjékhez kötötten van jelen a citoplazmában, ill. kis mértékben recirkulál a felszín és az intracelluláris raktárak között. Aktiváció után 24-48 órával stabilizálódik a sejtmembránban. A CTLA-4 mind a B7-1-hez, mind a B7-2-höz erősebben kötődik, mint a CD28, és a T-sejtek működését negatívan szabályozza. Az ICOS is csak aktiváció hatására jelenik meg a sejtfelszínen, és az aktivált T-limfociták effektorsejtté differenciálódásában van szerepe. A PD-1 és a BTLA nemcsak a T-limfocitákon, hanem a B-sejteken és a makrofágokon is kifejeződik. A B7-1- és B7-2-ligandumok csak az érett, ill. aktivált hivatásos APC-ken jelennek meg; a B7-2 egy-két órával, míg a B7-1 csak egy-két nappal az aktivációt követően. A többi ligandum kimutatható különböző sejteken és szövetekben.

3.2.4. A CD2-molekulacsalád

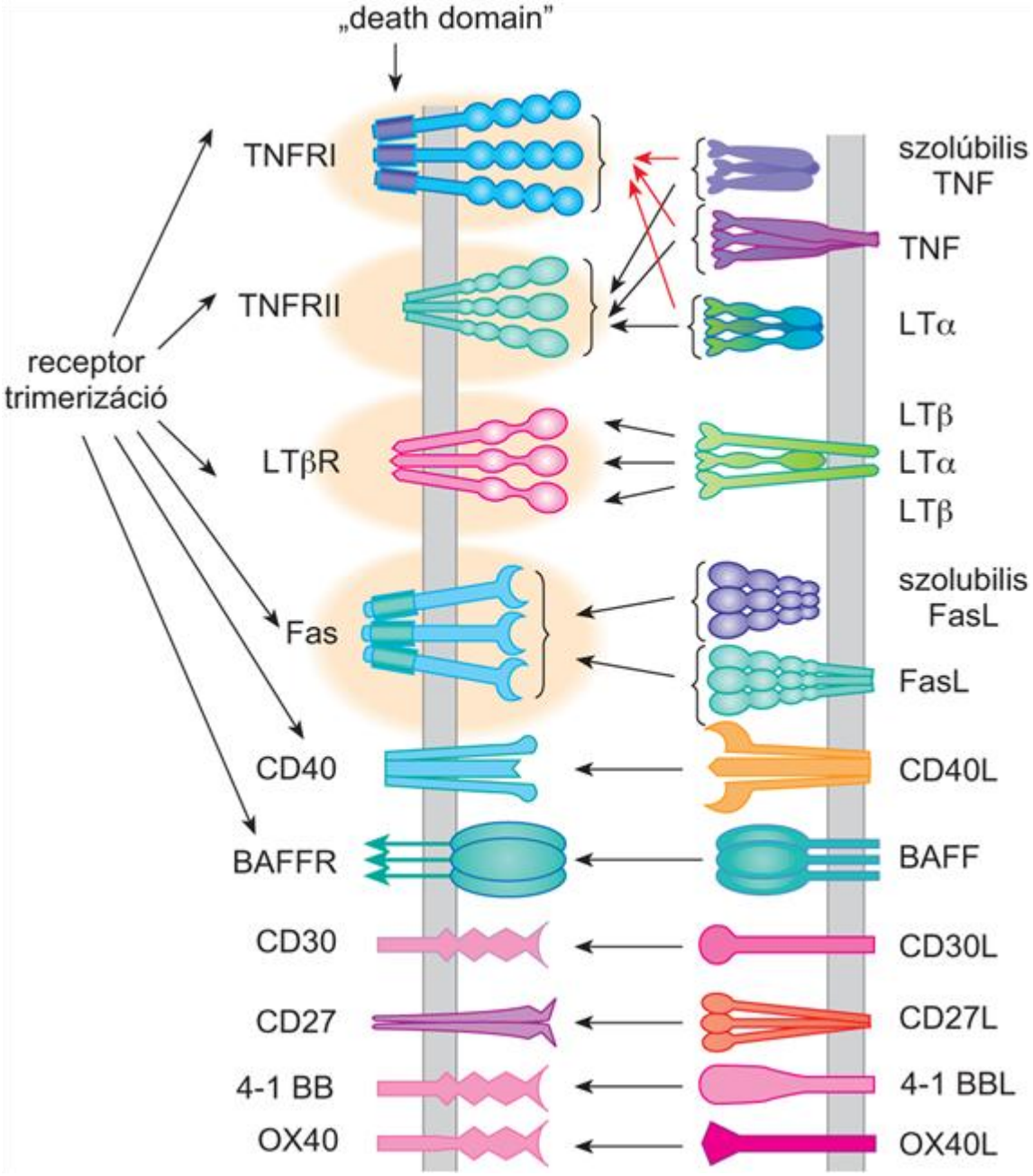
A CD2-molekulacsalád tagjai is Ig-szuperfamíliába tartozó, I-es típusú transzmembrán glikoproteinek, kivéve a CD48-at, ami GPI-kapcsolt. Extracellulárisan egy IgV- és egy membránközeli IgC-doménnel rendelkeznek. Elsősorban hemopoetikus eredetű sejteken expresszálódnak. A CD2–CD48 vagy CD2–CD58 (LFA-3) és a CD48–CD244 sejtek közötti adhéziós kapcsolatoknak a T-limfociták és az APC-k közötti immunológiai szinapszis létrejöttében van szerepük. A CD2-családon belül a SLAM (*S*ignalling *L*ymphocita *A*ctivation *M*olecule) alcsaládra az intracelluláris ITSM (*I*mmunoreceptor *T*yrosine-based *S*witch *M*otif) szekvencia jellemző. E molekulák többsége homofil kapcsolatokat hoz létre a sejtek között. A SLAM-család, ill. a hozzájuk társuló adaptorok szabályozó funkciót töltenek be az immunsejtek aktiválódása és differenciálódása során.

3.3. Sejthalálreceptorok és járulékos molekuláik

3.3.1. A TNF-receptorcsalád

A TNF-receptorok ((*T*umor *N*ecrosis *F*actor *R*eceptor – TNFR) *és ligandumaik* (TNF*) egy-egy molekulacsaládot alkotnak, melynek tagjai többségükben membránhoz kötött formában fordulnak elő(4.17. ábra)*. A TNF-család tagjai közül először a szolúbilis TNFα-t és a LT-t (*L*ympho*T*oxin) citokinként írták le. A későbbiekben a molekulacsalád további 20 tagját azonosították.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



4 .17. ábra. A TNF-receptorcsalád. A TNFR-családba tartozó receptorok és ligandumaik nagy része oldékony és membránhoz kötött formában egyaránt megjelenik. A receptorok a membránban többnyire trimer formában vannak jelen, vagy a trimer ligandum kötődésének hatására trimerizálódnak. A TNF-ligandumok egy része különböző receptorokhoz kötődhet, illetve a TNF-receptorok egy része többféle ligandumot képes megkötni. Egyes receptorok, így pl. a TNFRI és a Fas citoplazmatikus részén "haláldoménnek" ("death domain") nevezett, apoptotikus folyamatokat kiváltó jeleket indukáló molekulaszakasz található.

A TNF-családba tartozó molekulák egy-két kivételtől eltekintve II. típusú transzmembrán-glikoproteinek (C-terminális végük a sejtmembránon kívül található), amelyek különböző sejtfelszíni proteázok hatására szolúbilis ligandummá válhatnak. Általában *homotrimerek*et alkotnak – kivételt képez a heterotrimer formában is megjelenő APRIL és BAFF (*B*-cell *A*ctivating *F*actor), valamint LTα és LTβ. Sok esetben ugyanannak a molekulának több elnevezése is megjelent az irodalomban, ezért 1998-ban egyrészt létrehozták az egységes TNFSF-, ill. TNFRSF-nómenklatúrát, másrészt a molekulacsalád számos tagját besorolták a CD-nomenklatúrába (lásd a Függelékben).

A TNF-receptorok családjának tagjai általában I. típusú transzmembrán fehérjék (N-terminális végük helyezkedik el a sejtmembránon kívül), melyek ciszteinben gazdag, homológ szerkezetű extracelluláris

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

doméneket tartalmaznak. A szolúbilis TNF-receptorok vagy a sejtfelszíni proteázok működése, vagy alternatív mRNS hasítása (*splicing*) eredményeként keletkeznek. A membránban a TNF-receptorok vagy eleve trimer formában vannak jelen, vagy a ligandumkötés hatására trimerizálódnak. A ligandumok egy része több, különböző receptorhoz is kötődhet, és a receptorok egy része is többféle ligandumot képes kötni (4.17. ábra).

A TNF-TNFR család tagjai az immunrendszer működésének több pontján töltenek be jelentős funkciót. Szekretált citokinként a TNF gyulladási folyamatok és az intracelluláris kórokozókkal szembeni védelem alapvető szereplője. A TNF-TNFR család számos tagja vesz részt az adaptív immunválasz szabályozásában. Egyrészt fontos szerepet játszanak az antigén-bemutató sejtek (pl. DC-k) érésében, aktiválódásában (elsősorban a CD40-CD40L kapcsolat révén), másrészt befolyásolják mind a T-, mind a B-limfociták aktivációját és differenciációját, az effektor és memóriasejtek kialakulását és működését. Csak néhányat kiemelve: az OX40-OX40L és a CD30-CD30L közötti kapcsolat elsősorban a Th-sejtek differenciálódásában, a CD27–CD70 és a 4-1BB–4-1BBL kapcsolat főleg a citotoxikus válasz homeosztázisában, a GITRL–GITR (*G*lucocorticoid-*I*nduced *T*NFR family *R*eceptor) szignál a regulátor T-sejtek működésében, a CD40–CD40L és BAFFR/TACI/BCMA–BAFF/APRIL kölcsönhatások pedig a B-limfociták érésében, homeosztázisában, illetve a humorális immunválasz kialakulásában fontosak.

A TNFR-családon belül a TRAIL (*T*NF-*R*elated *A*poptosis-*I*nducing *L*igand) csoportba tartozó ligandumok receptorai az ún. "*halálreceptorok*". Az elnevezés onnan származik, hogy ezek a jelfogók intracelluláris részükön egy jellegzetes szakaszt, az ún. *haláldomént* (*D*eath *D*omain – DD) tartalmaznak, amelyhez az apoptózishoz vezető jelsorozat első mediátorai kötődnek. Ide tartoznak a TNF-RI/DR2, a TRAIL-R1, TRAIL-R2 TRAIL-receptorok, valamint a Fas/CD95, a TRAMP és az EDA-R. Az apoptózist indukáló ligandumok, ill. receptoraik nagyon fontosak mind a limfociták érése során történő negatív szelekciós folyamatokban, mind a perifériás tolerancia fenntartásához. Alapvető a szerepük továbbá az ún. *immunprivilegizált helyek* védelmében, és részvételük fontos a citotoxikus effektor sejtek által történő sejtpusztító mechanizmusokban is.

Egyes sejthalálreceptorok (pl. Fas) ligandum általi aktiválása létrejöhet *cisz* (a receptor és a ligandum ugyanazon sejten van) vagy *transz* (a receptor és a ligandum két különböző sejten jelenik meg, vagy a ligandum szolúbilis) kölcsönhatás révén egyaránt. Előbbit szokás "öngyilkos" sejthalálnak is nevezni, amire jó példa a limfociták esetében gyakran előforduló *aktivációindukált sejthalál* (*A*ctiavtion *I*nduced *C*ell *D*eath – AICD). E folyamat során az antigénreceptoron keresztüli stimulus hatására fokozódik a FasL-expresszió, és beindul a sejthalálhoz vezető jelsorozat. A *transzkölcsönhatás* leggyakrabban a CD8+ T-limfociták antigén-specifikus, citotoxikus effektorfunkcióját indítja el. A TNF-R-családba tartozó fehérjékre általában jellemző bizonyos mértékű "promiszkuitás", vagyis egyes tagjai többféle ligandumot is képesek megkötni, illetve egy adott ligandum többféle receptort képes stimulálni – természetesen eltérő biológiai funkciókat (sejtválaszokat) aktiválva (lásd 4.14. ábra).

3.3.2. Sejthalálreceptor-antagonisták (*decoy receptorok*)

A TNF-receptor család egyes tagjai, bár képesek ligandumok megkötésére, a haláldomének hiányában nem közvetítenek sejtpusztító szignálokat. Ezek az ún. *decoy receptorok*, melyek a ligandumokért történő verseny következtében negatív szabályozó funkciót töltenek be az immunsejtek apoptózisa során. Ilyen receptorok a TNF-R-szupercsalád tagjai közül pl. a DcR1, DcR3, CD40, OX40, BAFF-R, TACI (lásd 4.14. ábra).

4. Fc-receptorok

A magasabb rendű szervezetek számos sejtjén fejeződnek ki Fc-receptorok (FcR), amelyek az Ig-molekulák H-láncainak Fc-részét ismerik fel. Ezek szerkezeti sajátságaik alapján (az IgE-kötő FcεRII kivételével) valamennyien az Ig-szuperfamíliába tartoznak. Számos baktérium, vírussal fertőzött sejt, daganatsejt is hordoz a membránján az ellenanyagok Fc-részét felismerő, és azzal kisebb-nagyobb affinitással kölcsönhatásba kerülő molekulákat, melyeket FcR-hoz hasonló – *FcR-like* – molekuláknak nevezünk. Közöttük is vannak Ig-szuperfamíliába tartozók, többségük azonban eltérő szerkezeti felépítésű. *Az FcR-ok az ellenanyagoknak megfelelő izotípus-megoszlást mutatnak, azaz egy adott izotípusba tartozó Ig csak a megfelelő FcR-hoz kötődik* viszonylag nagy fajlagossággal. (Az ellennyagok izotípusáról a 10. fejezetben lesz szó részletesen.) Izotípus-specificitásuk alapján megkülönböztetünk IgG-t, IgE-t, IgA-t, IgM-t, ill. IgD-t kötő Fcγ-, Fcε-, Fcα-, Fcμ- és Fcδ-receptorokat (FcγR, FcεR, FcαR, FcμR és FcδR). Legtöbbet az FcγR, és az FcεR szerkezetéről tudunk, így az alábbiakban ezeket mutatjuk be részletesebben. Az FcR-ok az immunrendszerben szinte ubikviter struktúrák abban az értelemben, hogy bizonyos stimulusok (pl. sejtaktiválás, citokinek kötődése) hatására úgyszólván valamennyi immunológiailag kompetens sejt membránján kifejeződhetnek. Függően az adott FcR szerkezetétől

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

és a sejttől, amelynek membránján megjelenik, a receptor különböző jeleket közvetíthet, következésképpen más és más funkciót indukál.

4.1. Fcγ-receptorok (FcγR)

Az FcγR-ok három osztálya különböztethető meg emberben és egérben egyaránt: FcγRI, FcγRII és FcγRIII, ill. egérben egy újabb receptort is azonosítottak, az FcγRIV-t, amely az emberi FcγRIIIa-hoz hasonló szerepet tölt be *(4.18. ábra, 4.4. táblázat)*. *Funkciójuk alapján két FcγR-osztály különböztethető meg: az aktiváló és gátló FcγR*. Az aktiváló FcγR *immunoreceptor tirozin alapú aktiváló motívumot* (ITAM) tartalmazó, ún. *közös gammalánccal* rendelkezik, vagy – mint az emberi FcγRIIa – maga a ligandumfelismerő fehérjelánc hordozza ezt a motívumot. A gátló típusú FcγRII (FcγRIIb1) *immunoreceptor tirozin alapú gátló motívumot* (ITIM) tartalmaz. Az FcγR-ok előfordulását különböző sejteken és a receptorok néhány jellegzetes sajátságát a 4.4. táblázat foglalja össze.

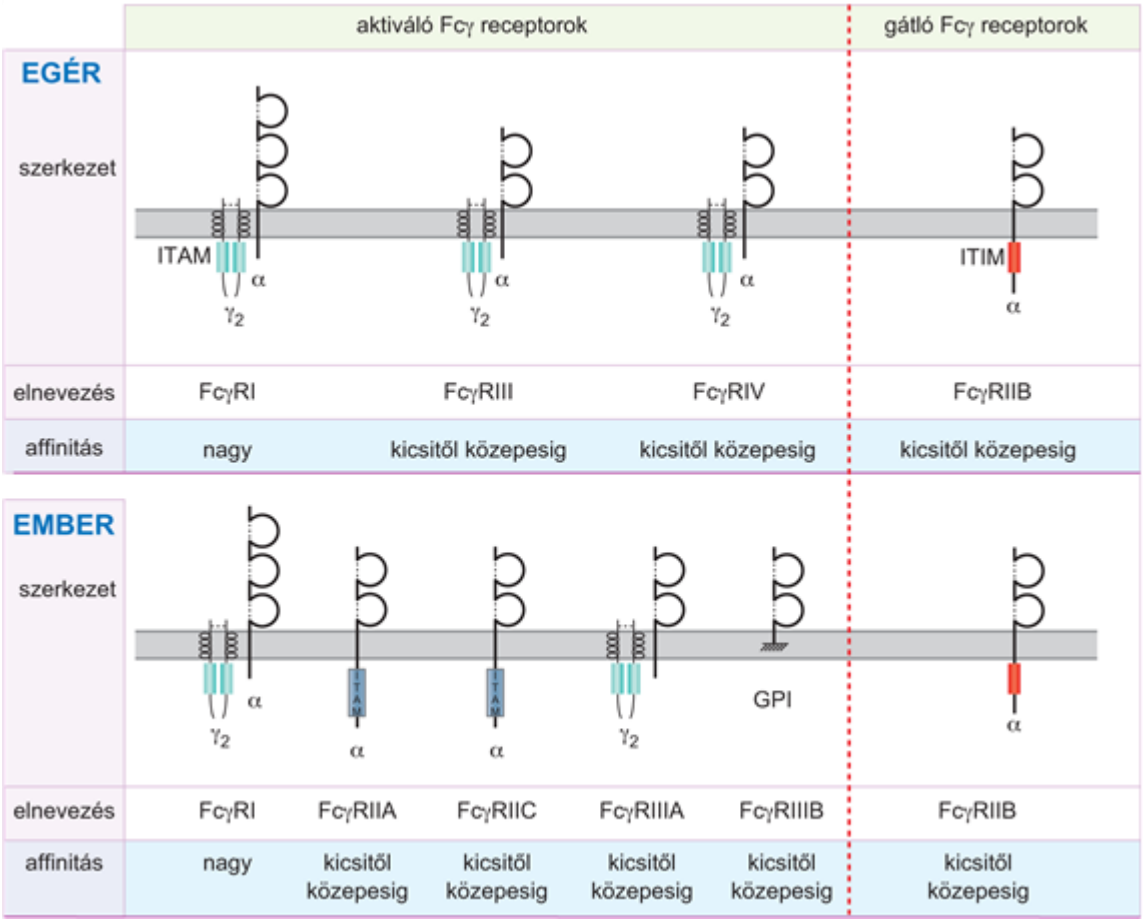
4.4. táblázat - 4.4. táblázat. Az FcγR-ok jellemzői

Osztály	**CD**	**kDa**	**Affinitás (Ka) Emberi IgG**	**Affinitás (Ka) egér IgG**	**Sejt**
Fc γ RI	CD64	72	10^7-10^9 M^{-1} IgG1 = IgG3 > 4 >> 2	10^7-10^8 M^{-1} IgG2a >> 3, 1, 2b	Monocita, makrofág, neutrofil gr., eozinofil gr., dendritikus sejt
Fc γ RIIa	CD32	40	<107 M-1 IgG3 = IgG1, 2 >> 4	*Egérben nincs*	Makrofág, neutrofil, eozinofil gr., Langerhans-sejt, vérlemezke, dendritikus sejt, placenta, endotél
Fc γ RIIb	CD32	40-60	< 107 M-1 IgG3 = IgG1 > 4 > 2	<107 M-1 IgG1, 2a, 2b >> 3	B-sejt, hízósejt, bazofil, makrofág, eozinofil, neutrofil gr., dendritikus sejt, Langerhans-sejt

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Fc γ IIc	CD32	40	< 107 M-1 IgG3 = IgG1, 2 >> 4	*egérben nincs*	NK-sejt, makrofág, neutrofil gr.
Fc γ RIIIa	CD16	50-80 (*ember*) 40-60 (*egér*)	2 x 107 M-1 IgG1, 3 >> 2, 4	107 M-1 IgG1, 2a, 2b >> 3	monocita, makrofág, NK-sejt, T-sejt, dendritikus sejt, Langerhans-sejt, hízósejt, eozinofil gr., neutrofil gr. (*egér*)
Fc γ RIIIb	CD16	50 kDa	< 107 M-1 IgG1, 3 >> 2, 4	*Egérben nincs*	Nneutrofil gr., eozinofil gr.
Fc γ RIV	CD16-2		*Emberben nincs*	2-3 x 107 M-1 IgG2a/c > IgG1 > IgG2b >> IgG3	Neutrofil, makrofág, monocita, dendritikus sejt

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



4.18. ábra. IgG-t kötő Fc-receptorok (Fc γ R) szerkezete . AzFcγR-ek mindhárom osztálya az Ig-szupercsaládba tartozik. A nagy affinitású FcγRI (CD64) három extracelluláris doménjéhez ITAM-ot tartalmazó jelátvivő α-lánc kapcsolódik. Az FcγRII (CD32) és az FcγRIII (CD16) két extracelluláris doménnel rendelkezik. Az FcγR IIA/C egyláncú, ITAM-ot tartalmazó, aktiváló típusú receptorok csak emberben fordulnak elő. Az FcγRIIb, amelynek egy rövidebb és egy hosszabb intracelluláris résszel rendelkező izoformája ismeretes, ITIM-et tartalmazó, gátló receptor. Az FcγRIII-nak két izoformája ismert: az FcγRIIIa aktiváló receptor; jelátviteli láncai ITAM-ot tartalmaznak, míg az FcγRIIIb foszfatidil-inozitol (PI) horgonnyal kapcsolódik a sejtmembránhoz. Ez utóbbinak intracelluláris doménje nincs.

Fc γ RI (CD64)

A humán *FcγRI* (CD64) 292 aminosavból felépülő transzmembránfehérje, melynek – eltérően az FcγRII- és III-molekuláktól – három extracelluláris doménje van. Ezeket követi a 21 aminosavból álló transzmembrán régió, valamint a 61 aminosavat tartalmazó citoplazmatikus farokrész. Ez az egyetlen FcγR, amelyhez nagy affinitással kötődik az IgG (K_D=10^{-7}-10^{-9} M), ami a három extracelluláris doménnek köszönhető. Képes megkötni a natív IgG-molekulát is, eltérően a kisebb affinitású FcγRII-től és FcγRIII-tól, amelyek csak az antigénnel komplexben lévő (vagy aggregált) IgG kötésére képesek.

Az FcγRI makrofágokon, monocitákon, neutrofil és eozinofil granulocitákon, valamint dendritikus sejteken jelenik meg, és ellenanyaggal fedett mikrobák, partikulumok fagocitózisának közvetítésében vesz részt. Az opszonizált részecskék aggregálják a receptorokat, és aktiválják az intracelluláris jelpályákat (lásd 6. fejezet). A ligandumkötő lánchoz egy jeltovábbító FcRγ-dimer csatlakozik.

Fc γ RII (CD32)

A *humán FcγRII* (CD32) legtöbb immunológiailag kompetens sejt membránján megtalálható, ugyanakkor ez az egyetlen FcγR, amely a B-sejtek felszínén megjelenik. A receptor két extracelluláris (Ig-homológ) doménből (180 aminosav), egy transzmembrán szakaszból (27-29 aminosav) és egy citoplazmatikus régióból áll. Ez utóbbi hossza az egyes izoformák esetén különböző lehet. Három gén (FcγRIIA, hFcγRIIB és hFcγRIIC) kódolja a receptor hat izoformáját. Ellentétben az FcγRI-gyel és FcγRIII-mal, amelyekben egyetlen exon kódolja a

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

transzmembrán és citoplazmatikus szakaszokat, az FcγRII citoplazmatikus részét három exon kódolja. A hFcγRIIA és IIB gének termékei a szignálpeptidekben és citoplazmatikus részeikben is eltérnek egymástól. Funkcionális szempontból különösen jelentős az egyes izoformák citoplazmatikus farokrészében tapasztalható különbség. E tekintetben kiemelendő, hogy a IIb1-izoforma farokrésze a IIb2-éhez képest egy 19 aminosavból álló extra szakaszt (*inzertet*) tartalmaz, és ez a különbség azt eredményezi, hogy ellentétben az FcγRIIb2-vel, az FcγRIIb1 nem képes endocitózist közvetíteni.

Az FcγRIIa, éppúgy, mint az FcγRIIc, kizárólag emberi sejteken fordul elő; monocitákon, makrofágokon az immunkomplexek kötődése a gyulladási citokinek felszabadulását váltja ki, míg trombocitákon az aggregációért felelős. E mellett az FcγRIIa kifejeződik hízósejteken és polimorfonukleáris sejteken is.

Az FcγRIIb, ahogy már korábban említettük, gátló hatású receptor, az aktiváló receptorok, mint például a BCR vagy az FcεRI működésének szabályozásában tölt be kulcsfontosságú szerepet (lásd 6. fejezet). Az egér és az emberi FcγR kifejeződése eltérő; az aktiváló FcγRIIa kizárólag emberi sejteken (monocitákon, makrofágokon és vérlemezkéken) fordul elő, míg az FcγRIV az egér mieloid sejtjeire jellemző. Az FcγRIIb2 egér B-sejteken nem, csak makrofágokon található, míg az emberi B-sejteken mind az FcγRIIb1, mind a FcγRIIb2 előfordul

Fc γ RIII (CD16)

Az *emberi FcγRIII* (CD16) erősen glikozilált. Két gént (FcγRIIIA ésFcγRIIIB) azonosítottak, melyek termékei két extracelluláris, Ig-szerű domént (kb. 190 aminosav) tartalmaznak. Lényeges különbség van a két receptor-izoforma szerkezete és funkciója között egyaránt. Az FcγRIIIA-gén terméke transzmembránreceptor, amely egy 25 aminosavból álló citoplazmatikus farokrészt tartalmaz, míg az FcγRIIIB terméke GPI-horgonnyal kötődik a plazmamebránhoz. Ez a GPI-kapcsolódás az FcγRIIIb 203 pozíciójában található szerinnek tulajdonítható, az FcγRIIIa-ban ugyanezen a helyen fenilalanin van. A két gén megjelenése sejtspecifikus, amennyiben a GPI-horgonyzott FcγRIIIb kizárólag polimorfonukleáris vagy eozinofil granulocitákon jelenik meg, és igen kis affinitással köt IgG-t, míg a nagyobb affinitású FcγRIIIa makrofágokon, NK-sejteken és egyes T-sejteken fejeződik ki.

Már az előbbiek során felhívtuk a figyelmet arra, hogy egyes receptorok, elsősorban a citoplazmatikus rész szerkezeti felépítése miatt nem alkalmasak jelátviteli mechanizmusok megindítására. A TCR és a BCR példája mutatja, hogy ilyen esetben a receptorhoz társult fehérjék látják el ezt a feladatot. Hasonló molekulakapcsolódások biztosítják az FcγRIIIa esetében is a jelátvitelt, és hangsúlyozni kell, hogy a funkcionális receptorkomplex kialakításában ugyanazok a járulékos láncok szerepelnek, mint amelyeket az antigénkötő receptorok esetében megismertünk. Az egyik ilyen járulékos lánc a TCR-CD3 komplexben is megtalálható ζ-lánc, a másik pedig a nagy affinitású IgE-kötő receptor (FcεRI) γ lánca. Ezek homodimerként (γ-γ, ζ-ζ) vagy heterodimerként (γ-ζ) kapcsolódhatnak a receptor ligandumfelismerő alegységéhez. Lényeges, hogy ez a kapcsolódás a receptorkomplex expressziójának is az előfeltétele.

Fc γ RIV

FcγR-homológ gének keresése alapján azonosították egérben az FcγRIV-et, amit először *FcR-szerű molekulának* neveztek el. Hasonló az emberi sejteken kifejeződő FcγRIIIa-hoz, azzal a különbséggel, hogy az NK-sejteken nem fejeződik ki, csak mieloid sejteken van jelen. Ez a receptor az IgG2a és IgG2b közvetített funkciókért, a patogének opszonizációjáért és keringésből való eltávolításáért felelős.

4.2. Fcε-receptorok (FcεR)

Fc ε RI

Ennek az IgE-molekulákat nagy affinitással kötő receptorkomplexnek az α-, és β-láncból, valamint a γ-dimerből álló tetramer formája ($\alpha\beta\gamma_2$) hízósejteken és bazofil granulocitákon fejeződik ki, míg a β-láncot nem tartalmazó komplex ($\alpha\gamma_2$) Langerhans-sejteken és monocitákon van jelen *(4.19. ábra)*. Az α-lánc (45 kDa) két, Ig-szerű extracelluláris doménje alakítja ki a receptor kötőhelyét. A molekulának ez a része glikozilált, azonban az IgE-molekula Fc-részének megkötésében a szénhidrátkomponenseknek nincs szerepe. Az α-lánc transzmembrán szakasza hasonló FcγRIII megfelelő szakaszához, ellentétben a 20-31 aminosavmaradékot tartalmazó citoplazmatikus farokrésszel. A β-lánc (33 kDa) érdekessége, hogy négy transzmembrán szakasza van, mivel a polipeptidlánc hurokszerűen helyezkedik el a plazmamembránban. Az α- és β-láncokhoz kapcsolódik a diszulfid híddal öszekötött γ-láncdimer (2 x 9 kDa). Az γ-lánc mindössze 5 aminosavból álló extracelluláris részét transzmembrán szakasz és egy 42 aminosavból felépülő citoplazmatikus farokrész követi. Itt is hangsúlyozzuk, hogy az FcεRI- és az FcγRIII-komplexben ugyanaz az γ-lánc vesz részt, továbbá, hogy a γ-lánc és a TCR/CD3

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

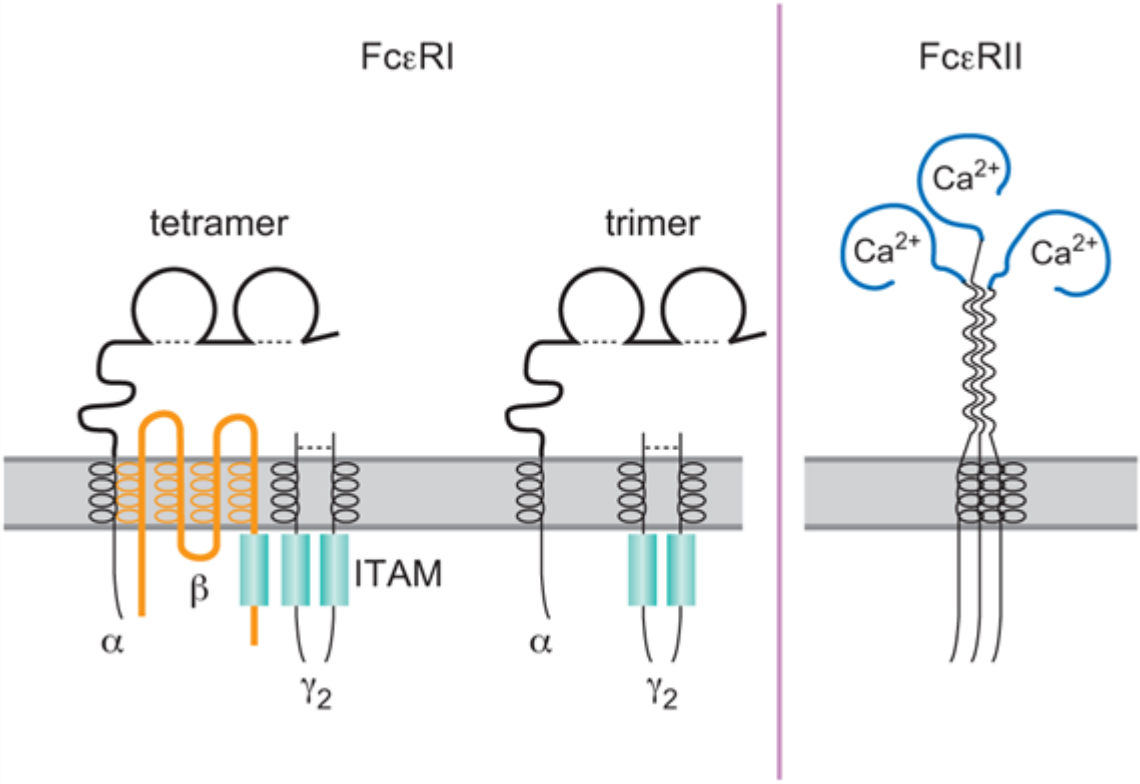
komplex ζ-lánca homológ struktúrák. A γ-lánc jelenléte előfeltétele az α-lánc expressziójának is. Az FcεRI által indukált intracelluláris jelátvitel útja sok tekintetben megegyezik a TCR, ill. BCR által kiváltott jelátviteli utakkal (lásd 6. fejezet). A receptor keresztkötését követően protein-tirozinkinázok, majd foszfolipáz C (elsősorban PLC-γ) aktiválódása figyelhető meg, ami inozitoldifoszfát-hidrolízist és másodlagos hírvivő molekulák (inozitol-trifoszfát és diacilglicerol) képződését eredményezi. Az IP3 intracelluláris kalciumot szabadít fel, míg a DAG proteinkináz-C-t (PKC) aktivál. A folyamat eredménye hízósejtek és bazofil granulociták esetében az allergiás mediátor anyagok kiszabadítása (lásd 18. fejezet).

Fc ε RII

A humán FcεRII (CD23) II-es típusú membránfehérje – vagyis C-terminális része helyezkedik el extracellulárisan *(4.19. ábra)*. Korábban *kis affinitású IgE-kötő receptornak* nevezték, de újabb adatok szerint a trimer receptorkomplexhez szintén erősen kapcsolódik az IgE. A CD23-nak egy második liganduma is ismert, ez a CD21 komplementreceptor. Számos sejtféleségen, egyebek között makrofágokon, B- és T- sejteken, eozinofileken, follikuláris dendritikus sejteken, Langerhans-sejteken és egyes epitélsejteken fejeződik ki, és többféle funkciót is ellát. Az FcεRII 45 kDa-os fehérje emberben két alakban fordul elő. Az *a* forma konstitutív módon jelenik meg a B-sejteken, míg a *b* forma expresszióját több sejtféleségen IL-4 indukálja. A receptor két formája az N-terminális 6-7 aminosavban különbözik csupán egymástól. Egérben csak egy izoforma ismert, ez a humán FcεRIIa-val homológ. Az egér CD23 kizárólag B-sejteken és follikuláris dendritikus sejteken kerül expresszióra.

A cDNS klónozás alapján a receptor 321 aminosavból épül fel. A receptor extracelluláris része a C-típusú (Ca^{2+}-dependens) állati lektinekkel homológ. Ezekre négy erősen és két kevésbé konzervatív ciszteinmaradék jellemző, amelyek révén a CD23-molekulának három, kompakt ‘feji’ része alakul ki. A C-terminális rész egy fordított RGD-szekvenciát tartalmaz, aminek sejtadhéziót közvetítő szerepe van. Az IgE-kötő hely a lektindoménben található, ennek ellenére nem az IgE szénhidrát-komponenseivel kerül kölcsönhatásba. A CD23 és CD21 kapcsolat kialakulásában viszont az utóbbi glikozilált szakasza vesz részt. A receptort hordozó sejtek stimulálása során aktiválódó enzimek lehasítják a receptort, és a képződő, kis molekulatömegű receptorfragmentumok egy része megőrzi IgE-kötő tulajdonságát. A fragmentumok közül a legstabilabb egy 25 kDa-os termék, amely a teljes lektinhomológ domént tartalmazza. Ezek a fragmentumok egyebek között a B-sejtek regulációjában töltenek be fontos szerepet. A 29 kDa-fragmentumnak IgE-termelődést elősegítő, a 16 kDa-fragmentumnak viszont IgE-szintézist gátló hatást tulajdonítanak, míg a 25 kDa-fragmentumnak pleiotrop, citokinszerű aktívitása van (IL-1-gyel szinergista). Újabb adatok szerint a CD23 közvetítésével IgE-antigénkomplexek halmozódhatnak fel a B-sejtek felületén, ami elősegíti az antigén felvételét és prezentációját a T-sejtek felé, következésképpen a CD23 e mechanizmus révén növeli a fajlagos immunválasz hatásfokát.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



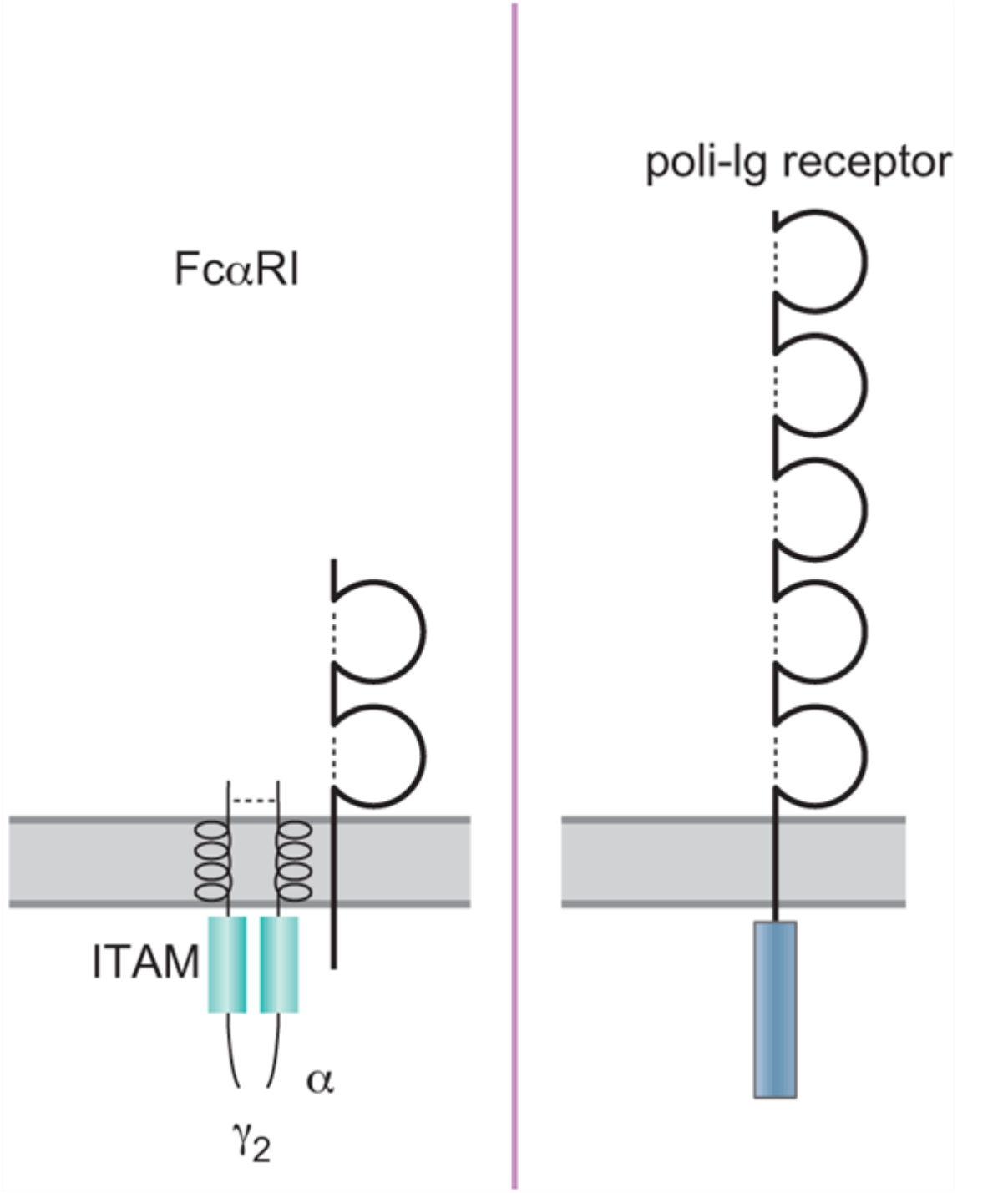
4.19. ábra. IgE-t kötő Fc-receptorok . Az FcεRI nagy affinitású IgE-kötő receptor, mely monomer IgE kötésére is képes. A ligandumkötő α-lánc extracelluláris része két Ig-homológ domént tartalmaz. A receptorkomplex jelátvivő egységei a membránon négyszer áthaladó β-lánc és a γ-láncdimer, melyek intracelluláris doménjében ITAM van. A receptor trimer formájában nincs β -lánc. A másik IgE-kötő receptor (CD23) C-típusú (Ca^{2+}-tól függő) lektin. Trimer molekula, melynek a kollagénszerű nyaki régiójához globuláris fejek (lektindomének) csatlakoznak; ezek tartalmazzák az IgE-kötőhelyet.

4.3. Fcα-receptorok (FcαR)

Fc α R

Az IgA-kötő FcαR (CD89) elsősorban monocitákon, makrofágokon és granukocitákon fejeződik ki. A 60 kDa méretű glikoprotein a monomer és a polimer IgA1 és IgA2 molekulákat egyaránt megköti. A gén klónozása az FcγR-okkal és az FcεRI-gyel való szerkezeti homológiára hívta fel a figyelmet *(4.20. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

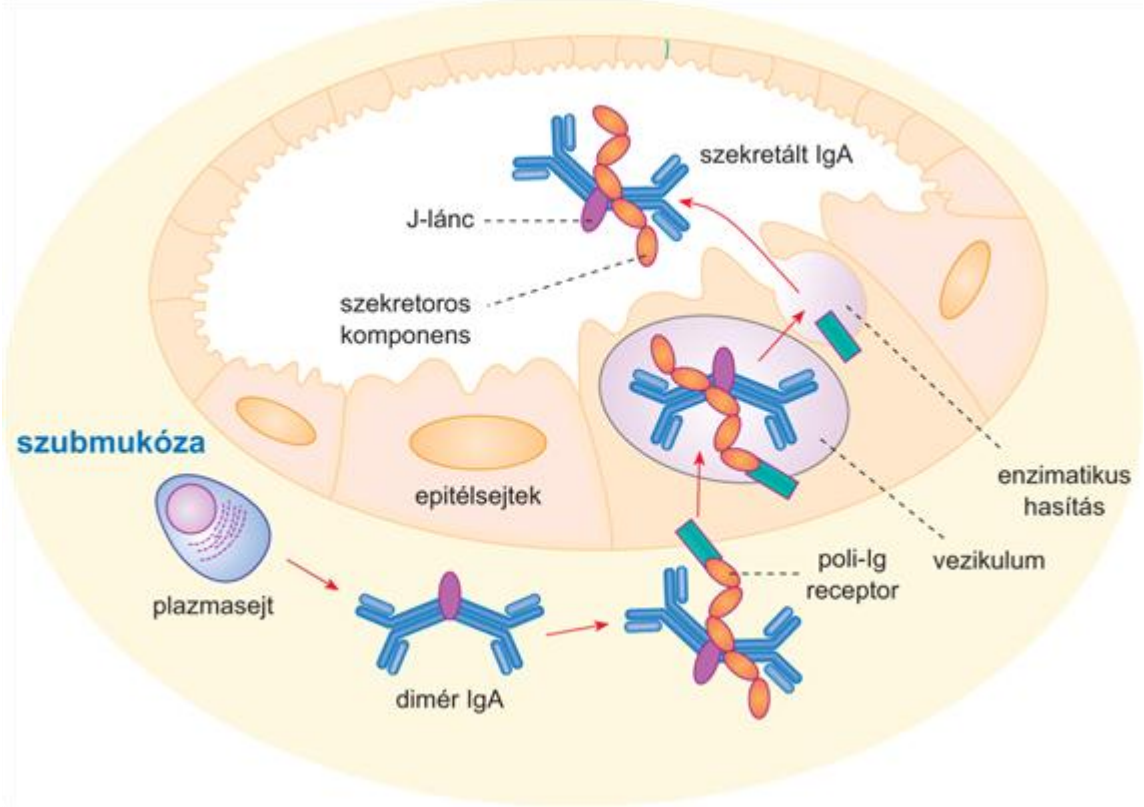


4.20. ábra. IgA-kötő és a poli-Ig-receptor . Az FcαRI (CD89) ligandumkötő lánca két Ig-szerű domént tartalmaz. A receptor homodimert alkotó jelátvivő láncain ITAM található. A poli-Ig-receptor öt Ig-szerű extracelluláris doménből, valamint egy rövid intracelluláris részből áll. Ennek a receptornak fontos szerepe van a dimer IgA-epitéliumon keresztül való transzportálásában, majd az IgA lebomlástól való védelmében.

4.4. Polimer Ig-receptor (poli-IgR)

A poli-IgR transzmembrán glikoprotein, amelynek legfontosabb funkciója a polimer ellenanyagok (dimer/trimer IgA és pentamer IgM) transzportja a szekrétumokba *(4. 21. ábra)*, de szerepe van emellett az említett ellenanyagokat tartalmazó immunkomplexek eltávolításában is. A receptorhoz kötődött IgA *transzcitózisa* (sejten történő áthaladása) során intracelluláris kórokozókat neutralizálhat, és ezáltal is résztvesz a nyálkahártyák által biztosított immunvédelemben.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



4.21. ábra. A poli-Ig-receptor (szekretoros darab) szerepe az IgA-szekrécióban. A plazmasejtek által termelt IgA-molekulákat a J-lánc kapcsolja dimerré. A dimer IgA az epitélsejtek poli-Ig-receptorához kötődik, majd a komplexet a sejt endocitózis útján bekebelezi. Az intracelluláris emésztés során az IgA-hoz kovalensen kötött poli-Ig-receptor egy darabja a dimerhez kapcsoltan marad, és szerves részét képezi a sejtet transzcitózis útján elhagyó szekretoros IgA-nak.

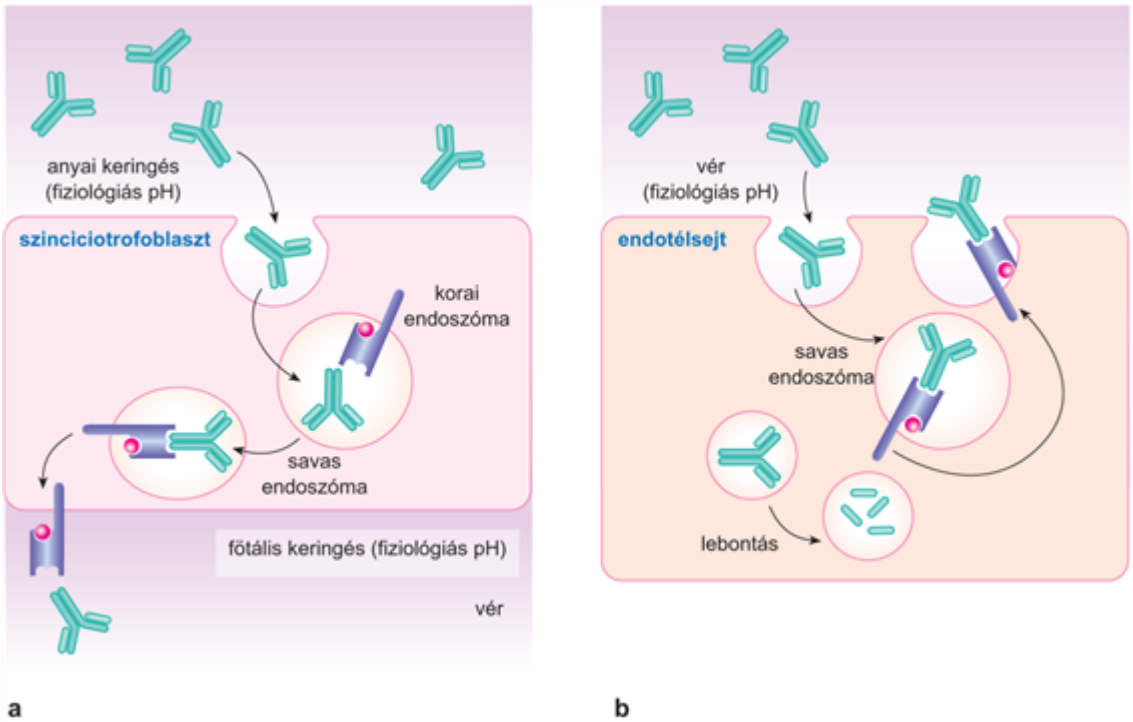
A poli-IgR szerkezetére vonatkozó ismereteink elsősorban a nyúl és a humán receptorok vizsgálatából származnak. A receptor extracelluláris része öt Ig-homológ domént tartalmaz, közülük az N-terminális hordozza a poli-Ig-t felismerő kötőhelyet. Itt található az a diszulfid híd, amely a dimer IgA-kötést követő molekuláris átrendeződés után kovalens kapcsolatot alakít ki a ligandummal. A receptornak ez az extracelluláris szakasza enzimatikus hasítás következtében leválik a transzmembrán-részről, létrehozva a szekretoros komponenst (4.21. ábra). A citoplazmatikus szakasz tartalmazza az endocitózist és transzcitózist szabályozó molekuláris elemeket, egyebek között két foszforilálódó szerinmaradékot.

4.5. Neonatális Fc-receptor (FcRn)

Az ellenanyagok számos emlős fajban Fc-receptorok közvetítésével jutnak az anyából a magzatba, és ezáltal humorális immunvédelmet biztosítanak a magzatnak, ill. újszülöttnek. Újszülött patkányok és egerek béltraktusának epitélsejtjein olyan Fc-receptorok fejeződnek ki, melyek lehetővé teszik az anyatejjel a bélbe jutott IgG-molekulák transzportját. Ezek a neonatális Fc-receptorok (FcRn) szerkezetileg az MHCI-osztályba tartozó molekulákkal rokonok, amennyiben egy MHCI α-lánchoz hasonló, transzmembrán polipeptidláncból és egy ahhoz társuló, membránban nem rögzült β2-mikroglobulin molekulából állnak. (Egerekben az FcRn génje a 7. kromoszómán található, tehát nem ott, ahol az MHCI α-láncát kódoló gén.) Az FcRn-IgG komplex kristályosítása alapján nyert háromdimenziós szerkezet nagy hasonlóságot mutat az MHCI α-láncával, azonban nem rendelkezik az arra jellemző és funkcionális szempontból lényeges peptidkötő zsebbel.

Az FcRn-IgG kölcsönhatás pH-függő: pH 6.0-nál erős, míg pH 7.0-nél gyenge. Az endotelsejtek savanyú vegyhatású kompartmentjeiben az FcRn megköti az IgG-t, majd a komplex a sejtfelszínre jut, ahol a fiziológiás pH-n az ellenanyag-molekula felszabadul *(14.22. ábra)*. Az FcRn e mechanizmus révén megnöveli az IgG féléletidejét, és így hozzájárul a humorális immunválasz fenntartásához.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



4.22. ábra. A FcRn funkciója . Az FcRn az MHCI-szerű molekulák családjába tartozik. Emberben az egyik fontos szerepe, hogy a placenta szinciciotrofoblasztokban kifejeződő receptor az anyai IgG-t a magzat vérkeringésébe jutatja (a). Másik fontos szerepe az IgG-molekulák megmentése az endotélsejtekben zajló lebomlásától (b). Az endotélsejtek nem specifikus pinocitózissal veszik fel a vérplazma alkotóit, amelyek közül az IgG (az albuminnal együtt) a sejt endoszómájában kifejeződő FcRn-hez kötődik, majd ezt követően e receptor a plazmafehérjét visszajuttatja a keringésbe. Az FcRn-IgG kapcsolat pH-függő folyamat, amelynek lényege, hogy az endoszóma enyhén savas közegében kapcsolódás, míg a vérplazma semleges pH-ján disszociáció következik be.

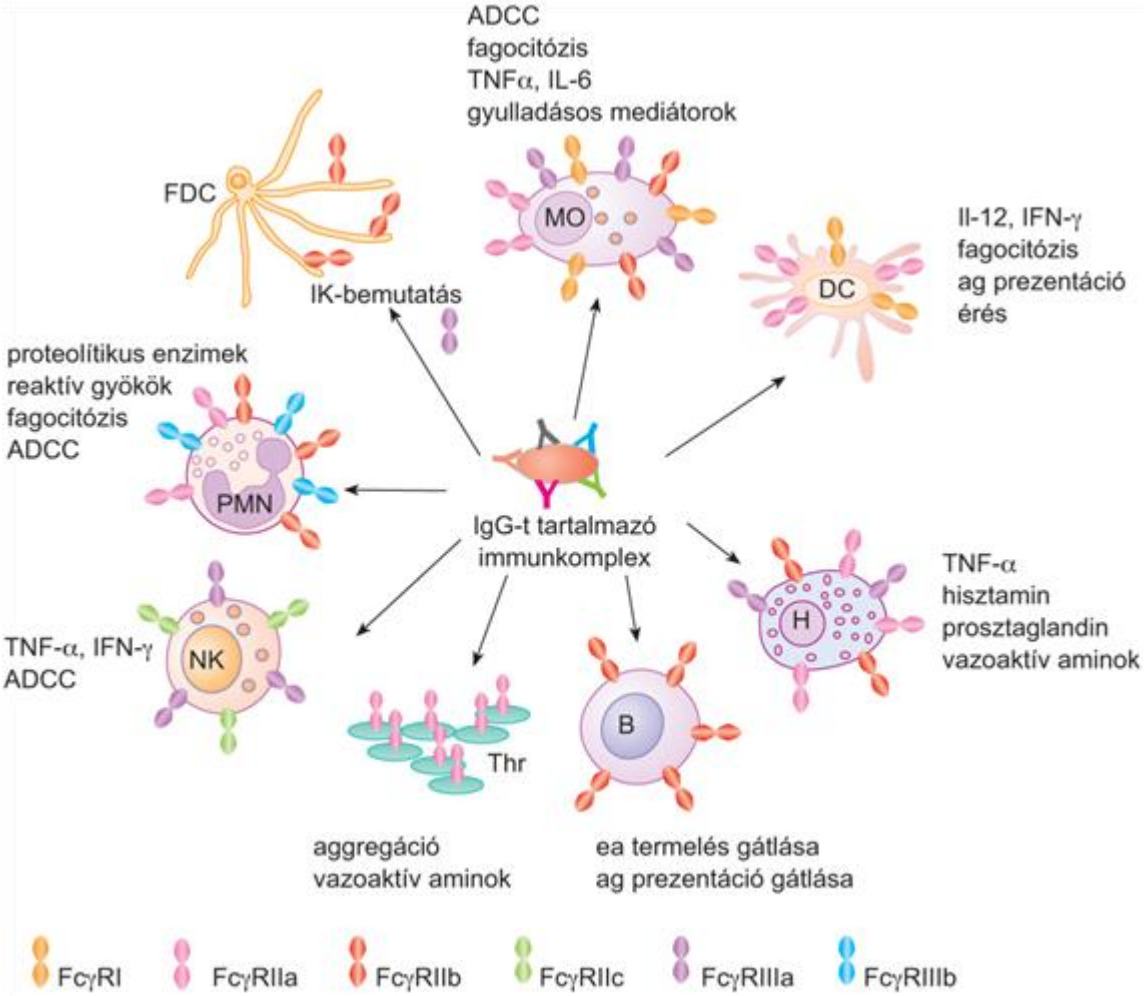
Emberben az FcRn fontos szerepe az anyai IgG magzatba juttatása is. A placenta-szinciciotrofoblasztok vezikulumaiban jelenlevő FcRn savas pH-n a bekebelezett anyai szérum IgG-t megköti, és transzcitózissal a magzati vérkeringésbe juttatja, ahol semleges pH-n az ellenanyag felszabadul.

Az FcRn a felnőtt állatban és emberben különböző szövetekben van jelen. A szincitiotrofoblasztok mellett kifejezik a vaszkuláris endotélsejtek, a mieloid eredetű antigén-prezentáló sejtek, valamint a tüdő és a vese epitélsejtjei is. Az internalizált IgG az FcRn-hez kötődve nem degradálódik, hanem visszakerül a sejtfelszínre, illetve a keringésbe.

4.6. FcR-ok által közvetített funkciók

Az Fcγ-receptorok fontos szerepet töltenek be az immunválasz szabályozásában mind az afferens, mind az effektor fázisban *(4.23. ábra)*. Az adaptív immunválasz során termelődő IgG az antigénnel immunkomplexet alkotva kötődik különböző Fc-receptorokhoz, összekapcsolva az adaptív és az ősibb, természetes immunválasz elemeit, ami végsősoron a patogén eltávolításához vezet. Az aktiváló és a gátló FcγR kiegyensúlyozott működése hozzájárul az aktivációs küszöb beállításához, aminek eredményeként az immunrendszer nem támad a saját szervezet ellen, viszont hatékony védelmet biztosít a patogénekkel szemben.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



4.23. ábra. Fc γ -receptorok szerepe, előfordulása . Az Fcγ receptorok számos sejten előfordulnak a szervezetben, és sokféle funkciót töltenek be.

Nemrég vált ismertté, hogy az aktiváló és a gátló FcγR-ok bizonyos IgG-alosztályok funkcióját eltérő módon szabályozzák azáltal, hogy jelentősen eltér kötődési affinitásuk. A szabályozás komplexitását fokozza, hogy a sejtaktiváció során egyes FcγR kifejeződése megváltozik; például IFNγ hatására az aktiváló receptorok expresszió ja fokozódik, és a gátló receptoroké csökken, míg IL-4, IL-10 és TGFβ hatására a gátló receptorok kifejeződése növekszik.

Az FcγRIIb az immunválasz korai fázisában a dendritikus sejtek (DC) érésének fontos szabályozója, megakadályozza a DC korai, szükségtelen érését, ezáltal hozzájárul a perifériás tolerancia fenntartásához. Az FcγRIIb gén kiütése a megfelelő, érzékeny genetikai háttér mellett az autoantitest-termeléshez és az autoimmun fenotípus megjelenéséhez vezethet. Ugyanakkor az aktiváló FcγRIII közös γ-láncának inaktiválása egerekben a gyulladás megakadályozásához és az autoimmun tünetek enyhüléséhez vezet.

Fagocitózist fokozó hatás

A fagociták az FcγRI-hez és FcγRIIa-hoz kötődő immunkomplexeket lényegesen hatékonyabban kebelezik be, mint az IgG-vel nem opszonizált antigént. A kis affinitású FcγR-ok nem kötik a natív IgG molekulákat, csak a komplexben lévőket, ezért a szérumban monomer formában jelenlévő IgG a komplexek fagocitózisát nem gátolja. Az immunkomplexek formájában bekebelezett patogének a fagoszómába jutnak, majd a fagoszóma lizoszómákkal történt fúzióját követően a lizoszóma enzimjei a bekebelezett patogént lebontják.

Ha a patogén nagyobb mérete miatt nem bekebelezhető (ilyenek pl. a többsejtű paraziták), az IgE-vel fedett patogének az FcεRII közvetítésével az eozinofil granulociták felszínéhez kötődnek. Ezt követően a lizoszomák enzimtartalma a sejt felszínére ürül, és itt közvetlenül fejti ki pusztító hatását.

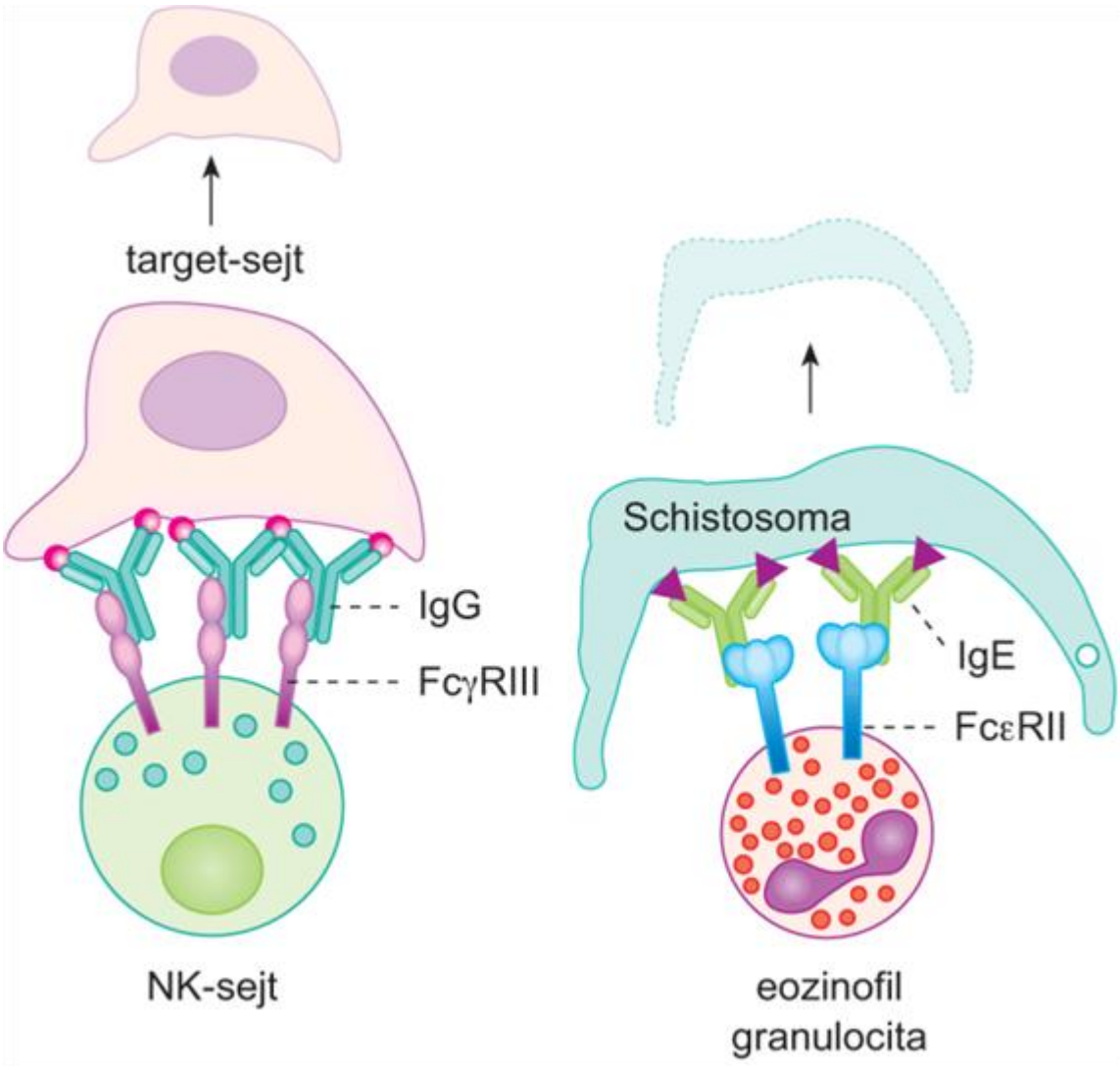
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A fagociták a baktériumokat toxikus termékeik (szuperoxid-anion, hidrogén-peroxid, nitrogén-monoxid – lásd 3. fejezet) révén is elpusztíthatják. Ezeknek a metabolitoknak a képződését az FcγR-hoz kötődő immunkomplexben levő ellenanyagok szintén fokozzák. Az FcR-ok tehát egyaránt képesek a partikulumok internalizációját és sejten belüli elpusztítását, valamint a citoplazma vezikulumaiban levő anyagok kiürítését és a szervezetet károsító ágens sejten kívüli lebontását stimulálni.

Az ellenanyag-követített sejtpusztító hatás (ADCC)

Partikuláris antigének (pl. tumorsejtek, vírussal fertőzött sejtek, többsejtű paraziták, vörösvérsejtek) esetében a partikulumokhoz kötődött ellenanyagok a citotoxikus aktivitású sejtek FcγR-aihoz kötődve, az ellenanyagtól függő, sejtes citotoxicitás (ADCC – *A*ntibody *D*ependent *C*ellular *C*ytotoxicity)) folyamatát indithatják el *(4.24. ábra)*. Az ADCC elsődleges effektor sejtjein, az NK-sejteken jelen van a III. típusú FcγR, de emellett valamennyi FcγR típus (FcγRI, FcγRIIa és FcγRIIIa) képes ADCC közvetítésére. Az FcγRIII transzmembrán szakaszához γ-lánc dimer csatlakozik, amely azonos az FcεRI komplexében található γ-dimerrel. A γ-lánc szerepe a NK-sejtek aktiválása és a citotoxicitást kiváltó jel indukálása. Az ellenanyaggal fedett antigén kötődése az Fc-receptorokhoz az effektorsejt granulumainak kiürülését váltja ki, és így a célsejtet elpusztító hatású molekulák – perforin és granzim – szabadulnak ki *(4.24. ábra)*. Az FcγRIII az IgG1 és IgG3 alosztályokba tartozó molekulákat ismeri fel.

Az NK-sejtek FcγRIII-ai által közvetített ADCC mellett ismert az eozinofil granulociták IgE-mediált sejtpusztító aktivitása is. Ebben a folyamatban az effektor sejtek, az FcεRII- (CD23) molekulák vesznek részt (4.24. ábra). Ez a reakció elsősorban a többsejtű paraziták – férgek – elleni védekezésben fontos (lásd 17. fejezet).



Created by XMLmind XSL-FO Converter.

4.24. ábra. IgG- és IgE-közvetített ADCC. Az ellenanyagfüggő, sejtközvetített citotoxicitást IgG-, ill. IgE-osztályba tartozó ellenanyagok közvetíthetik. Az ellenanyaggal opszonizált célsejt (pl. tumorsejt, vírussal fertőzött sejt) vagy többsejtű parazita az NK-sejt, illetve az eozinofil granulocita FcγRIII, illetve FcγRII receptorához kötődik. Az ily módon aktivált effektor sejtek granulumaiból felszabaduló citotoxikus anyagok elpusztítják a targetet.

Az ellenanyag-termelés gátlása

Az IgG osztályba tartozó ellenanyagok nemcsak az antigén eltávolítását válthatják ki, hanem az antigénnel komplexben B-sejtek IIb típusú FcγR-ához (FcγRIIb) kötődve gátolhatják az ellenanyag termelést. Ezt a jelenséget régen megfigyelték, mint az ellenanyag termelés feedback gátlásának egyik példáját, de az FcγRIIb által kiváltott B-sejtgátlás molekuláris mechanizmusa csak az utóbbi időben tisztázódott. A FcγRIIb közvetítette B-sejtgátlás alapja az, hogy amikor az IgG-antigén-komplex összekapcsolja a B-sejt-receptort (BCR) és az FcγR IIb -t, az utóbbi citoplazmatikus doménjében lévő gátló motívum (ITIM) tirozinon foszforilálódik. Ezután a FcγRIIb P-ITIM-hez olyan molekulák kapcsolódnak, amelyek gátolják a BCR közvetítette aktivációs jelátvitelt. Az FcγRIIb -től függő B-sejtgátlást csak olyan immunkomplexek közvetítik, amelyek keresztbe kötik a BCR-t és az FcγRIIb –t, ugyanazon B-sejt felszínén (lásd 4.8. ábra)

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

5. fejezet - 5. fejezet – Citokinek

(László Glória)

1. A citokinek általános jellemzői és funkciói

A *citokinek* sejtek közötti kapcsolatokat létrehozó, kis molekulatömegű (10–40 kDa-os) glikoproteidek, amelyek a különböző sejtek membránján megjelenő *citokinreceptorokhoz* nagy affinitással kötődve fejtik ki hatásukat. Az immunválasz során egyebek között az információtovábbításban és az immunválasz szabályozásában játszanak fontos szerepet, a sejtek aktiválására, proliferációjára és/vagy differenciálódására kifejtett hatásuk révén.

A citokinek meghatározott sejtekre és immunfolyamatokra gyakorolt hatásával számos helyen foglalkozunk könyvünkben; ebben a fejezetben elsősorban a citokinek és a citokinreceptorok szerkezeti sajátságait, valamint funkcióit ismertetjük. A citokinhatás általános jellegzetességeit az *5.1. táblázat* tartalmazza. Az ismert több száz citokin közül a leggyakrabban előforduló molekulák jellemző tulajdonságait a Függelékben található táblázatok tartalmazzák.

5.1. táblázat - 5.1. táblázat. A citokinhatás módjai

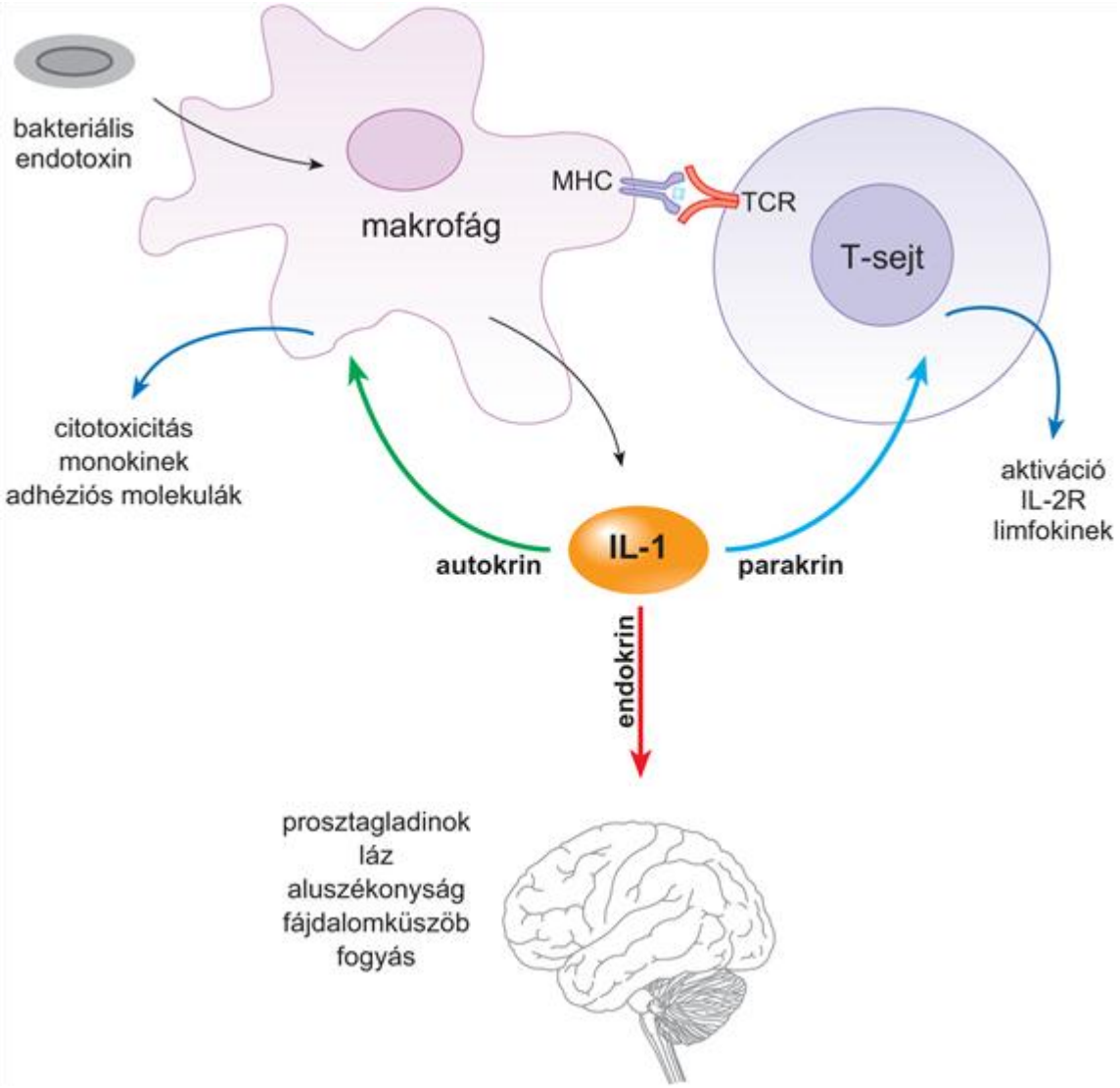
Hatás	**Mechanizmus**
Autokrin	A célsejt maga a citokint termelő sejt
Parakrin	A célsejt a citokint termelő sejt közelében van
Endokrin	A célsejt a citokint termelő sejttől távol van
Pleiotrop	Egy adott citokin különböző célsejteken különböző hatást vált ki
Redundáns	Két vagy több citokin hatása a célsejteken azonos
Szinergisztikus	Két citokin együttes hatása a célsejten nagyobb az adott funkcióra gyakorolt additív hatásuknál
Antagonisztikus	A célsejten az egyik citokin gátolja egy másik adott funkcióra gyakorolt hatását
Citokinkaszkád (hálózat)	Valamely citokin receptorához való kötődése egy másik citokin expresszióját idézi elő, aminek hatására újabb citokinek szekretálódnak

Az első *citokineket* az 1950-es években írták le, de azonosításuk és karakterizálásuk csupán a 80-as években kezdődött. Ma már több mint 100 különböző citokint ismerünk, melyek többségét leukociták termelik. A limfocitákból származó citokineket *limfokineknek* is nevezik, míg a monociták által termelteket *monokineknek*. Az immunrendszer működését szabályozó mediátorokat azonban nem csak az immunrendszer sejtjei termelik, továbbá ugyanaz a faktor lehet limfocita és monocita eredetű is, így indokoltabb a tágabb értelemben is alkalmazható *citokin* kifejezés. Az általánosan használt *interleukin* (IL) elnevezés a leukociták közötti kapcsolat létesítésére utal, és a különböző molekulák a rövidítést követő szám alapján azonosíthatók (pl. IL-1, IL-2). Az általában sejtmembránhoz kötött formában, kostimulációs molekulaként is működő tumor nekrózis faktor (TNF) családba tartozó citokineket és receptoraikat a TNF szuperfamíliába (TNFSF), illetve a TNF receptor szuperfamíliába (TNFRSF) soroljuk. A szerkezetileg hasonló, elsősorban kemotaktikus hatású mediátorok a *kemokinek* családjába tartoznak. Bizonyos citokineket a molekula eredete vagy hatása alapján nevezték el – ilyenek a kolóniastimuláló faktorok (*C*olony *S*timulating *F*actor – CSF) vagy a tumornekrózis-faktorok (TNF-ek).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A citokinek szerkezetük alapján több csoportba sorolhatók, a leggyakoribbak a lineáris peptidszakaszokkal kapcsolódó, 4 α-hélixet tartalmazó molekulák . Más csoportokra a 12 β-lemezzel jellemzett *„β-trefoil”*, a harang alakú homotrimer, a *„β-jelly roll”* vagy a diszulfid híddal stabilizált homodimer, a *„cystein-knot”* motívum a jellemző. A kemokinekre általánosan a diszulfid hidakkal összetartott N-terminális antiparallel β-lemezes és C-terminális α-helikális szerkezet jellemző, melyen belül az alcsoportok az N-terminális ciszteinek közé ékelődött egyéb aminosavak számában térnek el. Fontos megjegyezni, hogy szerkezetileg különböző citokineknek lehet nagyon hasonló biológiai aktivitása, míg hasonló szerkezetű molekulák sejtekre gyakorolt hatása jelentősen eltérhet.

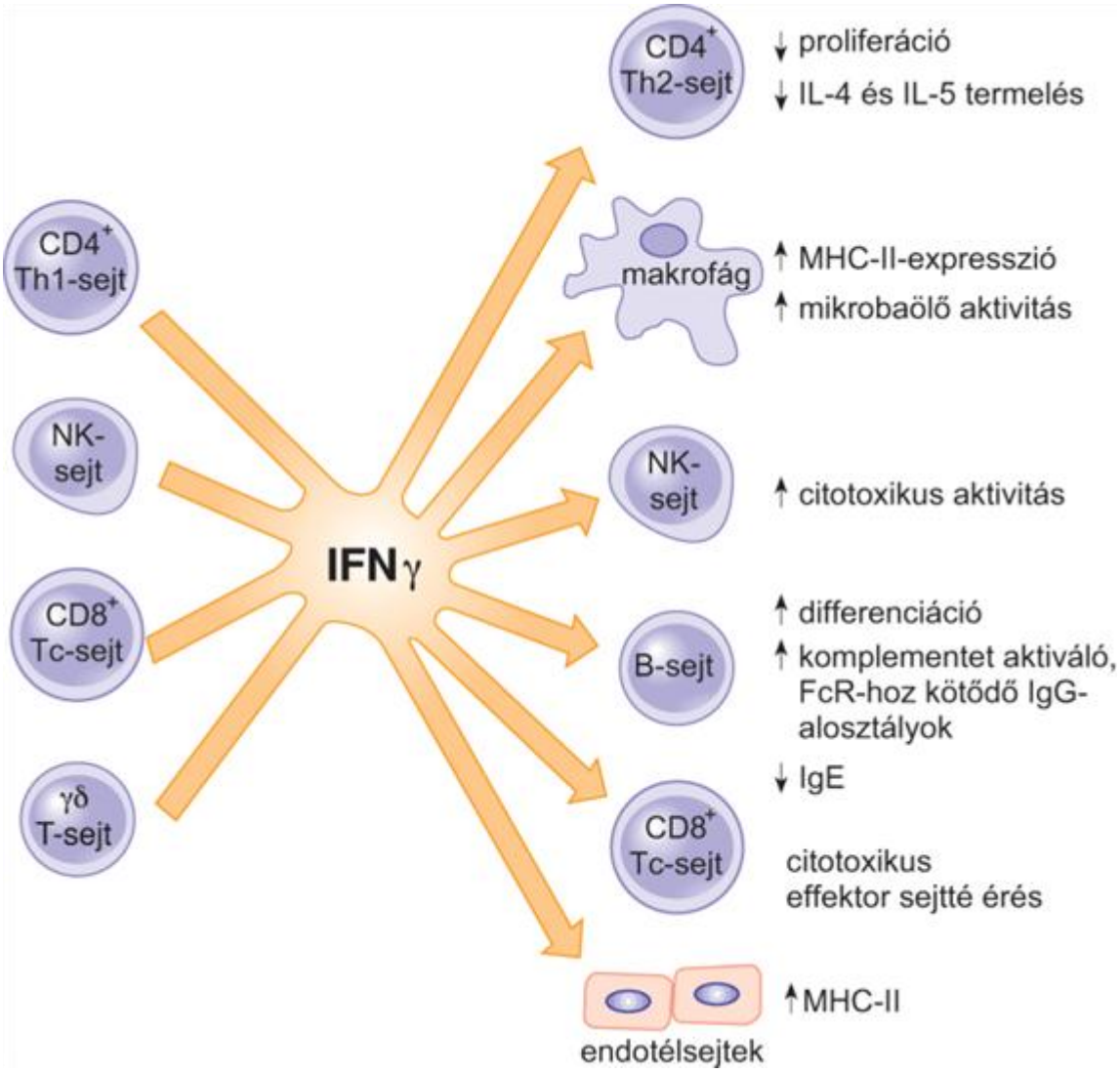
A citokinek hatásukat a sejtek membránjában kifejeződő receptoraikhoz nagy affinitással kötődve fejtik ki, a célsejten belüli jelátviteli kaszkád beindításával. Néhány kivételtől eltekintve (gyulladási citokinek) hatásuk általában lokális, biológiai féléletidejük rövid. A citokinek többsége csak a felszabadulásuk közvetlen közelében jelenlévő sejtekre hat, sőt esetenként csak közvetlen kapcsolatban lévő sejtek között – például immunológiai szinapszis révén – alakul ki a biológiai hatáshoz elegendő koncentrációjuk. A citokin hatása *autokrin,* ha az adott faktort termelő sejt saját működését befolyásolja, míg *parakrin,* ha annak közvetlen közelében lévő másik sejtre fejti ki hatását. Néhány citokin a keletkezésétől távoli szervre is képes hatni, ez az *endokrin hatás(5.1. ábra).*



5.1. ábra. Az IL-1 autokrin, parakrin és endokrin hatása. Az aktivált makrofágok többek között IL-1-et is termelnek. Az IL-1, hozzákötődve a makrofágok membránjában kifejeződő IL-1-receptorhoz, növeli a sejtek citotoxikus aktivitását, és további citokinek és adhéziós molekulák expresszióját indukálja (*autokrin hatás*). Az IL-1 hozzájárul a makrofágokkal kölcsönhatásba került T-limfociták aktiválódásához és differenciálódásához is *(parakrin hatás*), valamint távoli szervek sejtjeire, így az idegrendszerre is hatást gyakorol – pl. lázkeltés (*endokrin hatás*).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A citokinek többsége az immunsejtek érésére, aktiválódására, proliferációjára és/vagy differenciálódására kifejtett serkentő vagy gátló hatása révén szabályozza az immunválasz folyamatát, befolyásolja a termelődő ellenanyagok mennyiségét és izotípusát, valamint más citokinek képződését. Sokrétű biológiai funkciót kiváltó, ún. *pleiotrop hatásuk(5.2. ábra)* egyrészt annak tulajdonítható, hogy az egy-egy citokint fajlagosan kötő receptor számos sejtféleségen (és nem csupán az immunrendszer sejtjein) jelenhet meg, másrészt pedig annak, hogy a ligandumkötés hatására beinduló jelátviteli folyamatok több különböző funkciót is befolyásolhatnak. Bizonyos citokinek erősíthetik vagy gátolhatják egymás hatását.



5.2. ábra. Az IFN γ pleiotrop hatása. Az IFNγ-át a veleszületett és az adaptív immunrendszer több különböző, a citotoxikus válaszban résztvevő sejtje is termeli, így a gyulladás kialakításában részt vevő Th1-sejtek, NK- és Tc-sejtek, valamint a γδT-sejtek. Az IFNγ hatása sokrétű: gátolja a Th2-sejtek aktivitását, befolyásolja a B-sejtek által termelt Ig izotípusát, fokozza a makrofágok és az NK-sejtek pusztító hatását, fokozza az MHC-expressziót makrofágokon és endotélsejteken, elősegíti a Tc-sejtek citotoxikus effektor sejtekké érését.

A citokineket szerkezeti rokonságuk, eredetük és/vagy funkcióik alapján is csoportosíthatjuk. Az immunrendszer működésének szabályozásában betöltött szerepük alapján egyes citokinek, ill. kemokinek elsősorban a sejtek érésének vagy szövetbeni vándorlásának irányításában (*„homing”*) vesznek részt, más citokinek a gyulladás fontos tényezői, ismét mások pedig a limfociták aktiválódását és differenciálódását befolyásolják (5.2. táblázat). Szükséges megjegyezni, hogy mivel a legtöbb citokinnek többféle hatása is van, több csoportba is jogosan besorolhatók. Így például a veleszületett immunitásban fontos szerepet játszó IL-6 a gyulladási folyamatoknak is egyik központi résztvevője, ugyanakkor a B-sejtek plazmasejtté érését és ellenanyag-termelő képességét is befolyásolja. Hasonlóképpen, a gyulladási reakciókban is részt vevő IL-5 az eozinofil granulociták legismertebb érési faktora, ugyanakkor az IgA-termelést is fokozza.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

5.2. táblázat - 5.2. táblázat. A citokinek funkció szerinti csoportosítása

Funkció	Citokin
Az immunsejtek érésére és az immunszervekre ható citokinek	IL-3, IL-7, IL-5, IL-9, IL-11, IL-15, Flt3-L, RANKL BAFF, G-CSF, M-CSF, GM-CSF, SCF, LTα/β, SDF
A veleszületett immunitásban és a gyulladási folyamatokban résztvevő citokinek	IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, IL-22, IL-24, IL-27, IFN-ok, TNFα/β, TGFβ és kemokinek
A limfociták aktiválódását és differenciálódását szabályozó citokinek	IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18, IL-21, IL-23, IFNγ, TGFβ, BAFF, APRIL, CD40L, OX40L, FasL, CD70, CD30L, 4-1BB

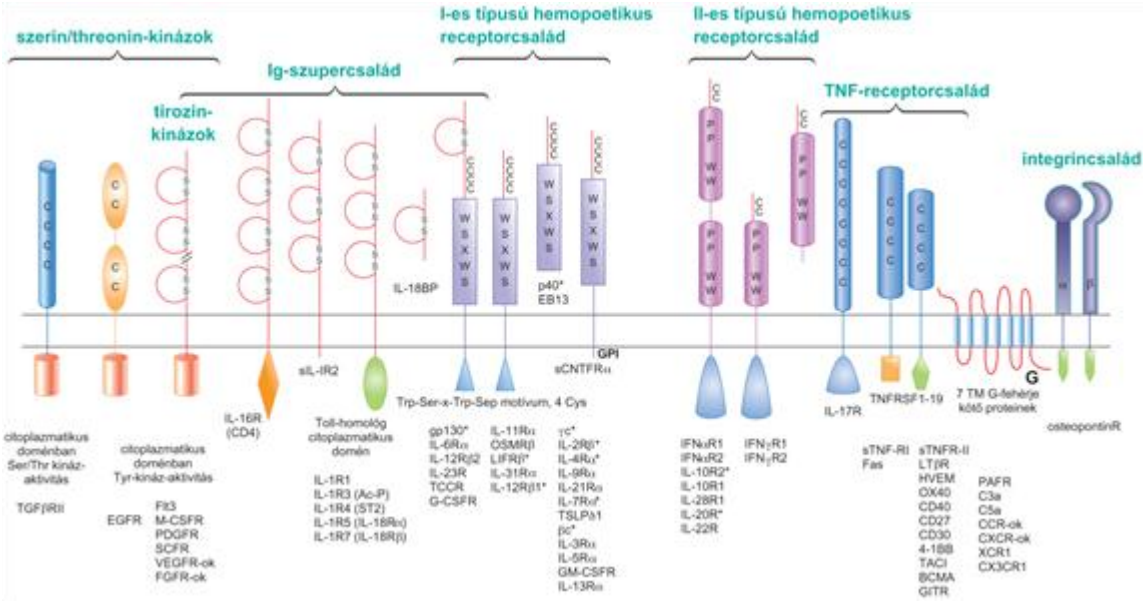
Egyes citokinek kifejeződése jellemezhet egyes sejtpopulációkat, a sejtek differenciáltsági, ill. aktiváltsági állapotát. Több citokin fontos résztvevője a kórokozókkal szembeni hatékony válasznak és a kóros immunfolyamatoknak. Ezért minőségi és mennyiségi kimutatásuk nemcsak kutatási, de klinikai diagnosztikai szempontból is fontos. (A citokinek kimutatására alkalmazott módszereket lásd *Immunológiai módszerek*, Medicina, 2007).

2. A citokinreceptorok szerkezete

A citokinek hatásukat a különböző sejteken megjelenő receptoraik közvetítésével fejtik ki. Mivel e receptorok affinitása igen nagy ($K_a = 10^{10}$-10^{12} M^{-1}), a citokinek már pikomoláris koncentrációban is hatásosak. Így a nyugvó sejteken kimutatható, sokszor csupán néhány száz receptormolekula is elegendő az intracelluláris jelsorozat megindításához és a biológiai hatás létrejöttéhez. A jelátviteli mechanizmusok és a különböző jelátvivő molekulák részvétele az adott receptor szerkezetétől, intracelluláris részének meghatározott aminosav-motívumaitól függ. A citokinreceptorok egy része, pl. az SCF (*S*tem *C*ell *F*actor) receptora, a c-kit vagy a TGF-βR (*T*ransforming *G*rowth *F*actor-β *r*eceptor) proteinkinázként (PK), a kemokinek receptorai G-fehérjékhez kapcsoltan, míg a legtöbb citokinreceptor a JAK/STAT (lásd később) jelátviteli úton fejti ki hatását. E folyamatok részleteit a 6. fejezetben tárgyaljuk.

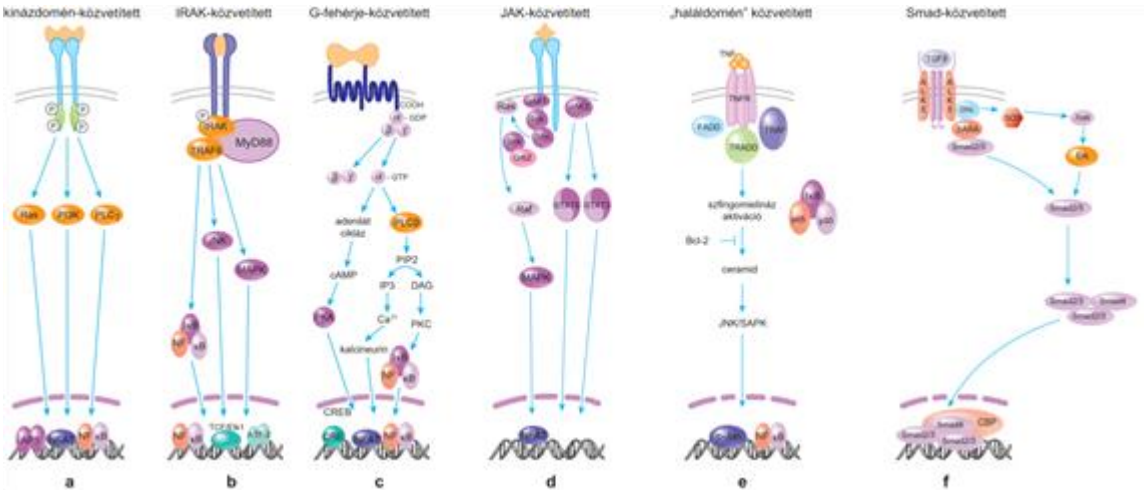
A citokinreceptorok szerkezeti sajátságaik alapján családokba sorolhatók *(5.3. ábra)*. Az ún. *I-es típusú hemopoetikus citokinek receptorláncainak* többségére az extracellulárisan megjelenő két pár konzervált cisztein és a membránközeli Trp-Ser-X-Trp-Ser (W-S–X-W-S) motívum a jellemző. Ciszteinpárokat, illetve ciszteinben gazdag régiókat a legtöbb receptorcsalád extracelluláris része tartalmaz. Az interferonreceptorok extracelluláris részei prolinban és triptofánban gazdagok. Ig-doménnel több, egyébként eltérő szerkezetű receptor is rendelkezik. Így ezek az Ig-szuperfamília tagjai is, bár ez a sajátosságuk nincs kapcsolatban sem a ligandumkötő képességükkel, sem a kötődés által indukált jelátviteli mechanizmusokkal.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



5.3. ábra. Citokinreceptor-családok. A citokinreceptorok I-es típusú transzmembrán glikoproteinek, melyek szerkezeti sajátságaik alapján különböző családokba sorolhatók. Egyes receptorláncok citoplazmatikus szakaszának Tyr-, másokénak Thr/Ser-kináz aktivitása van. Az IL-1 család receptorai a Toll-szerű receptorokéhoz (TLR) hasonló citoplazmatikus domént tartalmaznak. Extracelluláris doménjeik szerkezete alapján több citokinreceptor az Ig-szupercsaládba is sorolható. Az I-es típusú hemopoetikus receptorcsaládba tartozó molekulák extracelluláris doménjére megőrzött szekvenciájú motívumok jellemzők. A II-es típusú hemopoetikus receptorcsaládba tartozó receptorok extracellulárisan prolinban és triptofánban gazdag régiókat tartalmaznak. A TNF-receptorok extracelluláris doménje ciszteinben gazdag, továbbá néhány tagjuk intracellulárisan ún. haláldoménnel rendelkezik. A kemokinreceptorok hét transzmembrán (TM) régiót tartalmaznak.

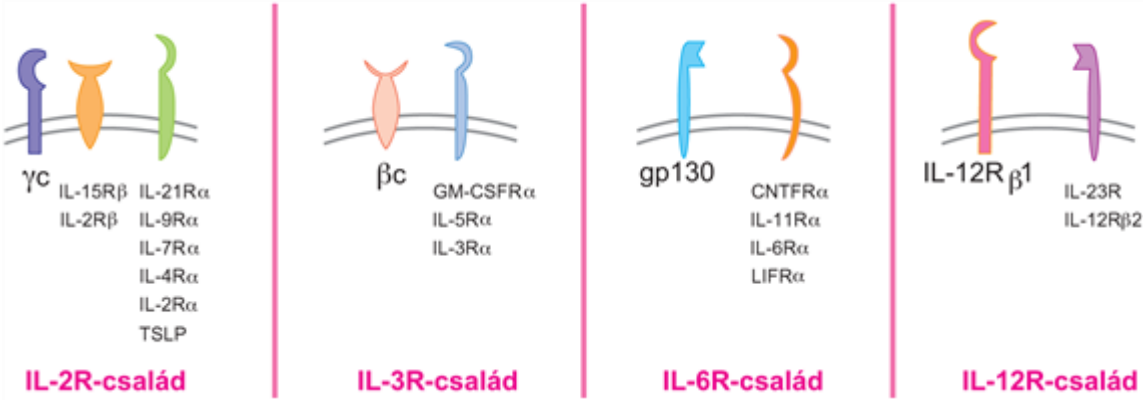
A ligandum kötődését követő jelátviteli kaszkád jellemzőit a 6. fejezetben részletezzük, itt az egyes receptorokra, ill. családokra legjellemzőbb tulajdonságokat emeljük ki. A jelátviteli folyamat megindulásához a monomer receptorláncok esetében feltétlenül szükséges azok ligandum általi dimerizációja vagy oligomerizációja, de a legtöbb receptor eleve homo- vagy heterodimer (esetleg trimer) szerkezetű. Az I-es típusú hemopoetikus citokinek receptorai gyakran osztoznak valamelyik alegységen, és ennek alapján alkotnak receptorcsaládokat *(5.3., 5.4. és 5.5. ábrák)*.



5.4. ábra. Citokinreceptorok által közvetített jelátviteli mechanizmusok. a) A tirozinkináz-doménnal rendelkező receptorok (pl. c-kit) esetében a receptorok keresztkötése a kináz aktiválódásához, majd számos fehérje, ill. transzkripciós faktor foszforilációjához vezet. **b)** A TLR-homológ doménnel rendelkező receptorok esetében (pl. IL-1R) a MyD88 és az IRAK-közvetített jelátvitel során a molekula foszforilációját követően a TNF-receptorhoz asszociált faktorok (TRAF) közvetítésével JNK- és MAPK-proteinkinázok, valamint az IkB-t

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

foszforiláló kinázok aktiválódnak. Az IkB foszforilációját követően leválik az NFkB-ről, és a sejtmagba jutva gének átírását indítja el. **c)** A G-fehérjék által közvetített jelátadáskor (pl. CCR7, CXCR4) a ligandum kötődése megváltoztatja a receptor sejten belüli doménjének konformációját, így ahhoz hozzákötődik a heterotrimer G-fehérje, melynek α-alegysége adenil-ciklázt vagy PLCβ-t aktivál. Az első esetben cAMP jön létre, amely a PKA-t aktiválja, miközben a PLCβ aktiválódásának eredményeként IP3 és DAG keletkezik. Az előbbi a sejten belüli raktárakból kalciumot szabadít fel, ami kinázok és foszfatázok (kalcineurin) aktiválódásához vezet. A sejtmembránban maradó DAG a PKC áthelyeződését és aktiválódását váltja ki, amely az IkB foszforilációján keresztül az NFkB aktiválásához vezet. **d)** A JAK által közvetített jelátvitel során (pl. IL-2R) a JAK-kinázok foszforilálják a receptorláncokat, ezzel biztosítva az SH2-doménnal rendelkező molekulák kötődését. Foszforilálják továbbá a STAT-molekulákat is, amelyek dimerizálódva a sejtmagba jutnak, és transzkripciót indukálnak. A JAK/STAT-út mellett az src kinázoktól függő aktiválódás is elindul, és a Syk-molekula, majd a ras/MAPK-függő út aktiválódik. A folyamat eredményeként transzkripciós faktorok aktiválódnak, amelyek korai aktiválódási gének expresszióját váltják ki. **e)** A „haláldoménnel" rendelkező TNF receptorok a TRAF közvetített jelátviteli út mellett a TRADD (*T*NF *RA*ssociated *D*eath *D*omain), illetve a FADD (*F*as *A*ssociated *D*eath *D*omain) proteinen keresztül a JNK/SAPK aktiválódásához vezetnek. **f)** A TGF-β receptora citoplazmatikus szerin/treoninkináz-aktivitással rendelkezik. A dimer TGF-β kötődése által elindított, Smad-közvetített jelpályán foszforilálódik a Smad2- és Smad3-fehérje, melyek a Smad4-gyel komplexet alkotva jutnak a sejtmagba.



5.5. ábra. A közös receptorláncot használó hemopoetikus receptorcsaládok. Az ún. I-es osztályú hemopoetikus citokinek receptorai általában homo- vagy heterodimer, illetve heterotrimer formában alkotnak működőképes molekulát. Egyes receptorláncok különböző citokinek receptorának lehetnek funkcionális alegységei. Azok a receptorok, amelyekben az egyik lánc közös, családokba sorolhatók. Igy az IL-2R családban a γc-, az IL-3R családban a βc-, az IL-6R családban a gp130-, míg az IL-12R család esetében az IL-12Rβ1-lánc azonos az ábrán felsorolt receptorokban. E családokon belül – a közös lánc használatából következően – a jelátviteli molekulák nagy része is azonos.

Számos, citokinreceptor által indukált jelátviteli folyamatban részt vesz két jellegzetes molekulacsalád, a JAK- (*J*anus *K*inase) és a TYK-kinázok, melyek különböző láncokhoz kötődnek, majd aktiválódáskor foszforilálják egymást és a receptorláncokat. Ekkor válik lehetővé a STAT (Signal *T*ransducer and *A*ctivator of *T*ranscription) molekulák kapcsolódása és foszforilálása. Ezt követően a különböző STAT-ok stabil homo-, ill. heterodimereket alkotnak, bejutnak a magba, és ott a megfelelő DNS-szakaszokhoz kötődve gének átírását indukálják. A különböző receptorláncok más-más JAK-, TYK- és STAT-molekulákat használnak *(5. 3. táblázat,* l. fejezet és Függelék).

5.3. táblázat - 5.3. táblázat. A JAK- és TYK-kinázok, valamint a STAT-fehérjék részvétele a különböző citokinek által indukált jelátvitelben

Citokin	**JAK/TYK**	**STAT**
IFNα/β	JAK1, TYK2	STAT1, STAT2
IFNγ	JAK1, JAK2	STAT1

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Prolaktin	JAK2	STAT5a, STAT5b
Eritropoetin (Epo)	JAK2	STAT5a, STAT5b
Leptin	JAK2	STAT3
Növekedési hormon (GH)	JAK2	STAT5a, STAT5b
IL10	JAK1, TYK2	STAT3
IL-12	JAK2, TYK2	STAT4, STAT3
G-CSF	JAK1, JAK2	STAT3
IL-2, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 (közös γ-lánc a receptorban)	JAK1, JAK3	STAT5a, STAT5b, STAT3, STAT1
IL-4 , IL-13	JAK1,JAK3, TYK2	STAT6
IL-3, IL-5, GM-CSF (közös β-lánc a receptorban)	JAK2	STAT5a, STAT5b
IL-6, IL-11, CNTF, LIF, OSM (közös gp130 a receptorban)	JAK1, JAK2, TYK2	STAT3

Az IL-1 családba tartozó citokinek intracelluláris szakasza a Toll-szerű receptorokéhoz hasonló domént tartalmaz, és jelátviteli folyamataik elindításában a MyD88 adapter, az IRAK (*I*L-1 *R*eceptor *A*ssociated *K*inase) és a TRAF (*T*NF *R*eceptor *A*ssociated *F*actor) 6 vesz részt. TRAF-molekulák játszanak szerepet a TNF-receptorok által megindított jelsorozatban is.

A kemokinreceptorok jelátvitelében a harmadik transzmembrándomén intracelluláris részéhez kötődő G-fehérjéknek van fontos szerepük (5.3. és 5.4. ábra).

A különböző citokinreceptorok membránban történő mozgásában, a receptorláncok egymással vagy más receptorokkal (pl. TCR-rel a T-sejt aktiváció során) való asszociációjában fontos szerepet játszanak a lipidraftok. (A sejtmembrán felépítéséről, az immunsejtek receptorainak szerveződéséről és jelátviteli folyamatairól a 4. és a 6. fejezetben esik szó részletesen.)

3. A hemopoetikus citokinek és receptoraik

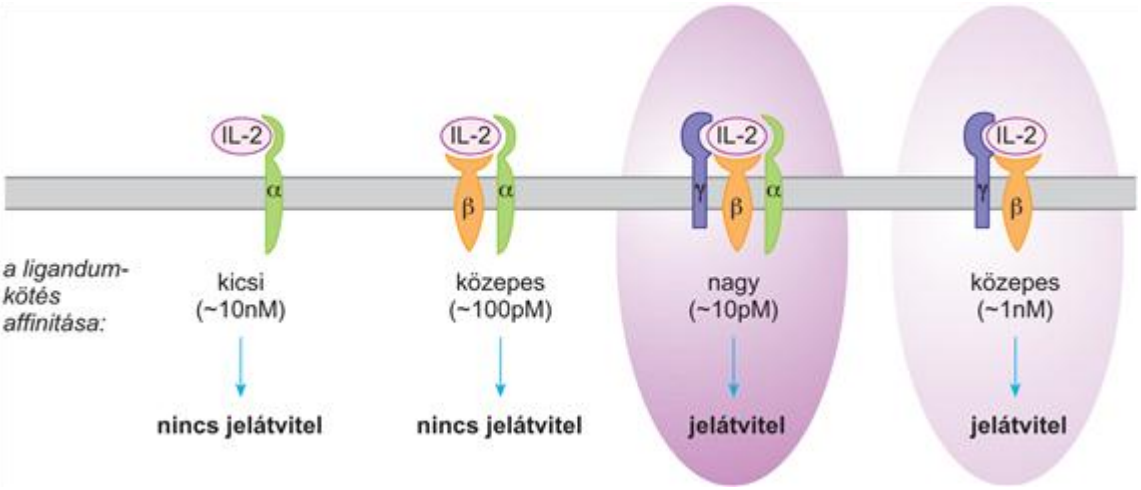
Az I-es típusú hemopoetikus citokinek receptorai fibronektin III típusú domént, Trp-Ser-X-Trp-Ser motívumot és négy extracelluláris ciszteint tartalmazó receptorláncból állnak, melyek általában homo- vagy heterodimer, ill. heterotrimer formában alkotnak működőképes molekulát. Egyes receptorláncok más citokinek receptorának is funkcionális alegységei lehetnek, és ennek alapján közös családokba sorolhatók, mint az IL-2, IL-3, IL-6 és IL-12 citokinreceptor-családok esetében (5.5. ábra). A családokon belül a közös lánc használatából következően a jelátviteli molekulák nagy része is azonos, és ez megmutatkozik a biológiai hatások hasonlóságában is.

3.1. Közös γ-láncot tartalmazó citokinreceptorok és ligandumaik

Az IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 és IL-21 funkcionális receptorai heterodimerek vagy heterotrimerek, és a γ_c-láncon „osztoznak”. Ezek a citokinek elsősorban a limfoid sejtek érésében, aktivációs és differenciálódási folyamataiban játszanak fontos szerepet. A hatásukban jelentős mértékben átfedő IL-2 és IL-15 heterotrimer receptorának β-lánca is közös.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Az aktivált T-sejteken megjelenő, *nagy affinitású IL-2-receptor különböző gének által kódolt, három polipeptidláncból álló komplex*. Polimorfonukleáris sejtek felszínén az egyes láncok külön-külön is megjelenhetnek. A három lánc különböző kombinációi eltérő affinitással kötik az IL-2-t, jelátvitelre pedig a háromláncos formán kívül csak a βγ-komplex képes *(5.6. ábra)*.



5.6. ábra. Az IL-2 receptor. Az IL-2R felépítésében három lánc (α, β és γ) vesz részt. Több formában jelenhet meg a membránban, ezek: a kis affinitású monomer IL-2Rα, a közepes affinitású dimerek, vagyis az IL-2R αβ és az IL-2R βγ, továbbá a nagy affinitású trimer IL-2R αβγ. A hatékony jelátvitel a β- és az γ-lánc együttes jelenlétét igényli.

Naiv T- és B-sejtek felszínén az α-lánc nem jelenik meg, és a β- és γ-lánc sem alkot a jelátvitel kiváltásához elegendő számú komplexet. Ezzel szemben az NK-, az NKT-sejtek és a monociták membránján aktiválás nélkül is elegendő βγ-receptor jelenik meg az IL-2-re való válaszképességhez. Az α-lánc kifejeződése a legtöbb sejttípus esetében aktiválódási folyamatok eredménye, kivéve a tímuszban Treg (*reg*ulátor) sejtté differenciálódó populációt, amelyen az α-lánc is konstitutív módon fejeződik ki. Az IL-2R három lánca közül a jelátvitelben csak a β- és a γ-lánc vesz részt; míg az α-lánc nagy affinitással köti a ligandumot (5.6. ábra). IL-2, ill. IL-2R génkiütött egerek vizsgálatából kiderült, hogy az IL-2, az IL-2Rα vagy az IL-2Rβ szelektív hiánya csak részleges funkcionális zavart okoz. Ezzel szemben a γc vagy a jelátvitelben fontos JAK3 hiánya súlyos, kombinált immunhiányos állapothoz, az ún *scid* (severe *c*ombined *i*mmune *d*eficiency) kórkép kialakulásához vezet (lásd 20. fejezet).

Az **IL-2**-t mint a T-sejtek osztódását serkentő faktort már korán leírták. A celluláris immunológiai ismeretek szempontjából mérföldkövet jelentett az a megfigyelés, hogy T-sejtek kitűnően növekednek olyan tenyészetekben, amelyekhez mitogénnel stimulált T-limfociták felülúszóját adják. Ez az észlelés tette először lehetővé sejtvonalak, sejtklónok folyamatos fenntartását. A T-sejtek növekedését ilyen körülmények között serkentő molekulát eleinte T-sejtnövekedési faktornak (*T*Cell *G*rowth *F*actor – TCGF), majd később interleukin-2-nek (IL-2) nevezték. Mivel az IL-2 mind a citokint termelő, mind pedig a környezetben lévő más T-sejtek növekedését is elősegíti, egyaránt tekinthető autokrin és parakrin növekedési faktornak. Az IL-2 egyik legfontosabb biológiai hatása, hogy T-sejtek stimulációját követően kifejeződő, nagy affinitású IL-2R-on keresztül nemcsak a proliferációt indítja el, hanem egyúttal előidézi a Fas és a FasL megjelenését is az aktiválódó T-sejteken, így érzékenyítve azokat az AICD (*A*ctivation *I*nduced *C*ell *D*eath) iránt (lásd 14. fejezet). Az IL-2 a naiv T- és a Th1-sejtek mellett a $CD8^+$-effektor T- és az NK-sejtek aktivációját és citolitikus funkcióját is elősegíti. E mellett a Treg-sejtek fontos differenciációs és növekedési faktora, továbbá serkenti a B-limfociták osztódását és differenciálódását is.

Az IL-2-t kódoló gén emberben a 4. kromoszómán helyezkedik el. A humán IL-2 130 aminosavat tartalmazó, 15 kDa-os polipeptid (az egér IL-2 ennél nagyobb méretű, 23 kDa-os), bár a molekula mérete a glikozilációtól és szializációtól függően ettől eltérő is lehet. Az IL-2-t elsősorban aktivált T-sejtek és T-sejtvonalak, T-sejtklónok, ill. T-sejthibridómák termelik, bár NK- és NKT-sejtek mellett aktivált dendritikus sejtek IL-2 termeléséről is beszámoltak.

Az **IL-15** az IL-2-höz szerkezetileg és hatásai tekintetében is nagyon hasonló citokin, de nem T-sejtek, hanem főként aktivált monociták, fibroblasztok, epitél- és egyéb, nem hemopoetikus eredetű sejtek termelik. A T- és az NK-sejteken megjelenő IL-15R az IL-2 receptorral közös β- és γ-láncot tartalmaz, de az IL-15-öt csak az IL-

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

15R α-lánca köti fajlagosan. Az IL-2Rα-hoz hasonló szerkezetű IL-15Rα nemcsak a különböző T- és NK-, valamint NKT-sejtpopulációkon, hanem monocitákon és DC-ken, továbbá különböző szövetekben (májban, agyban, bélben) is kifejeződik. IFNα/β vagy TLR4 közvetítésével a monociták és DC-k IL-15-öt szekretálnak, ami azonnal nagy affinitással kötődik a sejtfelszínen egyidejűleg megjelenő IL-15Rα-hoz. A következő néhány napban a ligandum a receptorral együtt jelenik meg a sejtmembránon, és több ciklusban internalizálódik. Így az immunológiai szinapszisban a monociták és a DC-k mint membránkötött kostimulációs ligandumot „kínálják" az IL-15-öt az IL-2Rβ-t és γc-láncot kifejező T-sejtek számára. Ily módon az IL-15 az NK, az NKT és a CD8+ memória T-sejtek citotoxikus válaszában játszik fontos szerepet.

IL-7 : A csontvelő, valamint a tímusz strómasejtjei által termelt IL-7 elengedhetetlenül fontos faktora a limfoid sejtek érésének, elsősorban a T-sejtek tímuszbeli fejlődésének, továbbá a naiv és memória T-sejtek proliferációjának, illetve túlélésének. Az IL-7Rα az IL-7 és a TSLP (*T*hymic *S*tromal *L*ympho*P*oietin) receptorának is közös lánca (5.5. ábra) és hiánya a γc vagy a JAK3 hiányához hasonló scid állapotot idézi elő. A tímusz és a nyálkahártya epitélsejtjei által termelt TSLP a mieloid DC-k aktivációjában, és ezen keresztül a Treg-sejtek, továbbá a $CD4^+$ T-limfociták túlélésében, valamint a Th2-sejtek differenciálódásában tölt be fontos szerepet. Kimutatták a TSLP B-sejtek fejlődését, homeosztázisát szabályozó hatását is.

IL-4 : Ez a citokin azonos a korábban B-sejtnövekedési faktorként (*B C*ell *G*rowth *F*actor-1 – BCGF-1) leírt molekulával, az aktivált T-sejtek által termelt B-sejtproliferációt fokozó faktorral, az IgG1-termelő B-sejtek fejlődését kiváltó faktorral (*B C*ell *D*ifferentiation *F*actor for gamma expression – BCDFγ) és a nyugvó B-sejtek MHCII-expresszió növekedését előidéző faktorral (*B* cell *S*timulatory *F*actor I – BSF-I). Szerkezetét tekintve az IL-4 a négy α-hélixet tartalmazó citokinek közé tartozik. A humán IL-4-molekula 153 aminosavból álló, 15-20 kDa molekulatömegű glikoprotein, amely három, láncon belüli diszulfidhidat tartalmaz. Az IL-4-gén az 5. kromoszómán helyezkedik el az IL-3-at, IL-5-öt, IL-9-et, IL-13-at és GM-CSF-et (*G*ranulocyte *M*acrophage – *C*olony *S*timulating *F*actor) kódoló gének közelében.

Az IL-4 az aktivált Th2-sejtekből származó egyik legjellemzőbb citokin (lásd 14. fejezet), de aktivált bazofil granulociták, hízósejtek, $NK1.1^+$ T-sejtek, valamint a $CD8^+$ T-sejtek és a γδT-limfociták egy része szintén termeli. Az IL-4 pleiotrop hatású, mivel:

– nyugvó B-sejteken indukálja az MHCII megjelenését, a B7- és más kostimulátor molekulák expresszióját, elősegíti aktivált B-limfociták proliferációját és differenciálódását. Emberben IgE és IgG4, egérben IgE és IgG1 izotípusú ellenanyagok termelődését váltja ki;

– GM-CSF-fel kombinálva hozzájárul a DC-k csontvelői előalakokból és monocitákból történő differenciálódásához;

– a makrofágok ún. *alternatív aktivációj*át váltja ki, elősegíti azok antigén-bemutató képességét, de gátolja az INFγ által kiváltott hatások egy részét (lásd 3. fejezet);

– elősegíti a Th2-sejtek kialakulását és proliferációját, ilyen módon fontos szerepe van a Th1-Th2 egyensúly szabályozásában;

– endotélsejteken indukálja egyes adhéziós molekulák (pl. VCAM-1) megjelenését és egyes kemokinek (pl. MCP-1) termelését;

– az IL-3-mal szinergizálva hat a hízósejtek érésére és proliferációjára.

IL-9 : A főként Th2-sejtek által termelt IL-9-et először T-sejtekre ható citokinként írták le; később derült ki, hogy elsősorban a hízósejtek növekedési faktora. T- és B-sejtekre gyakorolt *in vivo* hatása még nem kellően tisztázott.

IL-13: A Th2-, Tc2-, bazofil-, hízósejtek és DC-k által termelt IL-13 szerkezetében, továbbá B-sejtekre, valamint mieloid sejtekre gyakorolt hatásában is nagyon hasonló az IL-4-hez, viszont receptorát T-sejteken nem sikerült kimutatni.

IL-21 : Az IL-21-et a Th-sejtek termelik; a Th17-sejtek autokrin faktora és a follikuláris Th-sejtek jellegzetes citokinje. Receptorát T-, B-, NK- és mieloid sejteken, továbbá keratinocitákon mutatták ki. Gátolja a Treg-sejtek differenciálódását és hatását, továbbá részt vesz a citotoxikus válasz szabályozásában. B-sejtekben a BCR keresztkötésének hiányában azok apoptózisát indukálja, míg a BCR keresztkötése, illetve Th-sejtszignálok jelenlétében kostimulációt nyújt a proliferációhoz, az izotípusváltáshoz és a plazmasejtté éréshez.

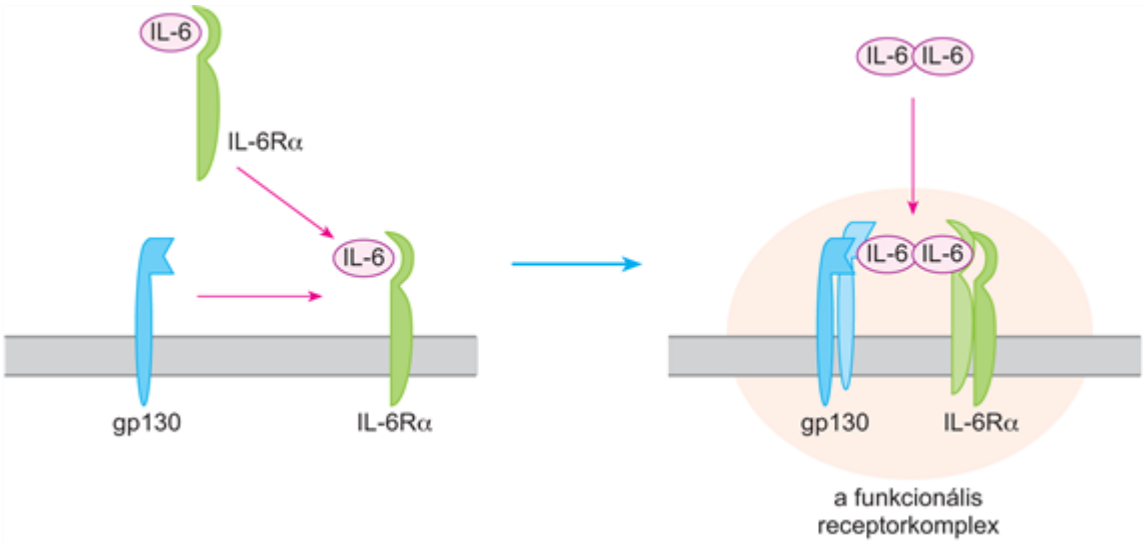
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

3.2. Közös β-láncot tartalmazó citokinreceptorok és ligandumaik

Az *IL-3, az IL-5 és a GM-CSF heterodimér szerkezetű receptorainak β-láncai azonosak* (5.5. ábra). Mindhárom citokint elsősorban T-limfociták termelik, és a különböző mieloid eredetű sejtek érésében, aktivációjában és effektor működésében játszanak szerepet. Sokrétű hemopoetikus hatása miatt az IL-3-at multi-CSF-nek is nevezik. A GM-CSF elsősorban a granulociták, a monociták és a DC-ek érésére hat, az IL-5 pedig főleg az eozinofil granulociták érési és növekedési faktora, továbbá a konvencionális B-limfociták aktivációjában, az IgA izotípusú ellenanyagok szekréciójában és a B-1 B-sejtek homeosztázisában van szerepe.

3.3. Közös gp130-láncot tartalmazó citokinreceptorok és ligandumaik

Az *IL-6 receptorcsalád minden tagja a gp130 lánccal alkot dimert vagy trimert* (5.5. ábra). Az IL-6 citokin (22-30 kDa) génje emberben a 7. kromoszómán található. Eredetileg a plazmasejtté érést elősegítő hatása miatt B-sejt stimulációs faktorként írták le, és csak később vált ismertté a gyulladásban betöltött szerepe. Mononukleáris fagociták, endotélsejtek, fibroblasztok és aktivált Th2-sejtek termelnek IL-6-ot, továbbá gyulladás során a mononukleáris fagocitákból felszabaduló TNF-et és IL-1-et követően, illetve azok hatására is képződik. A multifunkcionális citokincsalád mindegyik tagjára jellemző, hogy hatása van a máj akut fázis fehérjéinek termelésére, a neuronok differenciációjára és túlélésére, valamint a csontanyagcserére. A gp130-láncot használja a LIF (*L*eukemia *I*nhibitory *F*actor), az OSM (*O*nco*S*tatin *M*) és a CNTF (*C*iliary *N*euro*T*ropic *F*actor) receptor is. Az IL-6- és az IL-11-receptor α-láncának szolúbilis formája is ismert, ami szintén megköti a ligandumot, és így lehetőséget ad olyan sejtekkel való reakcióra is, amelyek maguk nem fejezik ki az α-receptorláncot. A jelátviteli folyamat megindítására alkalmas receptorkomplexet két gp130, két α-lánc és két citokinmolekula hexamer egysége alkotja *(5.7. ábra)*.



5.7. ábra. Az IL-6 receptorkomplex. A receptorkomplex az α- és a gp130-láncból épül fel. Az α-lánc, bár köti az IL-6-ot, de jelátvitelt nem indukál; a receptorkomplex jelátvivő eleme a gp130. Az IL-6Rα szolúbilis formában is képes az IL-6-hoz kötődni, és így olyan sejteken is jelátvitelt indukál, melyek nem fejeznek ki IL-6Rα-át. A funkcionális receptorkomplex a membránban két-két IL-6Rα-át és gp130-at tartalmaz, melyet az IL-6 dimer kötődése indukál.

3.4. Az IL-12 család

Ebbe a családba olyan, heterodimer szerkezetű citokinek tartoznak, melyek egy szolúbilis receptoralegységet is tartalmaznak. Az IL-12 és az IL-23 közös alegysége az IL-6Rα-val rokon p40, ami szerkezetileg az I-es típusú, hemopoetikus receptorok szolúbilis formájának felel meg. Az IL-12 esetében a p35-, az IL-23 esetében pedig a p19-fehérje kapcsolódik a citokinhez, melyek az IL-6-tal rokon szerkezetűek. Ezek a heterodimerek a membránban az IL-12Rβ1- és IL-12Rβ2-, ill. IL-23R-láncokhoz kötődve indítanak jelsorozatot (5.5. ábra). A p40/p40 homodimer egyrészt, mint receptorantagonista gátolja az IL-12 és IL-23 IL-12Rβ1 receptorlánccal való kölcsönhatását, másrészt a kötődése által indukált szignál a DC-k és a makrofágok migrációjára, valamint a mikroglia- és a Tc-sejtek citokinszekréciójára hat.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A celluláris immunválasz szabályozásában,szerepet játszó, IL-12-családba tartozó citokineket monociták és DC-k termelik. Az antigén-bemutató sejtek által termelt IL-12 Th1 irányba tolja el a $CD4^+$ T-sejtek aktivációt követő differenciálódását, az IL-23 pedig gyulladásos környezetben, IL-6 és TGF-β jelenlétében az IL-17-et termelő Th17-sejtek létrejöttét segíti. A citokincsalád legutóbb azonosított tagja, az antiinflammatórikus hatású IL-27 is a Th-effektor populációk szabályozásában tölt be szerepet.

3.5. Az IL-17 család

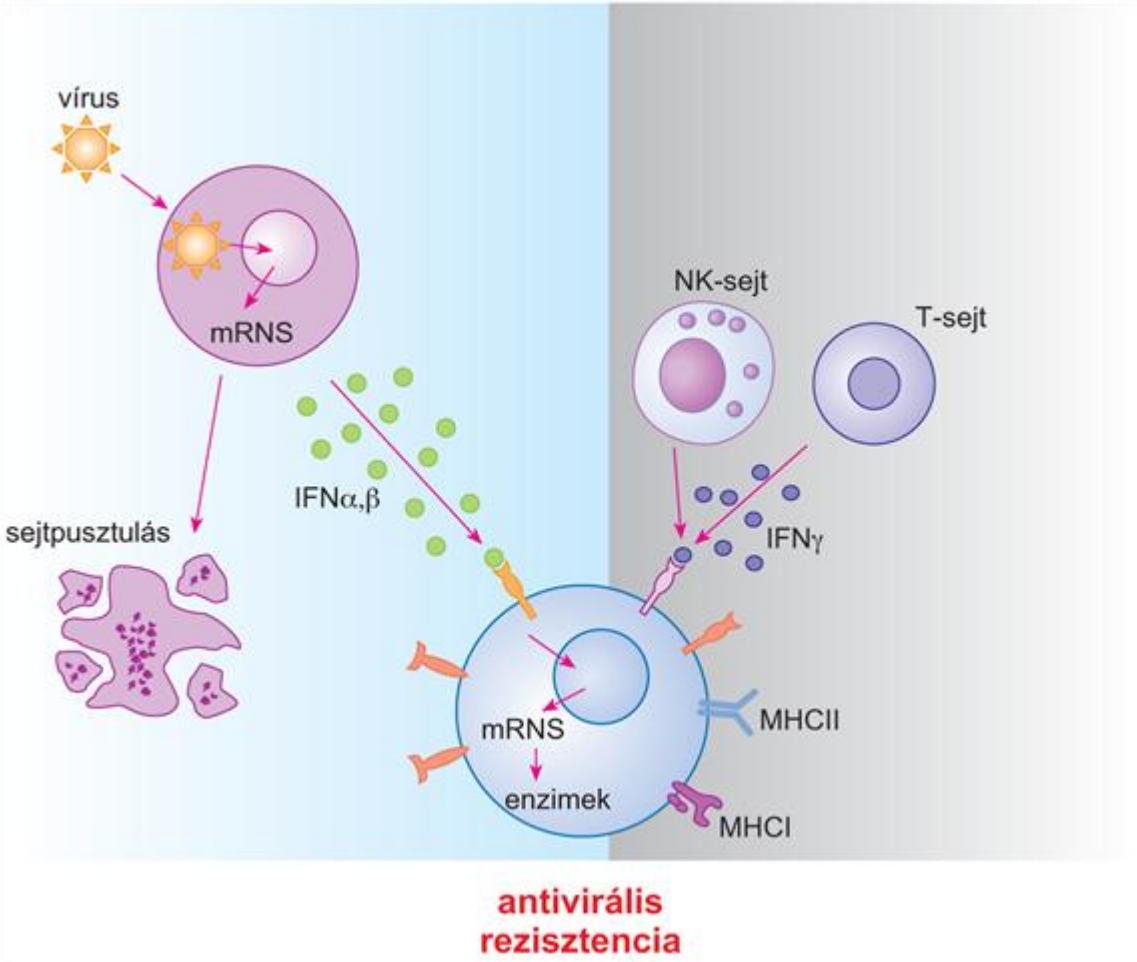
Az IL-17 citokincsalád szerepét eredetileg patológiás gyulladási folyamatokban és autoimmun kórképekben írták le. Fontos szerepük van a mikrobiális fertőzések által kiváltott immunválasz kezdeti szakaszában. A citokincsalád hat tagja ismert; az IL-17A-t és IL-17F-et a Th17-sejtek és a γδ T-sejtek termelik, az IL-17E-t pedig a Th2-sejtek egy alpopulációja, míg a többi nem T-limfociták terméke. Az IL-17A és IL-17F diszulfid hidakkal stabilizált homo-, ill. heterodimer formában van jelen. Az IL-17RA és IL-17RC receptorláncok I-es típusú transzmembránfehérjék, melyek a Toll-receptorokéval homológ, citoplazmatikus domént tartalmaznak. Az IL-17RA-nak szolúbilis, receptorantagonista formáját is kimutatták.

4. Az interferonok és az IL-10-család citokinjei és receptoraik

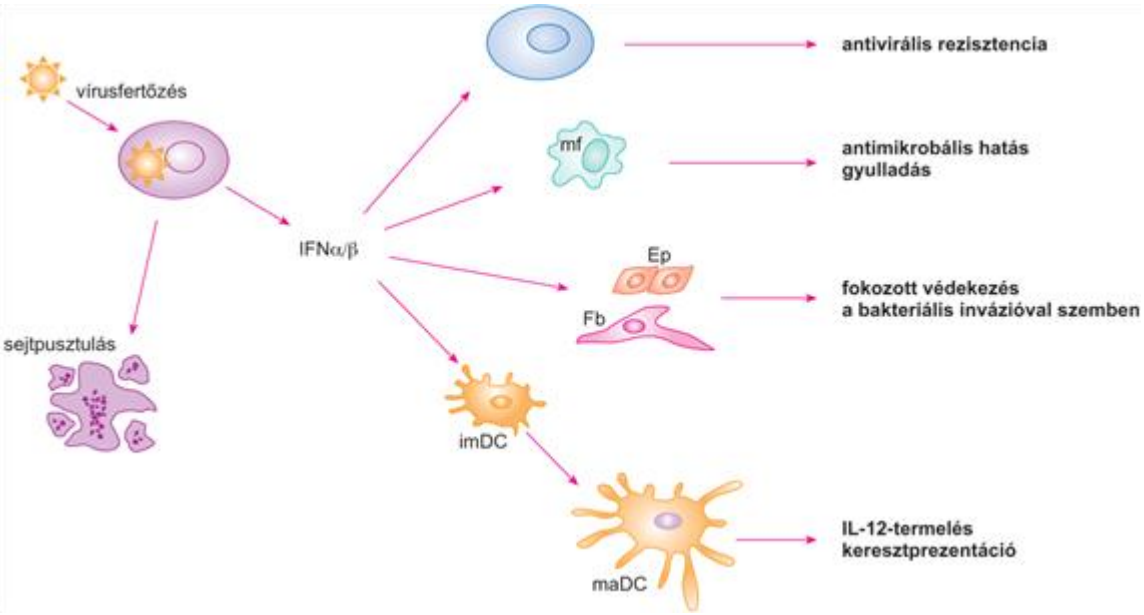
4.1. Az interferonok és receptorai

Az IFN-okat eredetileg vírusfertőzések kapcsán írták le. Megfigyelték, hogy egy adott vírussal fertőzött szervezetben gyakran védettség alakul ki más vírusokkal szemben is. Megállapították azt is, hogy ez a fertőzött sejtekből felszabaduló IFN-nal, illetve annak mikrobapusztító, antivirális, antiapoptotikus, differenciálódásra és sejtaktivációra gyakorolt hatásával van összefüggésben *(5.8. ábra)*. Az IFN-oknak két alaptípusa ismert: az ún. természetes interferonok (IFN-α és -β), valamint az IFNγ. Az előbbiek vírussal fertőzött leukocitákból és fibroblasztokból szabadulnak fel, míg az IFNγ-át főként az immunválasz során aktiválódó NK-sejtek és a T-sejtek különböző populációi termelik (5.2. ábra). Ennek megfelelően nevezték régebben az IFN-okat leukocita-, fibroblaszt-, illetve immun- vagy T-IFN-nak is, jóllehet más sejtek is termelik azokat. Az IFN-α és -β antivirális aktivitása mellett gyulladáskeltő hatású, fokozza a baktériumellenes védelmet, és az antigén-bemutató sejtek érését, és IL-12 termelését is serkenti *(5.9. ábra)*. Az IFN-ok közötti szerkezeti különbségekre utal, hogy az IFNγ savanyú közegben (pH-2) lebomlik, míg a másik típus savra nem érzékeny.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



5.8. ábra. Az interferonok forrása és antivirális hatása. A veleszületett immunválasz során a vírussal fertőzött sejtek α és β, míg az aktivált T- és NK-sejtek γ-interferont termelnek. Az IFNα és az IFNβ antivirális fehérjék képződését indukálja, melyek a közelben lévő, még nem fertőzött sejteket ellenállóvá teszik. Az IFNγ MHC-molekulák kifejezését is indukálja, így fokozva az antigén-bemutatás hatékonyságát, valamint a Th1 dominanciájú adaptív immunválasz kialakulását.



Created by XMLmind XSL-FO Converter.

5.9. ábra. Az IFN α és β további hatásai. Az IFNα és az IFNβ fokozza a különböző kórokozók elleni immunválasz kialakulását; segíti a gyulladás kialakulását, az antigén-bemutató sejtek érését és IL-12 termelését, továbbá indukálja a citotoxikus választ.

A természetes interferonok megjelenéséhez vezető jelsorozatot egyrészt a víruseredetű, duplaszálú RNS-t felismerő RIG-I (*R*etinoic acid-*I*nducible *G*ene I) molekulák, másrészt a kórokozók felszínén található PAMP-ok (*P*athogen *A*ssociated *M*olecular *P*attern) Toll-szerű receptorokhoz (TLR) való kötődése indíthatja el (lásd 1. fejezet). Az IFNα egy több gént magában foglaló géncsalád terméke, ellentétben a többi IFN-nal, amelyeket egy-egy gén kódol. A természetes interferonok kapcsolt génjei emberben a 9., egérben pedig a 4. kromoszómán helyezkednek el. Jellegzetességük, hogy nem tartalmaznak intronokat. Az IFNα- és β-gének 166 aminosavból álló polipeptidet kódolnak. Bár a két fehérje közötti szerkezeti homológia kismértékű, mindkettő ugyanahhoz a receptorhoz kötődik. A ligandum nagy affinitású kötődéséhez két receptorlánc: az IFNαR1 és 2 kapcsolódása szükséges.

Az IFNγ funkcionális receptorát is két lánc alkotja: a ligandumkötő IFNγR1 és a jelátvitelt beindító IFNγR2. A homodimer IFNγ kötődése két IFNγR1-et hoz egymás közelébe, ami két IFNγR2 asszociációját eredményezi a sejtmembránban.

Az IFNγ-át kódoló gén emberben a 12. kromoszómán található, fehérjeterméke 146 aminosavból áll. A poszt-transzlációs termék egy 18 kDa méretű láncokból álló homodimer, amely különböző mértékben lehet glikozilált (40-70 kDa). Az IFNγ megfelelő mennyiségben való szekréciója az IL-12 jelenlététől is függ, és elengedhetetlen az intracelluláris kórokozók (pl. mikobaktérium) sikeres elpusztításához. Ez a citokin lényeges szerepet játszik a mononukleáris sejtek aktiválásában, a gyulladás kialakulásában. Számos sejten fokozza az MHCI-molekulák kifejeződését, és egyes sejteken (pl. endotél) az MHCII megjelenését is előidézi, ill. növeli. Stimulálja az NK-sejtek citolitikus aktivitását, és szükséges a jelenléte a Tc-sejtek effektor CTL-lé éréséhez. A B-sejtekben olyan izotípusú ellenanyagok termelését segíti elő, amelyek a citotoxikus effektor funkciókat, az ADCC-t vagy a komplementrendszert aktiválják (5.2. ábra). Általában elmondható, hogy az IFNγ felszabadulását, továbbá a Th1-sejtek aktiválódását indukáló ágensek fokozzák a celluláris immunválaszt. Ugyanakkor az IFNγ fontos szerepet játszik a T-limfociták homeosztázisában is, mivel elősegíti azok kaszpáz-8 enzimtől függő apoptózisát. IFNγ az indukált Treg-sejtekből is felszabadulhat, és okozhatja naiv és Th2-sejtek apoptózisát, valamint a környező makrofágokból és DC-kből kiválthatja iNOS (*I*nducible *N*itric *O*xide *S*ynthase), ill. IDO (*I*ndoleamine-2,3-*Di**O*xygenase) felszabadulását, ami közvetetten csökkentheti a szövetek károsodását.

4.2. Az IL-10 család

Az IL-10-et eredetileg Th-sejtek termékeként írták le, amely gátolja egyes citokinek (közöttük az IFN) képződését. Az IL-10-et főként aktivált Th2- és szabályozó funkciójú Th-sejtek, $CD5^+$ B-limfociták, monociták és keratinociták termelik. A humán IL-10-molekula 160 aminosavból áll, egy potenciális N-glikozilációs helyet és két diszulfidhidat tartalmaz. A 37 kDa méretű, nem kovalensen kapcsolt homodimert az emberi 1. kromoszómán elhelyezkedő IL-10 gén kódolja. Az IL-10 génjével nagymértékben homológ szekvenciát találtak az EBV genomjában, amelynek szerepe lehet a vírus citotoxikus immunválaszt gátló hatásában. Az IL-10 gátolja a makrofágok citotoxikus aktivitását és a gyulladás kialakulását. E mellett az antigén-prezentáló sejtekre gyakorolt hatásán keresztül gátolja a T-sejtek aktivációját, és anergiát, ill. Treg-sejtek képződését indukálja (lásd 14. fejezet). Ugyanakkor stimulálja a B-sejtek proliferációját és ellenanyag-termelését, antiapoptotikus hatású, és elengedhetetlen a B1-sejtek fejlődéséhez (lásd 11. fejezet).

Szerkezeti hasonlóságok, továbbá egyes receptorláncok közös használata alapján az IL-10-családba tartozik az IL-10-zel egy klaszterben, az 1. kromószómán kódolt IL-19, -20 és -24, valamint a 12. kromoszómán kódolt IL-22 és -26 is. Ez utóbbiak a Th17-sejtek termékei, de élettani szerepükről még kevés információnk van.

5. Az IL-1-család és receptoraik

Az IL-1 citokint eredetileg „limfocitaaktiváló faktornak” (LAF) nevezték, mivel jelentősen fokozza a szuboptimális mennyiségű, mitogénnel stimulált limfociták aktiválódását. Szerkezetileg csupán csekély (26%) homológiát mutató, de biológiai hatásuk tekintetében hasonló két formáját ismerjük: az IL-1α-t és az IL-1β-t.

Az IL-1α- és IL-1β-molekulákat kódoló gének emberben a 2. kromoszómán, egymással szorosan kapcsolt lókuszokon helyezkednek el. Egérben ugyancsak a 2. kromoszómán, de a β_2-mikroglobulin génjével kapcsoltan találhatók. Az IL-1α (17,5 kDa) 159, az IL-1β (17,3 kDa) pedig 153 aminosavból épül fel. Mindkettő egy 271 aminosavból álló fehérjeként szintetizálódik, és az érett molekula a C-terminális szakaszon bekövetkező poszt-

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

transzlációs módosulás (enzimatikus hasítás) eredményeképpen alakul ki. A prekurzor pro-IL-1β-et az IL-1β-konvertáló enzim (ICE – *I*L-1β *C*onverting *E*nzyme, más néven kaszpáz-1) hasítja. Nyugvó sejtekben a kaszpáz -1 enzim inaktív állapotban van; aktivációjához, majd az érett IL-1β szekréciójához a TLR-en keresztüli endotoxinszignál mellett egy további aktivációs jelre (extracelluláris ATP és K^+-csatorna közreműködése, NALP3-aktiváció – lásd 8. fejezet) is szükség van.

Az IL-1 családba tartozó IL-18 előalakját szintén az ICE hasítja, míg a prekurzor IL-1α-t a membránhoz asszociált kalpain enzim. Az IL-1α-nak membránkötött formáját is kimutatták.

Az IL-1 család citokinjei fontos szerepet töltenek be a szervezet fertőzésekkel szembeni védekezésében és a fertőzést követő gyulladás létrehozásában. Az IL-1β-t az akut fázis reakció során főként monociták és makrofágok termelik különböző stimulusok (pl. endotoxin, TNFα) hatására. Emellett számos egyéb sejt (T- és B-limfociták, NK-sejtek, neutrofil granulociták, valamint epitél- és endotélsejtek, asztrociták, gliasejtek stb.) termékei között is megtaláljuk. Az IL-1β pleiotrop citokin, szisztémásan és lokálisan egyaránt hat (5.1. ábra).

A receptorához prekurzor formában is kötődni képes IL-1α biológiai szerepe kevésbé tisztázott, de Th2-sejtekben, a bőrben és a tímuszban intracelluláris hírvivőként és autokrin növekedési faktorként is leírták.

Az IL-18 citokin IFNγ expressziót idéz elő. Ellentétben az IL-1β-val, lázkeltő hatása nincs, ugyanakkor különböző sejtek TNFα-, kemokin- és IFNγ-termelését fokozva jelentős szerepe van a gyulladás, ill. az azt kísérő jelenségek, továbbá a celluláris/citotoxikus válasz indukciójában.

Az IL-1β és IL-1α funkcionális receptora az IL-1R1- és IL-1R3-láncokból áll. A csak egy kötőhellyel rendelkező receptorantagonista, az IL-1Ra, külön-külön mindkét receptorlánchoz erősen kapcsolódik, ezzel megakadályozva az IL-1 kötődését. Az IL-1β és az IL-1α egyaránt kötődik az IL-1R2-höz is, ez a receptorlánc azonban nem közvetít szignált. Hasonlóképpen, az IL-18 jeltovábbító receptora is két láncból, az IL-1R5-ből és az IL-1R7-ből áll (5.3. ábra). A szolúbilis IL-18Bp (IL-18 *B*inding *p*rotein) az ún. *decoy* receptor szerepet tölti be.

6. Receptor-tirozinkinázokhoz kötődő citokinek

Ebbe a csoportba számos növekedési faktor és a hemopoetikus sejtek érésére ható, a csontvelői stroma által is termelt citokinek tartoznak. Különböző protoonkogének által kódolt, hasonló szerkezetű receptoruk intracelluláris szakaszai PK-domént tartalmaznak.

Az EGF-nek (*E*pidermal *G*rowth *F*actor), az NGF-nek (*N*erve *G*rowth *F*actor) és a VEGF-nek (*V*ascular *E*ndothelial *G*rowth *F*actor) alapvető szerepe van az emlősök különböző szöveteinek és szerveinek fejlődésében és a szervezet homeosztázisának fenntartásában, a sérüléseket követően pedig a szöveti struktúrák helyreállításában.

A csontvelői stroma által termelt őssejtfaktor (*S*tem *C*ell *F*actor – SCF) membránhoz kötötten (27 kDa) és alternatív hasítással létrejövő szolúbilis (24 kDa) formában is létezik. Receptora a korábban *c-kit* onkogénként azonosított tirozinkináz. Az SCF szerepe döntő a hemopoézis kezdetén, mivel a pluripotens őssejtekre hatva indukálja a kolóniastimuláló faktorok (CSF) receptorainak megjelenését, így a progenitor sejtek további növekedésének és differenciálódásának lehetőségét.

A makrofág kolóniastimuláló faktor (M-CSF), melynek receptora a c-fms protoonkogén, a mieloid fejlődési vonal fontos érési és differenciálódási faktora. Az flt3 (*f*ms *l*ike *t*yrosine kinase 3), ill. liganduma, amely az előbbiekhez hasonlóan membránkötött formában van jelen, a DC-k és a limfoid vonal sejtjeinek érésében játszik lényeges szerepet.

7. Receptor-szerin/treoninkinázokhoz kötődő citokinek

A TGFβ-t különböző tumorsejtek által termelt faktorként írták le, mely a fibroblasztok növekedésére hat. A TGFβ-család több, különböző kromoszómán található gén által kódolt molekulából áll, amelyeket nemcsak az immunrendszer sejtjei (limfociták, makrofágok), hanem például trombociták, és a placenta is termeli. A TGFβ-családba tartozó, filogenetikailag ősi, nagyon konzervatív szerkezetű faktorok fontos szabályozói a különböző sejtek, szövetek, szervek fejlődésének. A TGFβ-nak emlősökben három izoformája van, melyek közül az immunrendszerben a TGFβ1 a domináns. A TGFβ prekurzor formában képződik, de receptorhoz kötődni csak

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

homodimer formában képes. A receptorcsaládban (5.3. ábra) eddig öt I-es típusú (ALK-*A*ctivin receptor *L*ike *K*inase) és hét II-es típusú receptorláncot azonosítottak. A TGFβ1 aktív receptorát ezek közül két TGFβRII- és két ALK5-lánc tetramerje alkotja.

A TGFβ-ra nagyfokú pleiotropia jellemző. Jelentős szerepe van a gyulladás csökkentésében, a szövetek regenerációjában, továbbá a fibrózis kialakulásában. Mindezek mellett fontos funkciót tölt be a nyálkahártya által biztosított immunitásban és az orális tolerancia kialakításában is. Az immunrendszer sejtjeinek különböző funkcióit általában negatívan befolyásolja; így gátolja a T-sejtek proliferációját és limfokintermelését, a B-sejtek proliferációját és ellenanyag-termelését, a monociták egyes funkcióit, az NK-sejtek citotoxikus reakcióját és a korai hemopoetikus progenitor sejtek osztódását. Autokrin és parakrin módon egyaránt képes szabályozni az immunsejtek differenciálódását, aktiválódását és osztódását, migrációs és adhéziós tulajdonságait, továbbá szerepe van a tumorképződésben, a sérülések gyógyulásában is. Hat a Langerhans-sejtek fejlődésére és a B-sejtek izotípusváltására is; jelenlétében IgA-osztályba tartozó ellenanyagok termelődnek. A TGFβ fontos továbbá a Treg-sejtek kialakulásához és funkcióinak ellátásához is.

8. A TNF- és a TNFR-család

A molekulacsalád legrégebben felfedezett két tagját, a TNFα-t és a LT-t (*L*ympho*T*oxin) eredetileg, mint szolúbilis faktort írták le, és tumornekrotizáló hatásuk alapján nevezték el. A TNFα-t általános leromlást (*kahexiát*) okozó hatása miatt kahektinnek is nevezték. A család további 20 tagja többségében transzmembrán molekula, amelyek különböző sejtfelszíni proteázok hatására válhatnak szolúbilis ligandummá. A kialakuló receptorligandum-párok inkább tekinthetők kostimulációs, mint a klasszikus értelemben vett citokin-receptor molekula kapcsolatoknak (lásd 4.14. ábra), ezért a TNF- és TNFR-család tagjairól részletesebben a 4. fejezetben írtunk. (A Függelékben megtalálható az egységes TNFSF, ill. TNFRSF-nómenklatúra.) Itt jegyezzük azonban meg, hogy a TNF mint citokin, a gyulladási folyamatok, az intracelluláris kórokozókkal szembeni védelem alapvető szereplője. A $Gram^-$ -baktériumok által okozott fertőzést követően, az endotoxin hatására először a makrofágokból felszabaduló TNFα jelenik meg a vérben, és ez önmagában is előidézi az időben egymás után kimutatható IL-1 és IL-6 termelődését (lásd 8. fejezet).

9. A kemokinek és receptoraik

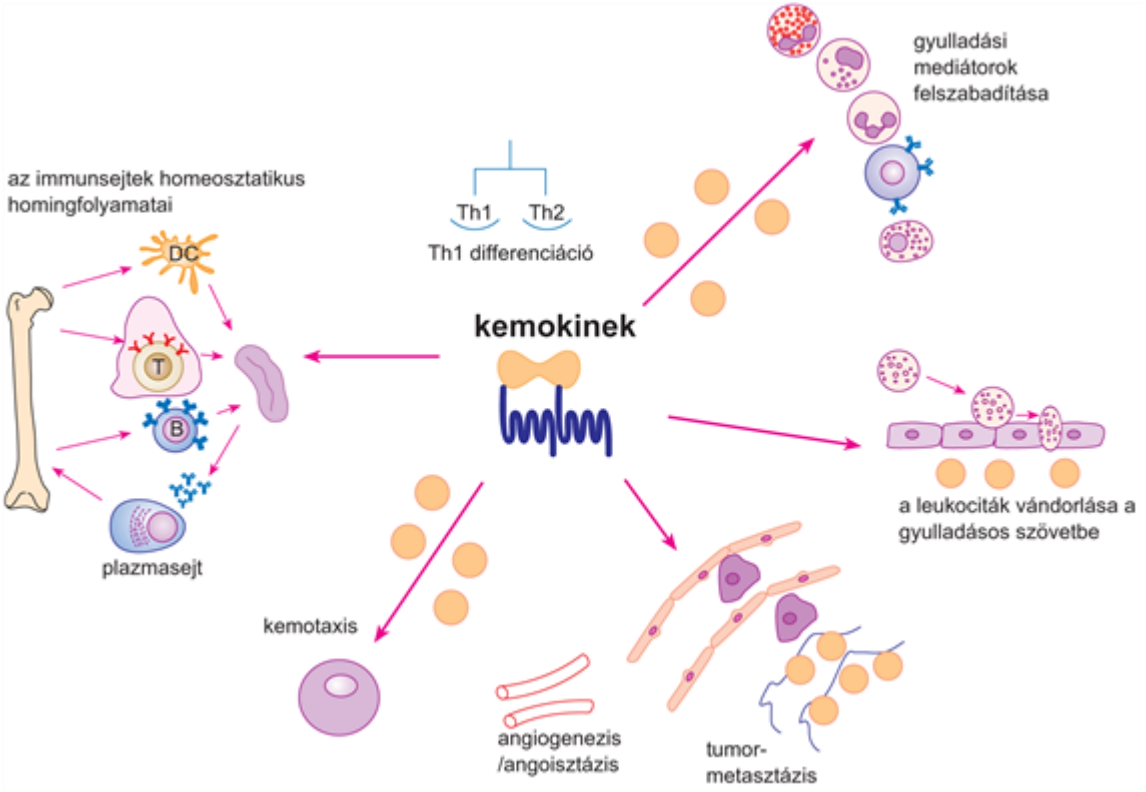
A kemokinek (*kemoattraktáns citokinek*) családjába kis molekulatömegű, szerkezetileg rokon molekulák tartoznak, melyek funkciója kemotaxis indukálása, a sejtek adhéziójának fokozása és effektor leukociták aktiválása. Az első kemokineket az 1970-es, 80-as években írták le, majd a 90-es évek elején hozták létre az azonosításukat megkönnyítő nómenklatúrát. A kemokinek iránti érdeklődést nagyban fellendítette a CXCR4- és CCR5-receptorok HIV-fertőzésben betöltött szerepének felfedezése. Ezek alkotják az eddig megismert legnagyobb citokincsaládot: emberben eddig több mint 40 kemokint és 18 kemokinreceptort azonosítottak (lásd Függelék).

A kemokinek 50-100 aminosavból állnak, melyekre három antiparallel β-lemez és egy C-terminális α-hélix jellemző. Az emberben a 4. kromoszómán kódolt α-kemokinek N-terminális részén a diszulfidhidat képező ciszteinek között egy másféle aminosav található (CXC), a 17. kromoszómán kódolt β-kemokinekben viszont a ciszteinek közvetlenül egymás mellett helyezkednek el (CC). Ezektől eltérő szerkezetűek az N-terminális szakaszon egy ciszteint tartalmazó γ-kemokinek (pl. limfotaktin), valamint a δ-kemokinek (pl. neurotaktin), amelyeket a CX_3C motívum jellemez (lásd Függelék). Ez a szerkezeti sajátosság szolgál mind a kemokinek, mind a hét transzmembrán doménnel rendelkező G-fehérjekötő, rodopszin családba tartozó receptorok nevezéktanának alapjául. A kemokinek nagy részére jellemző, hogy több különböző receptorhoz is kötődnek, ill. szinte mindegyik receptor képes több ligandummal reagálni. Az aktuális ingertől függetlenül jelenlévő, konstitutív kemokinek az immunrendszer sejtjeinek érésében, valamint homing folyamataiban játszanak szerepet.

A kemokineknek jelentős szerepük van a makrofágoknak és neutrofil granulocitáknak a gyulladás helyszínére történő vonzásában (*gyulladási kemokinek*), továbbá az effektor limfociták homing folyamataiban. Érdemes megemlíteni, hogy a komplementrendszer aktiválódásakor felszabaduló C3a- és C5a-peptidek is kemotaktikus hatásúak, továbbá, hogy a C3a- és C5a-peptidek receptorai szintén a hét TM-régiót tartalmazó receptorcsaládba tartoznak.

A kemokinek hatása igen sokrétű. Szerepük van a sejtek homing folyamataiban, gyulladási mediátorok felszabadításában, a sebgyógyulásban, az érképződésben, valamint a tumorok metasztázisának kialakulásában *(5.10. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



5.10. ábra. A kemokinek biológiai hatásai. A sejtek *homing* folyamataiban főszerepet játszó kemokinek számos más biológiai folyamatnak is fontos résztvevői. Így a gyulladási mediátorok felszabadulásának, a sebgyógyulásnak, az angiogenezisnek, az angiosztázisnak és a tumorok metasztatizálásának.

10. A citokinek képződésének és hatásának szabályozása

A veleszületett és az adaptív immunrendszer sejtjeinek működését egyaránt befolyásoló, különböző hatásokat kiváltó citokinek a fiziológiás immunválasz során meghatározott sorrendben jelennek meg. A sejteket különböző receptoraikon keresztül egyidejűleg számos inger éri, melyek meghatározzák az adott sejt aktuális válaszát. Ezt a folyamatot jelentős mértékben és különböző szinteken befolyásolhatják a citokinek és receptoraik.

A citokineket és receptoraikat kódoló gének kifejeződése és a képződő mRNS-ek stabilitása és átíródása szorosan függ a sejt típusától, érettségi és aktiváltsági állapotától. Az effektor folyamatokban részt vevő citokineket elsősorban aktivált sejtek termelik, és a megfelelő receptorok is általában stimuláció hatására jelennek meg a célsejtek felszínén. A több láncból összeálló receptorok esetében szabályozási lehetőség forrása az egyes receptorláncok különböző kombinációkban való megjelenítése, illetve a közös láncokért való kompetíció. Mindezek együttesen határozzák meg, hogy egy adott sejt membránjában kifejeződő receptor alkalmas-e a sejt egy bizonyos funkciójának kiváltására. A többféle receptorhoz is kötődni képes citokinek esetében a különböző receptorok eltérő biológiai hatást közvetíthetnek (pl. TNFRI és II), ám az is előfordul, hogy egy adott receptor megköti a ligandumot, de jelet nem közvetít (pl. IL-1R2). Más esetben a jelet nem közvetítő receptorláncon keresztül az adott citokin sejthez kötött formában válik hozzáférhetővé más sejtek számára (pl. az IL-15 az IL-15α-lánchoz kötődve). A citokinreceptor-antagonisták (pl. IL-1Ra) a specifikus receptorokhoz kötődve gátolják a megfelelő citokinek kötődését, de jelátviteli folyamatokat nem indukálnak. A szolúbilis receptorok és a receptorokra vagy citokinekre specifikus ellenanyagok megakadályozhatják a citokin-receptor kapcsolat létrejöttét (pl. IL-18BP), de szolúbilis receptorláncok hozzájárulhatnak a jelátviteli folyamat megindulásához is olyan sejtek esetében, melyek csak a jeltovábbító receptorláncot fejezik ki (pl. IL-6–IL-6Rα, 5.7. ábra). Citokinspecifikus ellenanyagok (pl. anti-IL-1, anti-IL-6, anti-IFNα, anti-IL-10, anti-TNFα) jelenlétét leírták egészséges felnőttek szérumában is. Ezek az antitestek feltehetően részt vesznek a gyulladási folyamatok szabályozásában. A legtöbb citokin termelődésére más citokinek is hatnak, ill. az egyes citokinek előidézik további citokinek expresszióját. Ilyen módon az immunfolyamatok során ún. *citokinhálózatok* alakulnak ki,

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

melyben az egyes résztvevők független, additív, szinergista vagy antagonista módon befolyásolhatják a sejtek különböző funkcióit.

Citokinek alkalmazása vakcináció során és terápiás céllal

A citokinek szabályozó hatásaiban rejlő lehetőségeket egyre több terápiás eljárás során kísérelik meg alkalmazni.

Vakcináció során citokinreceptor-specifikus ellenanyagokkal lassítják a fertőzés terjedését, másrészt adjuvánsként adnak olyan citokineket, melyek a szervezet citotoxikus válaszát erősítik, vagy a citotoxikus memória-sejtek túlélését segítik. Ilyen próbálkozás egyes HIV-vakcinákban az IL-2 és IL-12 vagy egyes TBC-vakcinákban az IL-7 és IL-15 alkalmazása.

A tumorterápiában is elsősorban a citotoxikus válasz erősítése a cél (pl. IL-2 és IFNα alkalmazása melanómában), továbbá a hemopoézisre ható faktorok (pl. EPO, CSF-ek, IL-11) adása a tumor és/vagy a kemoterápia okozta immunhiány csökkentésére. Ugyanakkor ismert, hogy egyes tumorok létrejöttében szerepe van bizonyos növekedési faktorok által indukált szignáloknak (ilyen faktorok pl. a PDGF-β, SCF, CSF, EGF, amelyek oszteoszarkómák, egyes tüdő- és melltumorok, leukémiák kialakulásában játszhatnak szerepet). Jellemző lehet citokinek, ill. citokinreceptorok túlzott expressziója – pl. az IL-2, az IL-2R, az IL-6, az IL-10 egyes T-, ill. B-sejtes malignanciákban. Másrészt citokinek vagy citokinreceptorok génjében kimutatható mutációk és genetikai polimorfizmusok – pl. a TGF-βR, a TNFα, az IL-1β egyes limfomákban, petefészek és mellrákokban, vastagbél-, gyomor- és hasnyálmirigytumorokban – szintén befolyásolják a kórkép kialakulását. Ezekben az esetekben az adott receptorok, ill. jelátviteli utak gátlásával próbálnak eredményeket elérni.

Másik nagy területe a citokinek terápiás alkalmazásának az autoimmun betegségek kezelése. A súlyos szövetkárosodás folyamatában jelentős szerepet játszanak a gyulladási citokinek, ezért a terápiás eljárások során is ezeket célozzák meg, monoklonális ellenanyagok alkalmazásával. Ilyen célpont a TNFα, az IL-1 és az IL-6, melyek esetében átmeneti sikereket értek el – pl. RA-ban (Rheumatoid Arthritis). Egyre több esetben próbálják megcélozni a kemokinek és receptoraik által szabályozott folyamatokat is.

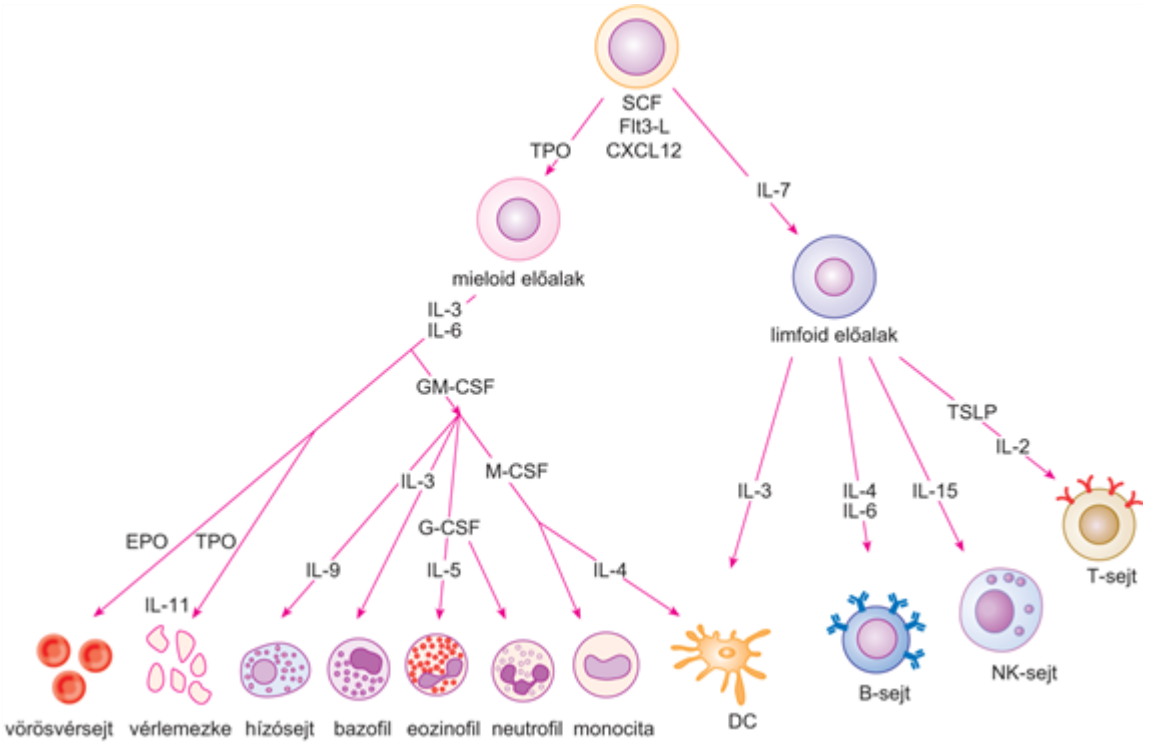
Mind az autoimmun betegségek kezelésében, mind a hosszú távú transzplantációs tolerancia kialakításában nagy reményeket fűznek az immunfolyamatok negatív szabályozásában résztvevő, valamint a programozott sejthalált indukálni képes citokinek (IL-10 és TGFβ, illetve TNFSF-tagok és IFN-ok), továbbá a közreműködésükkel létrehozott Treg-sejtpopulációk alkalmazásához.

11. A citokinek szerepe az immunválasz szabályozásában

11.1. A sejtek érésében és a nyirokszervek kialakulásában résztvevő citokinek

A hemopoetikus őssejtek megtelepedéséhez és a vérsejtek kialakulásához a megfelelő környezetet a csontvelői mikrokörnyezet biztosítja, melyben a citokinek döntő szerepet játszanak *(5.11. ábra,* 3.2. fejezet). A B-sejtek fejlődéséhez szükséges faktorokat a CXCL12 (SDF-)-t kifejező retikuláris sejtek biztosítják. A CXCL12 kemotaktikus, adhéziós hatásán kívül indukálja MMP-ok (*M*átrix *M*etallo*P*roteázok) és VEGF szekrécióját, melyek részt vesznek az adhéziós környezet és az angiogenezis alakításában. Az SCF – elsősorban az oszteoblasztokon megjelenő membránhoz kötött forma – különösen fontos az őssejtek homeosztázisának fenntartásában, az OPN (*O*steo*P*onti*N*) pedig mint negatív szabályozó vesz részt a folyamatban. A G-CSF a mieloid fejlődés irányába mobilizálja az őssejteket. Az Flt3 és az IL-7Rα expressziója már a limfoid progenitorokra jellemző, az Flt3-L és az IL-7 (szintén sejthez kötött formában) a limfoid differenciációban, ill. proliferációban játszik szerepet.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



5.11. ábra. Citokinek szerepe a hemopoézisben. A vér sejtes elemei a csontvelői hemopoetikus őssejtekből származnak. Érésükben, illetve differenciálódásukban számos citokin játszik szerepet. Az egyes sejtvonalak (eritrocita, trombocita, a különböző granulociták, monociták, limfociták) kialakulása során előalakok (mieloid és limfoid progenitorok) képződnek. Ezek megjelenése és érettebb sejtalakokká differenciálódása éppúgy, mint a végső sejtalakok képződése, hemopoetikus növekedési faktorok részvételét igényli. E faktorok többsége később különböző immunfolyamatok szabályozásában is részt vesz.

A tímuszba a T-limfociták előalakjai kerülnek. Az egymást követő fejlődési stádiumban lévő timociták csecsemőmirigyen belüli mozgását különböző kemokinek irányítják (lásd a Függelékben). Az IL-7-nek a tímuszban szerepe lehet az αβ versus γδ fejlődési vonal közötti választásban, a TGFβ pedig feltehetően részt vesz a DP-populáció méretének negatív szabályozásában.

Az egészségesen működő tímusz a különböző T-sejtelőalakok és a tímuszepitélsejtek egymásra hatásának eredménye, amiben a LTβ és más TNFSF-molekulák, valamint számos kemokin játszik fontos szerepet. Ezek a citokinek elengedhetetlenek a másodlagos nyirokszervek (nyirokcsomók) megfelelő organogeneziséhez is (lásd 5.11. ábra).

11.2. A sejtek homing folyamataiban résztvevő citokinek

A szervezetet diffúzan behálózó immunrendszer működésének nagyon fontos részét képezik a homing folyamatok, amelyek a megfelelő típusú, érettségű, aktiváltságú sejtek mozgását és megtelepedését irányítják. Ezeknek a folyamatoknak a szabályozásában adhéziós molekulák (molekulapárok) és kemokinek, ill. receptoraik játsszák a főszerepet. A nyugvó állapotú immunrendszer homeosztázisának fenntartása magában foglalja az elsődleges nyirokszervekből kikerülő érett sejtek körforgalmát, valamint a másodlagos nyirokszervekben vagy a periférián történő hosszabb–rövidebb ideig tartó megtelepedésüket. A szervezetbe bejutó patogének gyulladást indukálhatnak, ami citokinek közreműködésével egyrészt megváltoztatja a helyi adhéziós környezetet, másrészt a gyulladási kemokinek megjelenéséhez vezet. Ez utóbbiak vonzzák az effektor sejteket a patogének elpusztításának színhelyére. Az érett, naiv limfocitákat a CCR7 expressziója jellemzi, amely a CD62L adhéziós molekula mellett irányítja a sejtek HEV-en (*H*igh *E*ndothelial *V*enule) keresztül történő átjutását a másodlagos nyirokszervekbe. Az éretlen DC-k a perifériás szövetekben találhatók. Antigénfelvételt követően, valamint TLR-ek útján közvetített szignálok és a gyulladási citokinek hatására, felszínükön megváltozik a kemokinreceptorok mintázata (CCR7 jelenik meg), és a másodlagos nyirokszervekbe vándorolnak. Az antigén-bemutató sejtek és T-limfociták találkozását az APC által termelt kemokinek és a T-sejten lévő receptorok segítik. Ezek különbözőek lehetnek az APC és a T-limfocita típusától függően. A HEV, ill. a strómasejtek által termelt CXCL19/21 segíti a CCR7+-sejtek bejutását a másodlagos nyirokszervekbe, az

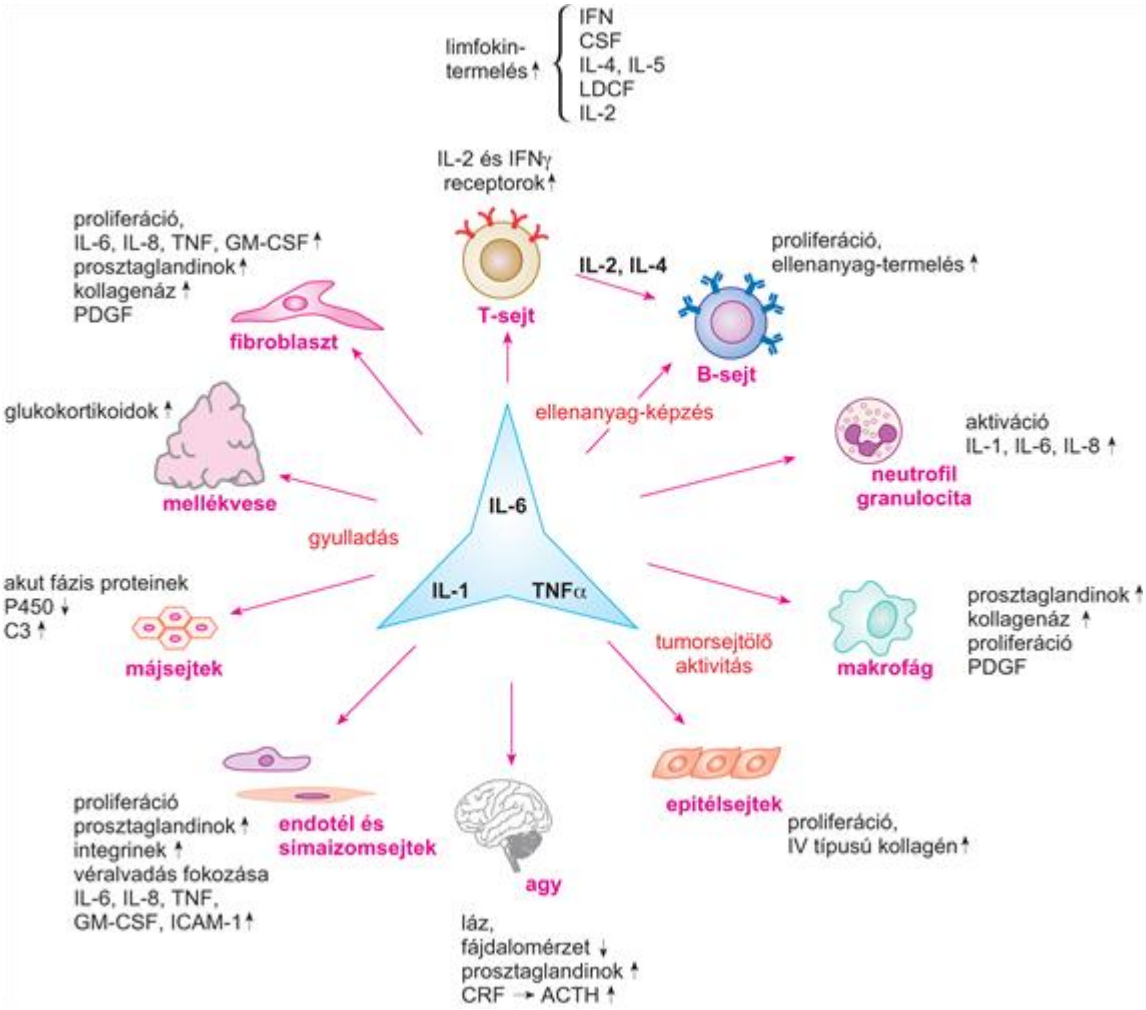
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

FDC (*F*ollicular *D*endritic *C*ell) által termelt CXCL13-nak pedig a csíraközpontokban van szerepe az FDC, a B- és a Tfh-sejtek kapcsolatának kialakításában. Az aktivált és differenciálódott T- és B-sejtek típusuknak, ill. funkciójuknak megfelelő adhéziós és kemokinreceptor-mintázattal hagyják el a másodlagos nyirokszerveket. A központi memóriasejtekre a naiv limfocitákhoz hasonlóan a CCR7 jellemző. A plazmasejtek vagy a csontvelőben (CXCR4), vagy a nyálkahártyában (CCR9, CCR6) telepszenek meg. A Th1-sejteken elsősorban a CCR5 és CXCR3, a Th2-sejteken pedig a CCR3, CCR4, CCR8 jelenik meg. Eltérő az adhéziós mintázat attól függően is, hogy a nyálkahártyába (CCR6, CCR9 és az α4β7 integrinek) vagy a bőrbe (CCR4, CCR10 és az α4β1 integrinek) irányul az effektor válasz.

11.3. A citokinek szerepe a gyulladásos folyamatokban

A veleszületett immunitásban és a gyulladási folyamatokban szerepet játszó citokinek közé azokat soroljuk, amelyek a kórokozó szervezetbe jutását követően azonnal felszabadulnak a nem fajlagos immunrendszer sejtjeiből, így elsődlegesen a mononukleáris fagocitákból, a γδ T-sejtekből, a granulocitákból, a hízósejtekből, a fibroblasztokból és az endotélsejtekből (3.2. táblázat). Ebbe a csoportba tartoznak az interferonok, a tumornekrózis-faktorok (TNFα és -β), az IL-1α és -β, az IL-6, az IL-10, az IL-12 és a gyulladási kemokinek. Ezeknek a citokineknek meghatározó szerepük van egyrészt a fertőzést követő gyulladási reakciók kialakulásában, másrészt a különböző antigén-prezentáló sejtekre gyakorolt hatásuk révén az antigén-specifikus limfociták aktiválódásának és differenciálódásának szabályozásában.

Az akut fázis reakció a szervezet fertőzésre vagy traumára (pl. égés) adott gyors, védekező válasza, amely egyes – a májsejtek által termelt – fehérjék mennyiségének a plazmában való hirtelen megnövekedésével jár (lásd 13. fejezet). Az akut fázis válaszban csakúgy, mint a szisztémás gyulladás, valamint a szeptikus sokk kialakulásában a TNFα, az IL-1 és az IL-6 játssza a főszerepet. Mindhárom citokin fő forrása a makrofág. Az általuk indukált biológiai hatások nagyban átfednek, bár az egyes akut fázis fehérjék szintézisében vagy a gyulladási folyamatok tüneteinek előidézésében eltérő mértékben vesznek részt *(5.12. ábra)*.



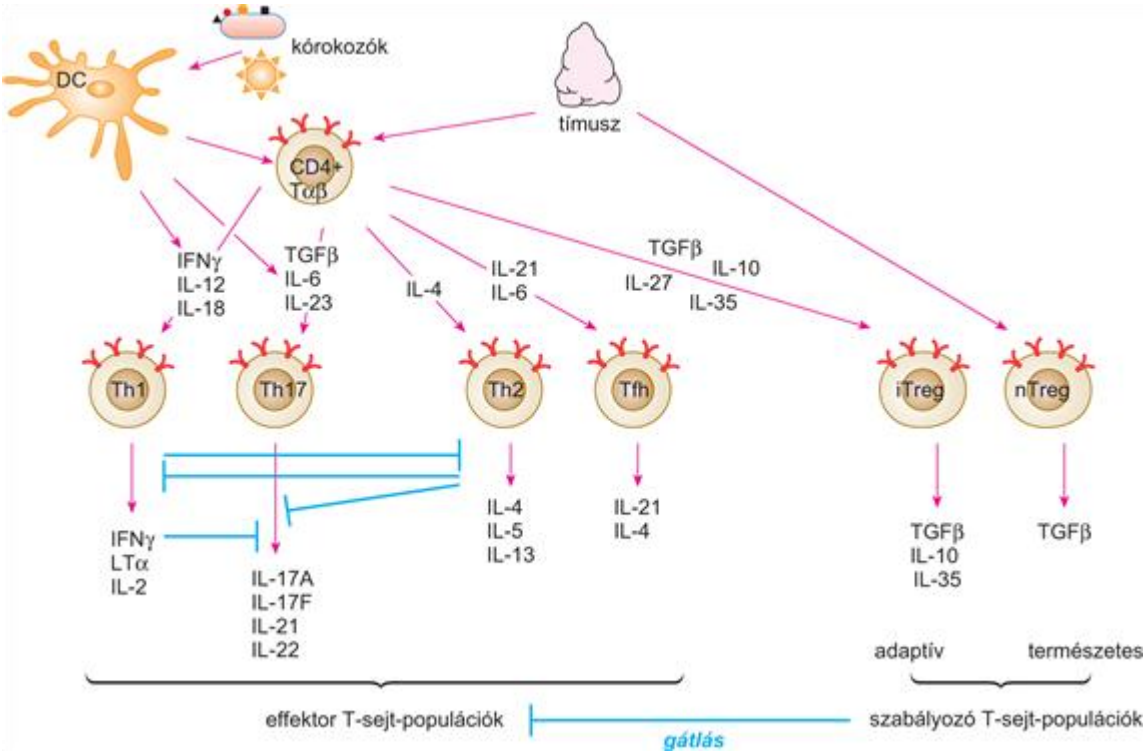
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

5.12. ábra. Az akut fázis válasz kiváltásában fontos citokinek és átfedő biológiai hatásaik. A TNFα, az IL-1 és az IL-6 főbb funkciói, átfedő biológiai hatásai. Mindhárom, az akut válasz kiváltásában fontos citokint a makrofágok ternelik nagy mennyiségben.

Az utóbbi években egyre nagyobb figyelem irányul a neuroendokrin- és az immunrendszer kapcsolatában aktívan résztvevő hormonokra/citokinekre. Az elsősorban adipociták által termelt *leptin* hatásában nagyban hasonlít az akut fázis citokinekre. Hormonális hatása az anyagcserére, a táplálékfelvétel mértékére irányul. Mint citokin aktiválja a makrofágokat, fokozza a TNFα, az IL-1 és az IL-6 termelését, elősegíti a gyulladás kialakulását, hatással van a hemopoetikus prekurzorok homeosztázisára, és erősíti a citotoxikus választ.

11.4. Az effektor válasz szabályozása, a CD4+-T-sejt populációk

A perifériára kerülő naiv CD4+-T-sejtek az antigén-bemutatás körülményeitől, illetve a környezetükben jelenlévő citokinektől függően, különböző tulajdonságú Th-effektor sejtekké differenciálódnak, amelyek citokintermelése döntően befolyásolja az immunválaszt (5.13. ábra, lásd még 13., 14. és 17. fejezet). A korábban jellemzett Th1- és Th2-populáció citotoxikus, illetve humorális irányba tereli az immunválaszt (17.5. ábra), és ezáltal döntően befolyásolja a kórokozók eliminációját, valamint a szövetkárosító folyamatok kialakulását. Az általuk szekretált legjellemzőbb citokinek, az IFNγ illetve az IL-4, kölcsönösen gátolják egymás hatását. Az utóbbi években számos újabb, eltérő citokintermelő képességgel jellemezhető populációt is leírtak. Ezek között találhatjuk a gyulladási folyamatokban szerepet játszó Th17-sejteket és a B-sejtek differenciálódását a csíraközpontokban elősegítő Tfh-sejteket, továbbá az effektor sejtek működését szabályozó *regulátor,* ill. *szuppresszor* populációkat is.



5.13. ábra. A CD4+-T-limfociták funkcionális heterogenitása. A CD4+-T-sejtek az aktiváció körülményeitől, citokinkörnyezetétől függően különböző tulajdonságú Th-effektor sejtekké differenciálódnak. A különböző effektor populációk eltérő citokintermelő képességgel jellemezhetők. Az effektor sejtek működését *szuppresszor,* ill. *regulátor* sejtek szabályozzák.

Citokinek és citokinreceptorok „kihasználása" kórokozók által

Mivel a citokinek lényeges szerepet játszanak az immunrendszer működésének, az egyes sejtek válaszadó képességének szabályozásában, az evolúció során több patogén is alkalmazkodott az ebben rejlő lehetőségekhez. Ilyen módon előnyhöz juthatnak a terjedés és a magasabb rendű szervezet védekező mechanizmusainak elkerülése területén. Számos vírus jut a célsejtbe különböző citokinreceptorokon keresztül, mint pl. a HIV egyes kemokinreceptorok (CXCR4 és CCR5) vagy a herpeszvírusok TNFRSF-molekulák révén.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A CCR5 esetében ismert olyan genetikai változat, mely minimálisra csökkenti a HIV-vel való fertőződés veszélyét. Másrészről mind baktériumok, mind vírusok indukálhatják szuppresszív hatású citokinek termelődését (pl. a mikobaktériumfajok TGFβ-át és IL-10-et), vagy maga a kórokozó is kódolhat virális citokineket. Az IL-10 génjével nagymértékben homológ szekvenciát találtak, pl. az EBV genomjában, amelynek szerepe lehet a vírus citotoxikus immunválaszt gátló hatásában, a vaccinia vírus pedig sejtnövekedési faktort kódol, ami fokozhatja a vírus fertőzőképességét. További lehetőség a citokinek sejthez való kötődésének gátlása virális eredetű, szolúbilis receptorokkal vagy receptorantagonistákkal – pl. herpeszvírusok és poxvírusok kódolnak különböző kemokinreceptor és kemokin-, valamint TNF- és TNFR-homológokat. Ismert a citokinek által indukált jelátviteli utak gátlása is – pl. herpeszvírusok gátolják az IFN szignálutakat. Halálreceptor-ligandumok expressziójával vagy halálreceptorok megjelenésének gátlásával a kórokozó megakadályozhatja a fertőzött sejt elpusztítását.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

6. fejezet - 6. fejezet – Jelátviteli mechanizmusok az immunrendszer sejtjeiben

(Sármay Gabriella)

Célszerűnek láttuk külön fejezetben összefoglalni az immunsejtek különféle receptorai által stimulált, sejten belüli jelátviteli folyamatokat, ami megkönnyíti az egyes jelpályák összehasonlítását. A fejezet elején a jelátvitelben használatos alapfogalmakat, a legfontosabb molekulákat ismertetjük, amelyek a későbbiekben az egyes receptorok funkcióinak bemutatásakor újra előkerülnek. Bár a jelfelismerés számos különböző specificitású molekula (*receptor*) segítségével történik, és az egyes sejtek eltérő válaszokat adnak a különféle ligandumokra, a folyamat kezdete és vége között a sejtekben lezajló biokémiai folyamatok főszereplői nagyrészt azonosak, és a jeltovábbítás mechanizmusa is hasonló.

1. Jelátvivő molekulák: kinázok, foszfatázok, foszfolipázok, adapter fehérjék

1.1. A sejten belüli jelátadás folyamata

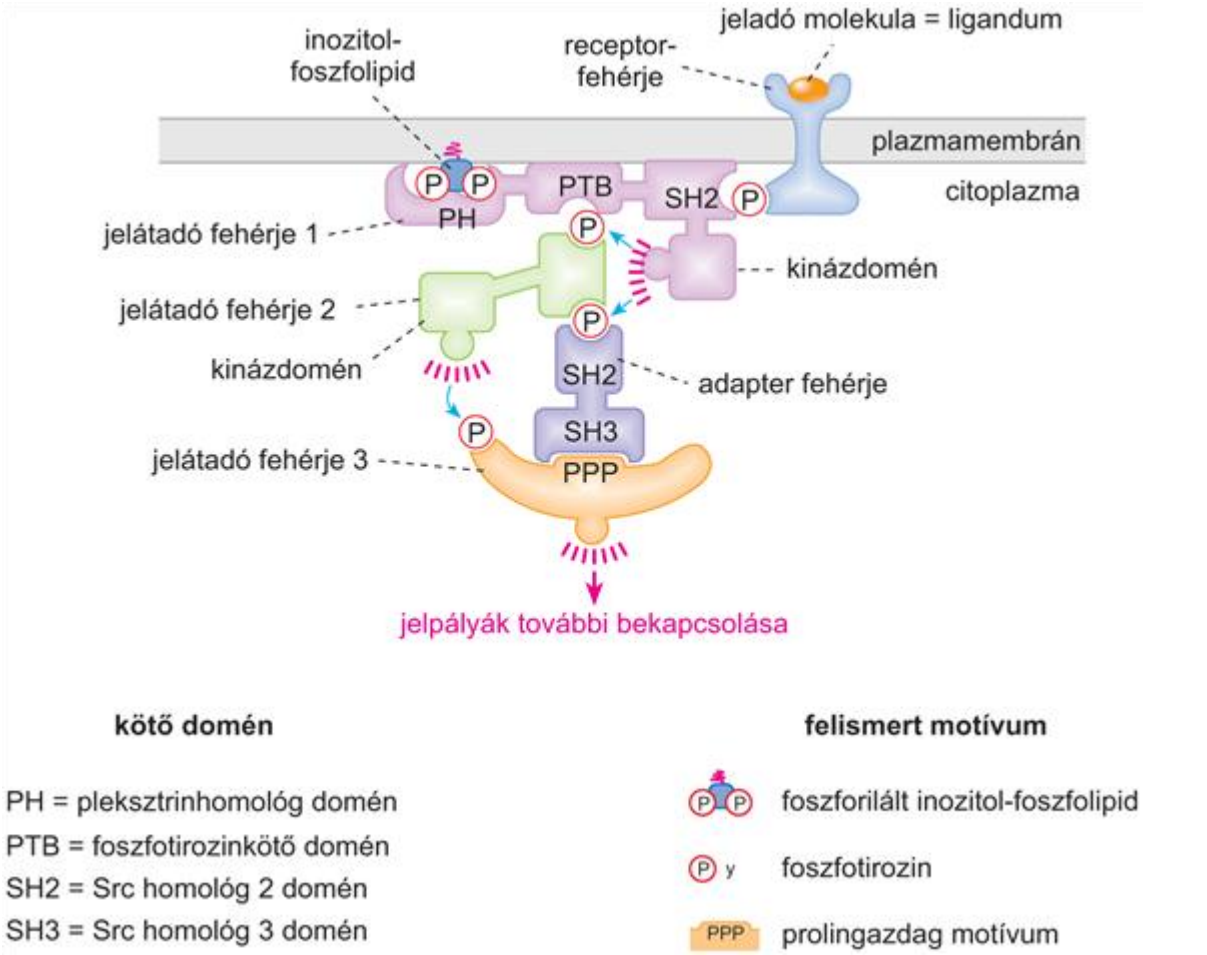
A sejten kívüli környezetből érkező jeleket (antigének, patogének, citokinek, kemokinek, hormonok, etc.) *a sejtek jelfogói, a receptorok* ismerik fel és kötik meg, majd továbbítják az azokról szóló információt a sejtmag felé. A *ligandumok receptorhoz való* kötődését követően, a sejten belüli jelátviteli kaszkád során először a jelátadást irányító enzimek aktiválódnak. Ezek a receptorok fajtájától függően többfélék lehetnek: például a GTP-kötő fehérjékhez kapcsolt receptorok esetében az adenilcikláz és a foszfolipáz C (*P*hospho *L*ipase *C* – PLC) β, a tirozin- vagy szerin/treoninkináz-aktivitással rendelkező receptoroknál maguk a receptorkinázok, míg a tirozinkinázokhoz kapcsolt receptoroknál az intracelluláris protein-tirozinkinázok aktiválódnak elsőként.

A jeltovábbításban a sejten belül számos kis molekula vesz részt: ezek a *másodlagos hírvivő molekulák.* Ide sorolható a ciklikus AMP (*c*yclic *A*denosine *M*ono*P*hosphate – c-AMP), a ciklikus GMP (*c*yclic *G*uanozin *M*ono*P*hosphate – c-GMP), a diacilglicerol (DAG), az inozitol-triszfoszfát (*I*nositol tris *P*hosphate – IP3), szabad Ca^{2+}-ionok és a sejtmembránhoz kötött foszforilált foszfoinozitidek (PI). A másodlagos hírvivők közvetve vagy közvetlenül további kinázok aktiválásában vesznek részt [például a c-AMP a proteinkináz-A-t (PKA), a DAG a proteinkináz-C-t (PKC), a sejten belüli (Ca^{2+}) emelkedése a Ca-kalmodulin függő kinázokat aktiválja], míg az inozitolgyűrű 3. és 5. pozíciójában foszforilált foszfoinozitidek a plekszstrinhomológ (PH) doménekkel rendelkező kinázok sejtmembránhoz való kapcsolódását és aktiválódását teszik lehetővé. A G-fehérjéken, a kinázokon és az aktivitásukat szabályozó foszfatázokon, valamint a foszfoinozitidek anyagcseréjét szabályozó enzimeken (foszfolipázok, foszfoinozitid kinázok és foszfatázok) kívül fontos szerepet játszanak a jelátadásban az enzimaktivitással nem rendelkező *adapter fehérjék*. Ezek a proteinek molekuláris kapcsolóként több, a jelátadásban résztvevő fehérje megkötésével multimolekuláris komplexeket hozhatnak létre, és/vagy fehérjék sejtmembránhoz való rögzítésében vehetnek részt.

A ligandum fajlagos kötődését követően a sejten belüli jelátadó, ún. szignálfehérjék az aktivált receptor közelében gyűlnek össze. Így alakul ki a jelátadó komplex, a *szignaloszóma*, amelynek egyes elemei különböző szerkezeti egységeik segítségével kapcsolódnak egymáshoz. A komplex befolyásolhatja a jelátadási kaszkádban résztvevő effektor fehérjék szerkezetét, elhelyezkedését és funkcióját. Igy megváltozhat a jeltovábbító fehérjék konformációja, ami hat enzimaktivitásukra és más molekulákkal való kölcsönhatásukra, míg a citoplazmából a sejtmembránhoz vagy éppen a sejtmagba történt áthelyeződés (*transzlokáció*) az enzim-szubsztrát találkozást teszi lehetővé.

A *6.1. ábrán* egy hipotetikus jelpályát mutatunk be.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



6. 1. ábra. Egy hipotetikus jelpálya. A receptor ligandumkötése kinázaktivációt vált ki (1. jelátadó fehérje), majd az aktivált kináz tirozin-foszforilációt indukál a receptor intracelluláris doménjében és további jelátadó fehérjékben. A sejtmembrán inozitol-foszfolipidjei is foszforilálódnak a PI3-kinázok aktiválódása eredményeként, ami a pleksztrinhomológ doménnel rendelkező fehérjék membránhoz kötődését teszi lehetővé. A foszforilációs folyamatok eredményeképen további kinázok aktiválódnak (jelátadó fehérje 2); ezek adapter fehérjéket és más szubsztrátokat foszforilálnak (jelátadó fehérje 3). A foszforilált motívumok SH2- és PTB-doménnel rendelkező fehérjékhez kötődnek. További fehérje–fehérje kapcsolat alakul ki a prolinban gazdag szekvenciák és az SH3-domének között (jelátadó fehérje 3). Ezek a molekuláris kölcsönhatások az aktivált receptor intracelluláris része köré gyűjtik a jelátadásban résztvevő fehérjéket.

A sejteken belül lejátszódó jelátadás szigorú szabályozás alatt álló, igen gyors folyamat. Az egymásra épülő lépések hatékonyságát és pontosságát az adapter-, ill. *scaffold* (azaz „állvány") fehérjék biztosítják, amelyekhez több enzimaktivitással rendelkező, jelátadó fehérje kötődhet. A jelátadási kaszkád, vagyis a *jelpálya* egy intracelluláris hálózat része, amelyben az egyes jelpályák több szinten is kapcsolódhatnak egymáshoz. Ez a sejten belüli hálózat biztosítja, hogy a sejtek összehangolt választ adjanak a környezetből érkező sokféle jelre.

1.2. Jelátadó (*signaling*) komplexek kialakulása

A jelátadó komplexek kialakulása fehérje-fehérje vagy fehérje-lipid kölcsönhatásokon alapul, amelyeket proteindomének és speciális aminosav-szekvenciából álló motívumok kapcsolódása közvetít. Például a Src-homológ-2 (SH2) doméneket tartalmazó fehérjék a foszfotirozint tartalmazó motívumokhoz (pl.YMXM), míg a pleksztrinhomológ (PH) doméneket tartalmazók a foszfoinozitidekhez, pl. a foszfatidil-inozitol 3, 4, 5 foszfáthoz (PI-3, 4, 5P) kapcsolódnak. A proteindomének funkcionálisan önálló szerkezeti egységek, amelyek a jelátadó molekulákban egymástól függetlenül, különböző számban és sorrendben fordulhatnak elő.

1.3. A jelátadó molekulák szerkezeti elemei: SH2, SH3, PTB, PH domének

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A jelátadó fehérjékre a moduláris szerkezet jellemző. Az egyes proteindomének a különböző fehérjékben nagyfokú szerkezeti homológiát mutathatnak. A szerkezet hasonlósága ellenére azonban aminosavsorrendjükben lényeges különbségek lehetnek. Általában 40-100 aminosavból álló kompakt struktúrák, amelyek különféle fehérje-fehérje vagy fehérje-lipid kölcsönhatásokat tesznek lehetővé.

1.4. SH2-domének

Az SH2 domént először a Rous-sarcomavírusban azonosított Src-kináz szerkezeti egységeként írták le, erről kapta nevét az Src-homológ 2 (SH2) domén, amely különbözik a kináz katalitikusan aktív, ún. Src-homológ 1 (SH1) doméjétől. Az *SH2-domének jelen vannak valamennyi, nem receptor proteintirozin-kinázban,* amelyben a kinázdoméntől közvetlenül N-terminálisan helyezkednek el. A kinázcsaládba tartozik többek között a lyn, fyn, blk, fgr, lck, és a hck.

SH2-domének ezen kívül foszfolipázokban, foszfatázokban, a ras-útvonal fehérjéiben és számos adapter és állványfehérjében is előfordulnak. Ezek a struktúrák kb. 100 aminosavból állnak, és egy antiparalel β-lemezből, és az ehhez mindkét oldalon kapcsolódó α-hélixből épülnek fel. Az SH2-doménekkel kölcsönható motívum általában 4 aminosavból áll, amelyek közül az első foszfotirozin, a negyedik (pY + 3) általában hidrofób aminosav. A foszfotirozin nagy affinitású kötődését (Kd < 10^{-9} M) egy mély kötőzseb biztosítja, míg egy második, sekélyebb zseb a foszfotirozintól C-terminálisan elhelyezkedő 3-6 aminosavmaradékot köti, sokkal kisebb affinitással. Ez utóbbi szerepe a specifitás biztosítása, ugyanis nem minden foszfotirozint tartalmazó motívum kötődik egy bizonyos SH2-doménhez, és fordítva. Például az Src-kinázok SH2-doménje a YEEI-motívumot köti nagy affinitással, míg a foszfatidil inozitol-3 kináz SH2-doménje a YVPM-szekvenciával reagál. A mély kötőzseb alján elhelyezkedő konzevatív arginin biztosítja a foszfotirozinnal való erős kapcsolatot, míg a második zseb hidrofób és hidrofil kölcsönhatások révén határozza meg az optimálisan kötődő motívumot.

SH2-domének nemcsak az eukariótákban vannak jelen, hanem növényekben, sőt gombákban is. Legősibb formájukat egy nyálkagombában leírt STAT (*S*ignal *T*ransducer and *A*ctivator of *T*ranscription) fehérjében találták meg. A STAT-molekulák tirozinon való foszforilációjukat követően dimereket alkotnak, majd a sejtmagba jutva génátírást indítanak el, ugyanúgy, mint ahogyan az a magasabb rendű állatokban történik.

1.5. SH3-domének

Az Src-homológ 3 (SH3) domének szintén a fehérje-fehérje kölcsönhatásokat segítik elő, de a kötődés affinitása ebben az esetben csak mM nagyságrendű. A kb. 60 aminosavból álló domének szerkezete eltér az SH2-doménekétől; itt két β-lemez alkot egy csavart β-hordó struktúrát. Az SH2-doménhez hasonlóan az SH3 domének is különféle jelátviteli enzimekben (kinázok, foszfatázok), szerkezeti fehérjékben, valamint kis adapter molekulákban fordulnak elő. Az általuk felismert motívum 8-10 aminosavból áll, és prolinban gazdag: RXLPPLPXX vagy XXXPPLPXR szekvenciájú. Sok jelátadó molekula rendelkezik mind SH2-, mind SH3-doménnel – az SH2 kapcsolódása a pY-t tartalmazó motívumhoz erősíti az SH3-poliprolin-szekvencia kölcsönhatást. Az adapter fehérjék közül a Grb2-ben kettő, az Nck-ban három SH3-domén biztosítja a multimolekuláris komplex kialakulását. SH3-domének az evolúció során már az élesztőgombában megjelennek, így ősibb funkcióval rendelkeznek, mint a később kialakuló SH2-domének. Sok SH3-domént tartalmazó fehérje kölcsönhatásba lép a citoszkeletonnal, így ezek a sejt struktúrájának fenntartásában és a mozgásképesség kialakításában játszanak fontos szerepet.

1.6. PTB-domének

Foszfotirozint tartalmazó motívumot ismernek fel a PTB (PhosphoTyrosine Binding) domének is, szerkezetük azonban jelentősen eltér az SH2-doménekétől. A kötődés specifitását a foszfotirozintól N-terminálisan elhelyezkedő aminosavak szabják meg, a konszenzus PTB- kötő motívum: NPXpY. Ami a β-hordót, és az ehhez csatlakozó hosszú α-helixet illeti, a PTB-domének szerkezete érdekes módon nagyon hasonlít a PH-doménekére; ennek ellenére a felismert motívum teljesen más. A PH-doménhez kötődő molekulák a β-lánchoz csatlakozó hurokhoz vagy a hélixhez kapcsolódnak, míg a PTB-doménben, amelyet két merőleges antiparalel β-lemez és egy C-terminális, amfipatikus α-hélix alkot, a foszfotirozin a β-hordó egyik oldalához kötődik. A PTB-domént a Shc (*SH*2 domain and *c*ollagen) adapter fehérje 186 aminosavat tartalmazó szegmentumaként azonosították először.

1.7. PH-domének

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

*A plekszt*rinhomológ *(PH) domén* kb. 100 aminosavból áll, és az előzőekben megismert doménekkel ellentétben *főleg fehérje-lipid kölcsönhatásokat tesz lehetővé*. Eddig 600-nál több fehérjében találtak PH doménnek megfelelő szekvenciát, bár a pontos szerkezet csak néhány fehérje esetében ismert. Elsőként a plekszt*r*inben írták le (innen kapta a nevét), amelyben szokatlan módon két PH-domén is található. A PH-domének az SH2- és SH3-doménekkel összehasonlítva kevésbé egységes szerkezetűek, azonban az aminosavsorrend eltéréseinek ellenére a PH-domének háromdimenziós szerkezete nagyon hasonló: hat β-lánc alkot egy félig nyitott „hordót”, amit egy α-hélix fed le.

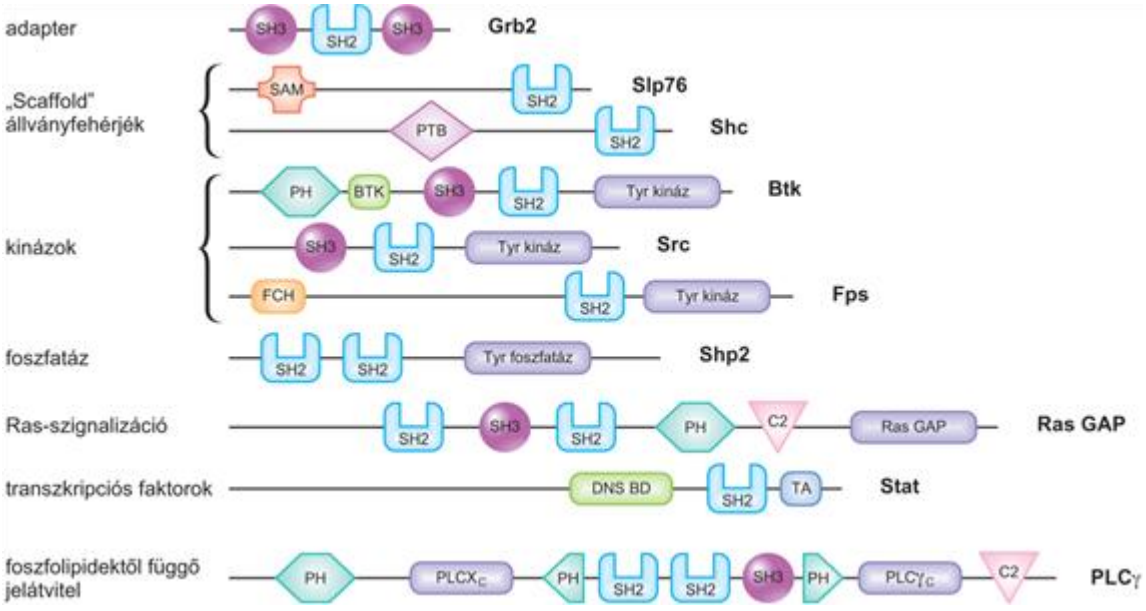
A PH-domének és a lipidkötő fehérjék szerkezeti hasonlósága arra utalt, hogy a PH-domének lipofil molekulákkal reagálnak. Kimutatták a 3. és 5. helyzetben foszforilált foszfoinozitidekhez [PI (3, 4) P2, PI (3, 4, 5) P3] való kötődésüket, amelyben a domén alján elhelyezkedő bázikus aminosavak csoportja vesz részt. Így *a PH-doménnel rendelkező fehérjék* (például a PLC, a protein kináz B (Akt/PKB), a Bruton-típusú proteinkináz (Btk), a Ras kis G-fehérjét szabályozó GAP-fehérje vagy a Gab-adapter fehérjék) *foszforilált foszfoinozitidekkel való kölcsönhatásuk következetében a citoplazmából a sejtmembránhoz helyeződnek át, ahol az enzim-szubsztrát kölcsönhatások lehetővé válnak.* A PH-domének kapcsolódhatnak a G-fehérjék βγ-alegységeivel is.

2. Fontosabb jelpályák

2.1. Tirozinkinázok által aktivált jelpályák

A tirozinkinázok két nagy csoportja a receptor-tirozinkinázok (Receptor Tyrosine Kinase – RTK) *és a nem receptor fehérje-tirozinkinázok* (*P*rotein *T*yrosine *K*inase – PTK).

Az RTK-k a sejtek növekedéséhez, túléléséhez, differenciálódáshoz, a sejt mozgásához vezető vagy a metabolizmust befolyásoló jeleket közvetítenek. A legismertebb példák a növekedési faktorok receptorai (epidermális növekedési faktor receptor (*E*pidermal *G*rowth *F*actor *R*eceptor – EGFR), hepatocita növekedési faktor receptor (*H*epatocyte *G*rowth *F*actor *R*eceptor – HGFR), trombocitákból származó növekedési faktor receptor (*P*lateled *D*erived *G*rowth *F*actor *R*eceptor – PDGFR), melyeket a *6.2. ábrán* mutatunk be. Nem megfelelő szabályozás esetében az RTK fokozott aktivitása malignus transzformációt okozhat, míg csökkent RTK-aktivitás a sejtek szaporodásának és fejlődésének hibájához és a metabolizmus zavarán alapuló, súlyos betegségekhez vezethet. A receptorok 14 családba sorolhatók, és az azonos család receptorainak ligandumai nagyon hasonlóak.



6.2. ábra. A jeltovábbításban résztvevő legfontosabb molekulatípusok jellemző, moduláris felépítése

A receptor intracelluláris szakasza szubdoménekre osztható. A membránközeli régió a negatív töltésű foszfolipidekkel kölcsönhatásba lépő bázikus aminosavakat, internalizációs motívumot (NPXY, GPLY) és Ser/Thr aminosavakat tartalmaz; ez utóbbiak foszforilálódhatnak és szabályozhatják a RTK aktivitását. A következő, a tirozinkináz-katalitikus domén különbözteti meg a RTK-család tagjait más receptoroktól, ezt

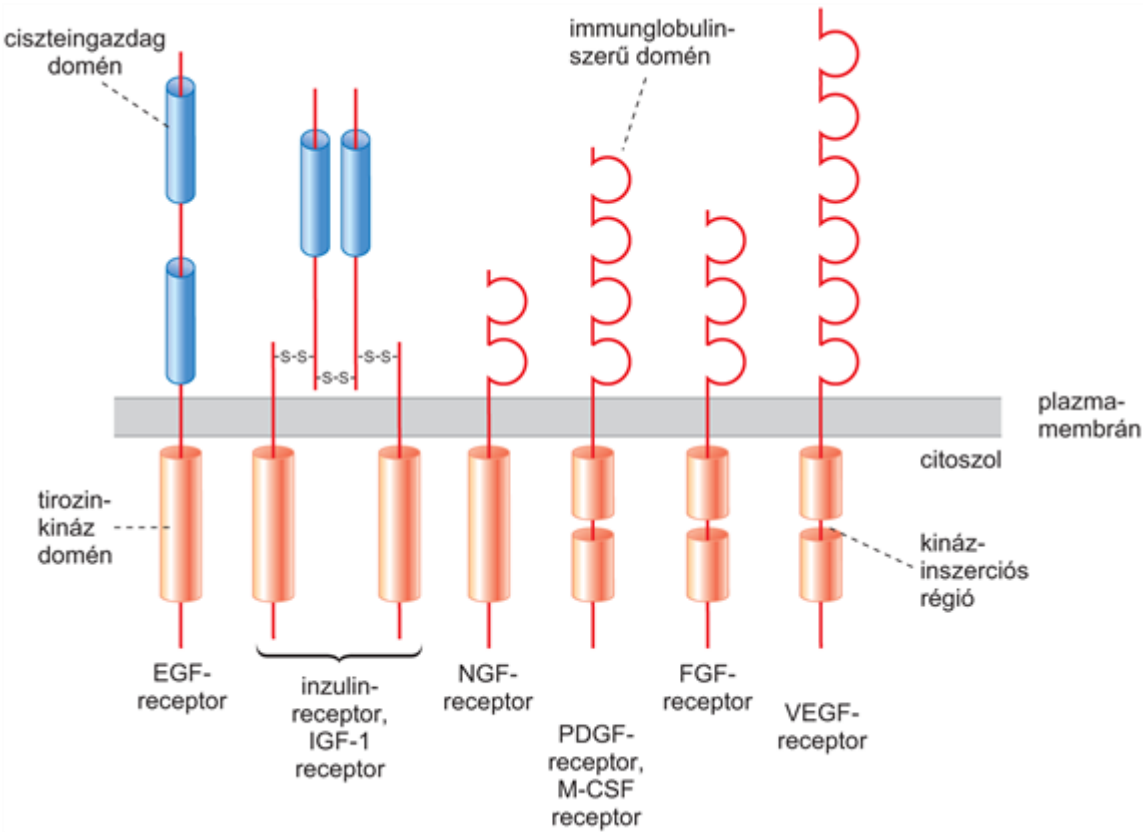
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

követi a számos, konzervált tirozint tartamazó kináz-inzert régió, és végül a C-terminális régió, amelyben szintén sok foszforilálható tirozin van, amelyek foszforilációt követően dokkoló helyül szolgálnak az effektor fehérjék számára.

Szabad formában a RTK katalitikus doménje inaktív. A ligandum kötődése receptordimerizációt, ill. polimerizációt eredményez, ami közel hozza az egyes RTK-kat egymáshoz, lehetővé téve aktiválódásukat. A molekula konformációja megváltozik, majd lezajlik az RTK autofoszforilációja és/vagy keresztfoszforilációja. (Ez utóbbi esetben az egymáshoz közeli kinázok foszforilálják egymást.) A foszforilálódott tirozint tartalmazó motívumok lehetővé teszik a jelpálya további fehérjéinek kapcsolódását SH2-doménjeiken keresztül, így kialakul a szignaloszóma. RTK-hoz kötődik a Grb2- és a Gab-adapter fehérje, a foszfatidil-inozitol 3 kináz, valamint a PLC γ, amelyek a további, „*downstream*" jelátvitelért felelősek.

A tirozinkinázok másik nagy családját a nem receptor protein-tirozinkinázok alkotják (6. 3. ábra). A már korábban említett Src-családba tartozó PTK-k mellett ide tartozik a Syk és a Zap70, amelyek a BCR, a TCR és az aktiváló típusú Fc-receptorok jelátvitelében játszanak szerepet, továbbá a Bruton-típusú proteinkináz (Btk), valamint a citokinreceptorok jelpályáiban szereplő Janus kináz (Jak).

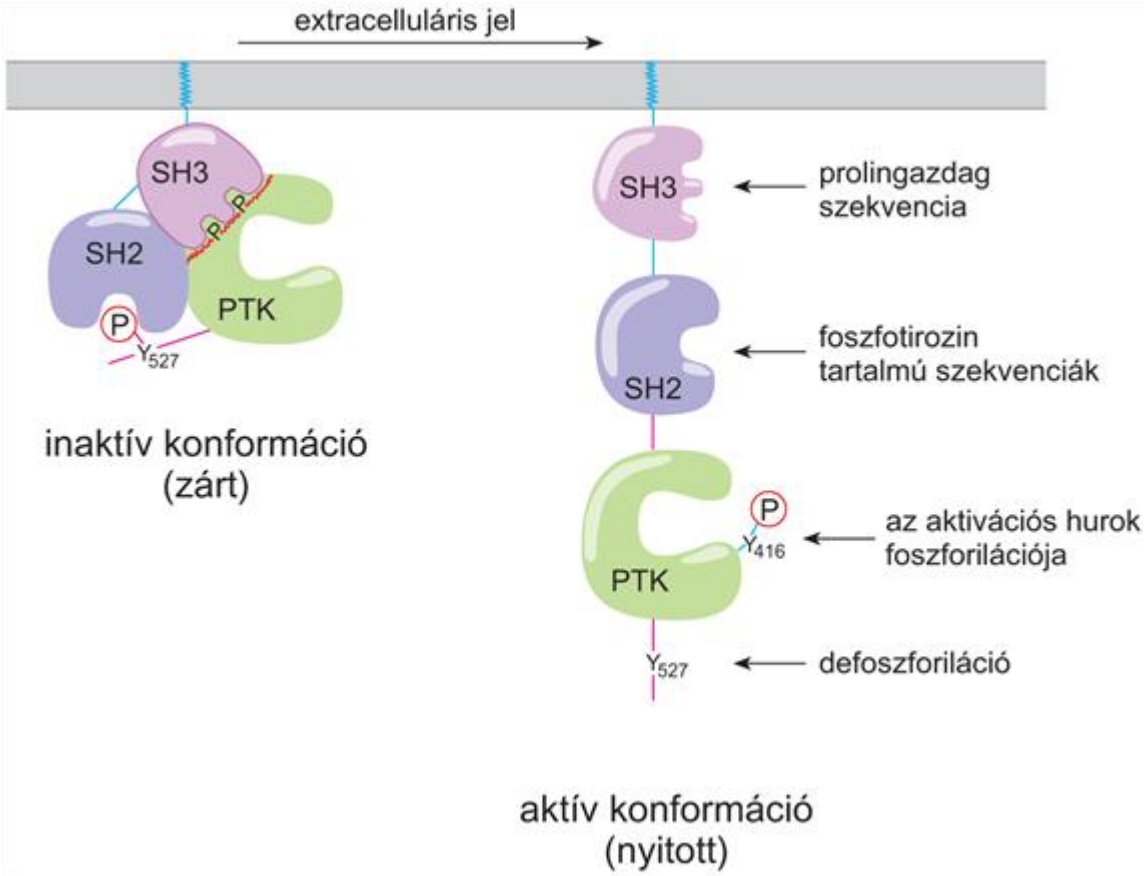
Az Src-családba tartozó kinázok (Src, Lyn, Fyn, Lck, Hck, Yes) hasonló szerkezetűek: az N-terminális, egyedi katalitikus domént egy SH2- és egy SH3-domén követi *(6.3. ábra)*. A Src-kinázok mirisztilcsoportjukon keresztül kapcsolódnak a plazmamembránhoz, és ott a koleszterinben gazdag lipidtutajokban (*raftokban* l. fejezet) helyezkednek el. *Az antigén-felismerő receptorok keresztkötése*, ami B-sejteken a multivalens antigén hatására, míg T-sejteken az antigén-bemutató sejttel való kapcsolat során létrejövő multimolekuláris komplex (lásd *szinapszis*, l. fejezet) kialakulása következtében jön létre, *átrendezi a sejtmembránt.* Ennek során az antigénkötő receptorok aggregálódnak, és a lipidtutajokba kerülnek, ahol jelen vannak az Src-család kinázai, viszont kizáródnak onnan a negatívan szabályozó foszfatázok, pl. a CD45. Az Src-kinázok foszforilálják a receptorok járulékos jelátvivő láncain levő tirozint tartalmazó motívumokat (*I*mmunreceptor *T*irozin-alapú *A*ktivációs *M*otívum, ITAM). Fontos kiemelni, hogy az Src-kinázok aktiválódásának alapfeltétele a reguláló, C-terminális tirozinjuk defoszforilációja *(6.4. ábra).*



6.3. ábra. Receptortirozinkináz-családok. A receptor-tirozinkinázok egy vagy több fehérjeláncból állnak. Jellemzőjük az intracelluláris tirozinkináz domén, amely inszerciós régiót tartalmazhat. Extracelluláris részüket ciszteinben gazdag vagy immunglobulinszerű domének alkotják. (Rövidítések: EGF, epidermális növekedési faktor; IGF, inzulinnövekedési faktor; NGF, idegsejt-növekedési faktor; PDGF, trombocita eredetű növekedési

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

faktor, M-CSF, makrofág kolóniastimuláló faktor; FGF, fibroblaszt növekedési faktor; VEGF, vaszkuláris endotheliális növekedési faktor.)



6.4. ábra. Az src-kinázok aktiválódása. Nyugalmi állapotban az src-proteinkinázok katalitikus doménjének (PTK) prolinban gazdag szakasza a membránhoz közeli SH3-doménhez kötődik, míg a polipeptidlánc C-terminálisán elhelyezkedő szabályozó, foszforilált tirozint tartalmazó motívum a molekula SH2-doménjéhez kapcsolódik. Ebben a zárt molekulaszerkezetben az enzim inaktív. Az aktiváció során a C-terminális foszfotirozin defoszforilálódik, a molekula kinyílik, és az SH2-domén alkalmassá válik tirozinon foszforilált szubsztrátfehérjék kötésére. Ezzel párhuzamosan az aktív kináz a 416. pozícióban levő tyrt foszforilálja (*autofoszforiláció*), ami az aktivitás további növekedését eredményezi.

A szabályozásban résztvevő tirozin foszforilációjáért a C-terminális Src-kináz (Csk), míg defoszforilációjáért a CD45-foszfatáz felelős. A Csk az Src-kinázok által foszforilált, a raftokban elhelyezkedő, Csk-kötő fehérje, a CBP (*C*sk *b*inding *p*rotein, CBP, más néven *P*hosphoprotein *a*ssociated with *g*lycosphingolipid-enriched microdomains, PAG,) közvetítésével kerül a kinázok közelébe és fejti ki inaktiváló hatását. Ez a negatív visszacsatolás szabályozza az Src-kinázok aktiválódását.

A Syk, illetve a Zap70 tirozinkinázok két SH2-doménjükkel kötődnek a foszforilált ITAM-okhoz, majd foszforilációjukat követően aktiválódnak, és számos szubsztrátot foszforilálnak. A foszforilált motívumok dokkoló helyül szolgálnak további, SH2-doménekkel rendelkező fehérjék számára. A Btk/Tec-család kinázaira jellemző, hogy PH-doménjük közvetítésével kapcsolódnak a sejtmembránban levő polifoszfoinozitidekhez, míg a Jak közvetlenül a citokinreceptorokhoz kötődik.

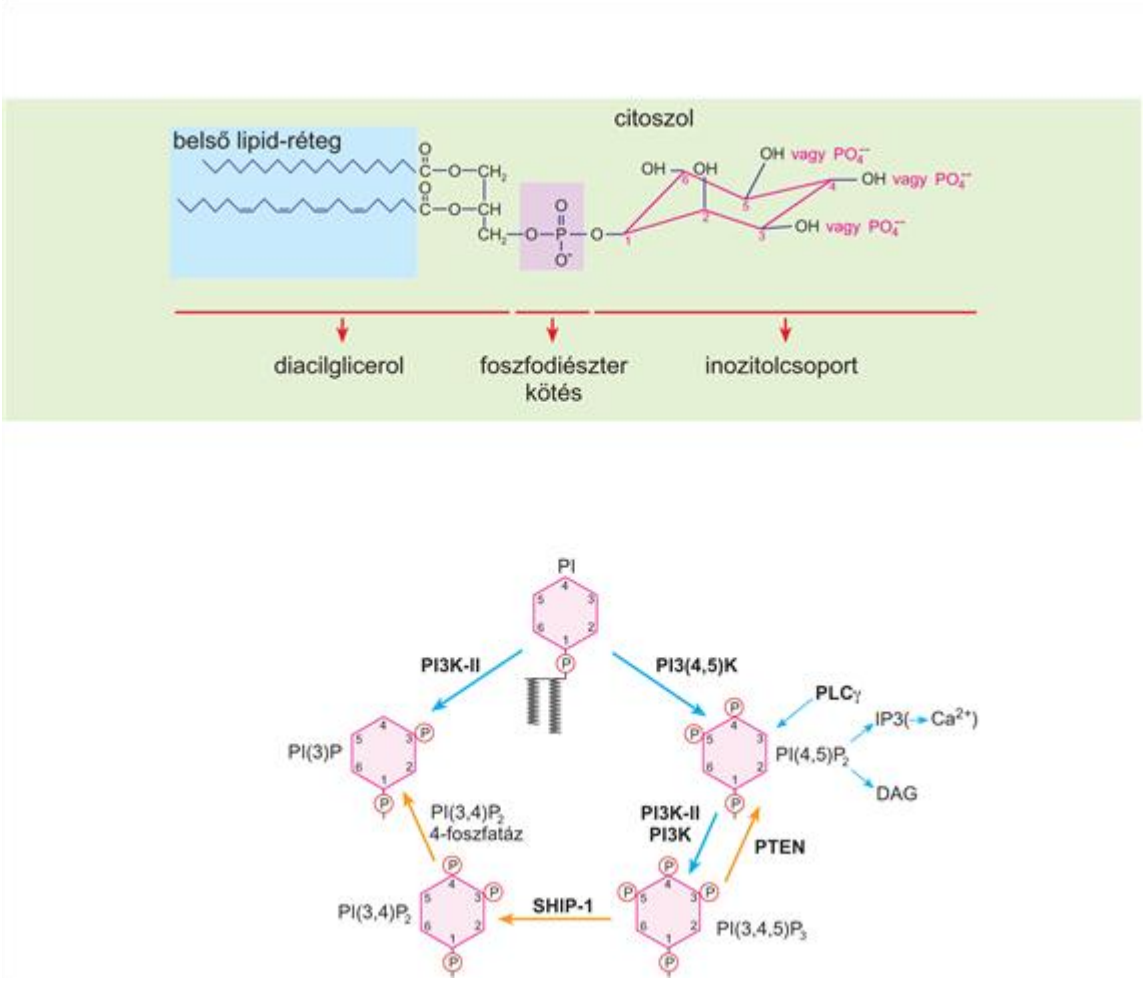
A foszforiláció megváltoztathatja a fehérje konformációját, intra- és intermolekuláris kölcsönhatásait, aminek következtében megváltozik az enzim aktivitása, stabilitása és elhelyezkedése a sejten belül (pl. a citoplazmából a sejtmembránhoz kerül). Fontos hangsúlyozni, hogy a *foszforiláció foszfatázok szabályozása alatt álló reverzíbilis folyamat.* A protein-tirozinfoszfatázoknak (*P*rotein *T*yrosine *P*hosphatase – PTP) számos családja ismert, aktivitásukat többféle mechanizmus regulálja. A receptortípusú PTP-k (pl. CD45) dimerizálódása inaktiválja a foszfatázt, az SH2-domén kötődése a szubsztrát-tirozinon foszforilált motívumaihoz aktiválja az SH2-doménnel rendelkező SHP-1-, és SHP-2-foszfatázokat, továbbá a sejtben zajló redox folyamatok során

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

felszabaduló reaktív oxigéngyökök szabályozzák az aktív helyük közelében Cys-aminosavval rendelkező foszfatázokat.

2.2. Foszfoinozitid-kinázok által aktiválható jelpályák

A sejtmembránban előforduló foszfoinozitidek sokrétű szerepet töltenek be a sejtaktiválódás során. Ennek magyarázata az, hogy az inozitolgyűrű három pozícióját (3, 4, 5) reverzíbilisen foszforilálhatják a foszfatidil-inozitol (*P*hosphatidyl *I*nositol – PI) kinázok *(6.5. ábra)*. A család legismertebb tagja a PI3-kináz (PI3-K). A foszforilált foszfoinozitidszármazékok másodlagos hírvivőmolekulák, amelyek egyrészt a PLC szubsztrátjául szolgálnak, PI (4, 5) P2, másrészt a PI (3, 4, 5) P3 és a PI (3, 4) P2 PH-doménnel rendelkező fehérjék – például a foszfoinozitidfüggő kinázok (*P*hosphoinositid *D*ependent *K*inase – PDK1 és PDK2) vagy a proteinkináz B (PKB)/Akt – sejtmembránhoz kötésére képesek. A negatív szabályozásban a foszfoinozitid 3-foszfatáz (*P*hosphatase and *Tens*in homolog – PTEN), illetve az *SH*2-domént tartalmazó *i*nositol 5-foszfatáz-SHIP vesznek részt. *Mind a PI 3-kinázok, mind a PI 3- és PI 5-foszfatázok receptorok által közvetített folyamatok szabályozása alatt állnak.* A 3-as pozícióban foszforilált PI-származékok a sejtmembrán másodlagos hírvivő molekuláiként a PKB/Akt-on keresztül a sejtosztódást, a túlélést, ill. apoptózist, és a sejtciklust szabályozó jelek közvetítésében vesznek részt.



6.5. ábra. A membrán foszfatidilinozitol foszforilációja. A foszfátidilinozitol (PI) másodlagos hírvivő molekula zsírsavláncaival épül a sejtmembrán belső lipidrétegébe. A PI-kinázok a citoszolba nyúló inozitolgyűrűjének 3-as, 4-es és 5-ös pozíciójában lévő OH-csoportokat foszforilálhatják. A keletkező PIP-származékok [PI (4, 5) P2, PI (3, 4, 5) P3, PI (3, 4) P2,PI (3) P] sokféle funkció közvetítésére alkalmasak. A foszforilált foszfátidilinozitid-származékok kialakulásában kinázok, foszfatázok (SHIP és PTEN) és a PLCγ vesznek részt. A kék nyilak a foszforilációt, a sárga nyilak a defoszforilációt jelzik.

A PI3-K-enzimcsaládnak három osztálya van, melyek reguláló és katalitikus alegységei eltérnek. Kinázdoménjük a leginkább konzervált szerkezetű. *Itt csak az I. osztályba tartozó PI 3-K-kat tárgyaljuk*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

részletesebben. A molekulák a p85 (ill. az γ izoformánál p55) reguláló és a p110 katalitikus alegységből állnak. A p110-nek több izoformája ismert, amelyeket α, β, γ és δ-vel jelölünk; ezekhez csatlakoznak a reguláló alegységek. Ez utóbbiak két SH2-domént tartalmaznak, melyek révén az aktiváló receptor közelében elhelyezkedő, foszforilált tirozintartalmú motívummal (YVMV) rendelkező adapter molekulákhoz kapcsolódnak. Ezek lehetnek transzmembránfehérjék, mint pl. a CD19 a B-sejtekben, vagy adapter, ill. állványfehérjék, pl. a Gab1, és a Gab2 a B és a T-limfocitákban, valamint a hízósejtekben.

2.3. A foszfolipáz C által elindított jelpálya

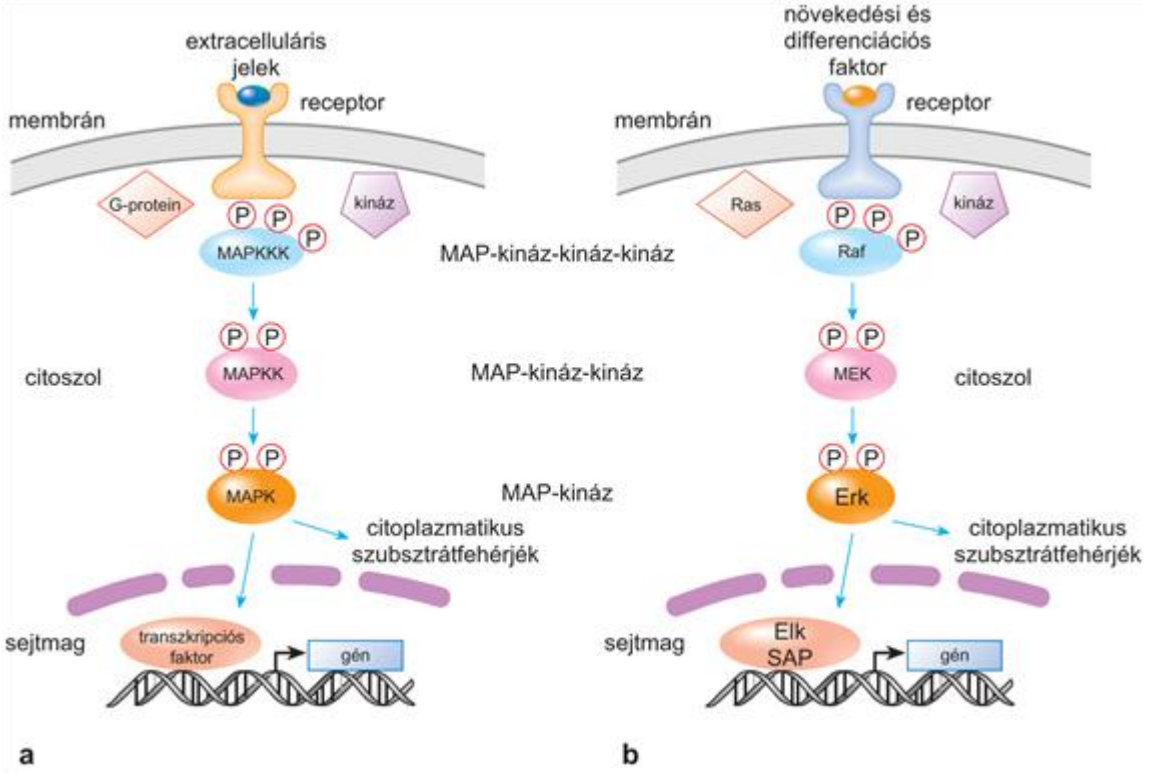
A PLC (Phospho Lipase C) család enzimjei foszfolipid-észter kötések hasítására képesek. Több izoformát azonosítottak, melyek három osztályba sorolhatók: PLCβ, -γ és -δ. Valamennyi PLC rendelkezik PH-doménnel. A G-fehérjékhez kapcsolt receptorok jelátviteli folyamataiban fontos szerepet játszó PLCβ a GTP-kötő fehérjékkel (Gβγ és Gα) reagáló kötőhelyekkel is rendelkezik, ezeken keresztül kapcsolódik a molekula a sejtmembránhoz, a receptor közelében. A PLCγ két SH2 és egy SH3 domént tartalmaz, amelyek részt vesznek a PLCγ más jelátvivő molekulákhoz való kapcsolásában.

A PLC γ aktiválásának első lépése a citoplazmából a sejtmembránba való áthelyeződés. Ebben részt vesz a molekula PH-doménje, de a kötődést az SH2 és SH3 doméneken keresztül az adapter fehérjékkel való kölcsönhatás is stabilizálja. A PLCγ teljes aktivitását tirozinon történő foszforilációját követően nyeri el. A PLCγ szubsztrátja a foszfatidil-inozitol 4, 5 biszfoszfát (*P*hosphatydil *I*nositol 4, 5-bis*P*hosphate – PIP2), amelyből az észterkötés hasításával diacil-glicerolt (DAG) és inozitol-triszfoszfátot (*I*nosytol tris *P*hosphate – IP3) hidrolizál. Az előbbi a plazmamembránban marad, míg az utóbbi a citoplazmába kerül, ahol az endoplazmatikus retikulum IP3 receptoraihoz kötődve Ca^{2+} felszabadulását váltja ki a sejten belüli készletből, ezzel emelve a sejten belüli szabad kalciumionszintet. Ennek hatására kinyílnak a plazmamembrán kalciumcsatornái, ami további $Ca2^{+}$-beáramlást tesz lehetővé. Ezt követően aktiválódhatnak a kalciumtól függő enzimek (mint például a kalmodulinkináz vagy a kalcineurin-foszfatáz), míg a plazmamembránban maradó DAG a proteinkináz-C (PKC) aktiválódását indítja el. Az aktív PKC számos, a citoplazmában levő szubsztrátot foszforilál. Így részt vesz a Raf-protein szerin/treoninkináz és közvetve az NFκB transzkripciós faktor aktiválásában is.

2.4. A MAPK-jelpálya

A mitogénaktivált proteinkinázok (MAPK) aktiválódása egy kinázkaszkád működésének eredményeként jön létre (6.6. ábra). Ezt a kaszkádot a kis molekulatömegű, monomer G-fehérjék családjába tartozó p21 Ras (*Ra*t sarcoma) kapcsolja be.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



6.6. ábra. A MAPK-kaszkád. Egymásra épülő, egymást sorozatosan aktiváló kinázokból áll, amelyeket állványfehérjék kapcsolnak össze. A MAP-kináz-kináz-kináz család (MAPKKK) tagjai foszforilálják a MAP-kináz-kinázokat (MAPKK), amelyek aktiválódnak, és foszforilálják a MAP-kinázokat (MAPK). Minden családba számos hasonló szerkezetű és funkciójú enzim tartozik. A MAPK-kaszkád részt vesz a G-fehérjékhez kötött receptorok (GPCR, **a**), és a tirozinkinázokhoz kapcsolt, valamint tirozinkináz-aktivitással rendelkező receptorok (**b**) jelpályájában is.

A Ras aktiválása a guanin-nukleotid cserefaktor, inaktiválása a GTPázt serkentő fehérjék által történik. GDP-t kötött állapotban a Ras inaktív. A *S*on *o*f *S*evenless (SOS) elnevezésű cserefaktor kötődik az inaktív Ras-hoz, aminek hatására a fehérje konformációja megváltozik, és a GDP leválik a kötőhelyéről. A Ras-SOS-komplexhez kötődik a GTP, majd újabb konformációváltozás következik, aminek hatására a SOS leválik a Ras-ról, és a GTP-t kötő Ras kölcsönhatásba lép effektormolekulájával, a Raf-kinázzal. Ezután a Ras-hoz kötődő Raf, másnéven a mitogénaktivált protein (MAP) kináz-kináz-kináz (MAPKKK) konformációja megváltozik, lehetővé téve a Raf tirozinon és szerinen történő foszforilációját. Ezáltal a Raf aktiválódik, és foszforilálja a soron következő kinázt, a MAP-kináz-kinázt (MAPKK), vagy más néven MAPK/extracelluláris szignálok által regulált kináz (Erk) kinázt (MEK). A Ras inaktiválását a Ras-GTPáz-aktiváló fehérjék (Ras *G*TP-ase *A*ctivating *P*rotein-Ras-GAP) végzik, melyek hatására a Rashoz kötött GTP átalakul GDP-vé. A MEK kettős aktivitással rendelkezik: treonin- és tirozin-aminosavakat foszforilál a MAP-kinázokban (MAPK).

A MAPK-családba három, funkcionálisan különböző kinázalcsalád tartozik. Az Erk-alcsaládba tartozó molekulák mitogén- és diferenciálódási jeleket közvetítenek, míg a további két csoportba sorolható kinázok a stressz és a gyulladási citokinek által kiváltott válaszban vesznek részt. Idesoroljuk a stresszaktivált proteinkinázokat (*S*tress *A*ctivated *P*rotein *K*inases-SAPK) és a Jun-terminális kinázokat (*J*un *N*-terminal *k*inase – JNK), valamint a p38 MAPK-ot, amely a magas ozmolaritás és a reaktív oxigéngyökök által kiváltott stresszválaszt közvetíti. Az Erk, a SAPK/JNK és a p38 MAPK-útvonal más-más „*upstream*” kinázokat foglal magába, és más transzkripciós faktorokat aktivál. Az egyes útvonalak között együttműködés („párbeszéd”) állhat fenn. Az aktivált MAP-kinázok dimerizálódva kölcsönhatásba kerülnek a magba való transzlokációt elősegítő fehérjékkel. *A sejtmagban ser-pro és thr-pro motívumokkal rendelkező szubsztrátokat foszforilálnak, és korai aktivációs géneket aktiválnak, mint a c-fos, c-jun és c-myc*. A MAPK-útvonal szabályozását negatív visszacsatolás útján a kettős specifitású foszfatázok végzik, amelyek az Erk által szabályozott egyik korai gén termékeként íródnak át.

2.5. G-fehérjék közreműködésével aktivált jelpályák

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A GTP-kötő fehérjékhez kapcsolt receptorok (*G-P*rotein *C*oupled *R*eceptors – GPCR) szerkezetükben hasonlóak, de rendkívül sokféle ligandumot köthetnek meg. *A receptorokra jellemző, hogy a ligandumkötő extracelluláris egységet a sejthártyán hétszer áthaladó transzmembránszakasz, majd az intracelluláris domén követi, amely a trimer G-fehérjékkel kölcsönhatásba lépő részeket és tirozin-foszforilációs helyeket hordoz.* Ez utóbbi motívumok a receptor deszenzitizálásában vesznek részt, tehát fontos szabályozó funkciójuk van.

A ligandumok több csoportba sorolhatók: lehetnek biogén aminok, hormonok, peptidek stb. Az immunrendszer receptorai közül G-fehérjék közvetítésével továbbítanak jeleket a kemokinreceptorok – köztük a HIV koreceptora is –, továbbá a C3a és C5a komplementaktiválási termékeket megkötő receptorok. A humán genom kb. 1%-a G-fehérjékhez kötött receptorokat kódol, így ezek működésének felderítése lényeges információkkal szolgálhat számos biológiai folyamat megértéséhez.

A GPCR-hez kapcsolódó trimer G-fehérje három alegységből áll. Az α-alegység kapcsolódik közvetlenül a receptorhoz, és indítja el a sejtaktiválódáshoz vezető reakciót, míg a β-, és az γ-alegység a ligandum kötődését követően kiválik a komplexből, és további jelátvivő molekulákkal lép kölcsönhatásba. Az α-alegységek 20 családba sorolhatók, melyek között stimuláló és gátló funkcióval rendelkezőt egyaránt találhatunk. A GPCR jelátadásának kezdeti lépései a következőek:

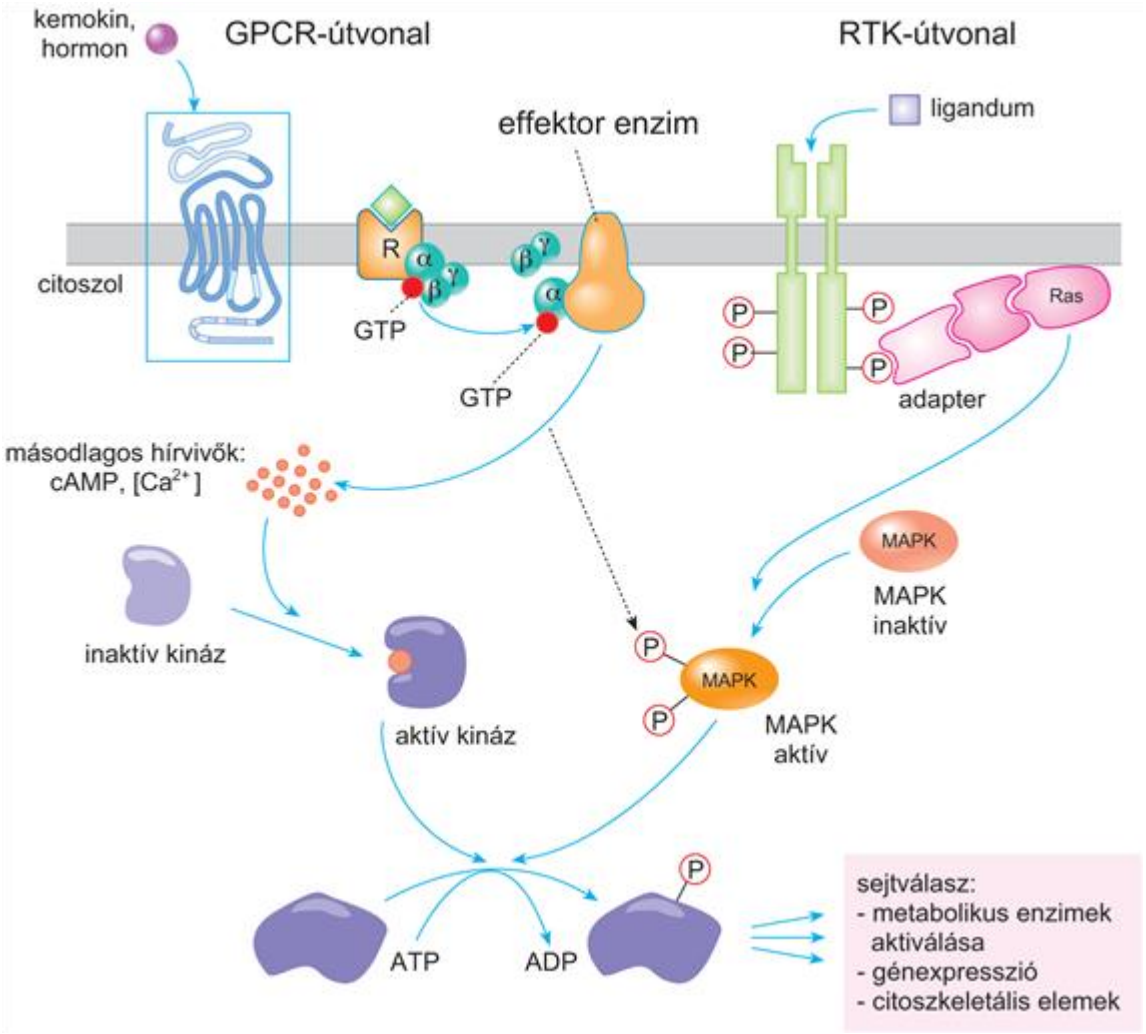
1. A ligandum kötődését követően megváltozik a receptor intracelluláris doménjének konformációja, ennek következtében a trimer G-fehérje α-alegysége inaktív formájának megkötésére válik alkalmassá.

2. Ezután az α fehérje konformációja is megváltozik, elengedi a GDP-t, ami kicserélődik GTP-re.

3. Ez további konformációváltozást idéz elő, amelynek hatására a két kisebb alegység (β és γ) leválik az α alegységről és más, a jelátvitelt szabályozó molekulákkal lép kölcsönhatásba.

4. A GTP-t kötő α-alegység a plazmamembránban levő enzimekhez kötődik és aktiválja azokat. Az egyik enzim az adenil cikláz, melynek hatására az adenozin monofoszfátból (AMP)-ből ciklikus AMP (cAMP) keletkezik. Ennek kötődése a cAMP-től függő kinázokhoz (pl. protein kináz A (PKA) konformációváltozást idéz elő, és aktiválja a kinázt, amely azután számos szubsztrátfehérjét foszforilál *(6.7. ábra)*.

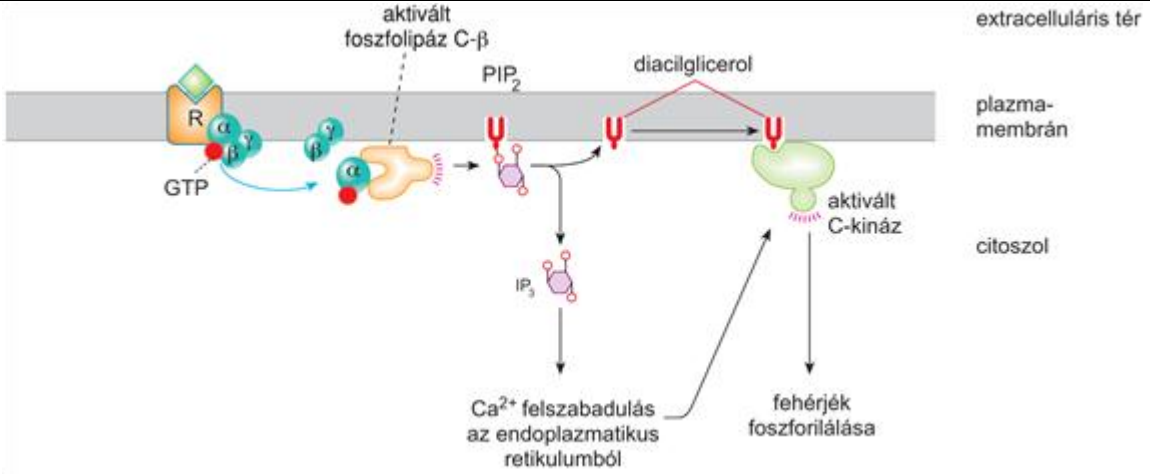
Created by XMLmind XSL-FO Converter.



6.7. ábra. G-fehérjékhez kötött receptorok (GPCR) és receptor-tirozinkinázok (RTK) jelátviteli folyamatainak összekapcsolódása. A GPCR-útvonal aktiválása a trimer G-fehérje α-alegységének aktiválásán keresztül effektorenzimek (adenilát-cikláz, PLCβ) aktiválásához vezet, aminek eredményeként ciklikus AMP (cAMP) és Ca^{2+} szabadul fel. Az aktivált kinázok ATP felhasználásával számos szubsztrátfehérjét foszforilálhatnak, ami végül a sejtválasz kialakulásához vezet. A másik, RTK által vezérelt útvonalon az aktivált/foszforilált receptor-tirozinkinázok adapter fehérjékhez kapcsolódva a kis GTPáz aktiváló fehérjét (p21 Ras) aktiválják, ami a MAPK-kaszkád működését indítja el. A GPCR és az RTK által aktivált jelpályák a szubsztrátok foszforilációja szintjén kapcsolódhatnak össze. A szaggatott vonal egy további lehetséges kapcsolódást jelöl.

A GTP-t kötő α-alegység kötődik a PLCβ-hoz is, és ezen keresztül egy további jelpálya indul el. A PLCβ a plazmamembrán foszfoinozitid 4, 5-biszfoszfátjából DAG-ot és IP3-at hasít. Az előbbi a sejtmembránban dokkoló helyül szolgál a PKC számára, míg az utóbbi az endoplazmatikus retikulumban levő receptorához kötődve Ca^{2+}-t szabadít fel, és így a Ca^{2+}- függő enzimek aktiválását indítja el, mint pl. a kalmodulin-kináz és a kalcineurin-foszfatáz *(6.8. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



6.8. ábra. A G-fehérjéhez kötött receptorok által közvetített jelpálya aktiválása. A trimer G-fehérjékhez kötött receptor konformációja a ligandum kötődését követően megváltozik, ami a Gα-alegységhez való kötődést teszi lehetővé. Ez a Gα konformációjának megváltozását idézi elő, aminek következtében az GTP kötésre alkalmassá válik, továbbá kiváltja a két kis alegység (β és γ) leválását. Az aktivált Gα-fehérje aktiválja a PLCβ-t, ami a PI (4, 5) P hidrolíziséhez és az IP3 felszabadulásához vezet. A membránban maradt diacilglicerol és a Ca^{2+} együtt a PKC-t aktiválja. Az aktivált adenilátcikláz cAMP-felszabadulást indukál, ami a PKA-t aktiválja.

A PKC közvetítésével aktiválódik egyebek között a NFkB transzkripciós faktor is, amely bejut a sejtmagba, és a DNS megfelelő kötőhelyéhez (*response element*) kötődve elindítja a korai aktivációs gének átírását. A GTP hidrolízise után a Gα-fehérje visszaalakul a kezdeti GDP-kötött, inaktív állapotába, majd újra kialakul a trimer G-fehérje.

A kis G-fehérjék 20kDa körüli molekulatömegű monomerek. Ezek a „molekuláris kapcsolók”, amelyeknek GDP-kötött formája inaktív, de GTP-kötött formája aktív, többek között a Ras–MAPK útvonal beindításáért (Ras) vagy a citoszkeletális elemek (Rho) átrendeződéséért felelősek. Szabályozásukat a guaninnukleotid-cserefaktorok, illetve a GTPáz-aktiváló proteinek (GAP) végzik.

3. Az antigénfelismerő receptorok jelátvitele

3.1. A B-sejt receptorkomplex jelátviteli mechanizmusai

A B-sejt receptorkomplexe (BCR) a T-sejt receptorkomplexéhez (TCR) hasonlóan, a több alegységből álló, ún. „multichain immun recognition receptor” (MIRR) családba sorolható. Ezekre a receptorokra az jellemző, hogy a ligandum felismerése és a jeltovábbítás más-más polipeptidlánc segítségével történik. A BCR-ben az antigén felismerését a membrán immunoglobulinok végzik (mIg), ehhez csatlakozik nem kovalens kötésekkel a két fehérjeláncból álló heterodimer, jeltovábbító egység (Igα/Igβ, lásd még 10. fejezet)

Az Igα/Igβ heterodimer és a mIg nehézláncának transzmembrán szakaszában levő hidrofób aminosavak között kölcsönhatás áll fenn. A jelátvitelt biztosító járulékos Igα/Igβ láncok 1-1 *I*mmunoreceptor *T*irozin alapú *A*ktivációs *M*otívumot (ITAM) tartalmaznak, amelynek jellegzetes aminosav szekvenciája van. Egy ITAM-ban két tirozin található egymástól 7-9 aminosav távolságra, ami megfelel a Syk/ZAP70 kinázok SH2 doménjein található kötőhelyek távolságának. Az ITAM-ra jellemző szekvencia a következő: D/ExxYxxL/I x (n = 6-9) YxxL/I, ahol az x bármilyen aminosav lehet. Az aktiváló típusú receptorokban különböző számú ITAM található. A BCR antigénfelismerését követően az ITAM tirozinjai az Src-kinázok (lyn, blk, fyn) aktivitásának eredményeként foszforilálódnak, és kötőhelyül szolgálnak a Syk/ZAP-70 családba tartozó Syk-kináz számára, amely két tandem elhelyezkedésű SH2 doménjén keresztül kapcsolódik a foszforilált ITAM-okhoz.

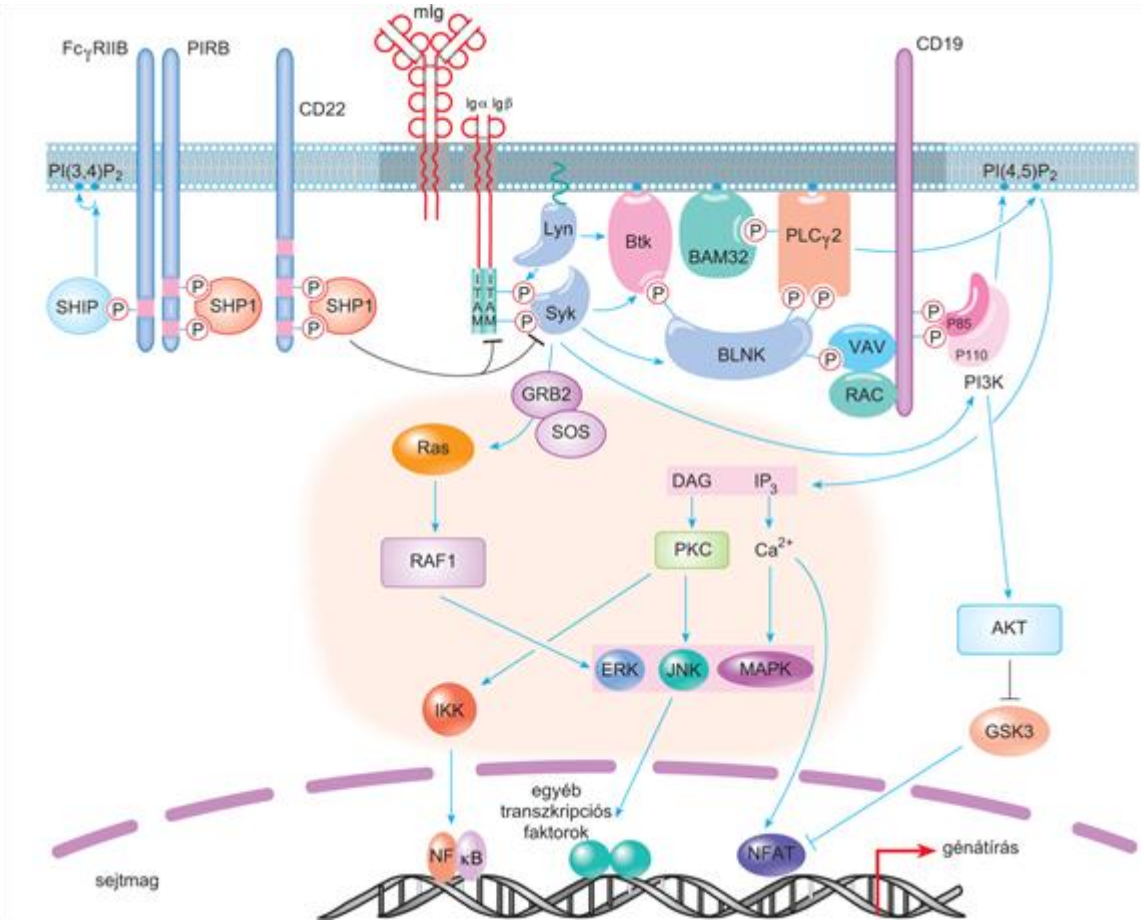
3.2. Tirozinkinázok aktiválódása által elindított jelpályák

A tirozinkinázok három fajtája vesz részt a B-sejtek jelátviteli folyamataiban: a Src család kinázai, a Syk- és a Bruton-féle protein-tirozinkináz (Btk). Mindezek már működőképes formában jelen vannak a pre-B-sejtekben is. A BCR korai formája a fejlődés során a pre-B-sejteken jelenik meg először, ahol pre-BCR-nek nevezik.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Ebben a μ-nehézlánchoz csatlakozó, λ5- és VpreB-doménekből álló pótkönnyűlánc alkotja a felismerő egységet (lásd 10. fejezet).

A pre-BCR jelátvitele is az Igα/Igβ heterodimer fehérjék segítségével valósul meg *(6.9. ábra)*. A pre-BCR, a ellentétben a BCR-rel, a telített zsírsavakban, glikoszfingolipidekben és koleszterinben gazdag, lipidtutajoknak (*raftok)* nevezett, merev membránstruktúrákban helyezkedik el.



6.9. ábra. A BCR-közvetített jelátvitel főbb lépései. A BCR komplex az antigén által kiváltott keresztkötést követően *raftokba* (szürkített membránszakasz) rendeződik, ahová a jelátviteli molekulák is koncentrálódnak. Igy kialakul az ún. *szignaloszóma*. A telített zsirsavakban és koleszterinben gazdag raftok tartalmazzák az src család protein tirozin kinázait, mint a Lyn. Az aktiváció első lépéseként a Lyn foszforilálja a mIg-hez kapcsolódó jeltovábbító láncokat (Igα/Igβ) az immunreceptor tirozin alapú aktivációs motívumon (ITAM), majd az ITAM foszfotirozinjai kötőhelyül szolgálnak az Syk tirozinkináz számára, amelyek kötődésüket követően aktiválódnak, és autofoszforilációt, valamint további fehérjék foszforilációját váltják ki. Ezek közül legfontosabbak a Btk, a BLNK adapter fehérje, valamint a PLCγ és a CD19, továbbá más adapter molekulák (BAM32). A kezdeti tirozinfoszforilációs lépések a Grb2 közvetítésével a Ras-Raf MAPK útvonalat is aktiválják. A BLNK szerepe a Btk és a PLCγ egymáshoz közelítése, ami a PLC aktiválásának egyik alapfeltétele. Az adapterek közvetítésével PI3-K toborzása kezdődik meg a szignaloszómába, majd a PI3K szubsztrátjai a membrán foszfoinozitidek közelébe kerülve, foszforilálják azokat. A PIP3 alkalmas kötőhelyet biztosít a PH-doménnel rendelkező fehérjék számára, mint a Btk, BAM32 és a PLCγ, továbbá a proteinkináz B (Akt). A PI (4,5) P2 a PLCγ szubsztrátja; hidrolízise DAG és IP3 keltekezéséhez vezet. A DAG és az IP3 által kiváltott kalciumfelszabadulás a PKC-t aktiválja, ami további szubsztrátokat foszforilál. Az aktiválódási kaszkád végül bizonyos aktivált kinázok (Erk, JNK) és transzkripciós faktorok (NFkB, NFAT) sejtmagba jutását, és a sejtválaszt meghatározó génátírási folyamatok megindulását eredményezi. A sejtaktiváció szabályozásában immunreceptor tirozinalapú gátló motívummal (ITIM) rendelkező receptorok (FcγRIIb, PIRB, CD22) vesznek részt, amelyek foszfatázok toborzásával gátolják a foszforilációs folyamatokat.

A raftok konstitutív elemei a plazmamembránhoz mirisztilcsoporton keresztül kapcsolódó tirozinkinázok. Ezek közül a B-sejtek aktiválódásáért elsősorban a lyn, kisebb mértékben a fyn és az lck felelős. A lipidraftok kinázai foszforilálják a pre-BCR járulékos láncait, amely így ligandumkötés hiányában is képes jeleket továbbítani, és

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

ezzel a sejtek továbbfejlődését, túlélését segítik elő. A pre-BCR ligandumát eddig nem találták meg; a L-lánc hiányában a receptor ligandumkötése korlátozott. Az elképzelések szerint homotípusos kölcsönhatás jön létre a receptorok pótkönnyűláncai (λ5) között, ami receptor-keresztkötéshez vezet. Egy másik elképzelés szerint a receptorok lipidraftokba való kompartmentalizációja indít el gyenge, de a túléléshez elégséges jeleket.

A BCR végleges formája az éretlen B-sejteken jelenik meg, a végleges repertoár kialakulásának fázisában. Amennyiben az éretlen B-sejt receptora saját antigént ismer fel, a sejt apoptózis következtében elpusztul. Ismert, hogy a BCR a membránraftoktól függetlenül továbbít jeleket ezekben a sejtekben, így elképzelhető, hogy a jelátviteli komplex (szignaloszóma) nem alakulhat ki.

Az érett B-sejtekben a BCR saját struktúrákkal szemben toleranciát, idegen felismerését követően pedig immunválaszt eredményező jeleket közvetít. *A BCR antigénnel való érintkezésének időtartama, a kötés affinitása és az antigén mennyisége meghatározza az aktivált jelpályát, az aktiválódás mértékét és a válasz minőségét.* A B-sejtek válasza a koreceptorok és a sejt környezete által szabályozott módon alakul ki. A B-sejtek koreceptorai a CD19/CD21 komplex és a II. típusú FcγRb (FcγRIIb, lásd később), mellettük az aktiválódás szabályozásában részt vesznek még a CD22- és CD72-molekulák is.

Az érett B-sejtekben az antigén által keresztkötött BCR-ek a lipidtutajokban gyűlnek össze, ahol az Ig α /Ig β láncok ITAM-át a lipidtutajokban konstitutívan jelenlevő, Src-családba tartozó kinázok (lyn, fyn, blk stb.) foszforilálják. A foszforilált ITAM-hoz az SH2-doméneken keresztül kötődik a Syk-kináz, amely auto-, illetve keresztfoszforiláció eredményeként maga is foszforilálódik és aktiválódik. Ezután a sejten belüli jelátvitel több jelpályán keresztül folytatódik, amelyek között „párbeszéd" lehetséges. Az aktiválódott Syk számos szubsztrátot foszforilál, egyebek között adapter, ill. állványfehérjéket, mint a B-sejtekre jellemző BLNK molekula (*B* cell *Lin*ker *P*rotein) és a Grb2-höz kapcsolt adapter fehérje (Gab1/2), továbbá a CD19-koreceptort és a Bruton-féle tirozinkinázt (Btk).

A tirozinkinázok aktiválódásával elinduló jelátvitel szabályozása többféle, negatív visszacsatolással működő mechanizmus révén történik. Az aktív lyn foszforilálja a PAG (*P*hosphoprotein *A*ssociated with *G*lycosphingolipid-enriched microdomains) adapter fehérjét, amely a lipidraftokban a Src-kinázokkal együtt konstitutívan jelen van. A foszforilált PAG kötődik a Csk-hoz (*C*-terminális *S*rc *K*ináz), majd a lyn kináz C-terminális helyzetben levő tirozinját a Csk foszforilálja, s így az a lyn SH2 doménjéhez kötődve gátolja annak aktivitását. A C-terminális tirozint a CD45 foszfatáz defoszforilálja, amely így lehetővé teszi a lyn aktiválódását. Ezt követően a CD45 kizáródik a raftokból, amelyek az aggregált BCR-t tartalmazzák, így nem veszélyezteti a frissen foszforilált szubsztrátokat.

3.2.1. A foszfoinozitid-3-kináz (PI3-K) által közvetített jelpálya

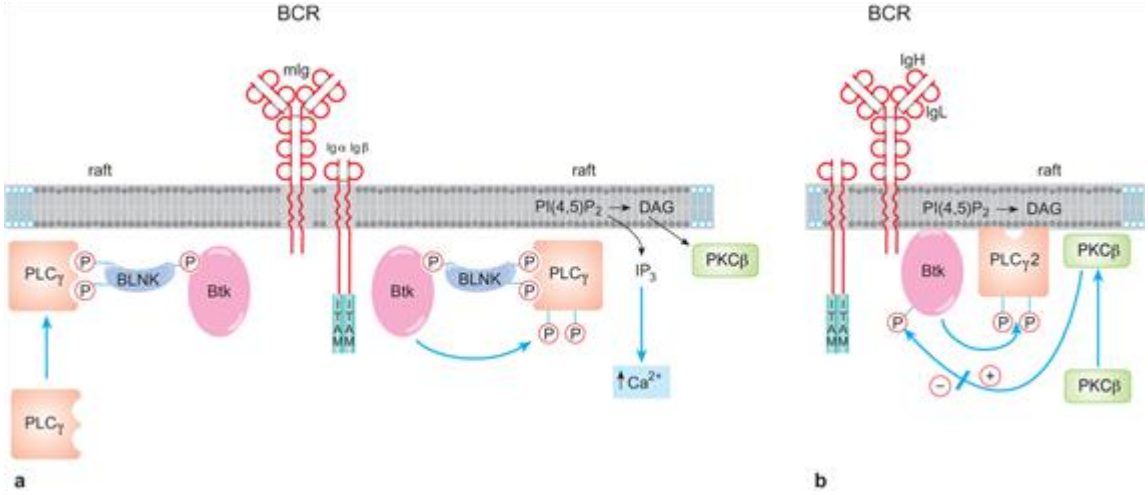
A PI3-K működésének előfeltétele, hogy hozzáférjen a plazmamembránban levő szubsztrátjához, amit a molekula citoplazmából a membránhoz való áthelyeződése tesz lehetővé. B-sejtekben az ismert PI3-K-kötő fehérjék a CD19-molekula és a Gab-adapter fehérjék. A PI3-K regulátoralegységének (p85) SH2-doménjei kötődnek az adapter molekulák foszfotirozint tartalmazó motívumaihoz (YVPM), így a kináz szubsztrátja a PIP2 közelébe kerül, amelyet PIP3-má alakít.

A PIP3 a továbbiakban PH-doménnel rendelkező fehérjék számára biztosít kötőhelyet a sejtmembránban. Ilyenek a PI3-K-tól függő kinázok (PDK1/2) és a PKB/Akt. A PDK1 és 2 foszforilálja/aktiválja az PKB/Akt szerin-treoninkinázt, amely aktív állapotban a sejtek túléléséhez szükséges jeleket továbbítja. Az Akt szubsztrátjai a sejtek túlélését szabályozó molekulák, melyek közül a legfontosabbak: a glikogénszintáz-kináz 3 (*G*lycogen *S*ynthase *K*inase 3 – GSK), amely foszforilált állapotában inaktiválódik, és így nem gátolja a túlélést elősegítő fehérjéket; valamint a Bad (Bcl-2 associated death promoter – Bad), amely foszforilációját követően nem kötődik az antiapoptotikus hatású Bcl-2 fehérjéhez.

3.2.2. A PLCγ aktiválódása

A B-sejtek aktivációja során a BLNK adapter fehérje foszforilációja kulcsfontosságú lépés. A foszforilált BLNK (vagy más néven SLP65) kölcsönhatásba lép a Btk-val és a PLCγ-val. Mindkét fehérje a sejtmembrán PIP3-ához is kapcsolódik, PH-doménjén keresztül. A Syk foszforilálja a Btk-t, ami aktiválódik, és foszforilálja a PLCγ-t, amely így elnyeri teljesen aktív állapotát *(6. 10. ábra)*. A Btk jelentőségét támasztja alá, hogy a képződését kódoló gén mutációja és az ezt követő funkciókiesés Bruton-típusú agammaglobulinémiát okoz (lásd 21. fejezet). Ekkor a B-sejtek fejlődése megáll a pre-B-sejt stádiumban, jelezve, hogy a Btk működése elengedhetetlen a B-limfociták fejlődését irányító, BCR által közvetített jelátvitel során.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



6.10. ábra. A PLCγ aktiválódásának pozitív és negatív szabályozása. a) A PLCγ aktiválódását a BLNK adapter fehérje Btk általi foszforilációja előzi meg, a tirozinon foszforilált BLNK-motívumok a PLCγ SH2-doménjei számára szolgáltatnak kötőhelyet. Miután a Btk maga is kötődik szubsztrátjához, a BLNK-hoz, hatékonyan foszforilálhatja az ugyancsak idekötődő PLCγ-t. Ez utóbbi teljes aktiválódásához a PH-doménen keresztül történő sejtmembránhoz való kapcsolódás is szükséges. Az aktivált PLCγ a PI (4, 5) P2 hidrolízisét követően a B-sejtekben a PKC β aktiválódását váltja ki. **b**) A PKC β ugyanakkor negatív visszacsatolással szabályozza az előbbi folyamatot, ugyanis a Btk-t szerinen foszforilálja, ami a BTK és így a PLCγ aktivitásának csökkenését eredményezi.

A Btk által aktivált PLCγ a PI (4,5) P2-t hidrolizálja, ami IP3 és DAG keletkezését eredményezi. Az utóbbi a sejtmembránban maradva, dokkoló helyül szolgál a PKC számára. B-sejtekben az egyik PKC izoforma, a PKCβ szerinen foszforilálja és ezzel inaktiválja a Btk-t, és így negatív visszacsatolással szabályozza a PLCγ aktivitását. Egy további PKC izoforma, a PKCδ viszont a sejtmagba kerülve gátolja bizonyos transzkripciós faktorok aktiválódását, és így az anergiát segíti elő.

Az IP3 az endoplazmatikus retikulum IP3-receptorához kötődve Ca 2+ -kiáramlást indít el a sejten belüli ionkészletből. Ennek következtében jelentős mértékben, mintegy két nagyságrenddel megemelkedik a sejten belüli szabad Ca^{2+}-koncentráció. A sejtmembrán Ca^{2+}-csatornáinak kinyílásával tovább emelkedik a szabad kalciumion-koncentráció a sejtben, ami lehetővé teszi számos Ca^{2+}-tól függő enzim működését. Igy például aktiválódik a kalcineurin, ami defoszforilálja és ezzel aktiválja az NFAT transzkripciós faktort. A PLCγ által elindított másik jelpálya, a DAG-tól függő PKC-k aktiválódásával indul el, amely a továbbiakban az inhibitor κ-B-kinázok (IKK) aktiválásán keresztül az IκB degradálásához és az NFκB transzkripciós faktor magba való áthelyeződéséhez vezet.

3.2.3. A Ras/MAPK-út

A tirozinkinázok és a PI3-K aktivitása következtében a plazmamembránhoz kapcsolódó, foszforilálódott adapter fehérjék segítségével guanin-nukleotid cserefaktorok kerülnek a plazmamembránhoz kötődő kis G-fehérjék (Ras, Rho, Rac) közelébe. A Ras-aktiválásban részt vesz a Shc-adapterfehérje, amely foszforilálódását követően a Grb2 (*G*rowth factor *r*eceptor *b*ound protein *2*) SH2 doménjéhez kapcsolódik. A Grb2 SH3 doménjéhez kötődő cserefaktor (SOS) aktiválja a Ras-t (illetve más cserefaktorok a Rho és Rac kis G-fehérjéket), majd a Ras a szerin/treonin kináz, Raf aktiválásán keresztül elindítja a mitogénaktivált proteinkináz (MAPK) kaszkádot. A MAPK/Erk kináz (MEK), majd a MAPK/Erk aktiválódása számos szubsztrát szerinen történő foszforilációjához, majd végső soron, a Fos és AP1 transzkripciós faktorok aktiválásához vezet. Más kis G-fehérjék (Rho, Rac) aktiválódásuk után a citoszkeletonhoz kötődve az aktin polimerizációját váltják ki.

Az antigén-felismerő receptortól kiinduló, összetett jelátviteli mechanizmusok eredményeképpen transzkripciós faktorok aktiválódnak, melyek a sejtmagba jutva génátírást serkentenek vagy gátolnak. Az antigén megkötése következtében aktivált jelátviteli utak tehát végső soron a sejtmagban indukálnak olyan folyamatokat, amelyek eredménye a sejt osztódása, effektor sejtté történő diferenciálódása, vagy éppen ellenkezőleg, anergia, esetleg apoptotikus sejtpusztulás lehet.

3.2.4. A BCR-közvetített jelátvitel szabályozása

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A B-sejtek aktiválódásának szabályozásában részt vesznek a BCR koreceptorai, a CD19/CD21 komplex (2-es típusú komplementreceptor, lásd 7. fejezet) és az FcγRIIb (lásd 4. fejezet), továbbá a CD22- és CD72-molekulák is. Ezek transzmembránfehérjék, melyek intracelluláris doménjében foszforilálható tirozint tartalmazó, aktiváló vagy gátló motívumok (ITAM vagy ITIM) találhatók. Fontos szerepük van még a szabályozásban a CD40- és az MHCII-molekuláknak is, amelyek a T-sejtekkel való kölcsönhatásban vesznek részt a sejtaktiváció folyamán (lásd 14. fejezet).

3.2.5. FcγRIIb

A BCR-indukált B-sejtaktiválás FcγRIIb-közvetített gátlásának tanulmányozása során írták le először az FcγRIIb citoplazmatikus doménjében található, 13 aminosavból álló motívumot (AENTITYSLLKHP), melyen belül a két aminosavval egymástól elválasztott tirozin és leucin (YSLL) jelenléte előfeltétele az aktivációs folyamat gátlásának. Egy másik jellegzetessége a motívumnak a tirozintól számítva két pozícióval N-terminálisan elhelyezkedő izoleucin vagy valin (I/VxYxxL/V). Tekintettel arra, hogy a gátláshoz a szekvenciában található tirozin foszforilációja szükséges, a motívumot (az ITAM mintájára) ITIM-nek nevezték el. Az ITIM-et tartalmazó receptorokra jellemző, hogy

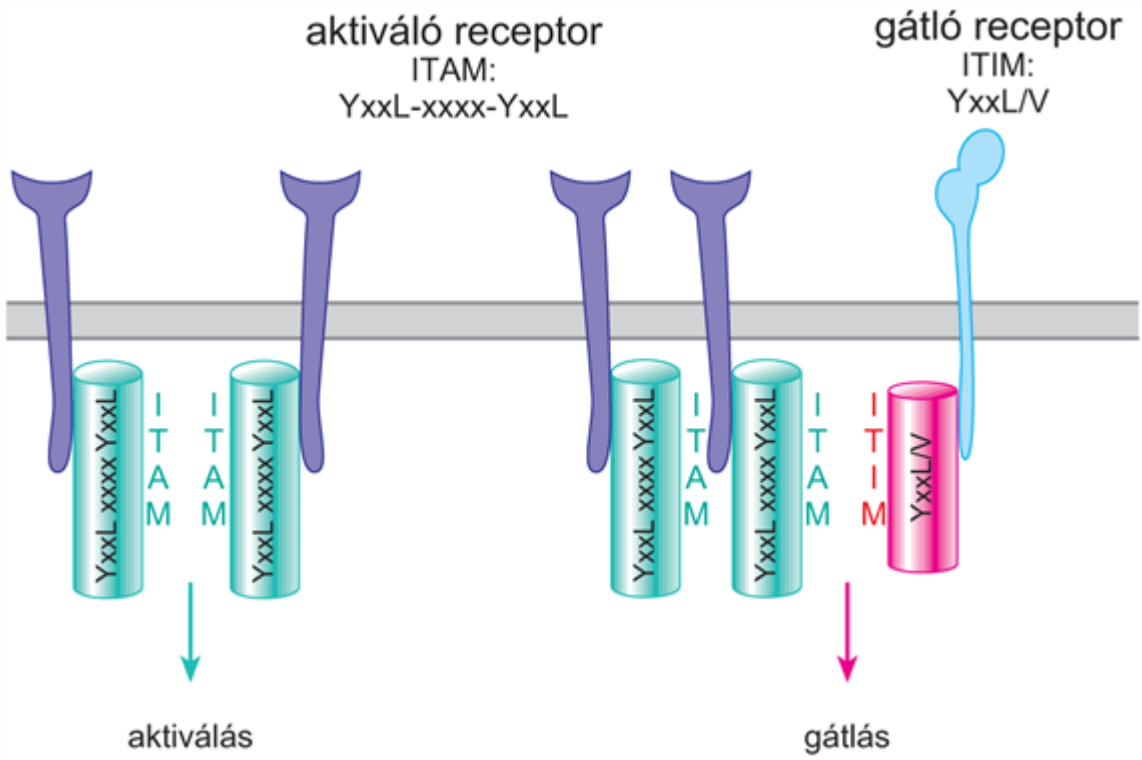
– citoplazmatikus régiójukban egy megőrzött (konzervált) motívum található: I/VxYxxL/V;

– az ITAM-mal rendelkező receptorokkal történő keresztkötésük gátolja az ITAM-indukált aktivációs folyamatokat;

– a gátló funkció előfeltétele az ITIM tirozinjának foszforilációja;

– a foszforilált ITIM (p-ITIM) SH2-domént tartalmazó foszfatázokkal kerül kölcsönhatásba (ellentétben a p-ITAM-mal, amelyek SH2 tartalmú kinázokkal kapcsolódnak);

– az ITIM gátló hatása feltehetően annak tulajdonítható, hogy foszfatázokat visz az ITAM-aktivált jelátvivő molekulák közelébe, és ez által gátolja a tirozinfoszforilációtól függő aktivációs folyamatokat *(6.11. ábra)*.

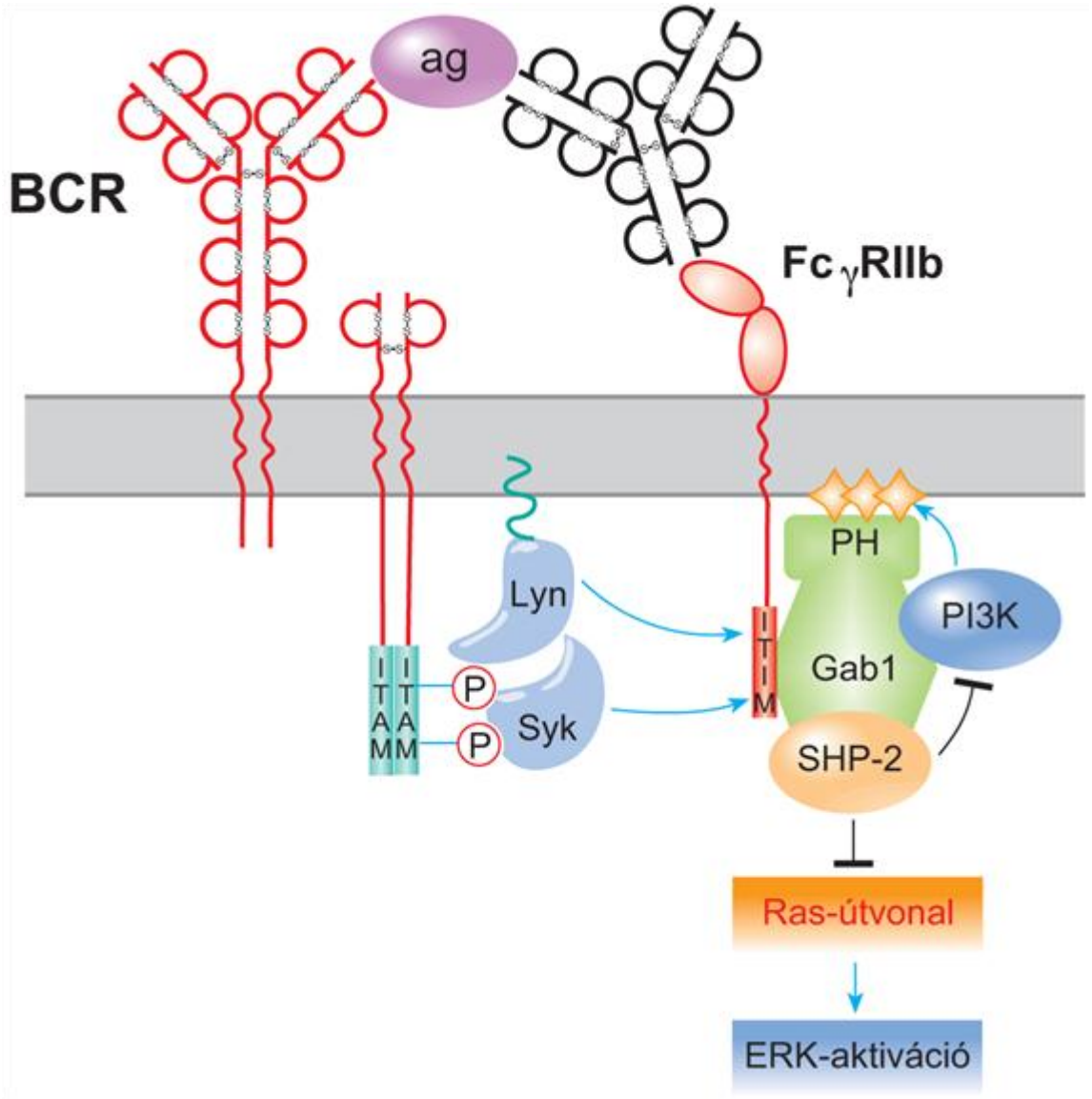


6.11. ábra. Az immunreceptor tirozinalapú aktiváló (ITAM) és gátló (ITIM) motívumok együttműködése. Az aktiváló receptorokban jelenlevő immunreceptor tirozinalapú aktivációs motívummal (ITAM) szemben az immunreceptor tirozinalapú gátló motívum (ITIM) a L/V/S-YxxL/V konszenzus szekveciának felel meg, ahol egyetlen foszforilálható tirozin van jelen. Ezt az ITAM-mal rendelkező, aktiváló receptorokhoz kötődő kinázok foszforilálhatják. Az ITIM ezért csak akkor foszforilálódhat, ha ITAM közelébe kerül, amit az aktiváló és gátló receptorok keresztkötése tesz lehetővé.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A IIb típusú IgG Fc-receptor az ITIM-mel rendelkező negatív szabályozó receptorok prototípusa. Az antigént és IgG-t tartalmazó immunkomplexek keresztbeköthetik a BCR-t és az FcγRIIb-t, ami a BCR által stimulált jelátviteli folyamatot gátolja. E jelenség hátterében az ITIM Lyn által történő foszforilációja áll, ami SH2 doménnel rendelkező foszfatázokat, SHIP-et és SHP-2-t toboroz a BCR közelébe *(6.12. ábra)*. *A B-sejtfunkciók FcγRIIb-tól függő szabályozásának fiziológiás jelentőségre utal, hogy e receptor hiánya vagy hibás működése – a genetikai háttértől függően – egerekben és emberekben egyaránt nemkívánatos ellenanyagok termeléséhez, és így autoimmun betegségek kialakulásához járulhat hozzá.*

Az FcγR-okon kívül más receptorok is rendelkeznek ITIM-mel, és ennek megfelelően ITIM-et tartalmazó, gátló funkciójú koreceptor-molekulacsaládról beszélhetünk (lásd 4. fejezet).



6.12. ábra. Az FcγRIIb-től függő B-sejtgátlás modellje. Az IgG-t tartalmazó immunkomplexek összekapcsolják az ITAM-mal rendelkező BCR-t és az ITIM-et tartalmazó FcγRIIb-t. Az BCR által aktivált tirozinkináz(ok) foszforilálják az FcγRIIb ITIM-ét, amely ezt követően kötődhet az SHP-2 fehérjefoszfatáz és a SHIP inozitol 3-foszfatáz SH2-doménjéhez is. Az SHP-2 kötődik a Gab1 adapter fehérjéhez is, aktiválódik, majd defoszforilálja a Gab1 PI3-K kötőhelyét. Ennek következtében a PI3-K-aktivitás, és így a sejtmembrán PIP3-szintje csökken, ami a PH-doménnal rendelkező molekulák, így a PLCγ aktiválódását gátolja. Mindez a kalciumválasz csökkenését eredményezi. Az ITIM által aktivált SHP-2 defoszforilálja a Gab1-nek az Erk szabályozásában résztvevő foszfotirozinmaradékát is, ennek következményeként csökken a ras/Erk útvonal aktiválódása.

Az BCR-közvetített jelátvitel gátlása Fc γ RIIb által

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A mechanizmus magyarázatára két modell született. Az első modell szerint a SHIP maga is foszforilálódva a Dok (*Dock*ing protein) adapter fehérjét köti meg, amely a Ras inaktiválását segíti elő, gátolva ezzel a MAPK-útvonalat és végső soron az Erk foszforilációját. Emellett a SHIP defoszforilálja a PI (3, 4, 5) P3-t a sejtmembránban, megakadályozva ezzel a PI3-K-tól függő jelátvitelt. A másik modell szerint emberi limfocitákban az SHP-2 tirozinfoszfatáz SH2 doménje kötődik a foszorilált ITIM-hez, ami elősegíti az SHP-2 aktiválását és a Gab1 adapterfehérje PI3-K-kötő tirozinjának defoszforilációját. Ennek következtében a PI3-K leválik a Gab1-ről, így aktivitása csökken, ami a sejtmembrán PI (3, 4, 5) P3 szintjének csökkenéséhez vezet.

Mindkét modell szerint a BCR és az FcγRIIb keresztkötése vezet a PH-doménnel rendelkező fehérjék (Btk, PLCγ2, Akt) membránhoz való kötődésének gátlásához, aminek következtében a PLCγ2 aktivitása és a sejten belüli szabad Ca^{2+} szintje csökken.

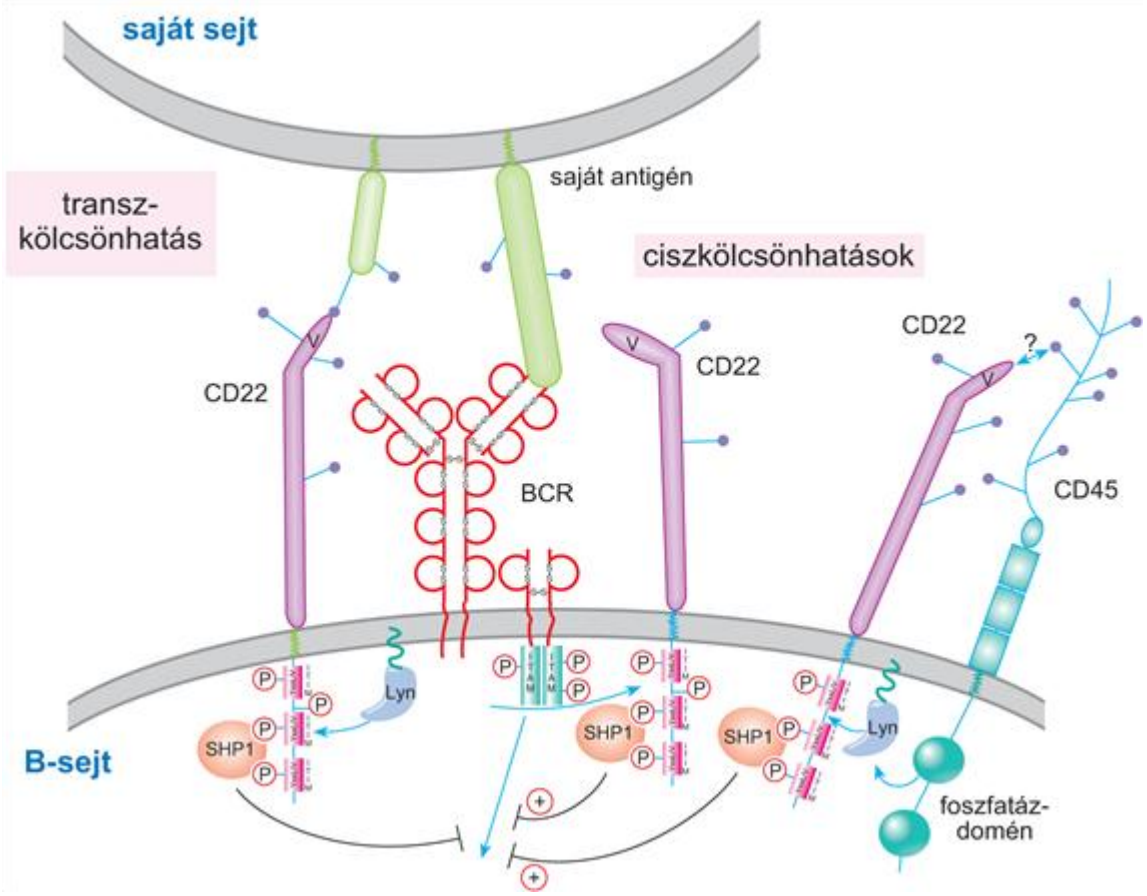
3.2.5.1. CD19

A CD19 a B-sejtekre jellemző transzmembrán-glikoprotein, amely már a korai fejlődési szakaszban, a CD21/CD19/CD81/Leu13 komplex, vagyis a 2. típusú komplementreceptor (CR2) megjelenése előtt kifejeződik a pro-B-sejtek felszínén. *Érett B-sejteken a CR2 jelátvivő láncaként szabályozza a BCR-közvetített jelátvitelt.* A CD19 a BCR-rel együtt a lyn kináz közelébe kerülve foszforilálódik az egyik tirozintartalmú motívumán, amely megköti a lyn SH2-doménjét, így az további tirozinmotívumok foszforilálására képes. A foszforilált tirozint tartalmazó CD19-motívumokhoz kötődik a PI3-K p85 alegysége, valamint a Vav-cserefaktor SH2-doménje (lásd 6.9. ábra). Ezáltal több jelátvivő molekula kerül a BCR közelébe, ami erősíti a BCR által indukált jelet. Érett B-sejteken az antigén-komplement (C3dg) komplexek a BCR és a CR2 keresztkötésével PI3-K és Vav-jelátvivő fehérjéket toboroznak a BCR közelébe, és ezzel csökkentik a B-sejtek aktivációs küszöbét, így alacsonyabb antigéndózis is választ válthat ki. A CD19 jelerősítő hatásának fontos szerepet tulajdonítanak autoimmun betegségek kialakulása során.

3.2.5.2. CD22

Az Ig-szupercsaládba tartozó, sziálsavat hordozó ligandumok megkötésére képes CD22 intracelluláris doménjében három ITIM-et tartalmazó, B-sejtspecifikus transzmembránfehérje, melynek extracelluláris része hét Ig-szerű doménből áll. Sziálsavat hordozó ligandumok általános előfordulása következtében számos sejtfelszíni fehérjét köthet meg, de a B-sejtekre kifejtett negatív szabályozó hatása akkor érvényesül, ha az antigént felismerő BCR közelébe kerül. A CD22 ITIM-e foszforilálódik a BCR-közvetített lyn aktiválódása eredményeként, majd a foszforilált ITIM az SHP-1 tirozinfoszfatáz SH2-doménjét köti meg. Ezzel az SHP-1 a jeltovábbító komplex közelébe kerül, majd defoszforilálva a jeltovábbításban résztvevő fehérjéket, a BCR által elindított jelátadást gátolja. A CD22 cisz- és transzhelyzetben is kapcsolódhat sziálsavtartalmú fehérjékhez. Ciszhelyzetben a B-sejt felszínén kötődhet a mIgM-hez, és a CD45-foszfatázhoz is, amely a CD22-t foszforiláló lynkinázt aktiválja. Transzhelyzetben más sejteken levő sziálsavtartalmú fehérjékhez kötődhet, és így megakadályozhatja az azokat esetlegesen, kis affinitással felismerő BCR jelátvitelét, következésképen az autoimmunitás kialakulását *(6.13. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



6.13. ábra. A CD22 közvetített B-sejtgátlás modellje. A CD22 ITIM-ét a Lyn foszforilálja, amely azután az SHP-1 tirozinfoszfatáz SH2 doménjének megkötésére képes. A 2,6 sziálsavat tartalmazó CD22 a BCR vagy más sejtmembrán-molekula sziálsavához kapcsolódhat, így cisz- és transzkölcsönhatásokban is résztvehet. A *cisz kölcsönhatás* az ugyanazon B-sejten levő BCR-rel jön létre, és gátolja a sejtaktiválódást. A CD45-molekulához kötődő CD22 eltávolodik a BCR környezetéből, így a gátlás megszűnik. A *transzkölcsönhatásnak* a B-limfociták és más sejtek közötti együttműködés szabályozásában van szerepe: sziálsavtartalmú fehérjéhez kötődve a CD22 megakadályozza a BCR-en keresztül történő, saját struktúra felismerését követő aktiválódást.

3.2.5.3. CD23 és CD72

A II-es típusú membránproteinek csoportjába tartózó, C-típusú lektinsajátosságot mutató CD23 és CD72 is részt vesz a B-sejtek aktivációját szabályozó folyamatokban. A CD72 a B-sejtek negatív regulátora. A BCR antigénnel való találkozását és aggregálódását követően az aktivált lynkináz a CD22-vel együtt foszforilálja a CD72 ITIM-ét is, amihez az SHP1 tirozinfoszfatáz kötődik SH2-doménjén keresztül. Az SHP-1 defoszforilálja a sejten belüli, aktiválódott jelátviteli molekulákat. A CD72 liganduma a CD100, a szemaforincsaládba tartozó membránfehérje, amely számos sejten, köztük CD4+-T-sejteken is előfordul. A B- és T_h-sejtek közötti kölcsönhatás során kialakuló CD100–CD72 kapcsolat – valószínűleg a BCR-CD72 kötődés megakadályozásával – felfüggeszti a CD72 B-sejtekre kifejtett negatív szabályozó hatását, aminek fontos szerepe lehet a hatékony immunválasz kialakulásában.

A CD23 (FcεRII) liganduma az IgE-molekula, amely a receptor lektinhomológ régiójához kötődik. A CD23-ligandumok közé tartozik még a CD21, CD11b és CD11c is. A CD23 jelátviteli mechanizmusa nem tisztázott, de az ismert, hogy a receptor aggregációja foszfoinozitidek hidrolízisét és intracelluláris Ca^{2+}-felszabadulását váltja ki, emellett a cAMP-szint emelkedését is előidézi B-sejtekben.

3.2.5.4. CD40

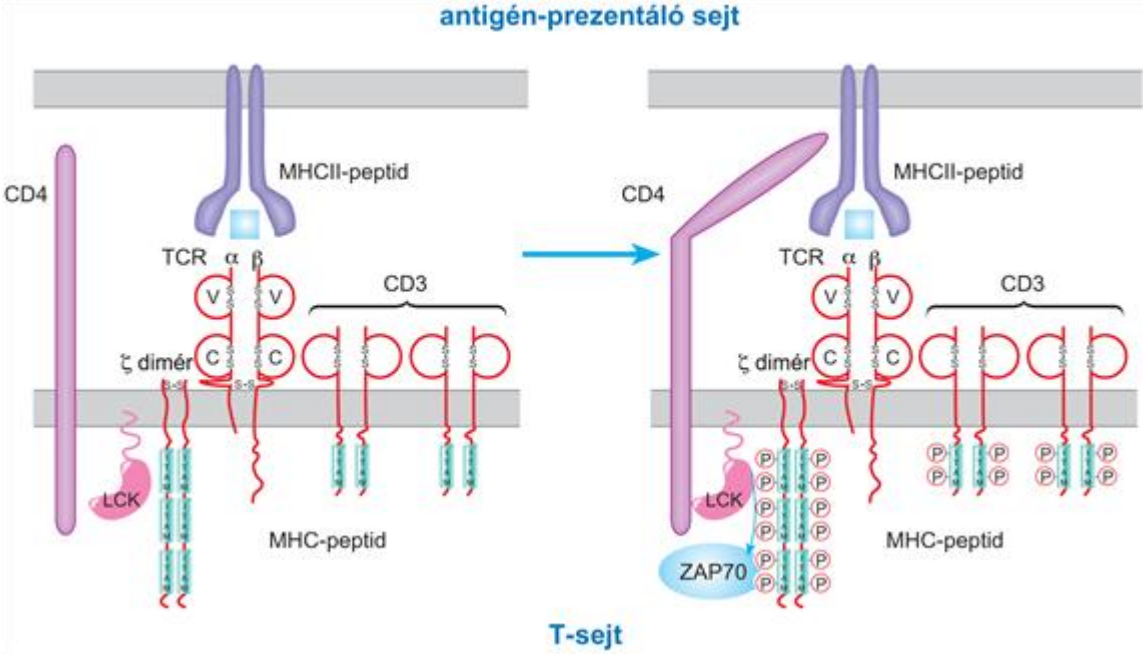
A T_h- és a B-sejtek kapcsolódása különböző sejtmembránstruktúrák (receptor-ligandum) kölcsönhatása révén jelátviteli mechanizmusok egész sorát indítja be; kiváltva, módosítva, szabályozva az aktiválódás folyamatát. Ezek között a membránkomponensek között jelentős szerep jut a CD40-nek is (lásd 14. fejezet). A T-B sejtkölcsönhatás folyamán az aktiválódó T-sejteken expresszióra kerülő CD40-ligandum (CD40L) a CD40-

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

molekulákhoz kötődve indít el aktivációs jeleket a B-sejtekben, és ez a folyamat számos B-sejt funkció létrejöttében fontos. A CD40 a tumor nekrózis faktor receptorok családjába tartozó transzmembránfehérje, amely főként B-sejteken van jelen. A CD40L kapcsolódása a CD40-hez a TRAF6 és TRAF2,3 *(T*umour-necrosisfactor *R*eceptor-*A*ssociated *F*actors*)* kötődését váltja ki a CD40 sejten belüli doménjéhez, ami egyrészt a JNK/p38, majd az AP1 transzkripciós faktor aktiválódásához, másrészt az NFκB aktiválódásához vezet. A B-sejtek CD40 útján történő aktiválása apoptózist kiváltó hatásoktól is védi a B-sejtet.

3.3. A T-sejt receptorkomplex által közvetített jelátadás

A T-sejtek antigén-felismerő receptorkomplexe (TCR) az antigén-felismerő α- és β-láncokból, valamint az ezekhez kapcsolódó CD3-komplexből áll (lásd 4. fejezet). Az α- és β-láncok az antigén-bemutató sejtek által feldolgozott, és az MHCI-, ill. MHCII-molekulákon bemutatott, az antigén lebontásából származó peptideket (pMHC) ismerik fel (lásd 12. fejezet), de nem alkalmasak jelátvitelre. Ezt a funkciót a CD3-komplexet felépítő heterodimer (ε-γ és ε-δ) és a ζ-ζ homodimer molekulák látják el. A jelátvitelért a járulékos láncok intracelluláris ITAM-ai felelősek. Az ε-, γ- és δ- láncokon 1-1, míg a ζ-láncokon 3-3 ITAM található *(6. 14. ábra)*.



6.14. ábra. A TCR és koreceptorainak aggregálódása elindítja a jelátvitelt. A TCR α- és β-láncához a CD3-komplex (γ-, δ-, ε-láncok) és a ζ-dimer csatlakozik; ez utóbbiak felelősek a jelátvitelért. Az APC által bemutatott MHCII-peptidkomplexek TCR által történő felismerése a koleszterinben gazdag membrántutajokba (raft) gyűjti a TCR-eket. Ezt követően a CD4-koreceptor az MHC-molekula külső felszínéhez kötődik, ami a CD4-hez asszociált lck aktiválódásához, majd a jelátviteli láncok (γ-, δ-, ε- és ζ-láncok) ITAM-ainak foszforilálódásához vezet. Ez újabb jelátviteli molekulák toborzását (pl. Zap70) eredményezi.

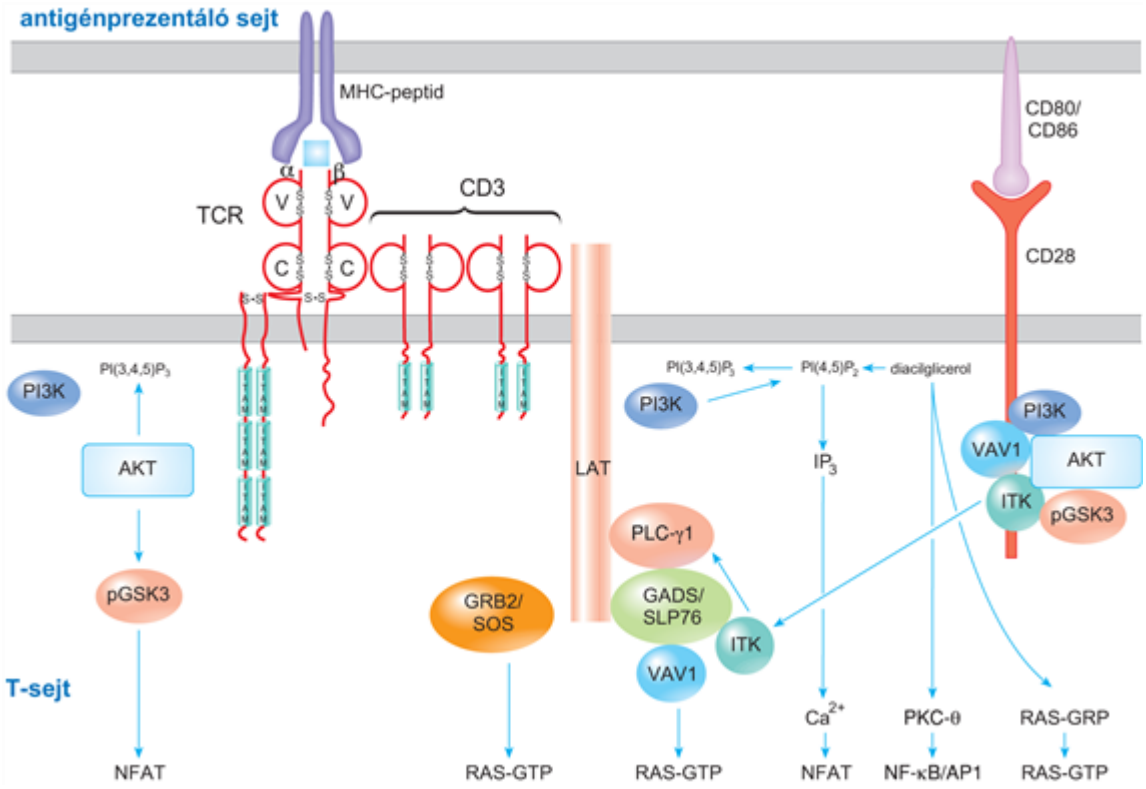
A T-sejtek antigén-felismerése alapvetően különbözik a B-sejtekétől. A TCR az MHC-peptid komplex felismerésére képes az antigén-bemutató sejt felszínén, míg a BCR oldott vagy partikuláris antigéneket ismer fel. Ebből következően a receptoraggregáció a T-sejteken a B-sejtekétől eltérő módon valósul meg. Az antigén-bemutató sejt és a T-sejt között többszörös molekuláris kapcsolat alakul ki, a két sejt membránja között *immunológiai szinapszis* jön létre (lásd 4. fejezet). A sejt válaszát a TCR/pMHC-komplexek száma, féléletideje és a kötődés affinitása szabja meg. A TCR esetében a szinapszis területén létrejövő receptoraggregáció indítja el a lipidtutajokban levő Src-családba tartozó tirozinkinázok aktiválódását. A TCR mellett a CD8-, illetve CD4-koreceptorok kapcsolódnak az antigén-bemutató sejtek MHCI-, illetve MHCII-molekuláihoz, ami a CD8-hoz és a CD4-hez kapcsolt lck-kinázok aktiválódását eredményezi. A glikolipidekben gazdag membránraftok a T-sejt-APC-kontaktus területére vándorolnak, ami az lck és más Src-családba tartozó tirozinkinázok (fyn, lyn) aktiválódását eredményezi. A TCR-pMHC kölcsönhatás paraméterei (szám, affinitás, féléletidő) meghatározzák a raftba toborzott receptormintázatot. Az egyes ligandumok felismerése eltérő foszforilációs mintázatot indukálhat a CD3-TCR-komplexben, ennek következtében a toborzott jelátadó molekulák mennyisége is eltérhet, ami végül más-más biológiai válaszhoz vezethet. A szinapszis kialakulását követően proteinszegregáció jön létre, amelynek során a TCR a szinapszis közepére vándorol, ezt veszik körül az adhéziós molekulák (LFA),

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

míg a pMHC-megkötésben részt nem vevő receptorok és a CD45 transzmembrán-foszfatáz kizáródik a szinapszisból. Ez utóbbi folyamat következtében a kontaktzónában nő a foszforilált termékek féléletideje (lásd 13. fejezet).

3.3.1. A tirozinkinázok aktiválódása

A TCR-pMHC kötődés a CD4- vagy CD8-koreceptorokat és a CD45-foszfatázt közel hozza egymáshoz, és a receptorklaszterekben a CD45 aktiválja az lckt és a fynt. Az lck a CD4-, ill. CD8-molekulákhoz kapcsoltan fordul elő nyugvó állapotban is. Az aktivált lck és fyn foszforilálja a CD3 és a ζ-dimer ITAM-jait, ami lehetővé teszi, hogy a ζ-lánchoz kapcsolódó ZAP70-kináz kötődjön a jelátvivő láncokhoz két tandem SH2-doménjén keresztül. Ezt követően az lck foszorilálja a ZAP-70-et, ami aktiválódik, majd számos szubsztrátot foszforilál. Innen három fő jelpályán megy tovább az aktiváció. A ZAP-70 fontos szubsztrátjai a LAT (*L*inker for *A*ctivated *T* cells) transzmembrán, illetve az SLP76 *(*SH2-domain-containing *l*eukocyte *p*rotein of 76 kDa*)* intracelluláris adapter fehérje *(6.15. ábra).*



6.15. ábra. A TCR, LAT és CD28 által közvetített jelpályák kezdeti lépései. A TCR-komplex ITAM-ainak foszforilációját és a ZAP70 aktiválódását követően három fontos jelpálya aktiválódik a T-sejtekben. Először a LAT és az SLP76 foszforilálódik több motívumon, majd a LAT transzmembrán adapter fehérje számos SH2-doménnel rendelkező jelátviteli fehérjéhez kötődik. Ilyen a Grb2/SOS-komplex, amely a ras/MAPKK-útvonalat aktiválja, továbbá a PLCγ, amely az SLP76-hoz is kötődve az ITK által foszforilálódik, elindítva ezzel a kalciumfüggő enzimek és a PKC aktiválódásához vezető további lépéseket. Ugyanakkor PI3-K is aktiválódik, ami lehetővé teszi az Akt aktiválódását. A CD28 a T-sejtek fontos kostimulátora, ami az APC-n a CD80/86-hoz kapcsolódik, és az intracelluláris ITAM-ok foszforilációját követően további jelátviteli molekulákat (főként PI3-K, Akt, Itk, Vav1, pGSK3) toboroz TCR-közelbe, elősegítve ezzel a hatékony jelátvitelt.

3.3.2. A LAT-adapter közvetítésével szabályozott jelpályák

A PLC γ aktiválása

T-sejtekben a PLCγ aktiválódása a heterotrimer adapter fehérjekomplex, a LAT, GADS (*G*rowth-factor receptor bound protein 2-related *Ad*aptor downstream of *S*hc) és az SLP76 irányítása alatt áll. A membránraftokban konstitutívan jelenlevő LAT foszforilációja lehetővé teszi a PLCγ2 SH2-doménjeinek kapcsolódását az adapterhez, és ezáltal a PLCγ2 a sejtmembránban levő szubsztrátja, a PI(4,5)P2 közelébe kerül. Teljes aktiválódásához azonban elengedhetetlen a PLCγ foszforilációja is, amelyet az SLP76-hoz kötődött kináz, az

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

IL-2 által indukált ITK *(I*L-2 inducible *t*yrosine *k*inase*)* vált ki. A PLCγ2 működése a korábbiakban ismertett folyamatok szerint, DAG és IP3 képződésével vezet a korai gének átírásának indukálásához.

A Ras/MAPK jelpálya aktiválása

T-sejtekben a LAT foszforilációja indítja el a Ras/MAPK jelpálya aktiválódását is. A foszforilált LAT-hoz kötődik a Grb2 SH2 doménje, ezáltal a Grb2 SH3 doménjén keresztül kötődő SOS cserefaktor a sejtmembránhoz kapcsolódó Ras közelébe kerül, és GDP-jét GTP-re cserélve aktiválja azt. A Ras elindítja a raf/MEK/MAPK-jelpályát, amely végül a foszforilált Erk sejtmagba jutását, és a Fos transzkripciós faktor aktiválódását eredményezi. A LAT és egy további transzmembrán adapterfehérje, a TRIM *(T* cell *r*eceptor *i*nteracting *m*olecule*)* kölcsönhatásba lép a PI3-K-val is. Az előbbi valószínűleg indirekt módon, az utóbbi közvetlenül, foszforiált YxxM-motívumán keresztül kötődik a PI3-K p85 szabályozó alegysége SH2-doménjéhez, és részt vesz a PI3-K aktiválásában.

3.3.3. Az SLP76 adapter által szabályozott jelpályák

Az SLP-76 T-sejtekre specifikus adapter fehérje, melynek foszforilációja számos SH2-doménnel rendelkező molekula kötődését eredményezi. Konstitutívan kötődik SLP-76-hoz a Gads, amely kapcsolódva a foszforilált LAT-hoz, hozzájárul a PLCγ2 jelpálya aktiválásához. További SLP-76-hoz kötődő molekulakomplex részei a Vav-cserefaktor, az Nck-adapter fehérje és a Pak1 *(p21* Ras *a*ctivated *k*inase*)*. A Vav a Rho-családba tartozó GTPáz fehérjét, a Rac-ot aktiválja, ami az aktin polimerizációját és a citoszkeleton átrendeződését irányítja. Ennek a jelpályának a fontos szerepe van a receptorok és a jeladó molekulák szignaloszómában való összegyűjtésében, és így a jelerősítésben. Az SLP76 az ITK megkötésével közel hozza azt a PLCγ-hez, így az ITK foszforilálja a PLCγ-t, kiváltva annak teljes aktiválódását.

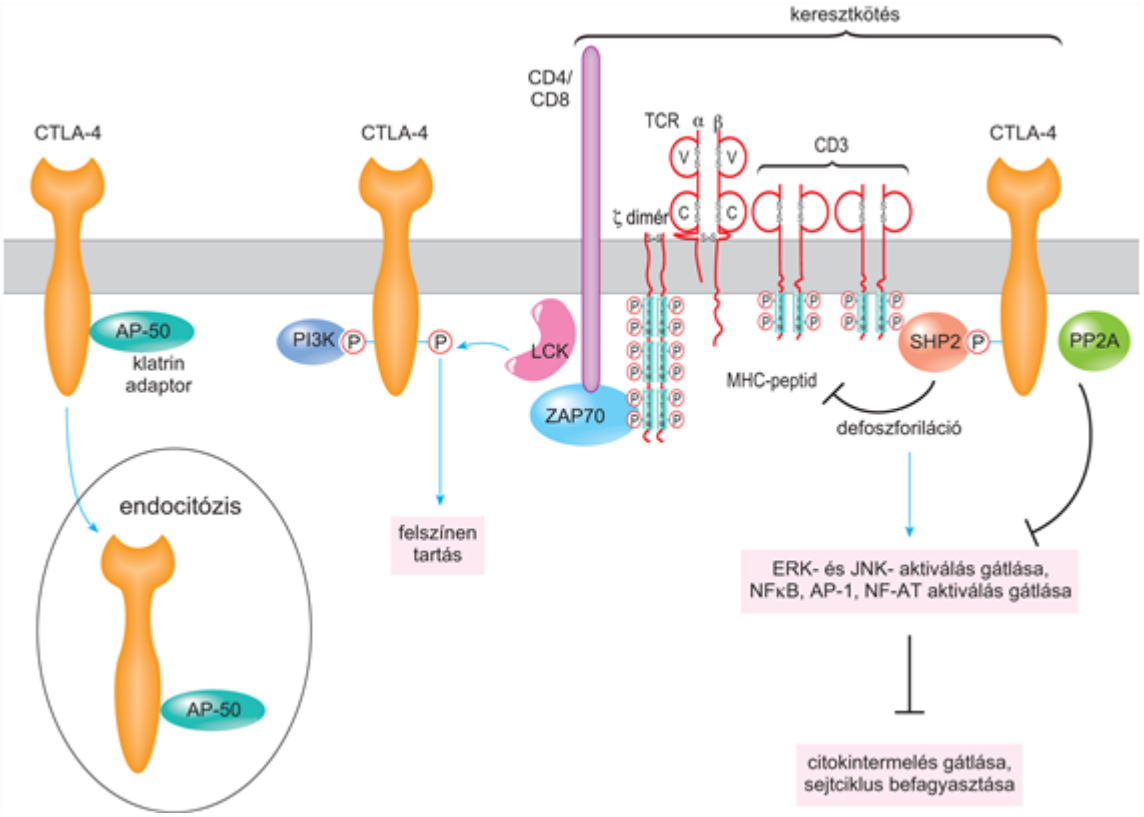
3.3.4. A CD28 által stimulált jelpálya – a PI3-K aktiválása

Az előzőkben leírt jelpályák nem biztosítanak megfelelő mértékű T-sejt aktiválást – feltehetőleg az antigén-bemutató sejten levő peptid-MHC komplexek viszonylag alacsony száma miatt –, ezért a T-sejtek teljes aktiváláshoz szükség van a CD28 által elindított jelátviteli folyamatokra is. A CD28 T-sejtekre jellemző transzmembránfehérje, amely a TCR-aktiváció során az antigén-bemutató sejt CD80- és CD86- (B7-1 és B7-2) fehérjéihez (lásd 4. és 12. fejezet) kötődik. Ennek következménye a CD28 intracelluláris doménjének tirozinon való foszforilációja, amely ezután több, SH2-doménnel rendelkező szignálfehérjével (PI3-K, Grb2 és Vav) lép kölcsönhatásba. T-sejtekben a PI3-K-jelpálya elsősorban a CD28-on keresztül aktiválódik, ami az Akt/PKB, majd végül az NFkB és AP1 transzkripciós faktorok aktiválódását és citokingének átírását eredményezi. A CD28 által aktivált jelpálya citokintermeléshez, a sejtciklusba való belépéshez, proliferációhoz, a T-sejtek túléléséhez és differenciálódásához vezet, továbbá fokozza a CD40-ligandum és más kostimulátor fehérjék expresszióját (lásd 13. fejezet).

3.3.5. A T-sejtek koszignalizációs hálózata

A B7-1/B7-2 dimer nemcsak a CD28-hoz, hanem a T-sejtek CTLA-4-molekuláihoz is kötődhet, amelyek negatív jelet közvetítenek. A CD28-cal ellentétben a B7-1/B7-2–CTLA4 kölcsönhatás az IL-2 termelés gátlásához, és a sejtciklus leállásához vezet *(6.16. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

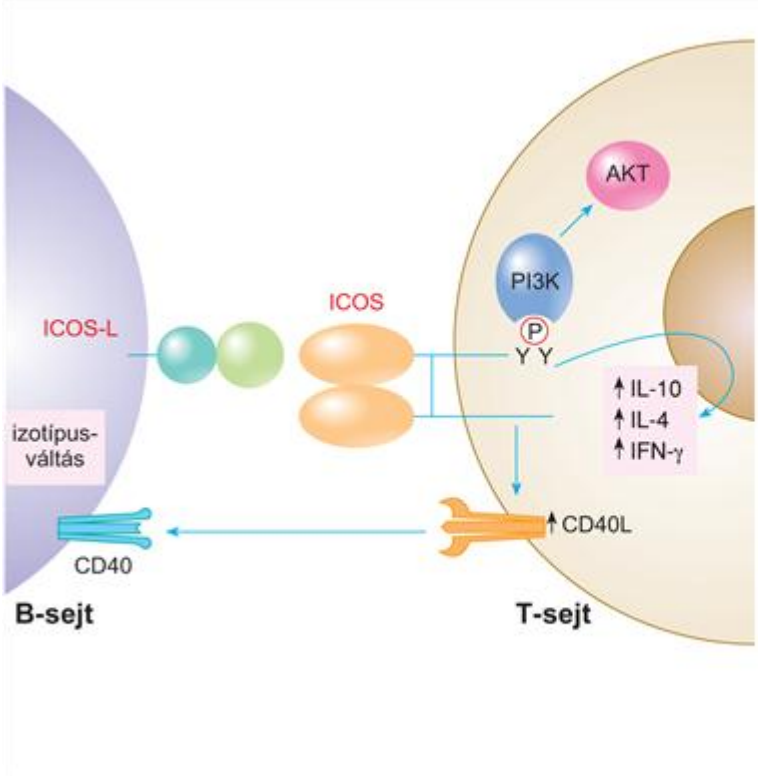


6.16. ábra. A CTLA-4 jelátvitelmodellje. A CTLA4 naiv T-sejtekben az AP50 klatrin adapter fehérjével áll kapcsolatban, amely a CTLA4 sejtfelszíni expresszióját szabályozza. A TCR-komplex antigén-felismerése és az lck aktiválódása következtében a CTLA-4 tirozinon foszforilálódik, ami elősegíti a molekula sejtfelszínen tartását, és lehetővé teszi a PI3-K és az SHP-2 tirozinfoszfatáz kötődését. A PI3-K szerepe nem tisztázott, az SHP-2 a TCR-rel való klaszterképződés után inaktiválja az ITAM-foszforiláció által elindított jelátviteli folyamatokat. A CTLA4 kötődik a PP2A-szerinfoszfatázhoz is, ami szintén negatív szabályozó szerepet tölt be.

A CTLA-4 intracelluláris régiója két tirozint és egy prolinban gazdag régiót tartalmaz. Nyugalmi állapotban az egyik tirozintartalmú motívum a klatrin-adapter fehérjéhez (AP-50) csatlakozik, mely a molekula endocitózisát eredményezi. A TCR-en keresztüli aktivációt követően a CTLA-4 kifejeződése fokozódik, a molekula tirozinjai foszforilálódnak, és az SHP-2-foszfatázhoz kapcsolódnak. A SHP-2 feltehetőleg defoszforilálja a TCR-komplex ITAM-jait és/vagy más fehérjéket, gátolva ezzel a sejtaktivációt.

ICOS (*I*nducible*T*cell *co*stimulatory*l*igand*) általi kostimuláció.* Az antigénbemutató-sejteken levő ICOS-ligandum (ICOSL) kötődése a T-sejteken jelenlevő ICOS-hoz ez utóbbi molekula intracelluláris tirozinjának foszforilációját ereményezi, aminek következtében megköti a PI3-K p85 alegységét. Ez elősegíti a Th-sejtek differenciálódását, és elsősorban IL-10-termeléshez vezet. Fokozza a CD40L expresszióját is a T-sejteken, hozzájárulva ezzel a B-sejtek izotípusváltásához *(6.17. ábra)*.

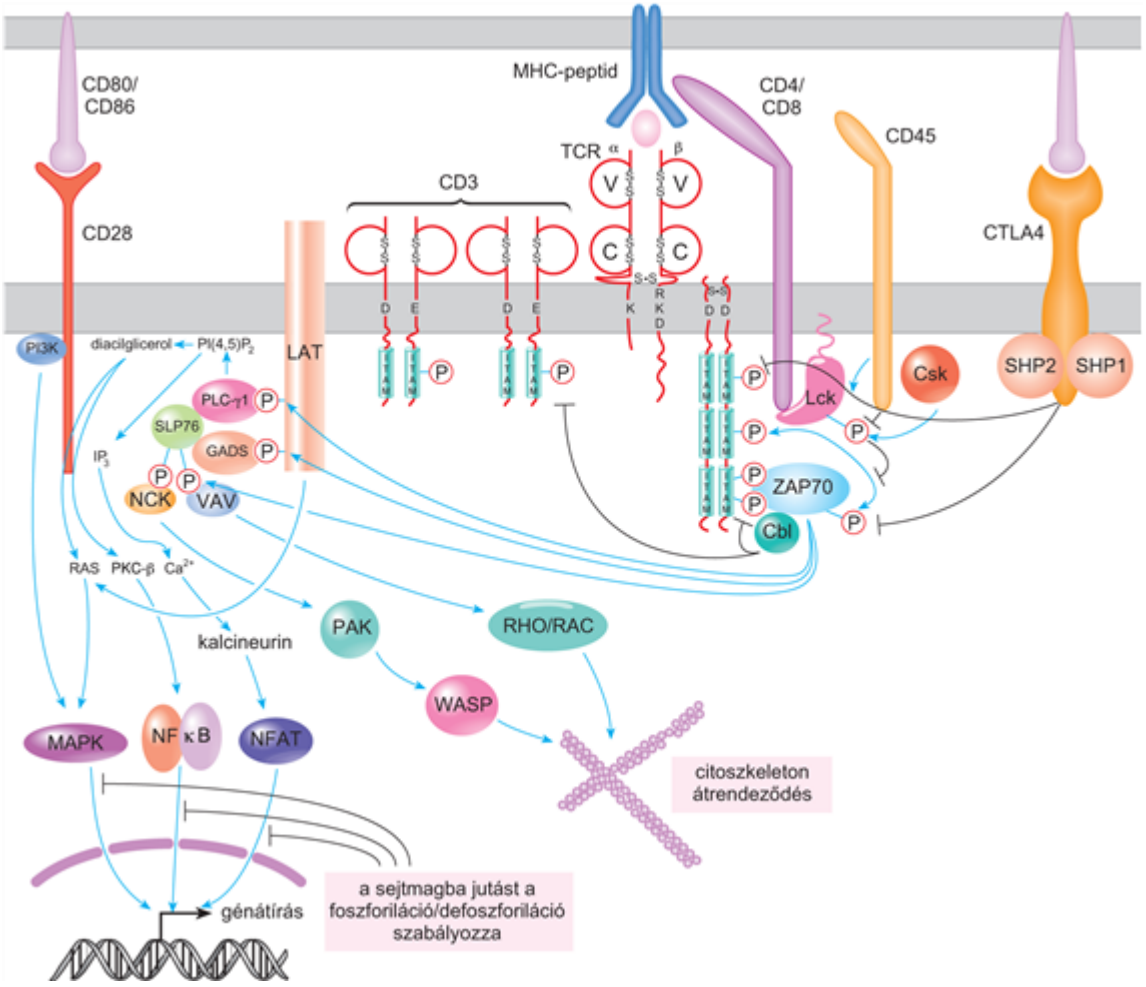
Created by XMLmind XSL-FO Converter.



6.17. ábra. Az ICOS – (I nducible T cell COS timulatory ligand) ICOS-ligandumútvonal. A B-sejteken megjelenő ICOS-ligandum (ICOSL) kötődése az ICOS foszforilációját és a PI3-K kötődését, valamint a CD40L kifejeződését indukálja. Az ICOS elsősorban a Th-sejtek aktiválódását segíti elő, továbbá az IL-10, IL-4, és az IFNγ termelésének szabályozásában tölt be fontos szerepet.

A kostimulátor molekulák részben átfedő funkciókkal rendelkeznek, részben a T-sejtek különböző érési stádiumában töltenek be szerepet. A nyirokszervekben a naiv T-sejtek konstitutívan fejeznek ki CD28-at. A koszignalizáció szabályozza az effektor T-sejtek antigénindukált apoptózisát (*A*ntigen *I*nduced *C*ell *D*eath – AICD) is (lásd 13. fejezet). A CD28 által közvetített jelek indukálják egy sor további, a koszignalizációban részt vevő molekula, többek között a CTLA-4 expresszióját, ami a T-sejtaktivációt leállítja *(6. 18. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



6. 18. ábra. TCR által közvetített funkciókat aktiváló és gátló jelpályák. A TCR és koreceptora, a CD28 által aktivált jelpályák foszforilációs folyamatokat indítanak el, amelyek eredményeként aktiválódik a PLCγ- és a PI3-K-útvonal, ami végül a ras/MAPK és az NFκB, NFAT transzkripciós faktorok aktiválódásához vezet. Az aktin-citoszkeleton átrendeződése is megkezdődik. Az aktiváció szabályozásában részt vesz a CD45-foszfatáz, ami az lck aktivitását szabályozza, és a CTLA4, amely a hozzá kötődő foszfatázokon keresztül (SHP1, SHP2) leállíthatja az aktiváció folyamatát. A Cbl szintén gátolja a TCR-közvetített jelátvitelt.

4. T-sejtek aktiválásában részt vevő fontosabb adapter fehérjék

LAT – Linker for Activated T cells

Transzmembránfehérje, amely a Cys26- és a Cys29-pozícióban palmitoilációs helyet tartalmaz, így a molekula konstitutívan a membránraftokhoz kapcsolódik. A TCR-en keresztül stimulált sejtekben a ZAP70 foszforilálja a LAT-molekulát, ami ezután *docking* fehérjéül szolgál a PLCγ, a PI3-K p85 alegysége, a Grb2, a Grap, az SLP76, a Vav, a Cbl és a Gads-molekulák számára. A LAT Tyrt nem tartalmazó mutánsait hordozó sejtekben az NF-AT és AP-1 transzkripciós fakorok aktivitása csökken. A LAT-/- egérben a timociták érése a pre-TCR-szignál hiányában CD4-/CD8-állapotban megreked, ami a LAT-nak a T-sejtek fejlődésében betöltött fontos szerepére utal.

TRIM – T cell Receptor Interacting Molecule

A PTK célfehérjéje, mely diszulfidhidakkal összekötött dimereket alkot. Foszforilációját követően Grb2-, PI3K- és Src-kötő adapterként működik. Antiapoptotikus jeleket közvetít a PKB/Akt és a BAD aktiválásán keresztül.

SIT – SHP2 Interacting Transmembrane adapter protein

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Diszulfidhidakkal összekapcsolt homodimer-fehérje, mely erősen glikozilált, sejten kívüli doménnel rendelkezik. Aktivált T-sejtben ITIM-en foszforilálódik, és SHP-2-foszfatáz megkötésére válik képessé. Az NF-AT-aktivációt csökkenti.

CBL – Casitas B-lineage Lymphoma

A CBL negatív regulátorfehérje, ubiquitin-ligázként működik. Többek között a Syk ubiquitinációját, degradációját irányítja. A Raf-kinázhoz kötődve gátolja a Ras-útvonalat.

SAP – Signalling lymphocyte activation molecule (SLAM) Associated Protein

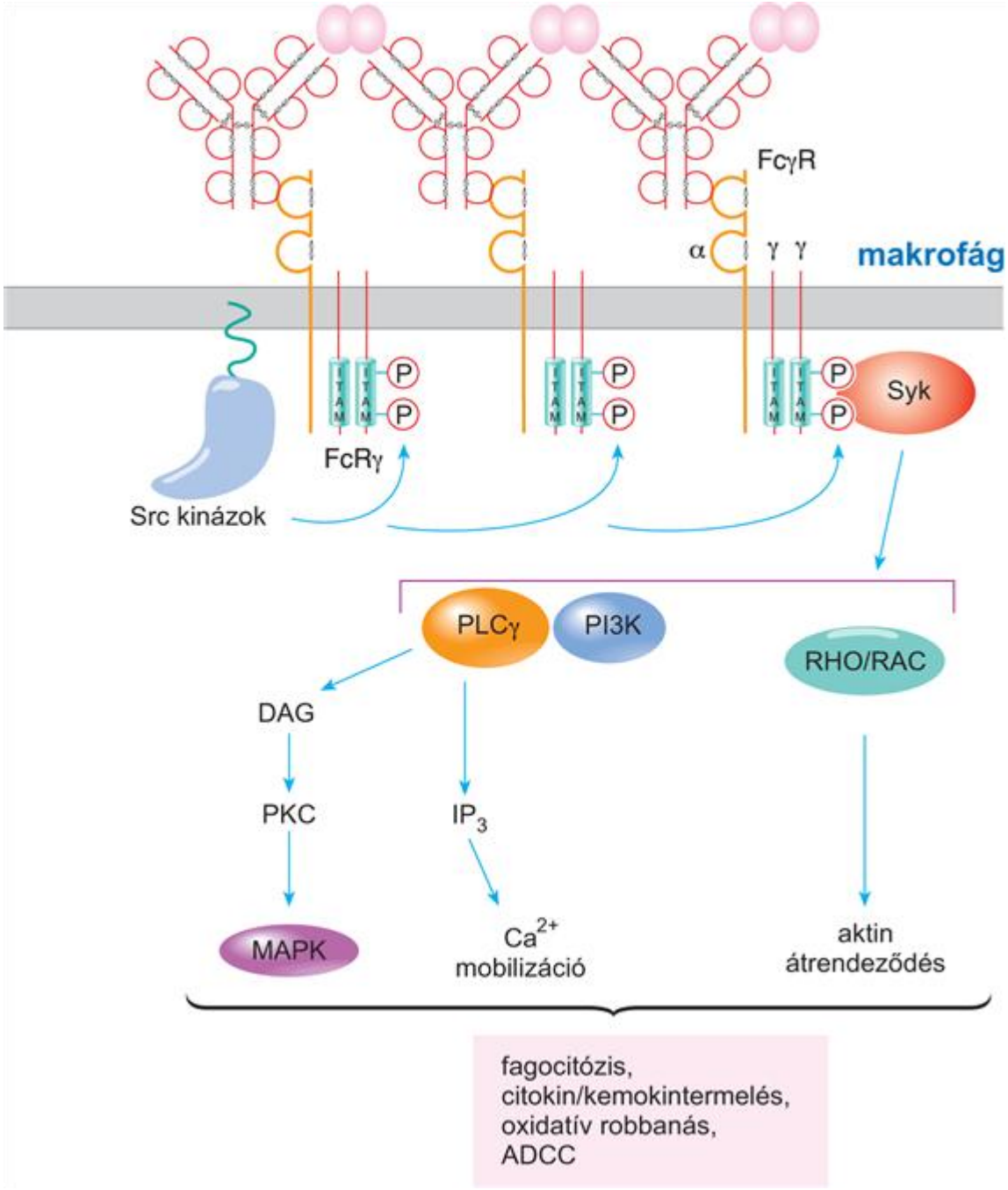
A SLAM-család receptorai hemopoetikus sejteken fordulnak elő, legtöbbször saját maguk ligandumai. A SAP a SLAM-családba tartozó receptorok koaktivátora, T-sejt- és timocitaspecifikus fehérje. Szerkezetét egy SH2-domén és egy rövid C-terminális rész alkotja. A SAP-foszforilációtól függetlenül kötődik SLAM-hez, és a SLAM-SHP2 kötődést gátolja. A SLAM-hoz kötődve a SAP kölcsönhatásba lép a Fyn PTK-val, annak SH3-doménjén keresztül, és a SLAM tirozin-foszforilációját aktiválja, ami további effektorfehérjék kötődését eredményezi. Ezáltal többek között részt vesz az aktivált T-sejtek IFNγ-termelésének szabályozásában.

X-kromoszómához kapcsolt limfoproliferatív szindrómában (XLP) szenvedő betegekben fedezték fel, ahol a SAP génmutáció következtében defektív. Az XLP-ben szenvedő betegek különösen érzékenyek Epstein–Barr-vírusfertőzésre, ami a vírus által transzformált B-sejtek korlátlan szaporodását váltja ki. A betegek immunhomeosztázisa felborul, a SAP-funkció kiesése a CD4+ és CD8+ T-sejteket és az NK-sejteket is érinti.

4.1. Az ellenanyagok Fc részét felismerő, aktiváló receptorok jelátviteli mechanizmusai

Számos, az immunrendszer működésében fontos szerepet játszó sejt felszínén *Fc-receptorok* (FcR) fejeződnek ki, amelyek kötik az Ig-molekulák H-láncainak Fc-részét (lásd 4. fejezet). Függően az adott FcR szerkezetétől és a sejttől, amelynek membránján megjelenik, a receptor különböző jeleket közvetíthet, következésképpen más és más funkciót indukál. A membránhoz kötött Fc-receptorok betölthetnek aktiváló és nem aktiváló, valamint gátló funkciót is (lásd 4. fejezet). Ebben a fejezetben az aktiváló típusú receptorok jelátviteléről lesz szó *(6. 19. ábra)*, a gátló receptorokat az előző alfejezetben mutattuk be.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



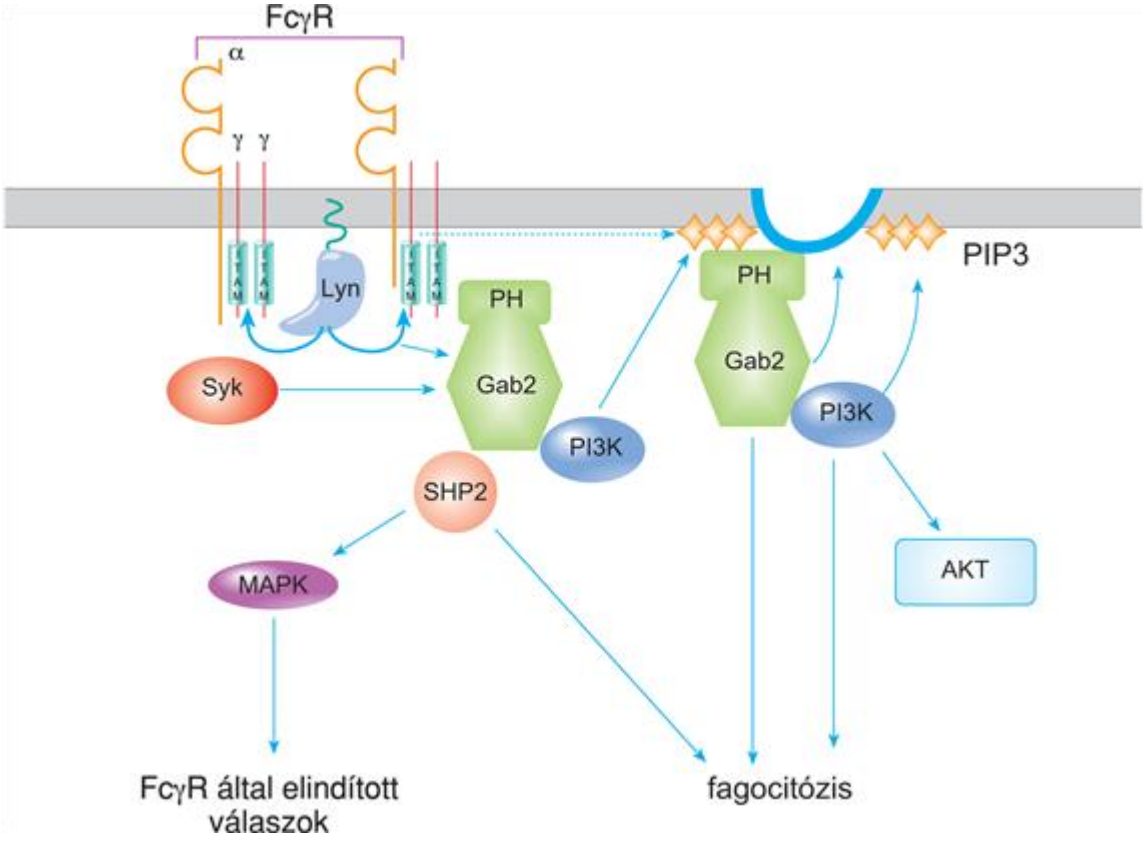
6.19. ábra. Aktiváló típusú Fcγ-receptorok jelátvitele. Az aktiváló FcγR-ligandumkötés által kiváltott aggregációja az src-kinázok és a Syk-kináz aktiválódását, az ITAM-ok foszforilálódását, továbbá a PLCγ- és a MAPK-útvonal, valamint a kalciumtól függő kinázok/foszfatázok aktiválódását eredményezi. Ez, valamint a PI3-K-jelpálya aktiválódása, továbbá az intenzív aktinreorganizáció, végül a sejtek különböző funkcióinak beindulásához vezet (fagocitózis, citokintermelés, oxidatív robbanás, ADCC).

Az aktiváló típusú Fc-receptorok egyik csoportját a MIRR-családba tartozó, *többláncú* receptorok (FcγRI, FcγRIIIA, FcαR és FcεRI), másik csoportját pedig az *egyláncú* receptorok (FcγRIIA, FcγRIIC) alkotják. A több láncból álló Fc-receptorok esetében a ligandumkötő egységet FcRα-nak nevezzük; ehhez csatlakoznak a jeltovábbításra képes, intracelluláris részükön ITAM-ot tartlamazó járulékos láncok, az FcRγ, -β és -ξ. Az egyláncú receptorok esetében a transzmembránfehérje extracelluláris része köti a ligandumot, míg intracelluláris szakasza tartalmazza az ITAM-ot.

4.1.1. FcγRI

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Az IgG-t nagy affinitással kötő FcγRI ellenanyaggal fedett antigének fagociták általi felvételét közvetíti. Az FcγRI által aktivált útvonalat a receptorok aggregálódása által kiváltott fyn, hck és lyn aktiválódása indítja el. Az aktiválódott Src-kinázok foszforilálják a receptorhoz kapcsolódó γ-dimer intracelluláris doménjében levő ITAM-motívumot, amely foszforilációját követően a Syk-kináz SH2-doménjeivel lép kölcsönhatásba. Ezt követi a SHC-adaptor és egy PI3-K-kötőfehérje, a Gab2 tirozinon történő foszforilációja, majd a PI3-K aktivációja. Ennek mechanizmusa a következő: a fagocitózisra kerülő részecske általi receptor-keresztkötést követően kis mennyiségben PIP3 keletkezik, ami kötőhelyül szolgál a Gab2 PH-doménje számára. Igy a Gab2 a lyn- és/vagy a Syk-kinázok közelébe kerül, melyek foszforilálják a Gab2-t. Ehhez kötődik a PI3-K p85 reguláló alegysége az SH2 doménjén keresztül, ami a PI3-K aktiválódását jelentősen fokozza, majd az aktivált PI3-K még több PIP3-t termel, ami pozitív visszacsatolással fokozza a Gab2-től függő további aktivációt. A PI3-K kulcsszerepet játszik a fagocitózis során, mivel termékei, a PI (3, 4) P2 és a PI (3, 4, 5) P3 teszik lehetővé a sejtmembránhoz kötődő jelátviteli komplex kialakulását, amelyben a PH-doménnel rendelkező fehérjék játszanak elsődleges szerepet. A fagocitózis jelátviteli folyamatai végül a Rho-családba tartozó kis GTPáz-aktivitással rendelkező fehérjék (Rac, Cdc42) aktiválódásához vezetnek, amelyek az aktin polimerizációját és az aktin-citoszkeleton reorganizációját eredményező folyamatokat kontrollálják. Újabb eredmények szerint a Cdc42 a pszeudopódium kialakulásában, míg a Rac a fagoszóma lezárásában játszik szerepet. A Rac, a PKC és a PI3-K által aktivált Akt a NADPH-oxidáz komplex kialakulásában és aktiválásában meghatározó szerepet játszik, amely végül a bekebelezett patogén elpusztulásához vezet. Az FcγRI általi fagocitózis során többféle foszfolipáz is aktiválódik. A PLCγ-aktiválódás a PI (4, 5) P2 hidrolízisét és a DAG- és IP3-függő útvonalak aktiválódását eredményezi. A foszfolipáz A2 (PLA2) és a foszfolipáz D (PLD) is aktiválódik, és szerepet játszik a fagocitózis folyamatában. Az előbbi valószínűleg a fagocitotikus vezikulumok transzportjában vesz részt, és hozzájárul a leukotriének felszabadulásához, ami elősegíti a fagocitózist. A PLA2 szerinen történő foszforilációja és a sejtmembránba való áthelyeződése az arachidonsav-útvonalat indítja el *(6. 20. ábra)*.



6.20. ábra. A Gab2 szerepe az Fcγ R-közvetített fagocitózis során. Az FcγR által aktivált kinázok foszforilálják a Gab2 adapter fehérjét, következésképen a Gab2-höz PI3-K kötődik és aktiválódik, ami elősegíti a sejtmembrán PIP3-szintjének emelkedését. A PH-doménnel rendelkező Gab2 kötődik a PIP3-hoz, ami fokozza foszforilációját, és így a további PI3-K-kötődést. Az PIP3 a Gab2-vel együtt a fagocitotikus serleg körül helyezkedik el.

4.1.2. FcγRIIa

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Ennek a receptornak két extracelluláris doménje van, az IgG-felismerésben a membránhoz közelebb eső domén vesz részt. Jellegzetessége, hogy ugyanazon a polipeptidláncon található a ligandum felismeréséért és a jelátvitelért felelős szerkezeti egység (ITAM). Az FcγRIIa a receptorok keresztkötése után lipidraftokban lokalizálódik, ahol első lépésben a lyn-kináz foszforilálja az ITAM-ot, azután a Syk kötődését és aktiválódását követően a PLCγ és a PI3-K-tól függő jelpályák aktiválódnak. A Ras/MAPK-útvonal aktiválódása révén az Erk foszforilálódik, ami a sejtmagba jutva a citokingének átírását indítja el.

A kizárólag emberi sejteken előforduló FcγRIIa immunkomplexek megkötését követően monociták és makrofágok gyulladási citokintermelését váltja ki, míg trombociták esetében azok aggregációjához vezet.

4.1.3. FcγRIII

Az FcγRIII-nak két formája van: az FcγRIIIa és az FcγRIIIb, mindkettő két extracelluláris doménnel rendelkezik.

Az *FcγRIIIa* a γ-dimer jeltovábbító egységen keresztül közvetít jeleket NK-sejtekben, makrofágokban és hízósejtekben. A jelátadás eredményeként a sejt válasza ellenanyagtól függő, sejtközvetített citotoxicitás (ADCC), ill. gyulladásos mediátorok és citokinek felszabadulása lehet (lásd 14. fejezet). A jelátvivő γ-dimer ITAM-jának foszforilálásában a Src-, fyn-, fgr-, hck- és lyn-kinázok vehetnek részt. Ezt követően, sejtspecifikus módon, makrofágokban és hízósejtekben a Syk-kináz, NK-sejtekben pedig a ZAP70 SH2 doménjei kötődnek a foszforilált motívumokhoz. A Syk/ZAP70 foszforilációját követően a jelpályák több irányban mehetnek tovább; a PI3-K-tól és a PLCγ-től függő jelpályák aktiválódnak.

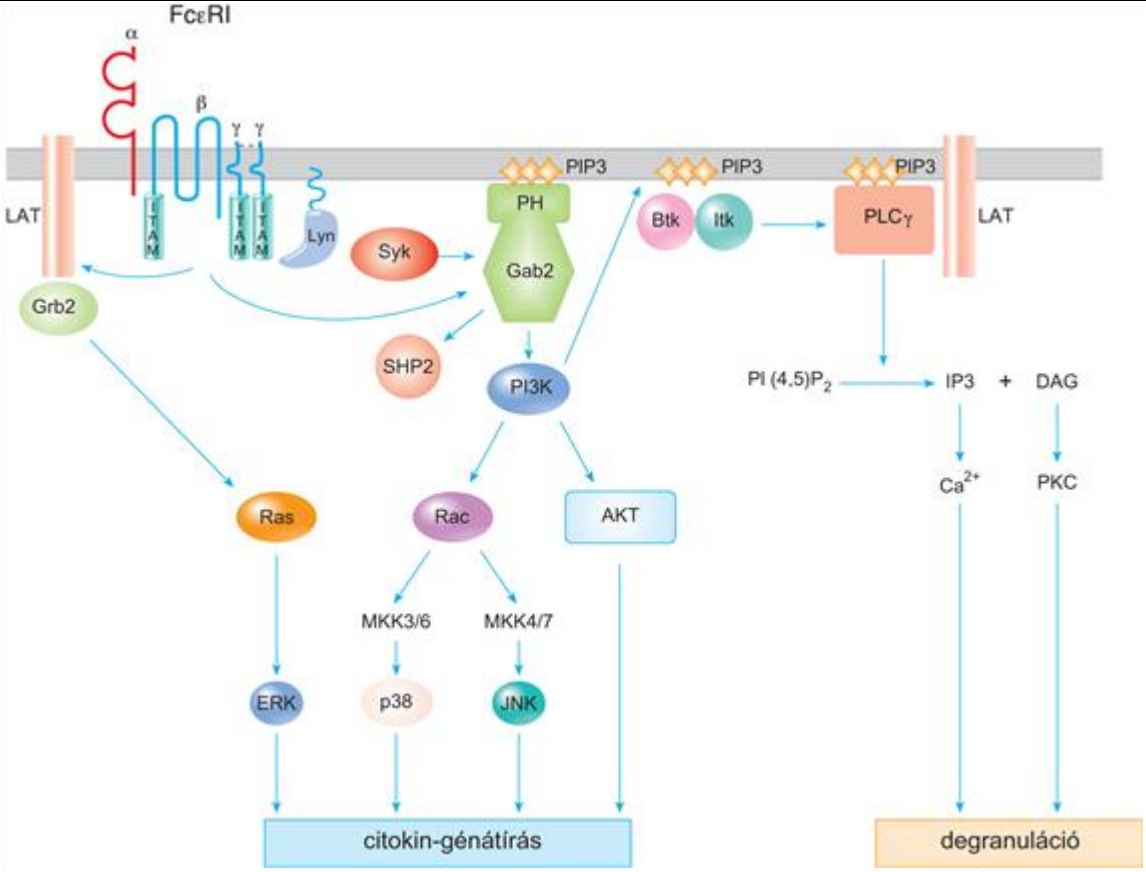
Az *FcγRIIIb* glikozil-foszfatidil-inozitol (GPI) horgonyzott fehérje, nincs sejten belüli doménje, így önmagában nem képes jeltovábbításra, és mivel nincs transzmembrándoménje, nem kapcsolódik γ-láncdimerekhez sem. Ennek ellenére ADCC-hez és fagocitózishoz vezető jeleket is közvetít, mivel az ugyanazon sejten kifejeződő FcγRIIa-t használhatja jelátvivő molekulának.

4.1.4. FcεRI

Az MIRR-családba tartozó receptor négy alegységből áll: az α-lánc a ligandumot, az IgE konstans doménjét ismeri fel, míg a sejtmembránon négyszer áthaladó β-lánc és a γ-dimer a jelátvitel szabályozásáért felelős. Mindkét polipeptidlánc 1-1 ITAM-mal rendelkezik *(6.21. ábra)*. Az ún. *nagy affinitású FcεRI* hízósejteken és bazofil granulocitákon a túlérzékenységi reakciók kialakulásában játszik fontos szerepet (lásd 4. és 18. fejezet). Megjegyezzük, hogy bár emberi Langerhans-sejteken és monocitákon előforduló formája csak α- és γ-láncokat tartalmaz, az IgE-vel opszonizált antigén felvételét követően ez a forma is képes jelátvitelre.

A monomer IgE nagy affinitással kötődik receptorához, de jelátvitelt nem indukál. A receptorhoz kötött IgE-vel reagáló allergén aggregálja az FcεRI-komplexeket, melyek így lipidraftokba kerülnek. Itt a lyn és a syk foszforilálja a β- és a γ-láncok ITAM-jait, valamint az ugyancsak a membránraftokban jelenlevő LAT transzmembrán adapter fehérjét. A LAT foszforilált motívumai kötődnek PLCγ, Grb2 és a Gads SH2 doménjeihez. A LAT-hoz kapcsolódó komplexben közvetve részt vesz még a PLCγ és a Gads/ SLP76 is, amihez a Vav-cserefaktor kötődik. Az ugyancsak a LAT-hoz kapcsolódó SHC-Grb2-SoS-komplex a Ras/MAPK-utat aktiválja. Hízósejtekben a PI-3K jelpálya aktiválásában fontos szerep jut a Gab2-nek, amely foszforilálódását (fyn, lyn, és Syk által) követően kapcsolódik a PI3-K-hoz, azt a plazmamembrán közelébe hozza, és így fokozza annak aktivitását. A PI3-K terméke (PIP2) a PH-doménnel rendelkező fehérjék (maga az adapter, a Gab2, és a PLCγ) membránhoz való kötődését és például a PLCγ aktiválódását segíti elő. Az aktivált PLCγ IP3 és DAG keletkezését váltja ki, ami az intracelluláris (Ca^{2+}) szint növekedéséhez vezet. A PI3-K növelheti a sejten belüli kalciummobilizációt a szfingozin-kináz aktiválásán keresztül is. A MAPK-jelpálya aktiválódása transzkripciós faktorok aktiválásához, citokingének átírásához vezet, míg a (Ca^{2+})-tól függő folyamatok degranulációt eredményeznek. A PLA2 aktiválása lipidmediátorok felszabadulását váltja ki (lásd még 18. fejezet). Újabban feltételezik egy másik transzmembránfehéje, az NTAL *(non-T cell linker)* szerepét is, ami aktivált sejtekben a Gab2 megkötésére alkalmas.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



6.21. ábra. Jelátvitel az Fc ε RI-en keresztül – a Gab2 adapter szerepe. Az FcεRI allergén általi aggregálása a Lyn- és Syk-kinázok aktiválódását eredményezi. Ezek foszforilálják a Gab2-t, amely ezután a p85 PI3-K és a SHP-2 tirozinfoszfatáz megkötésére válik képessé. A PI3-K aktiválódása a sejtmembrán PIP3-szintemelkedéséhez vezet, ami végül a PLCγ- és az Akt-útvonal aktiválódását teszi lehetővé. Mindezek a folyamatok a citokingének átíródásához és degranulációhoz vezetnek.

4.1.5. FcαR

Az FcαRI (CD89) erősen glikozilált fehérje, mely megköti az IgA konstans részét, és felelős az IgA endocitózisáért és reciklizációjáért. A többláncú receptorok (MIRR) családjába tartozik, amelynek ligandumfelismerő α-láncához γ-dimer csatlakozik; ez utóbbi feladata a jeltovábbítás. Monocitákon és neutrofileken γ-lánc nélküli receptor is előfordul. Feltételezik, hogy ebben az esetben a transzmembránszakasz pozitív töltésű, 209-es pozíciójú argininje kötődik valamilyen jeltovábbító molekulához. Monociták forbolészterrel és IFNγ-val való kezelése a γ-lánc expresszióját fokozza. A ligandum kötődése aggregálja a receptorokat, ezek a glikoszfingolipidekben és koleszterinben gazdag membránraftokba tömörülnek, ami elindítja a sejten belüli jelátadást. A lyn PTK foszforilálja a γ-láncok ITAM-jait, majd a syk, a blk, a btk, a PI3-K és a PLCγ csatlakozik a kialakuló jelátvitelkomplexhez. A syk és a blk kötődése a komplexhez IFNγ és forbolészter hatására fokozódik, ami jelzi, hogy ezeknek a kinázoknak az FcαRI-tól függő aktiválódása a gyulladási helyeken történt sejtstimuláció szintjétől függ.

Nemrég kimutatták, hogy FcαRI-en keresztül a PI3-K közvetítésével aktiválódik a MAPK-kaszkád, valamint a PKCε- és a NADPH-oxidázrendszer is.

4.2. Az NK-sejtek receptorainak jelátviteli mechanizmusa

Az NK-sejtek a tumorsejtek pusztítása mellett fontos szerepet játszanak a citotoxikus vírusok (herpeszvírusok, adenovírusok) elleni védelemben is. Citokinek és kemokinek szekréciója révén befolyásolják a monociták és a granulociták szaporodását és effektor funkcióit a gyulladásos folyamatok során.

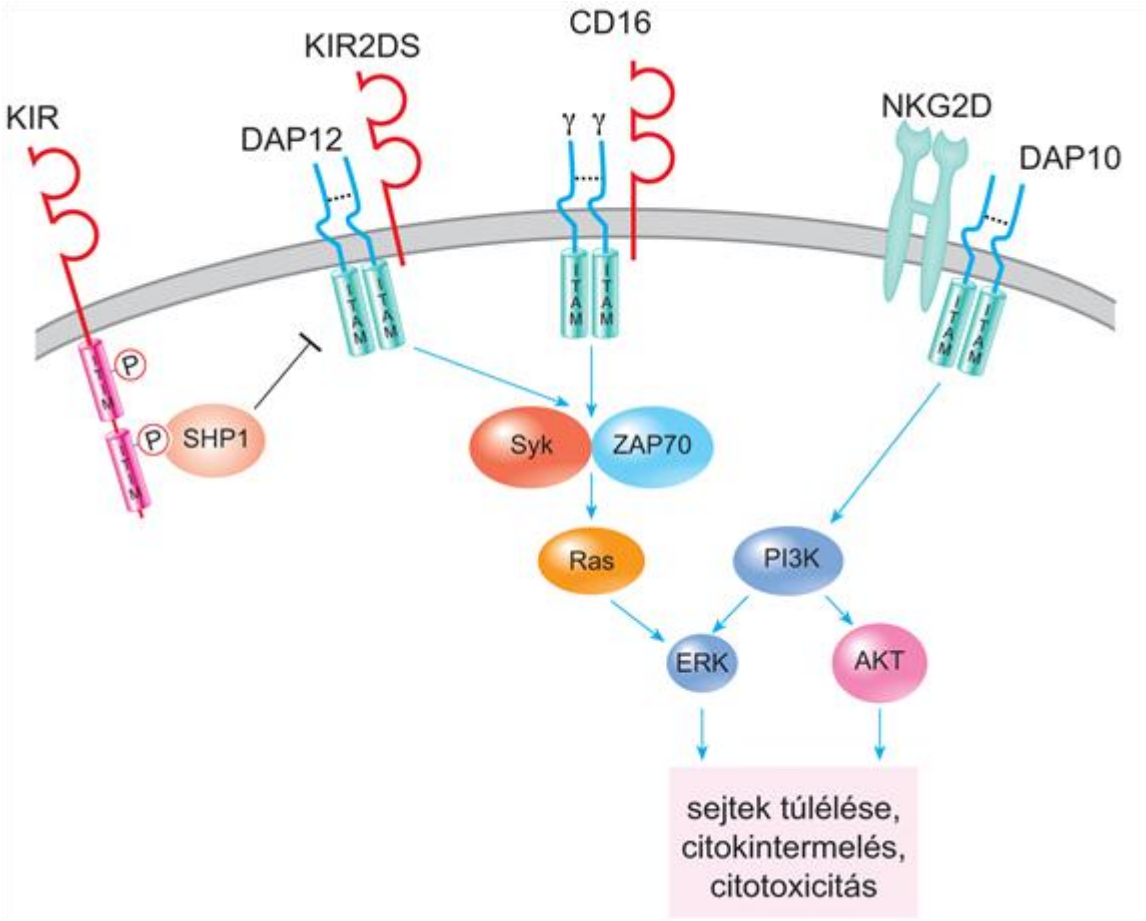
Az NK-sejtek receptorai működésük szerint három családba tartoznak, lehetnek aktiváló, gátló és kostimuláló receptorok (lásd 4. és 13. fejezet). Az NK-sejtek receptorainak egy része több fehérjeláncból áll, ezek

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

jeltovábbító egysége lehet a DAP10 és a DAP12 (DNAX aktiváló protein, DAP10 és DAP12), valamint a FcR γ-lánca, és a TCR ζ-lánca is.

Szerkezetileg az NK-sejtek receptorai tartozhatnak a C-típusú lektinek családjába (Ly49, NKG2D) vagy az Ig-szerű receptorok közé (*killer Ig-like receptor*, *KIR*). Az NK-sejtek receptorainak ligandumai MHCI-, illetve MHCI-szerű molekulák.

A *gátló receptorok* a Ly49a homodimer és a NKG2A/CD94-ből álló heterodimer fehérjék. Az aktiváló receptorokhoz (Ly49d/Ly49h, NKG2D és NKG2C) diszulfidhidakkal összekötött dimer adapterfehérjeláncok csatlakoznak, amelyeken 1-1 ITAM található. Az ITAM-ok foszforilálódnak a ligandum kötődését követően, majd a DAP10-dimerhez PI3K kötődik, míg a DAP12-ITAM-hoz a Syk/Zap70-kinázok csatlakozhatnak *(6.22. ábra)*.



6.22. ábra. Gátló és aktiváló NK-receptorkomplexek jelátviteli folyamatai. Az NK-sejtek aktivitását aktiváló és gátló receptorok szabályozzák. A *Killer inhibitor receptor* (KIR) liganduma (MHC-I molekula) felismerésekor foszforilálódik az ITIM motívumain, majd negatívan szabályozó SHP-1-foszfatázt toboroz, gátolva ezzel a sejtaktivációt. *Aktiváló receptor* pl. az NKG2D, ami a DAP10 segítségével indítja el a PI3-K aktiválódását, a CD16 (FcγRIII), ami a Syk és a Zap70 segítségével az Erk-útvonalat aktiválja, a KIR2DS a DAP12, melyek az ITAM segítségével további Syk és ZAP 70 toborzására képesek.

A gátlást közvetítő Ly49A/ Ly49A homodimert diszulfidhíd köti össze, intracelluláris részén ITIM található, éppúgy, mint az NKG2A/CD94 heterodimer receptor NKG2A láncán. A gátló típusú receptorok az MHCI-molekulákkal való reakció eredményeként az SHP-1 kötődésén keresztül gátolják az aktiváló NK-sejtreceptorok által elindítható jeleket. Ezzel ellentétben a Ly 49d/Ly49h és az NKG2A homodimer-, valamint a NKG2C/CD94 heterodimer-aktiváló NK-sejtreceptorok pozitívan töltött transzmembrán doménjéhez a DAP12 csatlakozik a negatív töltésű transzmembrán szakaszán keresztül. Az NKG2D-dimerhez ugyanilyen módon a DAP10 kötődik, amelynek foszforilált ITAM-a a PI-3K p85 reguláló egysége SH2-doménjének megkötésére alkalmas, amelyen keresztül ez a receptor kostimulátorként működik.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Az egér NK-sejteken az NKG2D-nek hosszú és rövid formája ismeretes. A nyugvó állapotú sejtekre jellemző hosszú formához a DAP10-dimer csatlakozik, ami a PI3-K által elindított jelpályát aktiválja. Ez vezet végső soron a citotoxikus funkció aktiválásához és a célsejt elpusztításához. Rövid idejű IL-2-stimulus hatására megnő a rövid NKG2D kifejeződése, amelyhez a DAP12 kapcsolódik. A DAP12 ITAM Syk vagy a ZAP70 által kiváltott foszforilációja a PTK által aktivált jelpályát indítja el, ami az IFNγ termelésnek kedvez. Ezek az aktivált NK-sejtek egyaránt képesek citokin termelésére és citotoxicitásra. Hosszú idejű IL-2-stimulus hatására a rövid NKG2D-forma kifejeződése visszaszorul, és újra a PI3-K-jelpályán keresztül elindított citotoxikus funkció dominál. Emberi NK-sejteken csak a DAP10-zel kapcsolódó hosszú NKG2D-forma jelenik meg.

Az Ig-szerű NK-sejtreceptorok *(Killer cell Ig-like Receptors, KIR)*, mint például a KIR2DS, a DAP12 dimer adapter fehérjékhez kapcsolódnak, és a Syk/ZAP70 által aktivált jelpályát indítják el, ami a Ras és az Erk aktiválódásához vezet. A gátló KIR-en ITIM található, ami a jelátvitel negatív szabályozásában játszik fontos szerepet. A gátló KIR *(inhibitory KIR)* ITIM-e foszforilálódik a ligandum (saját MHC-I) kötődésének hatására. A foszforilálódott p-ITIM-hez SHP-1 foszfatáz csatlakozik, ami gátolja az aktiváló receptorok által elindított jelátadási folyamatokat, s végül az NK-sejt pusztító funkcióját.

Az NK-sejteken kifejeződik az FcγRIIIA (CD16), amely az ellenanyagtól függő citotoxikus reakciót (ADCC) közvetíti. Ez a jelpálya az előző fejezetben leírt módon, a γ-dimerek ITAM-ai által közvetített mechanizmussal megy végbe.

4.3. Citokin- és kemokinreceptorok jelátviteli folyamatai

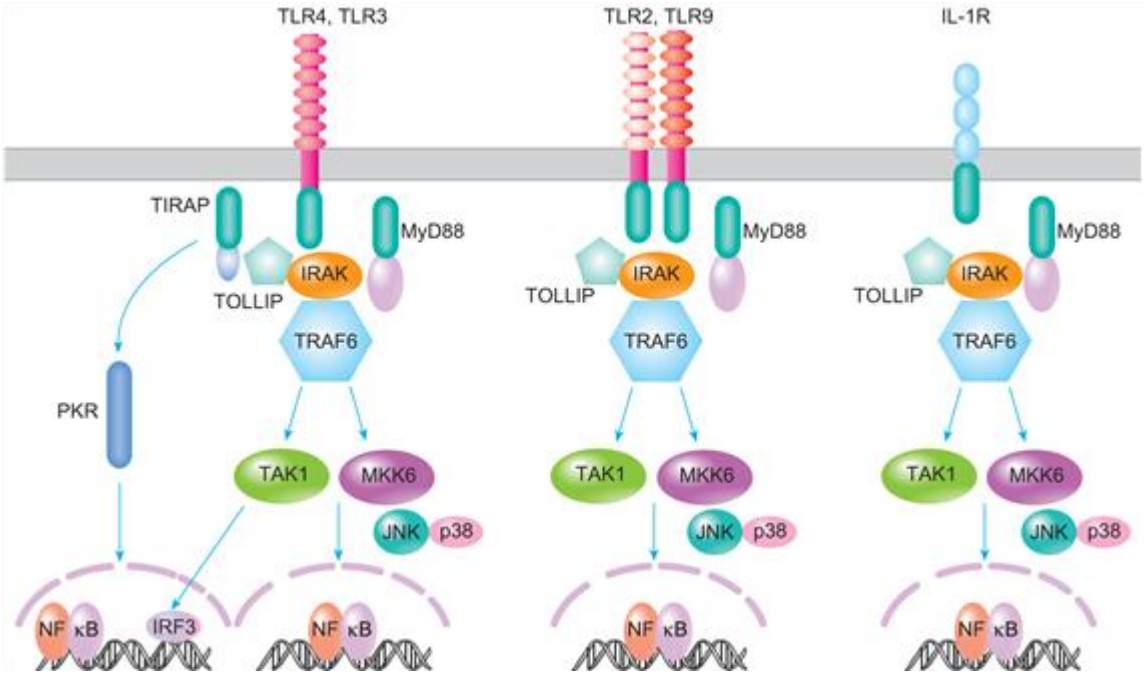
A citokinreceptorok hét különböző molekulacsaládba tartoznak (lásd részletesen a 4. fejezetben), ennek megfelelően a jelátviteli mechanizmusaik is sokfélék lehetnek.

A *tirozinkináz-aktivitással rendelkező receptoroknak,* mint a PDGFR (*P*latelet *D*erived *G*rowth *F*actor *R*eceptor) és a B-sejt, a fejlődés korai szakaszában fontos szerepet játszó c-kit receptor, a ligandumkötés és dimerizálódás hatására aktiválódik a tirozinkináz doménje, és ez indítja el a PLCγ-, a Ras- és a PI3-K-tól függő jelpályákat.

A T*GFβ-család receptorai szerin/treoninkináz-aktivitással rendelkeznek,* vagyis a fehérje szerinen való foszforilációját követően adnak jelt. A TGFβ kötődésének hatására alakul ki az I. és II. típusú receptorokból álló heteromer komplex. A ligandum kötődése a TGFβ RII-höz kiváltja a TGFβ RI csatlakozását a komplexhez, és az aktivált RII foszforilálja az utóbbi fehérjét. Az aktivált RI a Smad-családba tartozó transzkripciós koaktivátorokon keresztül továbbítja a jeleket a sejtmagba, ahol a „*TGFβ-responsive”* gének átírását szab*ályozza. A folyamatot az inhibitor Smad (iSmad) gátolja.*

Az Ig-szerű molekulák családjába tartozó IL-1R, a Toll-szerű receptorokhoz (TLR) hasonlóan (lásd 15.1. ábra), a MyD88 (*My*eloid *D*ifferentiationprimaryresponseprotein *88*) és egy további adapter, a TOLLIP *(Toll-I*nteracting *P*rotein*)* közvetítésével aktiválja az IRAK-ot (*I*L-1*R-A*ssociated *K*inase). Az IRAK foszforilálódását követően megköti a TRAF6 (*T*umor-necrosis-factor *R*eceptor *A*ssociated *F*actor 6) molekulát, majd annak leválása után a TAK1-hez (*T*GF-β *A*ctivated *K*inase) és az MKK6-hoz (*M*itogen-activated protein *K*inase *K*inase *6*) kapcsolódik.Ez utóbbiak foszforilációja a JNK/p38 és az NFκB aktiválódásához vezet *(6.23. ábra).*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

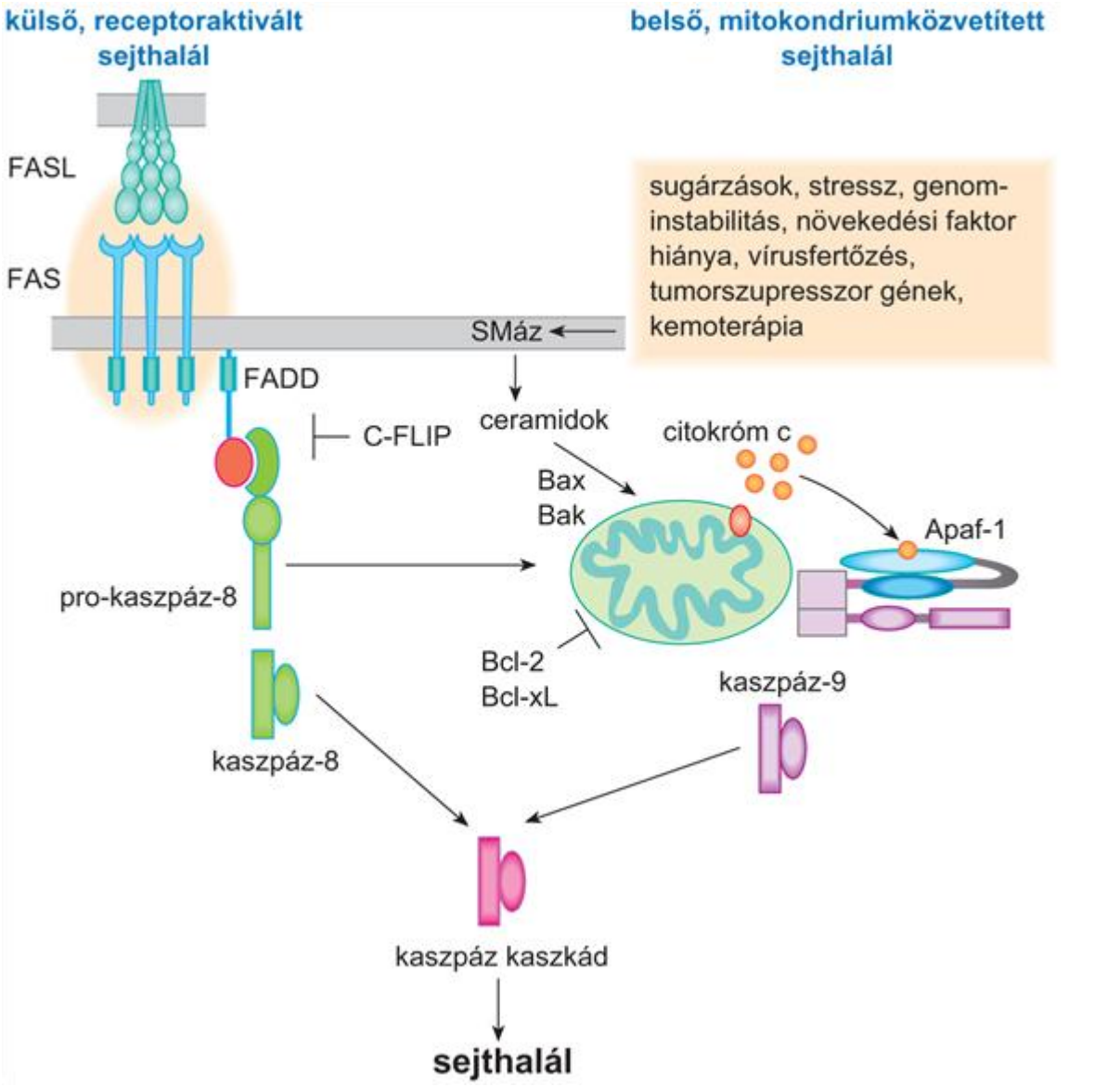


6.23. ábra. Az IL-1-receptor és a TLR által közvetített jelátvitel. Az IL-1R- és a TLR-család receptorainak legfontosabb közös eleme a MyD88, az IRAK és a TRAFF. A receptor és a MyD88 kapcsolódását a TIR-domének közötti fehérje-fehérje kölcsönhatás teszi lehetővé. A ligandum kötődése az IRAK kapcsolódását eredményezi, amihez a TRAF6 kötődik. A TRAF6 a Tak1 és az MKK6 közvetítésével transzkripciós faktorok aktiválódását eredményezi.

A *kemokinreceptorok a sejtmembránon hétszer áthaladó doménnel rendelkeznek, és a ligandum kötődését követően a G-fehérjékhez kapcsolódó receptoroknál leírt módon továbbítanak jeleket.* A receptor intracelluláris részének konformációváltozása hatására kapcsolódik a receptorhoz a trimer G-fehérje GDP-kötött, inaktív formája, majd a GDP GTP-re cserélődik, és a komplex disszociál. A Gα közvetlenül aktiválja a Src-család kinázait, míg a Gβγ alegységek a PLCβ-t és a PI3-K γ-t aktiválják. Ezek a folyamatok a sejten belüli szabad Ca^{2+} koncentrációjának emelkedéséhez és a PKB, valamint a MAPK-kaszkád aktiválódásához vezetnek.

A *tumor nekrózis faktor receptorcsaládba* tartozó fehérjéknek két nagy csoportja van, amelyek közül az egyik rendelkezik az ún. *haláldoménnel* (*D*eath *D*omain, DD), míg a másik nem. A két csoport tagjai más-más funkciót töltenek be (lásd 4. fejezet). Az első csoportba tartozó Fas/CD95 trimer fehérje, a FasL kötődése után haláldomént tartalmazó adapter fehérjékkel (*F*as *A*ssociated *D*eath *D*omain, FADD) lép kölcsönhatásba. Ezekhez kapcsolódik a pro-kaszpáz 8, amely azután aktiválódik, és aktiválja a kaszpáz 3-t. Ez utóbbi elhasítja a CAD (*C*aspase *A*ctivated *D*Nase)- gátló, inhibitor fehérjét (i-CAD), így a CAD aktiválódik és a sejtmagba jutva DNS-fragmentálódást vált ki *(6.24. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

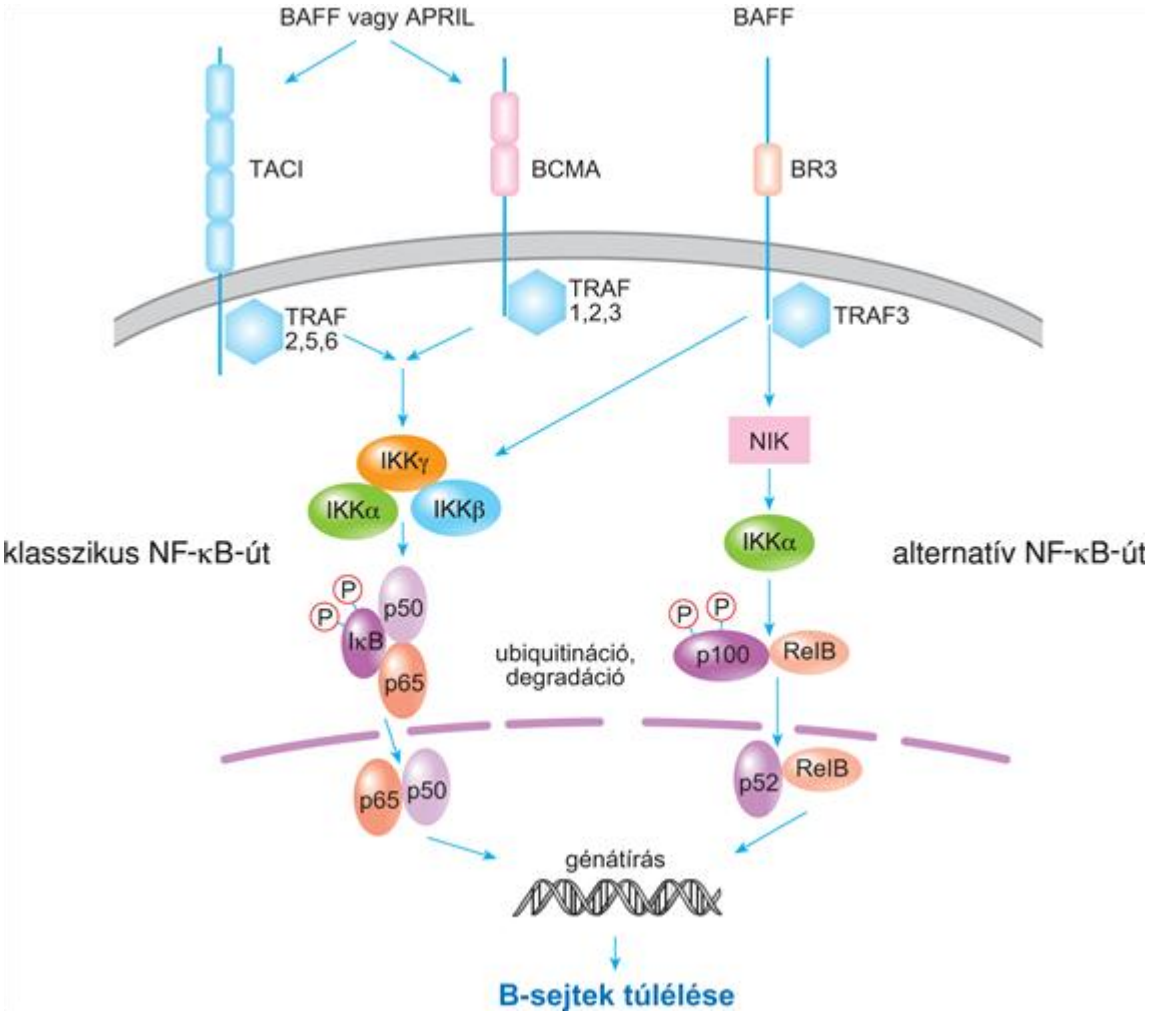


6.24. ábra. A Fas-indukált és a mitokondriumközvetített sejthalálhoz vezető főbb jelátviteli lépések. A TNF-családba tartozó Fas (CD95) trimer ligandumának kötődése a haláldomén-fehérje közreműködésével (FADD) a prokaszpáz 8 aktiválódását eredményezi. Az aktivált prokaszpáz 8 közvetlenül aktiválja a végrehajtó kaszpázokat, és/vagy a Bid fehérje hasítása révén kiváltja a kis proapoptotikus fehérjék (Bax, Bad) polimerizációját és aktivációját, ezzel aktiválja az endogén, mitokondriumtól függő halálútvonalat. A folyamatot a Bcl2 antiapoptotikus molekulacsalád tagjai gátolják. A mitokondrium által közvetített sejthalált sokféle jel kiválthatja. A kis proapoptotikus fehérjék (Bax, Bad) kötődése a mitokondriummembrán depolarizációját idézi elő, aminek következtében citokróm-C szabadul fel, ami polimerizálja az Apaf-1 adapter fehérjét. A folyamat a kaszpáz 9, majd a terminális kaszpázok aktiválását eredményezi, és a DNS degradációjához vezet.

A haláldomént nem tartalmazó csoportba sorolható a CD40- vagy a B-sejt aktiváló faktor receptor (BAFFR, *B* cell *A*ctivating *F*actor receptor of the tumor necrosis factor *F*amily). Mindkét molekula fontos szerepet tölt be a B-sejtek életképességének, differenciálódásának szabályozásában. A CD40 és a BAFFR által elindított jelpálya az NFκB aktiválásához vezet, és szabályozásában a TRAF (*T*umor necrosis factor *R*eceptor-*A*ssociated *F*actor) fehérjék vesznek részt. A BAFFR-on keresztül történő jelátadás a NEMO-tól (*N*FκB *E*ssential *MO*dulator) függő, ún. kanonikus, vagy a NEMO-tól független, alternatív úton történő NFκB-aktiválódáshoz vezethet. Az első úton a TRAF2, TRAF5 és TRAF6 közvetítésével aktiválódik a NEMO által szabályozott IKK (*I*nhibitor *κ*B *K*ináz) komplex, ami az IκB degradációját eredményezi. Ezután a p50-dimereket tartalmazó NFκB a sejtmagba jutva elindítja a megfelelő gének átírását. Az alternatív út a NIK-en (*N*FκB-*I*nducing *K*inase) keresztül valósul meg, és ebben részt vesz a TRAF2 és a TRAF5, de a TRAF 6 nem. A pontos molekuláris kapcsolat a BAFFR és

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

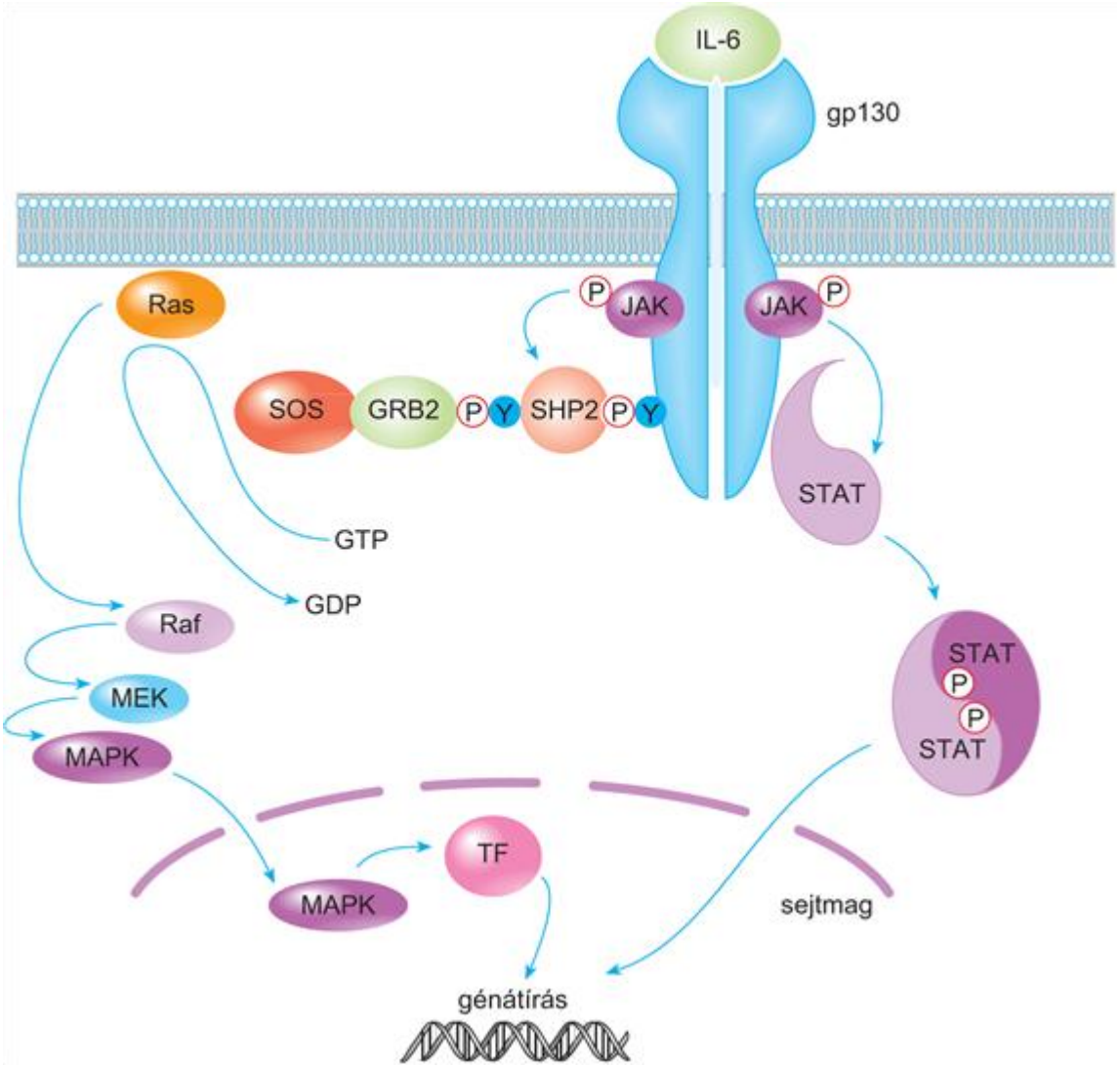
az NFkB aktiválása között még nem tisztázott. A BAFFR által kiváltott NFkB-aktiválás az antiapoptotikus fehérjék, a Bcl-xl és a Bcl-2 fokozott kifejeződéséhez vezet *(6.25. ábra)*.



6.25. ábra. A BAFF-receptorok jelaviteli mechanizmusai. A BAFF-ot vagy APRIL-t kötő receptorok, a TACI és a BCMA, valamint a csak BAFF-ot kötő BR3 különböző sejteken fejeződnek ki. Mindhárom receptor a TRAF közvetítésével indítja el a jelátvitelt. A BAFFR az NFκB aktiválódását két úton, a klasszikus és az ún. alternatív úton szabályozza. Az alternatív út a NIK és az IKKα közvetítésével a p52 RelB aktiválódásához vezet, míg a klasszikus út az IκB foszforilációja és degradálódása után a p50/p65 aktiválódását eredményezi. Az NFκB aktiválódása a B-sejtek számára túlélő jelet biztosít.

A *hemopoetikus citokinreceptorok* családjába tartozó receptorok általában több fehérjeláncból állnak. A ligandumkötő α-lánc jellegzetessége a WSXWS-motívum, amelyet egy négy ciszteinből álló motívum követ. Ezek a motívumok nem vesznek részt a ligandumhoz való kötődésben. A ligandum nagy affinitással való kötődéséhez két (pl. IL-4R, IL-5R, IL-6R, IL-7R), illetve három (IL-2R, IL-15R) fehérjelánc együttműködése szükséges. A receptorok egy részének (IL-2, IL-4, IL-7, IL9, IL-15) ligandumkötő α-láncához azonos jelátviteli lánc, a közös γ-lánc csatlakozik *(6. 26. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



6.26. ábra. A JAK–STAT-útvonal aktiválódása az IL-6-receptor jelátviteli folyamatában. A ligandum kötődése és a receptor dimerizálódása aktiválja a JAK-ot, így tirozinfoszforilációs folyamatok indulnak el. A STAT foszforilációja eredményeként kialakuló dimer a sejtmagba jutva génátírást indukál. Emellett az IL-6-receptor maga is foszforilálódik, és az SHP-2 kötődésén keresztül a ras/MAPK útvonal aktiválódását indítja el. A citokinreceptorok többsége a JAK/STAT útvonalat aktiválja.

A hemopoetikus citokinreceptorok jelátvitelét a *Ja*nus-*k*ináz (Jak) család tagjai, valamint a STAT-fehérjék (Signal *T*ransducersand *A*ctivatorsof *T*ranscription)biztosítják. A Jak jellegzetessége, hogy a kinázdomén mellett tartalmaz egy pszeudokináz-domént is – éppen ezért nevezték el a kétarcú Janus római isten nyomán Janus-kináznak. A Jak1-3, valamint az ugyanebbe a családba tartozó Tyk2 az emlősökben fordul elő, míg az előzőekkel nagyfokú homológiát mutató Hop-kinázt az ecetmuslicában azonosították. A Jak hét egységből (JH1-7) áll. Ezek közül az első a katalitikusan aktív domén (JH1), a második a pszeudokináz domén (JH2), amely felelős a STAT-fehérjék megkötéséért, a JH3 az SH2-domén homológja, míg a többi domén, főleg a JH6 és JH7, a receptorhoz való kötődésben játszik szerepet. A Jakok a citokinreceptorok fehérjeláncainak sejten belüli doménjéhez konstitutíven kapcsolódnak, és a citokinek kötődésekor, amelyet a két vagy három fehérjelánc együttesen biztosít, az egymáshoz közel kerülő Jakok ativálják egymást, és foszforilálják a receptort.

A STAT-fehérjék jellegzetessége, hogy egy SH2-doménből és egy foszforilálható tirozint tartalmazó motívumból állnak, ennek következtében foszforilált állapotban dimereket alkotnak egymással. A foszforilált receptorhoz való kötődést követően maguk is foszforilálódnak, majd leválnak a receptorról, és egy másik foszforilált STAT-molekulával dimert képezve bejutnak a sejtmagba. *A Jak–STAT-útvonal tehát közvetlen jelpályát képvisel a sejtmembrántól a sejtmagig, a génexpresszió szabályozásáig.* A citoplazmában az egyes jelpályák között párbeszéd jöhet létre.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Felemerül a kérdés, hogy mi szabja meg a jelpálya specificitását, vagyis hogyan képesek egymástól eltérő választ kiváltani az egyes citokinek, ha azonos jelátadó elemek működtetik a jelpályát? Erre az alábbi válaszok lehetségesek:

– a különböző citokinreceptorok fajlagos ligandumkötő képességgel rendelkeznek;

– az egyes citokinreceptorok többféle Jak és STAT kombinációján keresztül aktiválnak jelpályákat, amelyek így eltérő sejtes választ eredményeznek. Ez utóbbit alátámasztja az, hogy jelenleg három Jak- és hét különböző STAT-fehérje ismert.

Az egyes citokinreceptorok által aktiválható Jak-STAT kombinációkat az 5. fejezet III. táblázatban foglaltuk össze.

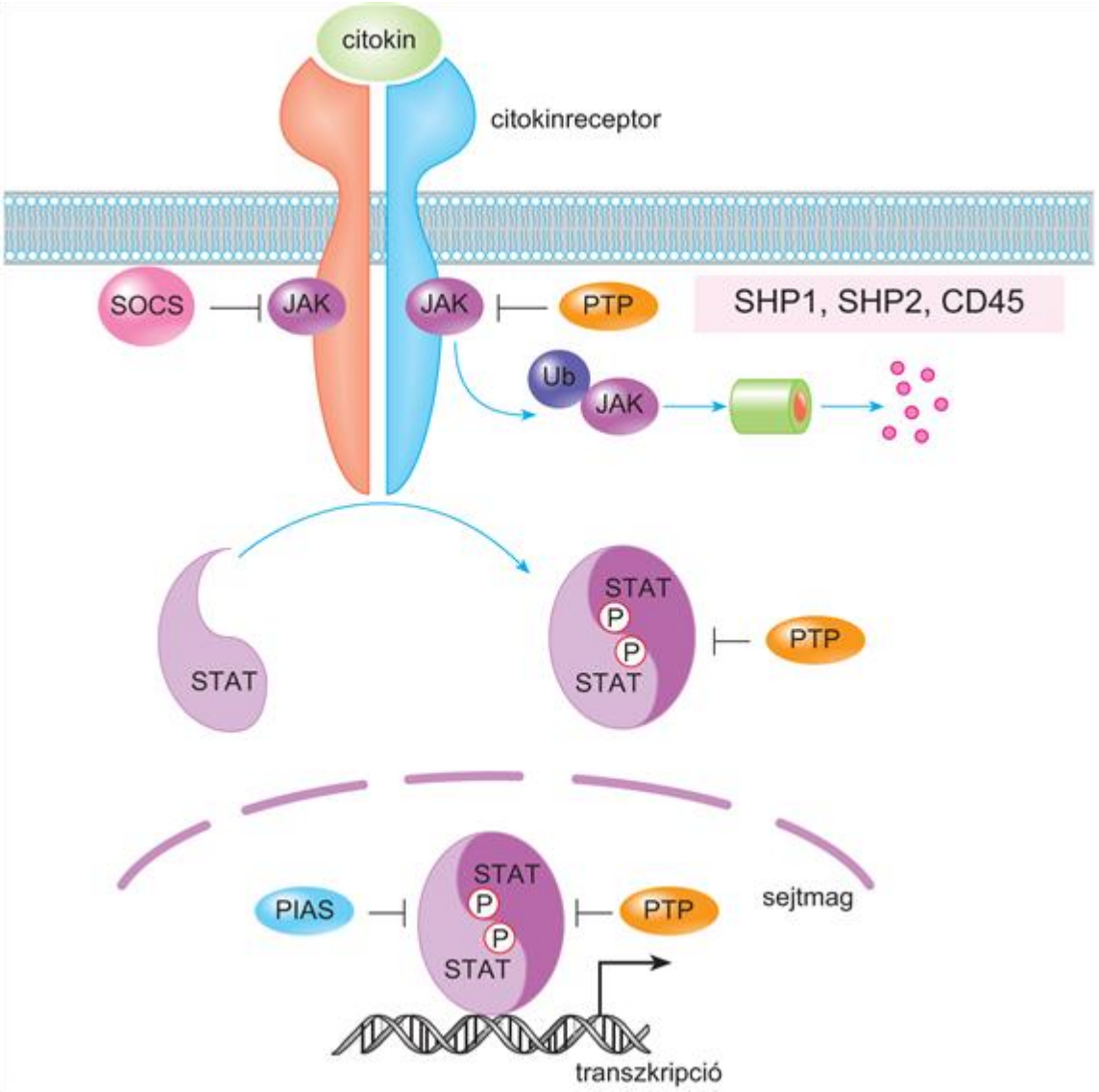
A STAT-fehérjék szerkezetében az SH2-domént követő kapcsoló régió után a DNS-hez való kötődésért felelős domén, majd egy *„coiled coil”* szakasz következik, amelyen keresztül a STAT koaktivátorokkal és transzkripciós faktorokkal léphet kapcsolatba. A molekula C-terminálisán a transzkripciót aktiváló domén helyezkedik el.

A Jak-STAT jelpályán kívül a hemopoetikus receptorcsaládba tartozó citokinreceptorok aktiválnak más, korábban már ismertetett jelpályákat is, mint pl. a PI3-K által vagy az SHP-2-GAB kölcsönhatáson keresztül aktiválódó Ras-MAPK-útvonal.

A citokinreceptorok közvetítésével történő jelátadás, hasonlóan az antigénreceptorokon keresztül megvalósuló folyamathoz, szigorú kontroll alatt áll. A Jak-STAT útvonal szabályozása több szinten valósul meg: A tirozinfoszforiláción kívül a STAT aktivitását befolyásolják a fehérje különböző kémiai módosulásai: metilációja, szumoilációja és acetilációja is.

A Jak tirozin-foszforilációja fokozza a kináz aktivitását, ugyanakkor a citokinek által indukált SOCS (*S*uppressor *o*f *C*ytokine *S*ignalling) fehérjék kifejeződése és kötődése, valamint a tirozinfoszfatázok (SHP-1, SHP-2, CD45) megjelenése a receptor-Jak komplex közelében gátolják a Jak aktivitását. A SOCS-fehérjék a citokinreceptorok jelátviteli eseményei hatására kezdenek el termelődni, és negatív visszacsatolással gátolják a Jak aktivitását. További szabályozási lehetőség a Jak ubiquitinálása és ezt követő degradálódása. A sejtmagba bejutott STAT-dimereket több ponton gátolhatja az aktivált STAT-protein inhibitora, a PIAS (*P*rotein *I*nhibitor of *A*ctivated *S*TAT) is. A PIAS gátolja a STAT-dimer DNS-hez való kötődését vagy más molekuláris kölcsönhatását, a foszfatázok (SHP-1, SHP-2) pedig defoszforilálják, és így inaktiválják a STAT-ot *(6. 27. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



6.27. ábra. A JAK–STAT-útvonal többszintű szabályozása. A citokinreceptorok jelátvitelének szabályozásában foszfatázok (SHP1, SHP2 és CD45) és a SOCS-fehérje vesz részt közvetlenül. A foszfatázok a JAK foszfotirozinjaihoz kötődnek, míg a SOCS, amely a citokinreceptor által indukált fehérje, közvetlenül kötődik a foszforilált JAK-hoz, és megakadályozza a STAT foszforilálódását. A JAK szabályozása történhet ubikvinációt követő lebomlás által is. A sejtmagban foszfatázok és a PIAS (*P*rotein *I*nhibitor of *A*ctivated *S*TAT) fejti ki szabályozó szerepét. Az utóbbi a STAT-dimerek DNS-hez való kötődését gátolja.

A citokinreceptorok közös γ-láncát kódoló gén kiütése az X-kromoszómához kapcsolt súlyos immunhiányos állapot (X-SCID) kialakulásához vezet (lásd 21. fejezet). A JAK3 kiütése hasonló eredménnyel jár: nem alakulnak ki B-, T- és NK-sejtek sem, ami arra utal, hogy a Jak által közvetített jelátvitel elengedhetetlenül szükséges a normális sejtfejlődés korai fázisában.

4.4. Adhéziós molekulák jelátviteli mechanizmusa

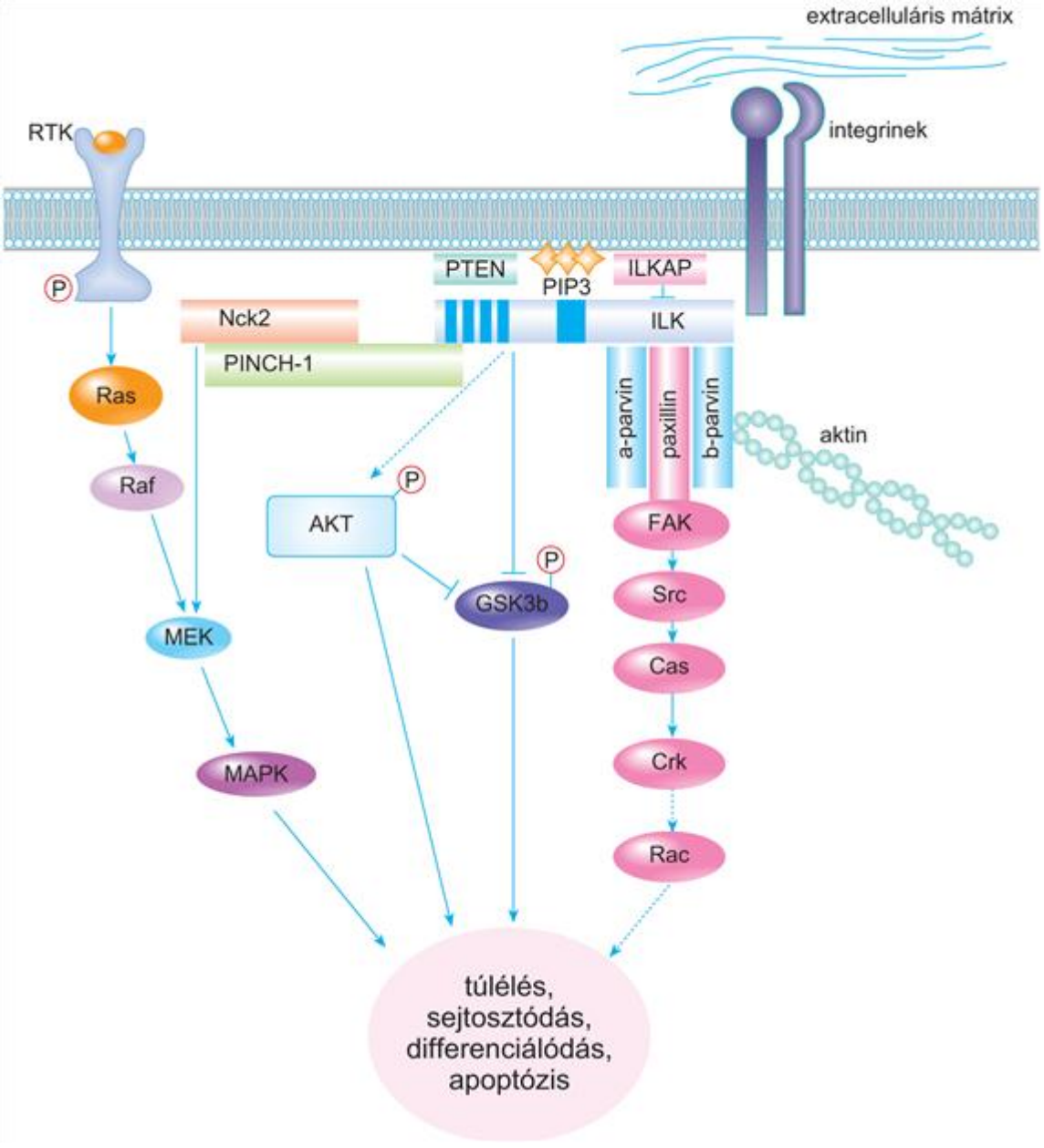
Inside-out signaling

Az adhéziós molekulák fontos szerepet játszanak számos sejt-sejt és sejt-extracelluláris mátrix kölcsönhatásban; szabályozzák a T- és B-sejtek fejlődését, aktiválódását, a túléléshez vezető jelpályákat éppúgy, mint a sejtek mozgásképességét. Az integrinek családjába tartozó sejtadhéziós molekulák α- és β-alegységekből épülnek fel, és összesen több mint 20 jól ismert dimermolekulát képezhetnek (lásd 4. fejezet).

Az integrinek extracelluláris doménjéhez kötődő ligandum a sejten belüli doménben konformációs változásokat idéz elő, ami a több fehérjéből álló molekuláris komplex kapcsolódását, és a sejten belüli jelpályák aktiválódását

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

váltja ki. Az integrineknek nincs kinázaktivitása, a jelátadás a kapcsolódó fehérjekomplexben jelenlevő kinázok, adapter molekulák és a Rho (Ras-homológ), kis molekulájú GTP-ázok által szabályozott. A jelátvitelben szerepet játszik a talinfehérje, amely a β-integrin sejten belüli doménjéhez kötődve megbontja a kapcsolatot az α- és a β-alegység között, növelve az integrin affinitását az extracelluláris mátrixhoz és a citoszkeletális elemekhez. A fokális adhézió helyén az integrinekhez kötődik a sejten belül az integrinekhez kapcsolt kináz (*I*ntegrin *L*inked *K*inase – ILK), amely PH-doménjén keresztül a sejtmembrán PIP3-ához is kötődik. Így az ILK aktivitása a PI3-K aktivitásától függ. Az ILK a 473. szerinen foszforilálja az Akt-kinázt, amely a GSK3 foszforilálásán keresztül gátolja annak funkcióját, elősegítve ezzel a sejt túlélését. Adapter fehérjék, mint például az Nck, összekapcsolhatják az integrinek által és a receptor-tirozinkinázok által stimulált jelpályákat, míg más adapterek az aktinfilamentumokhoz és a fokális adhéziós kinázhoz (FAK) való kötődésért felelősek. A FAK tirozinkináz foszforilálódik, ezzel kötőhelyet biztosít számos jelátvivő fehérje számára. Ennek eredményképen aktiválódik a Rac kis G-fehérje, ami lamellipódiumok képződését eredményezi, és a sejt migrációjához vezet. Az β-integrin/FAK/JNK és a β-integrin/NFκB-útvonal aktiválódása a sejttípustól és kontextustól függően a sejt túléléséhez vezet, míg az ILK bizonyos stimulusok (pl. besugárzás) hatására az Akt gátlásán és a kaszpáz 8 aktiválásán keresztül proapoptotikus jeleket is eredményezhet *(6.28. ábra)*.



6.28. ábra Az integrin-aktin-receptor tirozin kináz (RTK) hálózat. A jelpálya szerkezetileg és a szignalizáció szempontjából legfontosabb eleme az az integrinhez kapcsolt kináz (integrin-linked kinase, ILK). Az ILK kötődik több fehérjéhez, a PINCH-1 adapter proteinhez, a parvin α és parvin β-hoz és a paxillinhez,

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

valamint a sejtmebrán foszfatidil inozitol 3,4,5 triszfoszfátjához is. A PINCH-1 és egy további adapter fehérje, az Nck kapcsolja össze az integrinek és az RTK jelpályáit, amíg a parvin és a paxillin létesítenek kapcsolatot az extracelluláris mátrix és a citoszkeleton között. Az ILK aktivitása PI3-K függő, pleksztrin homológ doménjén keresztül kötődik a foszfatidil inozitol 3,4,5 triszfoszfáthoz. Az ILK által megindított foszforilációs kaszkád egyrészt az extracelluláris mátrixszal való kapcsolatot és a sejt migrációját eredményezi, másrészt pedig az RTK-által stimulált útvonallal együttműködve a sejtek túlélését vagy apoptózisát váltja ki.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

7. fejezet - 7. fejezet – A komplementrendszer

(Erdei Anna, Bajtay Zsuzsa, Prechl József)

A legkorábbi kísérleti eredmények, amelyek e komplex rendszer jelenlétére utalnak, a múlt század végéről származnak, amikor egy magyar kutató, *Fodor József* kimutatta, hogy a lépfenét (*anthrax)* okozó *Bacillus anthracis*szal immunizált nyulak vérében inkubált kórokozó elpusztul. Ezt követően a francia *Jules Bordet* is igazolta a szérum baktericid hatását, kimutatva, hogy *56 C fokon történő hőkezelés inaktívvá teszi a savót*. Bebizonyosodott az is, hogy e faktor mennyisége az immunizálás során nem nő, ellentétben az állat vérében kimutatható ellenanyag-tartalommal. A savónak azt a frakcióját, mely a specifikus ellenanyagok jelenlétében a baktérium oldását idézi elő, *Paul Ehrlich* nevezte el *komplement*nek (*komplementer:*kiegészítő), vagyis olyan anyagnak, ami *az antitest jelenléte mellett szükséges a kórokozó líziséhez.* Az akkor még egyetlen komponensnek vélt anyagról a későbbiekben kiderült, hogy számos szolúbulis és membránkötött protein és glikoprotein komplex rendszere.

A komplementrendszer a vérben és a különböző testnedvekben inaktív állapotban jelenlévő, egymást láncreakcióban aktiváló faktorok, a kaszkádot szabályozó molekulák, valamint az egyes komponensek aktivációs fragmentumait megkötő receptorok összessége. Az aktiválódása *klasszikus,* az *alternatív* és a *lektinindukált* úton indulhat el. A komplementrendszer a veleszületett immunitás legfontosabb humorális eleme, mely az adaptív immunválasz szabályozásában is részt vesz, mintegy hidat képezve e két immunrendszer működése között. Az *immunkomplexek, patogének, elpusztult sejtek opszonizálásával és eliminálásával* alapvetően fontos *effektorfunkciókat* lát el, továbbá a kaszkád során felszabaduló kis peptidek *gyulladáskeltő* hatása, valamint egyes komplementfehérjék *immunválaszt szabályozó szerepe* révén elengedhetetlen a magasabb rendűek immunrendszerének működése során.

Fontos megjegyezni, hogy a komplementrendszer az immunrendszer egyik legősibb végrehajtó mechanizmusa. Az evolúció során korán megjelennek egyes elemei – így pl. a központi szerepű C3 molekula már a tüskésbőrűekben is megtalálható (lásd részletesen a 15. fejezeteben).

A komplementrendszernek eddig több mint 30 komponensét azonosították, közöttük

–a komplementkaszkád során *aktiválódó* molekulákat;

–a folyamatot *szabályozó* faktorokat;

–a különböző sejtek membránján megtalálható *komplementreceptorokat*:

–a szervezet *saját* sejtjeinek *oldódását* (a *homológ lízist*) *gátló* membránfehérjéket.

1. A komplementrendszer komponensei

A komplementkomponensek nagy része a májban termelődik, de a lokálisan lezajló immunfolyamatok szempontjából fontos szerepük van az egyéb sejtek – elsősorban a monociták, a makrofágok és az endotélsejtek – által termelt komponenseknek is. Az egyes molekulák főbb jellemzőit a *7.1. táblázatban* foglaltuk össze. (A komponensek elnevezésének eredetét lásd a *box*ban.)

7.1. táblázat - 7.1. táblázat. A komplementrendszer kaszkádjának komponensei

Fehérje	**Mr (Da)**	**Szérumkonc. (µ g/ml)**	**Jellemzői, biológiai funkciói**
Korai komponensek			
Klasszikus út			

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

C1q	410 000	70	Kollagénszerű és globuláris részből áll, az Ig Fc-részéhez kötődik
C1r	85 000	50	Szerin-proteáz, C1s-t aktivál
C1s	85 000	50	Szerin-proteáz, C4-et, C2-t aktivál
C4	210 000	300	Tiolészterkötést tartalmaz, a C4b a C2b-hez kötődik
C2	110 000	25	Szerin-proteáz, a C4bC2b* katalitikus része
Lektinút			
MBL	410 000	1	Kollagénszerű és szénhidrát-kötő részből áll
MASP1	85 000	5	Szerin-proteáz, a MASP2-t aktiválja
MASP2	85 000	5	Szerin-proteáz, C4-et aktivál
Ficolin			Kollagénszerű és szénhidrát-kötő részből áll
Alternatív út			
D-faktor	25 000	1	Szerin-proteáz, B-faktort aktivál
B-faktor	93 000	200	Szerin-proteáz, a C3bBb* konvertáz részeként a C3-at aktiválja
Properdin	220 000	25	A C3bBb* konvertázt stabilizálja
Közös komponens			
C3	190 000	1300	Tioészterkötést tartalmaz,

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

			a C3b a C4b2b* és a C3bBb* enzimekhez kötődve a C5-konvertázokat alkotja, a C3a fragmentum anafilatoxin
Terminális komponensek			
C5	190 000	70	Struktúrfehérje, a C5b fragmentum a C6-ot köti, a C5a fragmentum anafilatoxin
C6	120 000	60	Struktúrfehérje, C7-et köt
C7	110 000	55	Struktúrfehérje, C8-at köt
C8	150 000	55	Struktúrfehérje C9-et köt
C9	70 000	60	Struktúrfehérje, polimerizálódva a MAC-ot hozza létre

Nómenklatúra

A komplementrendszer ez idáig azonosított, több mint 30 komponense közé szolúbilis proteinek, ill. glikoproteinek, sejtmembránreceptorok és szabályozó fehérjék sorolhatók, melyek elnevezése nem követ egységes logikát. A legkorábban megismert *klasszikus aktivációs út és a membránkárosító komplex* kialakításában résztvevő komponenseket C betűvel és azt követő arab számmal jelöljük az aktiválódás sorrendjében, a következőképpen: C1r, C1s, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8 és C9. Az *alternatív út* – C3 mellett szereplő – komponenseit *faktor*nak nevezzük: H-faktor, B-faktor, D-faktor, ill. a properdint P-vel (időnként P-faktorként) jelöljük. A *lektinút* komponenseinek rövidítései a fehérjék funkcióira utalnak: mannózkötő lektin (*M*annose *B*inding *L*ectin – MBL), illetve az azzal reagáló enzimek, MASP1, 2 (*M*annose Binding Lectin *A*ssociated *S*erine *P*rotease 1, 2).

A limitált proteolízis eredményeként keletkező nagyobbik fragmentumokat “b”-vel jelöljük (pl. C3b, C4b, C5b stb.), míg a kisebbet “a”-val (C4a, C3a, C5a stb.). Megemlítjük, hogy a C2 esetében találkozhatunk fordított elnevezéssel is, miszerint a C2a a nagyobb, míg a C2b a kisebb aktivációs fragmentum.

A sejtfelszíni szabályozó molekulák neve általában szintén a funkcióra utaló rövidítés: DAF (*D*ecay *A*cceleratin *F*actor – lebomlást gyorsító tényező), MCP (*M*embrane *C*ofactor Protein), HRF (*H*omologue *R*estriction *F*actor).

A *komplementreceptorokat* a hozzájuk kötődő ligandumok alapján nevezték el: (C1qR, C3aR, C5aR), ill. a C3-molekula nagyobb fragmentumaival reagáló receptorok esetében a CR1, CR2, CR3 és CR4 rövidítést használjuk.

A komplementreceptorok, ill. sejtfelszíni szabályozó molekulák közül számos CD-besorolást nyert (CD21, CD35, CD46, CD59, CD88 stb., lásd a későbbiekben és a Függelékben).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A szérumban található komplementfehérjék a globulinfrakció 3-5%-át alkotják, és funkcionálisan *inaktív* állapotban (számos faktor *proenzimként*) vannak jelen. A komplementrendszer enzimatikus kaszkádjának aktiválódása során az egyes komponensek a soron következő molekulát hasítják. Az enzimatikus aktivitást nyert komponenst, ill. a több komponensből kialakuló aktív komplexet gyakran a betűjelek mellé tett csillaggal jelöljük (pl. C1*). A limitált proteolízis eredményeként keletkező nagyobb fragmentumok, amelyeket “b”-vel jelölünk (pl. C4b, C3b, stb.) az aktiváló anyag (pl. vírus, baktérium, immunkomplex, tumorsejt) felszínére kötődnek, és alapvetően fontosak a kaszkád továbbviteléhez. A keletkező kisebb fragmentumok, amelyeket “a”-val jelölünk (C2a, C4a, C3a, C5a stb.) a környezetbe diffundálnak. Mindkét molekularész, valamint a sok komponens esetében tovább hasadó “b” fragmentum újabb peptidjei számos fontos biológiai funkcióval rendelkezik (lásd később).

Proteázok általános jellemzői – a működés szabályozásának fontossága és lehetőségei

Az emlősök genomjának kb. 2%-a különböző proteázokat és azok inhibitorait kódolja.

A proteázok (vagy peptidázok) peptidkötések hidrolízisét katalizáló fehérjék. Azok az enzimek, amelyek a polipeptidláncok végeiről hasítanak le aminosavakat, az *exopeptidázok*, míg a láncon belüli kötéseket bontó enzimek az *endopeptidázok*. A katalitikus hely jellemzőitől függően a proteázok négy fő csoportba sorolhatók: *szerin-, cisztein (vagy tiol), aszpartil-* és *metalloproteázok.* Számos esetben, mint például a bélcsatornában, az a funkciójuk, hogy aminosavakig bontsák le a fehérjéket. Más esetekben a proteázok egy-két peptidkötés hidrolízisére specializálódtak. Ily módon szabályozhatják is a szubsztrát (vagy cél) fehérje működését.

Mivel a fehérjék esetében – ellentétben pl. a DNS-sel – nem működnek javító mechanizmusok, *a proteolízis irreverzíbilis változást okoz a proteomban*. Ezért célszerű a proteolízis szigorú szabályozása. Ennek egyik módja az, hogy a felismerés korlátozott, vagyis az *adott enzim csak bizonyos szekvenciális környezetben lévő peptidkötéseket képes hasítani*. Gyakori szabályozási forma a proteáz inaktív (*zimogén*) formában való szintézise és a kívánt helyen, proteolízissel történő aktiválása. Ezen kívül az enzim és a szubsztrát térbeli elkülönítése (*kompartmentalizáció*) is a regulációt szolgálja. Ilyenkor az enzim kiszabadulásához meghatározott szignál szükséges. A szubsztrát felismerését és katalízisét is befolyásolhatja számos tényező azáltal, hogy az *enzim különböző kofaktorokhoz* (pl. ionok, másik fehérje, nukleinsav vagy szénhidrát) *kötődik.* Végül, a proteázok körében általános szabályozási lehetőség az enzimaktivitás reverzíbilis vagy irreverzíbilis gátlása megfelelő *inhibitorok*kal. Ezek az enzim szubsztrátkötő zsebébe vagy a fehérjemolekula egyéb, specifikus helyéhez kötődve *(allosztéria)* megakadályozzák a szubsztráttal való kölcsönhatást.

Érdemes megemlíteni, hogy az azonos funkciót betöltő proteázok szerkezete, csakúgy, mint az inhibitoroké, fajtól függően jelentősen különbözhet egymástól, ezért ezt a lehetőséget az állatkísérletek tervezésénél figyelembe kell venni.

A komplementkaszkád az egyik legszebb példája a biológiai enzimrendszerek szabályozott és hatékony működésének.

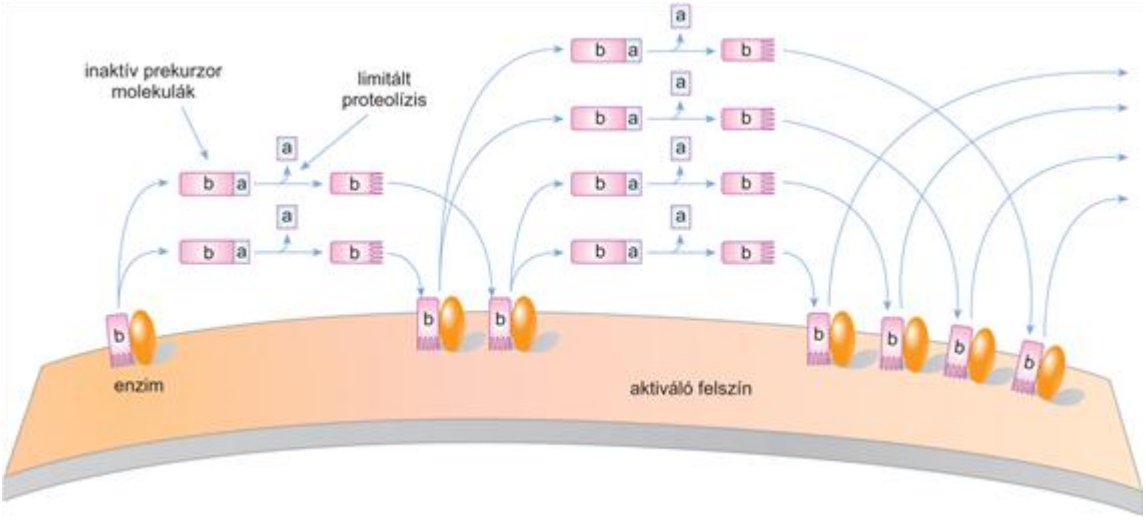
2. A komplementrendszer aktivációja

Az aktiválódás mechanizmusainak részletes leírása előtt érdemes kiemelni a komplementkaszkád két *általánosan jellemző* vonását (7.1. ábra).

1. Az enzimatikus aktivitást nyert komponensek – amelyek az aktivációt elindító partikulum vagy molekula felszínéhez kötődnek – *inaktív prekurzor molekulákat aktiválnak limitált proteolízis* útján. Az enzimatikus hasítás eredményeként keletkező molekularészek közül csak a nagyobbik fragmentum kötődik az aktiváló felszínhez, és válik a soron következő enzim alkotóelemévé, a kisebb fragmentum a környezetbe diffundál.

2. Mivel egy enzim több szubsztrátot képes átalakítani, a folyamat számos lépésében *megsokszorozódnak a kaszkád elemei*. Ez eredményezi azt, hogy *a komplementrendszer aktivációja az egyik leghatékonyabb effektor mechanizmus az immunrendszer működése során.*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



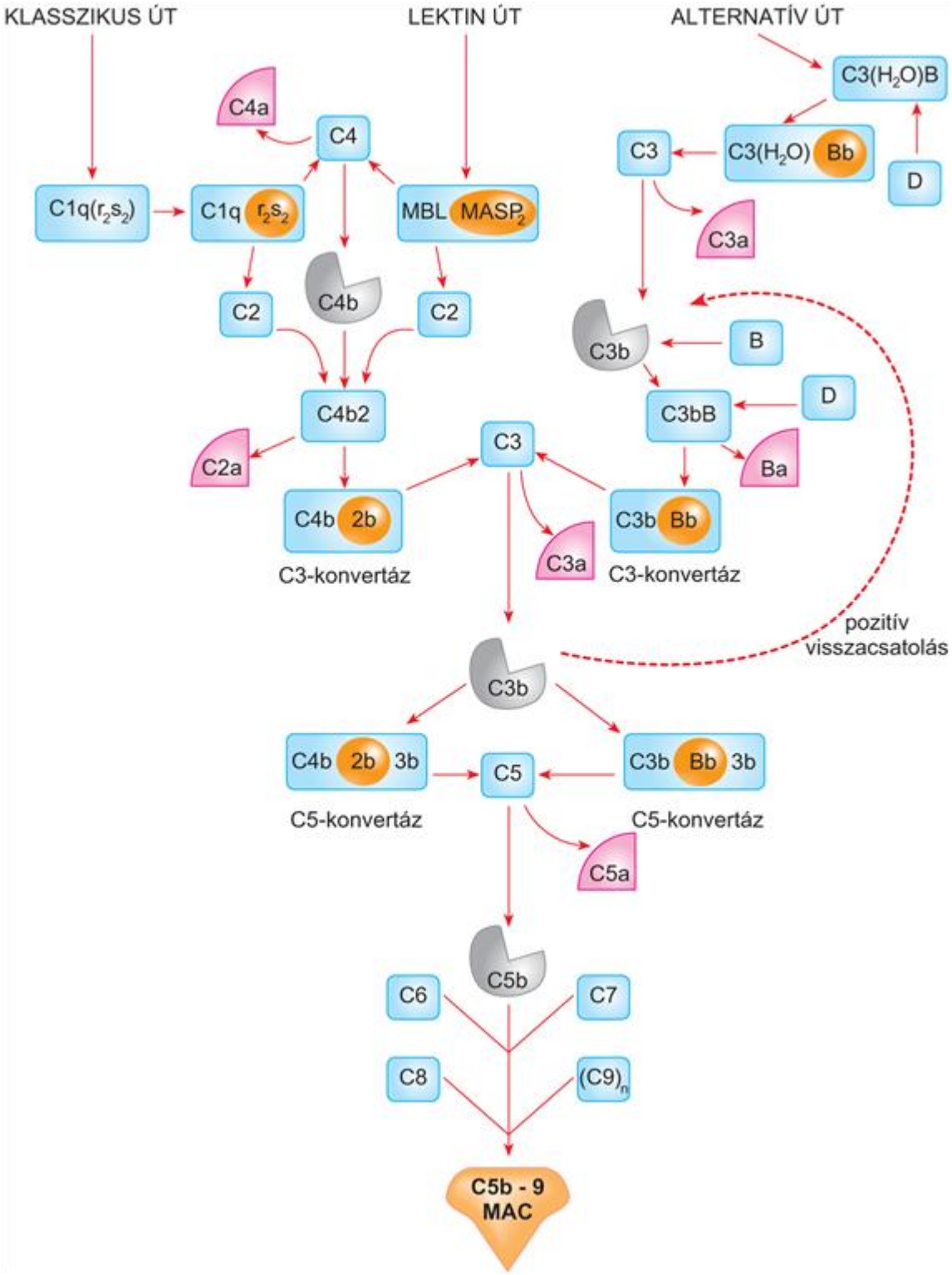
7.1. ábra. A komplementaktiválás enzimkaszkádja . A sejtmembrán felszínéhez kötődött enzim az inaktív enzimprekurzorokat limitált proteolízis útján aktiválja. A folyamat eredményeként lehasadó kis molekulatömegű peptid (“a”) a környezetbe diffundál, míg a nagyobbik fragmentum (“b”) az aktivációt kiváltó felszínre kötődik, lehetővé téve a komplementaktiválás további lépéseit. Mivel egy enzim számos prekurzort aktiválhat, és azok újabb enzimek kialakulását teszik lehetővé, a kaszkád több pontban is felerősödik.

A komplementrendszer aktiválódása háromféle módon: a *klasszikus,* a *lektin-indukált és az alternatív* úton indulhat el. A klasszikus utat elsősorban *IgG- vagy IgM-tartalmú immunkomplexek* aktiválhatják, amihez *az antigénnel fajlagosan reagáló ellenanyagmolekulák jelenléte* szükséges. A lektinfüggő út aktiválását a különböző szénhidrátmolekulákkal reagáló mannóz-kötő lektin (*M*annose *B*inding *L*ectin – MBL) és az ahhoz kötődő MASP (*M*BL *A*ssociated *S*erine *P*rotease) enzimek komplexe, míg az alternatív út beindulását mikroorganizmusok és különböző molekulák – köztük egyes antitestek is – indukálhatják *(7.2. táblázat)*. *E két utóbbi mechanizmus filogenetikailag ősibb*, a veleszületett immunitás nélkülözhetetlen elemei, mivel nem igénylik ellenanyagmolekulák jelenlétét. Kiemelendő, hogy az alternatív úton történő aktiváció pozitív visszacsatolási mechanizmust is jelent egyben, mely a komplementaktivációt jelentősen fölerősíti *(7.2. ábra)*. A kezdeti fázist követően a komplementaktiváció központi eseménye a C3-komponens aktiválása, ami a következő lépésben kialakuló konvertáz enzim révén a C5-molekula hasításához vezet. Ezzel közös útra terelődik a háromféle aktivációs kaszkád, és az ezután reakcióba lépő, ún. *terminális komponensek* az esetek többségében létrehozzák a membránt károsító, pórusformáló komplexet (*M*embrane *A*ttack *C*omplex – MAC). Az aktiváció folyamatát a *7.2. ábra* mutatja be.

7.2. táblázat - *7.2. táblázat.* Emberi Ig-osztályok és alosztályok komplementaktiváló képessége

Ig-osztály	**Ig-alosztály**	**Klasszikus út**	**Alternatív út**	**Lektinút**
IgM		+ + + +	+	+
IgG	*IgG1* *IgG2* *IgG3* *IgG4*	+ + + + + + + + +/-	Minden alosztály Fab-fragmentuma	
IgA		-	+ +	+
IgE		-	+	
IgD		-	+	

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



7.2. ábra. A komplementrendszer aktiválásának útjai . Az enzimkaszkád aktivációja három úton indulhat el. *A klasszikus úton* történő aktiválást elsősorban immunkomplexek válthatják ki. Az antigénhez kötődő Ig-molekula Fc-része kölcsönhatásba lép a C1-molekulakomplex C1q-alegységének globuláris (feji) részével, aminek következtében a C1r- majd a C1s-alegységek enzimatikus aktivitást nyernek. A C1s-enzimnek két szubsztrátja van: a C2- és C4-molekula, melyek aktiválódása után kialakul a C4b- és C2b-fragmentumokból álló, a C3-molekula hasítására képes enzimkomplex (C4b2b*), a *klasszikus út C3-konvertáza*. A C4- és a C2-molekulákból lehasadó C4a- és C2a-peptidek a környezetbe diffundálnak. A C3-komponens aktiválódása eredményeként keletkező C3b-fragmentum a C3-konvertáz mellé kötődve létrehozza a klasszikus út C5-konvertáz enzimét (C4bC2bC3b*). Ezután a C5-molekula hasításával a komplementrendszer aktiválódása közös

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

útra terelődik, függetlenül attól, hogy milyen úton indult el a kaszkád. *A lektinmediált úton* történő aktiválást a baktériumok falát alkotó szénhidrátok indítják el, melyek a szérumban jelenlévő mannózkötő lektinhez (MBL) kötődve aktiválják az azzal komplexet alkotó szerin-proteázokat (MASP). Az MBL-MASP komplex a C4-molekula hasítására képes. E lépés után a klasszikus útban folytatódik a lektindependens aktiváció. Az *alternatív utat* elsősorban olyan patogének aktiválják, melyek külső membránja sziálsavban szegény. Ehhez kötődik a hidrolizált C3-molekula, az ún. C3(H_2O). A Mg^{2+}-ionok jelenlétében a C3(H_2O)-hoz kötődő B-faktort a D-faktor aktiválja, aminek eredményeként kialakul a C3 hasítására képes, szolúbilis C3(H_2O)Bb* enzim. Ez az ún. "*tick-over*" mechanizmus vezet el ahhoz a pozitív visszacsatolási körhöz, amelyben a C3b mellé kötődő Bb-fragmentum kialakítja az *alternatív út C3-konvertázát*, a C3bBb*-ot. Ezután közös úton folytatódik a kaszkád, és a felszínre kötődő újabb komponensek: a C5-molekula hasításakor keletkező C5b-, majd a C6-, C7-, C8-molekulák és a C9-polimerizátum létrehozza a C5b-9-cel is jelzett membránkárosító komplexet (MAC). Az ábrán az enzimatikusan aktív molekulákat sárga körben ábrázoljuk, míg a szövegben csillaggal jelöljük az aktív molekulakomplexeket.

2.1. A klasszikus úton történő aktiváció

A klasszikus utat főként olyan *immunkomplexek* aktiválják, amelyek IgG-t vagy IgM-et tartalmaznak (7.2. táblázat), de e mellett a C1-hez kötődő polianionok (DNS, RNS), egyes vírusok és baktériumok is elindíthatják a kaszkádot (lásd box). Immunkomplexek esetében a folyamat első lépéseként a C1-molekulakomplex *C1q*-alegysége kötődik az immunoglobulin molekula Fc-részéhez, amit az *ellenanyag-molekula antigénnel történő reakciója eredményeként bekövetkező konformációs változás* tesz lehetővé. Következésképpen *a keringésben jelen lévő, natív ellenanyag-molekulák nem aktiválják a komplementrendszert*.

A C1q-molekula további funkciói

Ismert, hogy *a C1q-fehérje globuláris doménjével ellenanyag közvetítése nélkül is kötődik különböző struktúrákhoz*, és a kaszkádot elindítva a felismert anyag eliminációját okozhatja. Így pl. a C1q-molekula a megváltozott saját sejtekhez képes kötődni, és ezáltal azok lízisét okozza. A C1q kapcsolódik számos Gram-baktérium sejtfalához, lipid-A, LPS- vagy porin-molekulák közvetítésével, továbbá különböző vírusokhoz, mint például influenza, HTLV-I vagy HIV-1. A komplementaktiváció ellenanyagtól független, C1q-mediált formája igen gyors és hatékony a bakteriális és virális fertőzések megelőzésére. Szintén a C1q ligandumai a *pentraxinok* családjába tartozószérumfehérjék – CRP (*C-R*eactive *P*rotein), SAP (*S*erum *A*myloid *P*rotein) –, amelyek baktériális patogénekhez és az elpusztult sejtekből származó molekulákhoz kötődhetnek.

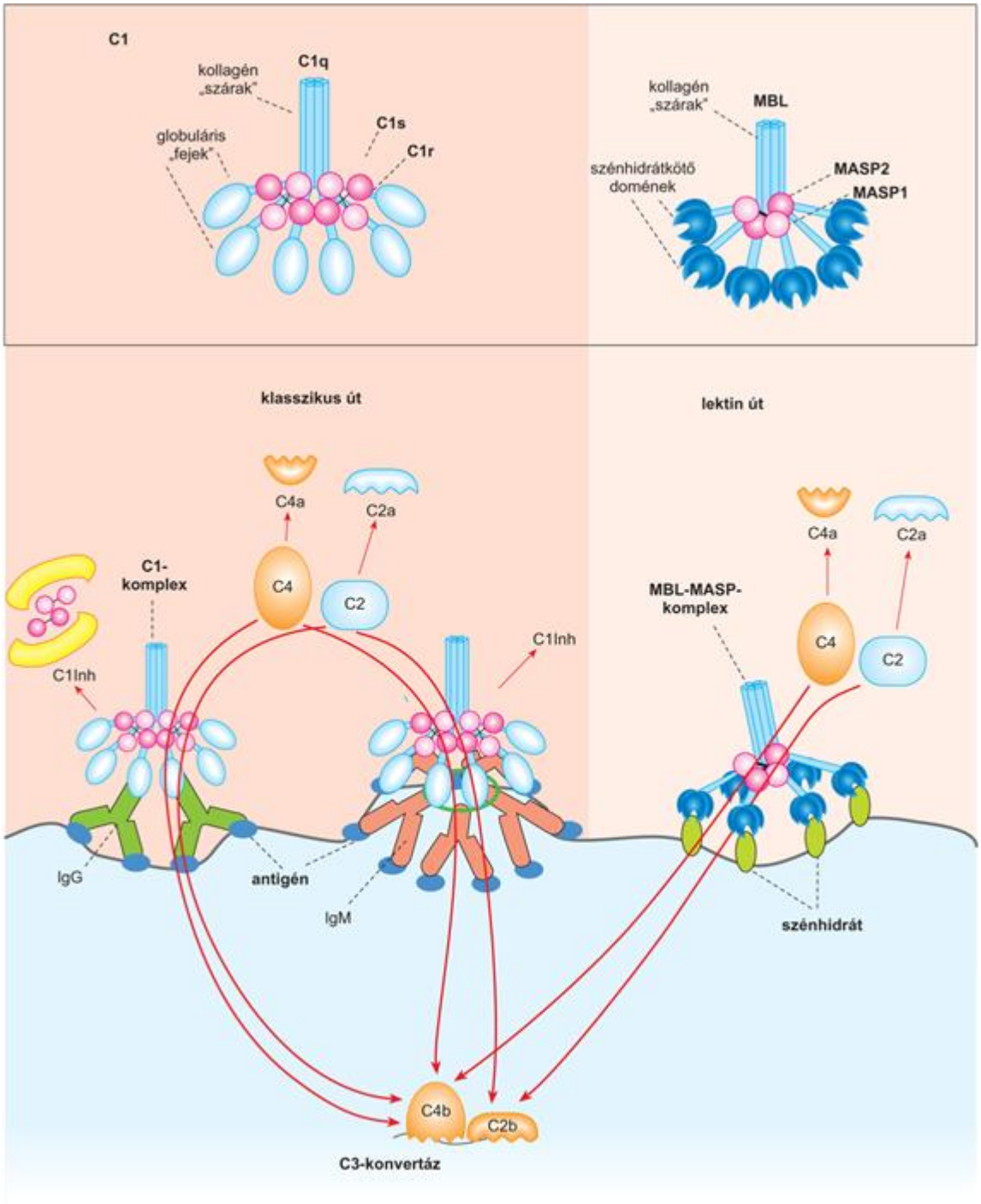
A C1q kölcsönhatása a patogénekkel azt is eredményezi, hogy az így megjelölt kórokozó a C1q-molekula kollagénszerű doménjén keresztül a C1q receptorhoz (cC1qR) kötődik, és fagocitózis által eliminálódik.

További fontos szerepe a C1q-nak, hogy az apoptózissal elpusztult saját sejteket is felismeri, és elősegíti azok fagocitózisát. Ezért a C1q-molekula hiánya autoimmun folyamatok kialakulásához vezethet, mint pl. az SLE (*S*ystemic *L*upus *E*rithematosus) esetében (lásd a 19. fejezetet).

A C1-molekulakomplex felépítése és aktiválása

A C1 komponens három alegységből álló, Ca^{2+}-ionokkal stabilizált makromolekula, amely a C1q mellett két C1r- és két C1s-alegységet tartalmaz (7.1. táblázat). A C1q-alegység 18 polipeptidláncból tevődik össze, amelyek kollagénszerű szakaszból ("szár") és globuláris ("feji") részből állnak *(7.3. ábra)*. Ezek a láncok hármasával összefonódva, egy hat szál tulipánból álló csokorra emlékeztető struktúrát alakítanak ki. E molekula globuláris részei kötődnek az ellenanyag-molekula Fc-részének CH2-doménjéhez. A C1r- és a C1s-monomerek a következő hat egységből állnak: Ca-kötő, szerin-proteáz, két CUB és két SCR-domén. Az első két elem a C1q-val, ill. az egymással való reakciót segíti elő. A $C1r_2s_2$ komplex kétféle konformációban fordul elő; S-alakú, amikor C1q-hoz nem kötődik, míg C1q-hoz kötődve 8-as számra emlékeztető alakot ölt. Ez a konformációs változás biztosítja, hogy az autokatalízis révén az C1r-alegység az C1s-alegységet aktiválja.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



7.3. ábra. A C1- és az MBL-MASP molekulakomplexek szerkezete és funkciója . A komplementaktiválást a klasszikus, illetve a lektinúton elindító molekulakomplexek sok szempontból hasonlóak egymáshoz. A C1q- és az MBL-molekulában egyaránt a kollagén "szárakhoz" kapcsolódik a szerin-észteráz aktivitású C1r és C1s, illetve MASP1 és MASP2. A C1-komplex aktiválódásának feltétele, hogy a C1q-alegység globuláris feji része legalább Fc-részhez kapcsolódjon. Ezt legalább két, kellő közelségben lévő IgG, ill. egyetlen (pentamer) IgM-molekula teszi lehetővé. A komplexhez kötődő C1q-molekulában olyan térszerkezeti változások történnek, melyek eredményeként a C1r- majd a C1s-alegység aktiválódik, melynek szubsztrátjai a C2- és C4-molekulák. A C1r- és a C1s-komponenseket a C1Inh inaktiválja. Az MBL-MASP komplexet szénhidrátkomponensek aktiválják, ami a C2- és a C4-komponensek hasításához vezet.

Ahhoz, hogy a komplementkaszkád elinduljon a klasszikus úton, *a C1q hat globuláris feje közül legalább kettőnek az immunkomplexben lévő ellenanyag-molekula Fc-részéhez kell kötődnie* (7.3. ábra). Az IgM-osztályba tartozó, pentamer molekulák azért jó aktivátorok, mert az antigénnel való reakció következtében megváltozik a térszerkezetük, és a lehetséges öt közül legalább három C1q-kötő hely válik hozzáférhetővé a

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

molekula Fc-szakaszain. Fontos megjegyezni, hogy a vérben keringő “szabad” IgM planáris szerkezetű, ezért nem képes a C1q-molekulával reagálni és a komplementrendszert aktiválni. Mivel az IgG monomer, és egy molekulán csak egyetlen C1q-kötő hely van, az szükséges, hogy az ellenanyag-molekulák egymástól olyan távolságban (35-45 nm) kötődjenek az aktivátor-felszínen, hogy a C1q-alegység globuláris fejei legalább két Fc-részt elérjenek. Az IgM- és az IgG-molekulák komplementaktiváló képessége közti különbséget számos kísérleti eredmény jól illusztrálja. Ezek szerint a vörösvérsejt líziséhez egyetlen IgM-molekula is elegendő, míg IgG esetében kb. 1000 kötődő ellenanyag szükséges ahhoz, hogy közülük legalább kettő megfelelő közelségben legyen ahhoz, hogy a C1q molekula két globuláris feji részét megkösse. Az ellenanyag-molekula Fc-részéhez kötődő C1q-alegység konformációs változást idéz elő a C1r-molekulában, amely autokatalízis révén aktív szerin-proteázzá alakul. A C1r* ezután a C1s-alegységet hasítja, ami szintén szerin-proteázzá aktiválódik. A C1s*-nek két szubsztrátja van: a C4 és a C2 (7.2. ábra).

A C4- és a C2-komponens aktivációja

A C4-molekula három (α, β és γ) polipeptidláncból álló glikoprotein, amely akkor aktiválódik, amikor a C1s* az α-lánc N-terminális végéről a kis molekulatömegű C4a-peptidet lehasítja. A keletkező nagyobbik fragmentumon, a C4b-n ekkor föltárul az a láncon belüli tioészter kötés, amely nukleofil csoportokhoz (pl. OH, NH_2) kovalensen kötődhet. Ennek a reakciónak – amelyet a C3-molekula szerkezetének és funkciójának tárgyalásakor részletezünk – alapvetően fontos szerepe van a kaszkád továbbvitelében. A keletkező C4b-fragmentum az aktiváló felületen (pl. immunkomplexen, kórokozón) a C1-molekula mellé kötődik. Ezután a kaszkád következő résztvevője, a C2-proenzim reagál a C4b-molekula kötőhelyével, és a közelben lévő C1s* enzim C2a és C2b peptidekre hasítja. A nagyobbik molekula a C4b fragmentumhoz kötődik, és ezzel kialakul a *C4b2a* komplex, a klasszikus út C3 konvertáz enzime* (7.2. ábra, 7.3. táblázat). Mivel egyetlen enzim mintegy 200 C3-molekula hasítására képes, és a keletkező C3b-fragmentumok újabb C3-konvertáz enzimeket hoznak létre, ez a lépés jelentősen felerősíti a kaszkádot.

7.3. táblázat - 7.3. táblázat A komplementaktiválás három fő fázisa

A korai komponensek aktiválása	**A C3-at és a C5-öt hasító enzimek kialakulása**	**A membránkárosító komplex kialakulása**
klasszikus út C1q, C1r, C1s C2, C4 **lektinút** MBL, MASP	C3 C4b2a* C4b2a3b* *C3-konvertáz C5-konvertáz*	C5 C5b, C6, C7, C8, C9n (MAC) C5
alternatív út C3b, B-faktor, D-faktor	C3 C3bBb* C3bBb3b* *C3-konvertáz C5-konvertáz*	

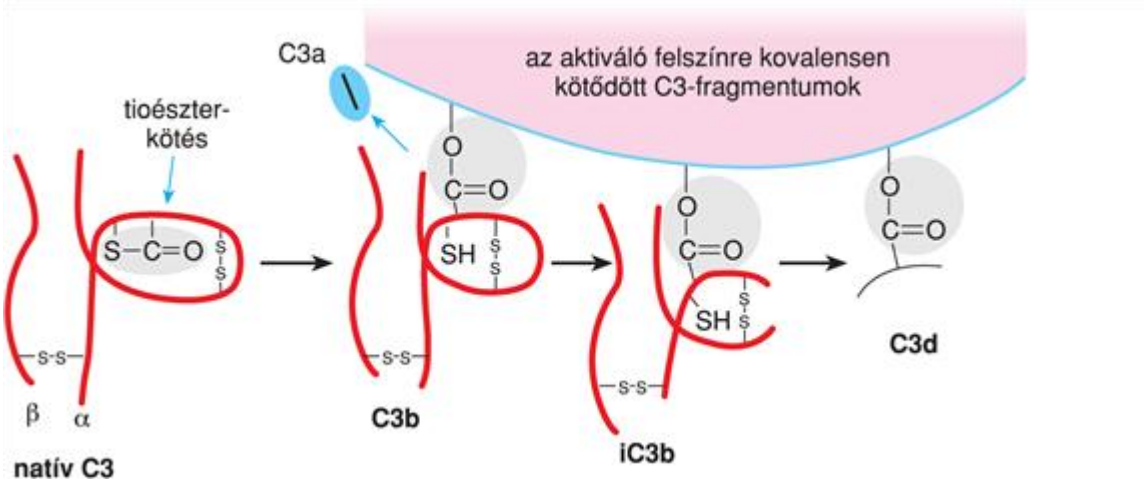
A C3-molekula szerkezete, aktivációja, kovalens reakciója

A C3-komponens központi szerepet játszik a komplementrendszer működése során. Ez a komponens van jelen legnagyobb koncentrációban a szérumban (1,3 mg/ml), és a molekula aktiválódása során keletkező C3-fragmentumok a legváltozatosabb biológiai funkciók ellátására képesek (lásd később).

Az egy polipeptidláncként szintetizálódó C3-molekula poszt-transzlációs változások eredményeként alakul át diszulfidhíddal összekötött, α- és β-láncból álló heterodimerré *(7.4. ábra)*. A klasszikus vagy az alternatív út aktivációja során keletkező C3-konvertáz enzimek (a C4b2a* és a C3bBb*), vagy *in vitro* körülmények között pl. a tripszin, az α-lánc N-terminális szakaszából lehasítják a 77 aminosavból álló C3a-peptidet. A keletkező nagyobbik, C3b-fragmentumban bekövetkező térszerkezeti változás eredményeként ekkor tárul föl az α-láncon belüli tioészterkötés, amely a közelben levő, ún. *C3b-akceptor struktúrák* OH-csoportjaival észter-, az NH_2-csoportokkal pedig amidkötést alakít ki (7.4. ábra). Mivel OH- és NH_2-csoportok a fehérjéken és

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

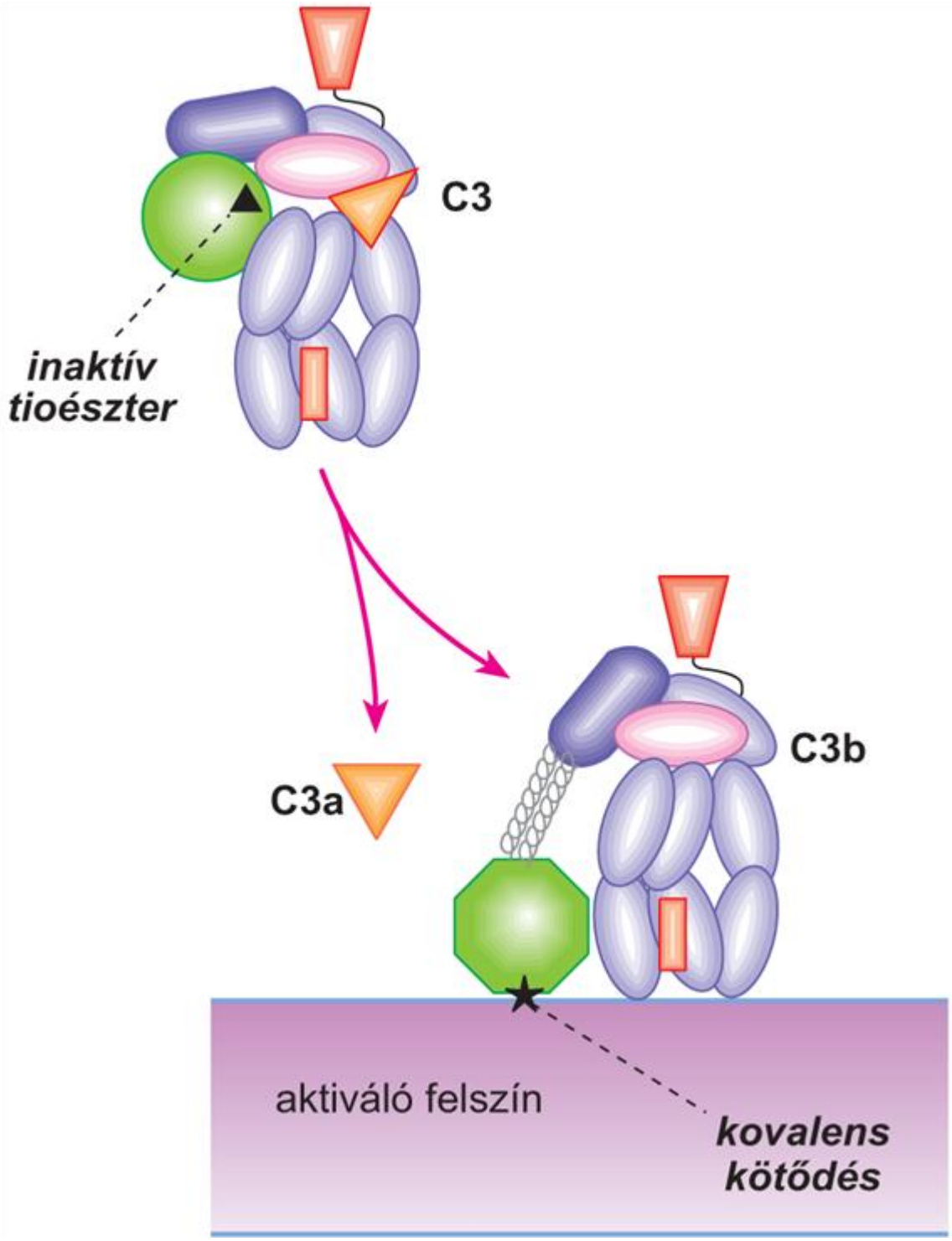
cukormolekulákon gyakran előfordulnak, a C3b kovalens kötődése a különböző felszínekhez, sejtekhez elvileg könnyen megtörténhet. Kísérleti eredmények azonban arra utalnak, hogy ezt a reakciót számos tényező befolyásolja, - így pl. a nukleofil csoport környezete, hozzáférhetősége, továbbá az, hogy a hasítás pillanatában keletkező ún. *naszcens* C3b molekulán feltáruló tioészterkötés csak milliszekundumokig aktív. Ha ez alatt a nagyon rövid idő alatt nem jön létre a kovalens kötés, akkor hidrolízis révén inaktiválódik a kötőhely. *A C3b kovalens kötődése nemcsak a kaszkád továbbvitelének alapfeltétele, hanem számos fontos biológiai funkció ellátását is lehetővé teszi (lásd később).* A kórokozókhoz vagy immunkomplexekhez kötődött C3b hasítása inaktív C3b, azaz iC3b keletkezéséhez vezet, amiből további fragmentálódás eredményeként a C3dg, majd a C3d molekulák jönnek létre (7.4. ábra). Érdemes megjegyezni, hogy a C3 molekula limitált proteolízise során csak az α-lánc fragmentálódik, a β-lánc érintetlen marad.



7. 4. ábra. A C3 komplementkomponens kovalens kötődése . A C3 molekulát a C3-konvertázok vagy más enzimek (pl. tripszin) aktiválhatják. A natív molekula α-láncán belül, rejtett helyzetben lévő tioészterkötés a C3a-peptid lehasadását követően feltárul, és ennek következtében a C3b-fragmentum kovalens kötés kialakítására válik képessé. Az aktiváló felszínen hozzáférhető – elsősorban a fehérjék és szénhidrátok oldalláncaiban jelenlévő – OH-csoportokkal reagálva észterkötés alakulhat ki. Fontos hangsúlyozni, hogy csak a kovalensen kötődött, *intakt C3b-fragmentum* képes a kaszkád továbbvitelére. A további emésztés eredményeként először a *iC3b* jön létre a kisméretű *f*-fragmentum α-láncból való kihasadásával, majd a további hasítás a *C3d-*, illetve fiziológiás körülmények között a *C3dg*-peptidek kialakulásához vezet.

Nemrég sikerült a C3- és a C3b-molekula kristályszerkezetét feltárni, aminek eredményeként jól látható, hogy a komplementfehérje aktiválása során milyen jelentős konformációs változás zajlik le a fehérjében, és hogyan tárul fel az addig rejtett helyzetben levő tioésztert tartalmazó domén *(7.5. ábra).*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



7.5. ábra. A C3-molekula térszerkezetének módosulása a kovalens kötődés során . A natív C3-molekula α-láncának N-terminális végén elhelyezkedő C3a (sárga háromszög) és a 8. (MG) domén stabilizálja a TED-domén (zöld) rejtett pozícióját, ezért a *belső tioészterkötésinaktív*. A C3-molekula enzimatikus hasításával a kisebb C3a és a nagyobb C3b fragmentumra hasad. A keletkező *naszcens C3b* jelentős konformációváltozáson megy keresztül, aminek következtében megváltozik a domének egymáshoz viszonyított helyzete, és ez által hozzáférhetővé válik a tioésztercsoport. A feltáruló, *erősen reaktív tioészterkötés* biztosítja a C3b-molekula *kovalens* kapcsolódását az aktiváló, felszínen jelenlévő nukleofil csoportokhoz.

A C3-molekula – a C4- és a C5-komplementfehérjével együtt – az α2-makroglobulin családba tartozik, melynek tagjai polipeptidláncon belüli tioészterkötést tartalmaznak. Hasonló szerkezeti elemet tartalmazó, ún. TEP

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

(*T*hio*E*sther-containing *P*rotein) molekulák jelen vannak a rovarok és a gyűrűsférgek testnedveiben is, ahol a patogénhez kovalensen kötődve *opszoninként* szolgálnak – hasonlóan a C3b-hez (lásd később).

A klasszikus úton történő komplementaktiváció során egyetlen C3-konvertáz enzim kb. 200 C3-molekulát képes aktiválni. A keletkező, majd az aktiváló felszínre kötődő C3b-fragmentumok egy része újabb C3-konvertázenzimek alegységeként a kaszkád jelentős amplifikációját eredményezik. A C3b-molekulák másik része a C4b2a-hoz kötődve a *C4b2a3b* trimolekuláris komplexet, a klasszikus út C5-konvertáz*enzimét hozza létre (7.2. ábra és 7.3. táblázat).

A C5-molekula és aktivációja

A C5 komponens a C5-konvertázenzim (C4b2a3b*) kialakításában résztvevő C3b-fragmentumhoz kötődik, és ennek következtében megváltozik a konformációja. Ez lehetővé teszi, hogy az enzimkomplex C5a- és C5b-fragmentumra hasítsa a molekulát. A folyékony fázisba jutó kisebbik peptid, a C5a nagyon fontos biológiai (kemotaktikus és anafilaktikus) aktivitással rendelkezik (lásd később), míg a C5b-fragmentum az antigén felületére kötődik. *Ebben a pontban találkozik a klasszikus és az alternatív úton történő aktiváció* (7.2. ábra, 7. 3. táblázat)

A klasszikus és az alternatív út C3- és C5-konvertázenzimek prekurzor fehérjékből való kialakulásához szükséges komponenseket a 7. 4. táblázatban hasonlítjuk össze.

A kaszkád ezután következő lépéseit, melyek a membránkárosító komplex kialakulásához vezethetnek, a lektindependes és az alternatív út leírása után ismertetjük.

7.4. táblázat - *7.4. táblázat.* A komplementaktiválás klasszikus és lektinfüggő útjának, valamint az alternatív út C3– és C5-konvertáz enzimek kialakulásához szükséges komponensek összehasonlítása

Funkció	**Klasszikus/lektin út**	**Alternatív út**
Prekurzor fehérjék	C4 és C2	C3 és B-faktor
Aktiváló proteáz	C1s*, MASP*	D-faktor*
C3-konvertáz	C4b2b*	C3bBb*
C5-konvertáz	C4b2bC3b*	C3bBbC3b*
C5-kötő komponens	C3b	C3b

2.2. A lektinindukált úton történő aktiváció

Nemrégen vált ismertté, hogy *a komplementrendszer aktiválására a szérumban jelenlévő MBL-MASP komplex is képes* (7.2. és 7.3. ábra). A komplexet alkotó molekulák, ill. alegységek sok szempontból hasonlóak a C1-molekulakomplexhez. A *kollektinek* közé sorolható MBL-molekula (lásd box) N-termiális végén kollagénszerű rész, C-terminális végén pedig szénhidrát-felismerő domén található. A molekulát felépítő fehérjeláncok hármasával kapcsolódnak homotrimerré, amelyek aztán dimer, trimer, tetramer, pentamer és hexamer formává szerveződnek tovább.

Az MBL szénhidrát-felismerő egysége klasszikus C-típusú lektindomén, amely a kórokozó: gombák, vírusok, Gram- és Gram+-baktériumok sejtfelszínén jelenlévő mannózcsoportokhoz kapcsolódik. Az MBL-molekula nyaki részéhez kötődik a komplex enzimatikus aktivitásáért felelős MASP2-, valamint MASP1- és MASP3-molekula. Az MBL kötődése – a C1-komplex aktiválásának mechanizmusához hasonlóan – a MASP-enzimek aktivációjához vezet. Ennek eredményeként a MASP2 hasítja a C4-komponenst és a C4b-hez kötődő C2-molekulát. *Ezzel a lépéssel a lektin kötődése által elindított reakció a klasszikus út kaszkádjával egyesül.*

Az MBL számos olyan tulajdonsággal rendelkezik, melyek révén a veleszületett immunitásnak is fontos eleme (lásd 2. fejezet). Legfontosabb szerepe az, hogy szénhidrátkötő doménjével a mikroorganizmusok felszínén

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

található glikoproteinek és szénhidrátok mannózegységeihez kötődik, így *opszonizálja* az antigéneket. Különösen fontos a szerepe az MBL-nek – a C1q-molekulával együtt – az apoptotikus sejtek opszonizálásában, majd fagociták általi eliminálásában (lásd később).

Kollektinek

Az MBL-molekula és a hasonló szerkezetű felületaktív proteinek (*S*urfactant *P*rotein), az SP-A és az SP-D a *kollektinek* közé sorolható, melyek a $Ca2^{+}$-függő (C-típusú) lektin szuperfamíliába tartozó, kollagéndomént (CD) tartalmazó fehérjék. Jellegzetes, trimerszerkezetű molekulák, melyet a polipeptidláncok N-terminális végen található, ciszteinben gazdag régiók között kialakuló diszulfidhidak stabilizálnak. A molekulák N-terminális végén kollagénszerű domén található, ami Gly-X-Y alegységekből épül fel. Ezt a domént követi az α-helikális, ún. *coiled coil* szerkezetű nyakrégió, majd a C-típusú szénhidrát-felismerő rész (CRD – *C*arbohydrate *R*ecognition *D*omain). A kollektincsaládba tartozó molekulák CRD-jük közvetítésével ismerik fel a kórokozók sejtmembránjában jelentős mennyiségben előforduló szénhidrátcsoportokat. Az MBL ligandumai a GlcNAc, a ManNAc, a fukóz és a glukóz. Ezek a cukormolekulák jelen vannak a HIV, a St. *aureus*, a *Str. pneumoniae*, a *C. albicans és azA. fumigatus* kórokozók burkában is.Az SP-A a *S. aureus*, a *S. pneumoniae és az A. Fumigatus,* valamint a légúti óriássejtes vírus (*R*espiratory *S*yncytial *V*irus, RSV) és a herpeszvírus egyik fajtájának (HSV-1) felismerésére képes. Az SP-D a *M. tuberculosis*, a *Pseudomonas aeruginosa*, az *A. Fumigatus és aC. albicans*, valamint az RSV-patogénekhez kötődik, azok maltóz, mannóz, glukóz, laktóz, galaktóz és GlcNAc-csoportjainak közvetítésével. Mindezek a példák azt mutatják, hogy a kollektinek különböző ligandumspecificitásuk révén a kórokozók széles spektrumát ismerik fel, és fagocitotikus receptorokhoz irányítva, azokat hatékony eliminálják.

Fikolinok

A *fikolinok* nemrégen azonosított szénhidrát-felismerő molekulák, melyek képesek aktiválni az MBL-utat. Ezek a plazmafehérjék strukturálisan hasonlóak a kollektinekhez, és képesek komplexet alkotni a MASP-molekulákkal. A fikolinok az MBL-molekulához hasonlóan homotrimerekből épülnek fel, amelyek N-terminális kollagénrészből, nyaki régióból és a C-terminális végen található fibrinogén típusú szénhidrát-felismerő doménből állnak. Ez utóbbi révén a fikolinok elsősorban a Gram+-baktériumok sejtfalában jelenlévő N-acetil-glukozamin és a lipotejkolsav molekulákhoz kapcsolódnak Emberben háromféle fikolint írtak le, ezek az L-fikolin, a H-fikolin és az M-fikolin, amelyek az általuk felismert struktúra és szöveti expresszió tekintetében markáns különbséget mutatnak. A H-fikolin jellemzően a *Salmonella typhimurium*, a *Salmonellaminnesota* és az *Escherichia coli* felismerésében fontos, míg az. L-fikolin a *S. Typhimuriumhoz* kapcsolódik.

2.3. Az alternatív úton történő aktiváció

Az alternatív úton történő aktivációban négy szérumfehérje vesz részt: a C3-molekula, a B-faktor, a D-faktor és a kialakuló C3-konvertázenzimet stabilizáló properdin (P). Az aktiválódást a szervezetben kis mértékben folyamatosan keletkező $C3(H_2O)$ okozza, ami úgy jön létre, hogy a vízmolekula, mint nukleofil ágens, a C3-molekulán belüli tioészter-csoporttal reagálva hidrolizálja a komplementfehérjét. Ezzel az ún. *tick-over* mechanizmussal kialakuló $C3(H_2O)$ molekula – a C3b-fragmentum szerkezeti homológja – megköti a B-faktort, amit a plazmaenzim D-faktor Ba és Bb fragmentumokra hasít. A nagyobbik, a Bb-fragmentum a $C3(H_2O)$-höz kötődve létrehozza a fluid fázisú C3-konvertázenzimet, ami számos C3-molekulát képes hasítani. A keletkező naszcens C3b nagy része hidrolízissel inaktiválódik (ld. korábban), kisebb része pedig patogének vagy egyéb struktúrák felszínéhez kötődik kovalensen. Az alternatív utat aktiváló anyagokat a 7.5. táblázat foglalja össze. A kötődött C3b-vel asszociáló B-faktort a D-enzim hasítja, aminek eredményeként kialakul az alternatív út C3-konvertáza, a C3bBb* enzimkomplex. Érdekesség, hogy a D-faktor az egyetlen olyan enzim, amit eddig inaktív formában nem sikerült kimutatni; nagy valószínűséggel állandóan aktív állapotban van jelen a testnedvekben.

7.5. táblázat - 7.5. táblázat. Az alternatív utat aktiváló anyagok

Kórokozók, partikulumok	**Egyéb faktorok**
Bármelyik Ig-vel komplexben lévő kórokozó	Szénhidrátok (agaróz, inulin)
A legtöbb Gram-negatív baktérium	Nyúl és tengerimalac IgG-t tartalmazó immunkomplexek

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Számos Gram-pozitív baktérium	Kobraméregfaktor (CVF)
Gomba és élesztősejtfal	Heterológ eredetű vörösvértestek
Vírusok, vírussal fertőzött, tumoros sejtek	Anionos polimerek (dextrán-szulfát)
Paraziták (pl. tripanoszóma)	LPS

A spontán hidrolízissel keletkező C3b különböző felszínekhez való kötődésében fontos szerepe van a sziálsav jelenlétének, ill. hiányának. Az emlős sejtek membránján nagy mennyiségben van jelen sziálsav, ami a véletlenszerűen kötődő C3b-molekulák gyors, H-faktor általi inaktiválását eredményezi, és így a szervezet saját, magvas sejtjein történő komplementaktivációt megakadályozza. Ezzel ellentétben a baktériumok, gombák és egyes vírusok felszíne sziálsavat csak kis mennyiségben tartalmaz, következésképpen a kötődő C3b hosszabb ideig aktív marad, és az alternatív út C3-konvertázenzimének magját képezi. Egyetlen enzimkomplex több mint 1000 szubsztrátot képes hasítani. Ez az enzim csupán rövid ideig (kb. 5 percig) életképes, de ha properdin (P) kötődik hozzá, az stabilizálja és meghosszabbítja a féléletidejét kb. 30 percre. Hasonló hatású a kóros esetekben a C3bBb* komplex ellen termelődő ellenanyag, az ún. *nefritikus faktor* is. Ez az autoantitest az alternatív C3-konvertázzal komplexet alkotva képes folyamatos komplementaktiválást fenntartani, ami a szervezet saját szöveteinek károsodását eredményezi.

A C3bBb* konvertázenzim hasítja az intakt C3-molekulát. Ez az autokatalikus lépés (ahol az átalakított szubsztrát egyben a konvertázenzim alegysége is) olyan mértékű amplifikációt tesz lehetővé, aminek eredményeként 5 percen belül kb. kétmillió C3b-molekula kötődik az aktivációt elindító antigén felszínére. Tehát a C3b-fragmentum keletkezése erősíti mind a klasszikus, mind az MBL-út aktivációját. Ugyanekkor a C3bBb* mellé kötődő újabb C3b-molekula létrehozza a C5-komponenst specifikusan hasító enzimet, a *C3bBbC3b*-komplexet*. A C5 hasításával keletkező C5b-fragmentum az aktiváló ágens felszínére kötődik, míg a kisebb peptid, a C5a a környezetbe diffundál.

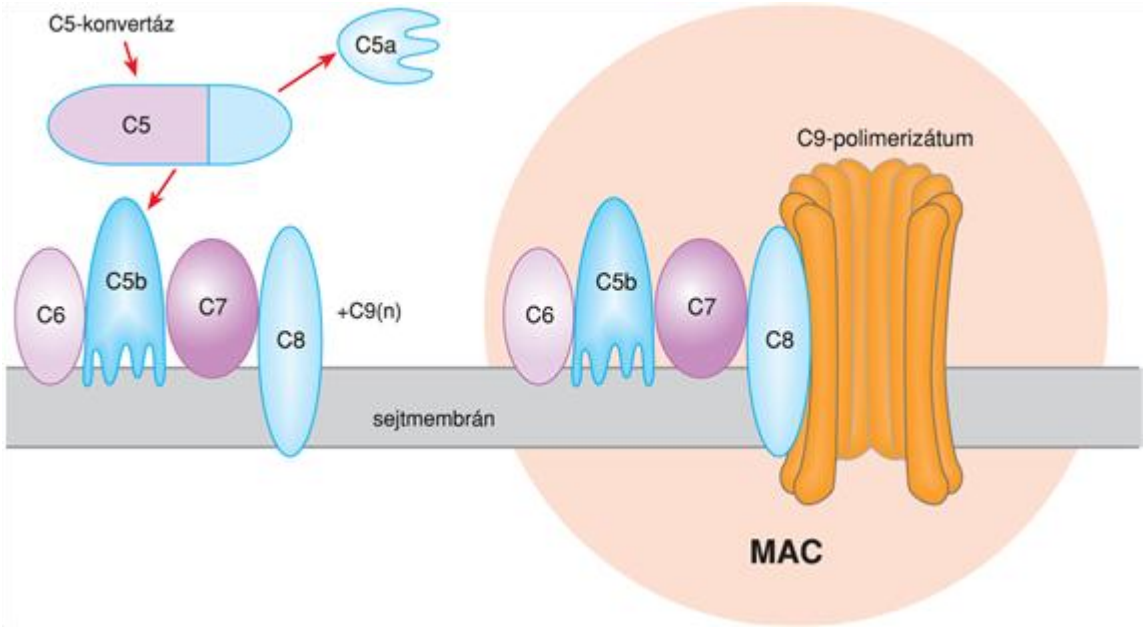
A klasszikus és az alternatív úton történő aktiváció során keletkező C3 ill. C5 hasító enzimek, valamint a kialakításukban résztvevő fehérjék hasonló szerkezetűek (7.4. táblázat).

2.4. A membránkárosító komplex kialakulása

A komplementkaszkád utolsó fázisában az alábbi komponensek vesznek részt: C5, C6, C7, C8 és C9 (7.2. és 7.6. ábra, 7.1. táblázat). Az előzőekben részletezett aktiváció eredményeként keletkező C5b-fragmentum a C6-molekulával reagál. A C5b labilis szerkezetű, és ha a C6 nem kötődik hozzá két percen belül, inaktívvá válik. A komplementaktiváció eddig a pontig a különböző *sejtek membránján*, ill. egyéb aktiváló ágensek *felszínén* zajlik. Ezek után azonban, a C5b6-komplex és a C7 molekula kölcsönhatása eredményeként olyan szerkezeti változások történnek a komplexben, amelyek *hidrofób régiók feltárulását* eredményezik, lehetővé téve azt, hogy a C5b67-komplex a célsejt kettős foszfolipid membránjába mélyedjen. Ha azonban a komplementaktiváció szolúbilis immunkomplexen vagy különböző egyéb (nem sejtes) részecskék felszínén zajlik le, akkor a C5b67-komplex leválik, és a környezetben lévő "ártatlan" sejtek lízisét okozhatja (*bystander lysis*). Számos autoimmun folyamat során, amely immunkomplexek képződésével jár, ilyen reakció károsítja a környező szöveteket.

A lízishez vezető folyamat során a C8-molekula a membránba süllyedő C5b67 komplexhez kötődik, és egy kb. 10 nm átmérőjű pórust alakít ki a célsejt membránjában. Ez a kis lyuk a vörösvérsejtek líziséhez már elegendő, azonban a magvas sejtek oldásához nem. Ez utóbbi folyamathoz a membránkárosító komplex (*M*embrane *A*ttack *C*omplex – MAC) kialakulása, azaz számos C9-molekula kötődése és polimerizációja szükséges *(7.6. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



7.6. ábra. A membránkárosító komplex (MAC) kialakulása . A komplementaktiválás végső szakaszában a terminális komponensek vesznek részt. A C5 hasítása eredményeként keletkező C5b mellé kötődik a C6-, a C7- és a C8-komponens; ezzel az addig hidrofil komplex hidrofóbbá válik, ami lehetővé teszi annak membránba süllyedését. A célsejt oldódását a C8-hoz kötődő számos C9-molekula polimerizációja által formált pórusok teszik teljessé.

A C9-komponens a citotoxikus aktivitással rendelkező sejtek (CTL, ill. NK) granulumaiból felszabaduló és a célsejtek membránjában pórust formáló *perforin* molekulákkal rokon fehérje. A MAC kialakulása során 10–16 C9 kötődik egy C5b678-komplexhez. A C9-polimerizátum farsangi fánkra emlékeztető formát alakít ki, és hidrofil-amfifil változás eredményeként a membránba mélyed. A C9-molekulák által kialakított pórus mérete 70-100 nm is lehet, ami lehetővé teszi nemcsak ionok, hanem kis molekulák átjutását is. Ennek eredményeként a sejt elveszíti ozmotikus stabilitását, és az elektrolitek kiáramlása, illetve a kívülről beáramló víz lízishez vezet.

3. A komplementrendszer működésének szabályozása

Az előzőekben részletesen ismertetett, kaszkádszerűen aktiválódó enzimrendszer esetében különösen fontos, hogy a folyamat szigorú szabályozás alatt álljon, és a szervezet saját sejtjei, struktúrái ne károsodjanak a működés során. Mivel a folyamat számos pontján megsokszorozódik az aktív molekulák száma, rövid idő alatt rendkívül sok biológiailag aktív molekula keletkezik. Ezért könnyen fékezhetetlenné válhat a reakció, amit azonban többféle mechanizmus, ill. gátló faktor akadályoz meg. Így pl. korlátozza az aktivációt egyrészt az, hogy *a legtöbb komponens féléletideje nagyon rövid,* másrészt *számos számos szabályozó molekula integráns része a komplementrendszernek, melyek a folyamat különböző pontjain hatva megakadályozzák a kaszkád elszabadulását(7.6. és 7. Táblázat, 7. 7 ábra).*

7.6. táblázat - 7.6. táblázat. A komplementrendszer aktiválódását szabályozó *szolúbilis molekulák*

Fehérje	**Mr (Da)**	**Szérum konc. (µg/ml)**	**Jellemzői, biológiai funkciói**
C1-inhibitor (C1Inh)	105 000	200	Szerinproteáz-gátló (szerpin), a $C1r_2s_2$ -t disszociáltatja a C1-ről a MASP-t disszociáltatja az MBL-ről
H-faktor	1 500 00	560	Az alternatív út C3-

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

	20 SCR		konvertáz enzimének kialakulását gátolja, az I-faktor kofaktora az inaktiváláskor
C4b-kötő fehérje **C4BP)**	560 000 32 SCR	250	A klasszikus út C3-konvertázenzimének kialakulását gátolja,az I-faktor kofaktora az inaktiváláskor
I-faktor	90 000	35	A C4b-t és a C3b-t hasítja, az MCP-t, CR1-et, H-faktort vagy a C4bp-t használva kofaktorként
Aanafilatoxin inaktivátor	310 000	35	Karboxipeptidáz N, a terminális arg-t hasítja le a C3a-, C4a– és a C5a-peptidekről
S-protein (vitronektin)	85 000	505	A C5b-7 komplexhez kötődve megakadályozza a MAC működését
SP-40	80 000	50	A MAC kialakulását befolyásolja
Properdin	220 000	20	Stabilizálja az alternatív út konvertázait

7.7. táblázat - 7.7. *táblázat.* A komplementrendszer aktiválódását szabályozó *integráns membránfehérjék*

Fehérje	**Mr (Da)**	**Szerkezet**	**Szöveti megoszlás**	**Ligandumai, biológiai funkciói**
Komplement receptor 1 (CR1, CD 35)	190 000-80 000	– 1 lánc– 34 SCR	Vérsejtek, hízósejtek	*C3b, C4b, C3bi* – gyorsítja a C3-konvertázok szétesését;– kofaktor a C3b és a C4b I-faktor által mediált hasításakor, – IK-et köt, és elősegíti annak eliminálását
Membrán kofaktor fehérje (MCP, CD46)	45 000-70 000	– 1 lánc– PI-horgony– 4 SCR	Minden vérsejt (kiv. vvt),fibroblaszt,epitélsejt,endotélsejt	*C3b, C4b*– a C3-konvertázok kialakulását gátolja,– kofaktor a C3b és a C4b I-faktor általi hasításakor
Lebomlást gyorsító faktor (DAF, CD55)	70 000	– 1 lánc– PI-horgony– 4 SCR	Vérsejtek,endotélsejt,epitélsejt	*C4b2b, C3bBb*– gyorsítja mindkét út

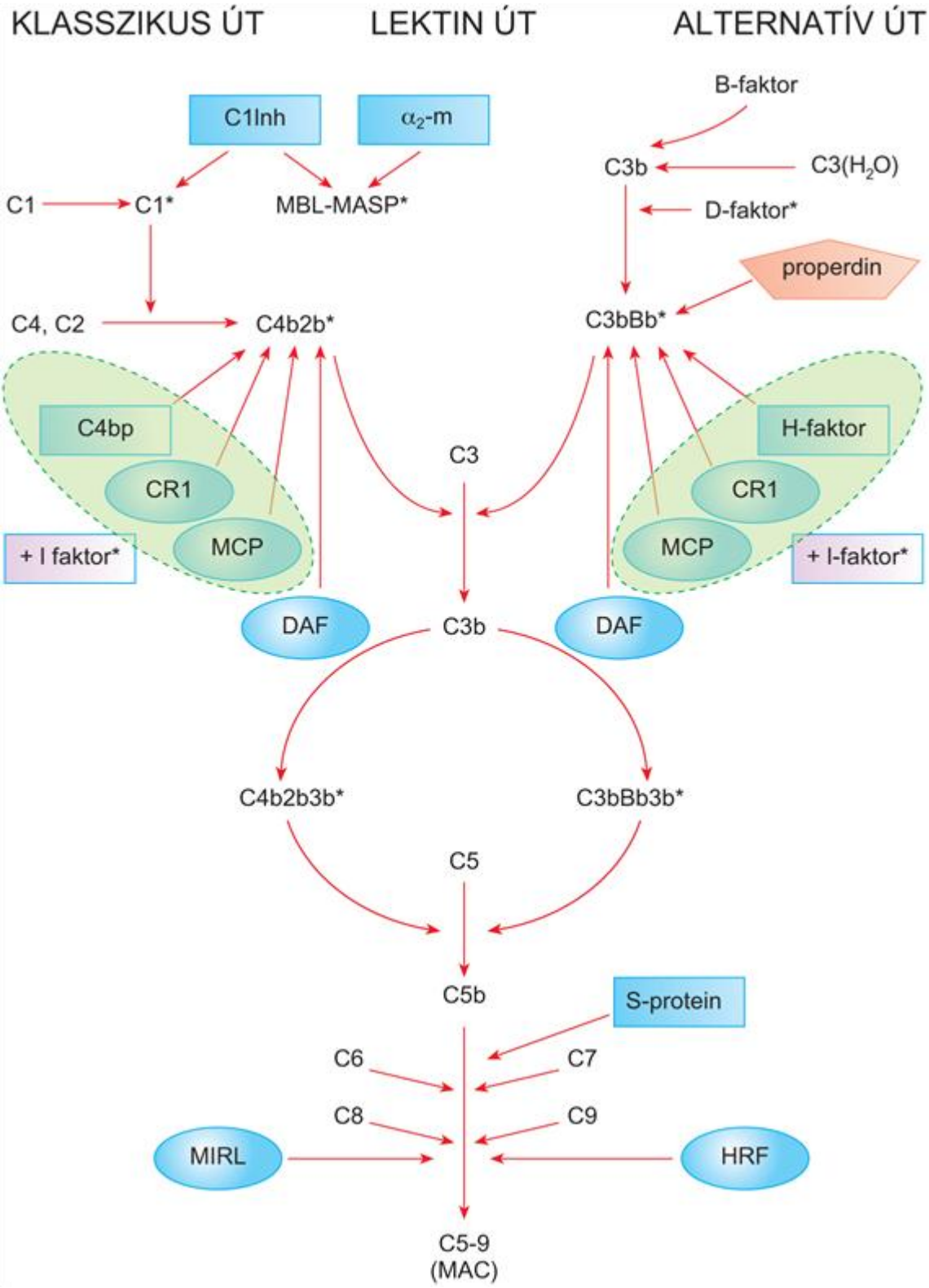
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

				C3-konvertázának szétesését,
Homológ restrikciós faktor (HRF)	65 000	– 1 lánc- PI-horgony	Eritrociták,limfociták,monociták,neutrofilek,vérlemezkék	– megakadályozza az „ártatlan” (bystander) sejtek lízisét, (az ún. reaktív lízist)– gátolja az autológ sejteken a C8 és a C9 kötődését a MAC kialakulásakor
A reaktív lízis membrán gátlója (MIRL vagy protektin, CD59)	18 000	– PI-horgony	Eritrociták,limfociták,monociták,neutrofilek,vérlemezkékendotélsejtek,epitélsejtek	– gátolja az „ártatlan” (bystander) sejtek lízisét, (az ún.reaktív lízist)– a C9 C8-hoz kötődését gátolva megakadályozza a MAC kialakulását

C1-inhibitor

A szerpinek közé tartozó C1-inhibitor (C1Inh) molekula az aktiváció kezdeti lépését gátolja. Egyrészt irreverzibilisen a C1r és a C1s alegységekhez kötődve inaktiválja azokat, és ezáltal megakadályozza a C4- és C2-komponensek klasszikus úton történő aktiválását. Másrészt a molekula a lektindependens aktiváció első lépését is gátolni képes azáltal, hogy az MBL-ről disszociáltatja a MASP1 és 2-enzimeket. Ilyen hatású a szérumban jelenlévő α_2-macroglobulin is (7.7. ábra).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



7.7. ábra. A komplementaktiválás szabályozása . A komplementkaszkád szabályozásában szolúbilis és sejtmembránfehérjék egyaránt részt vesznek. (Ábránkon az előbbiek háttere négyzet, az utóbbiaké ellipszis formájú.) A klasszikus és a lektinúton történő aktiválás első lépését a C1-inhibitor (C1Inh), illetve az α_2-makroglobulin gátolja. A C3-konvertázok (a C4b2b*, ill. a C3bBb*) kialakulását, illetve aktivitását az SCR-egységeket tartalmazó fehérjék családjába tartozó oldékony (C4BP, ill. H-faktor), ill. sejtmembrán (CR1, MCP, DAF) molekulák gátolják. Ezek – a DAF-ot kivéve – kofaktorként szerepelnek az I-faktor enzimatikus aktivitásához, melynek révén a C3-konvertáz inaktiválódik. A properdin (P) az alternatív út C3-konvertázának stabilizálása által nem gátolja, hanem fokozza a komplementaktiválást. A kaszkád terminális szakaszában az S-

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

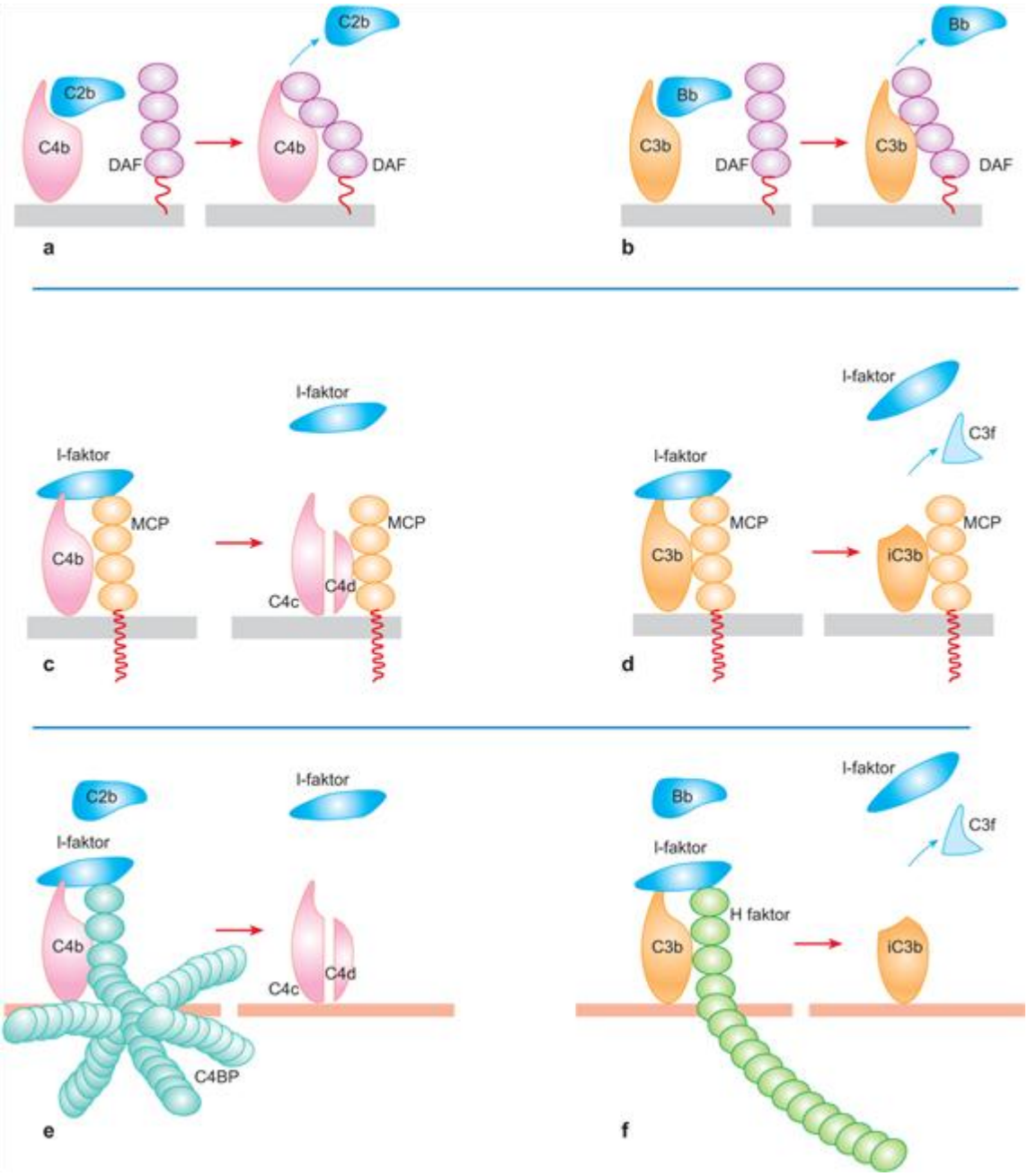
protein (vitronektin) a fluidfázisú C5b67-komplexhez kötődve gátolja annak membránhoz kötődését, így akadályozva a reaktív lízist. A MIRL a C8-hoz kötődve gátolja a C9-molekulákkal való reakciót és a komplex membránba süllyedését. Ehhez hasonló funkciót lát el a HRF is, bár gátló aktivitása gyengébb.

A C3b/C4b-vel reagáló szabályozó molekulák

A C3-konvertázenzimek által katalizált reakció, a C3-molekula hasítása mind a klasszikus, mind az alternatív aktivációs út legerőteljesebb amplifikációs lépése. A keletkező és kovalensen kötődő C3b-molekulák amellett, hogy a MAC kialakulásához vezető folyamatban nélkülözhetetlenek, számos egyéb, alapvető fontosságú biológiai funkcióval is rendelkeznek (lásd később, 7.9. ábra). Ugyanezek a funkciók azonban károsak is lehetnek, ha a komplementaktiválás közelében levő "ártatlan" sejtek felszínére kötődik a C3b. A C3b/C4b-vel reagáló, a komplementaktiválódást gátló fehérjék ez utóbbi folyamatokat akadályozzák meg (7.6.. és 7.7. táblázat, 7.7. és *7.8. ábra*). Ezek a komplementregulátor fehérjék (*C*omplement *R*egulatory *P*roteins, CRP) részben szolúbilis molekulák, részben pedig integráns membránfehérjék. Jellegzetes, kb. 60 aminosavból álló, két diszulfidhíddal stabilizált alkotóelemeket tartalmaznak, melyeket SCR-nek (*S*hort *C*onsensus *R*epeat), vagy *sushi-domén*nek nevezünk. E molekulák két nagyon fontos funkciót látnak el (7.8. ábra). Egyrészt az aktiváló felszínre kötődött C3b/C4b-vel reagálva a már kialakult *C3-konvertázenzimek bomlását gyorsítják*. E molekulák közé tartozik a szolúbilis C4BP, amely a klasszikus út regulátora, a H-faktor, amely az alternatív út szabályozója, a membránhoz kötött CR1, valamint a bomlást gyorsító faktor, a DAF (*D*ecay *A*ccelerating *F*actor), amely foszfatidil-inozitol kötéssel kapcsolódik a sejtmembránhoz. Az SCR-tartalmú fehérjék másik fontos szerepe, hogy *kofaktorként* segítik az I-faktor enzimet, és a kovalensen kötődött C4b-, ill. C3b-molekulák inaktiválása révén megakadályozzák a C3-konvertázenzimek kialakulását.

Az előzőekben említett C4BP, DAF, H-faktor és CR1 mellett ezek közé a szabályozó fehérjék közé tartozik a MCP (*M*embrane *C*ofactor *P*rotein) is.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



7.8. ábra. A C4b és a C3b inaktiválása; a DAF, az MCP, a C4bp és a H-faktor által való szabályozás molekuláris mechanizmusa . Az ábrán a C4b (a, c, e) és a C3b (b, d, f) inaktiválását elősegítő folyamatokat mutatjuk be.A DAF az alternatív (a) és a klasszikus út (b) C3-konvertázait (C4b2b, ill. C3bBb) egyaránt képes inaktiválni úgy, hogy a C2b-, ill. a Bb-fragmentumokat leszorítja a C4b-, ill. a C3b-molekulákról. Az MCP az I-faktor segítségével hasítja, ezáltal inaktiválja a C4b-t (c), illetve a C3b-t (d). Hasonló módon szabályoznak az oldékony faktorok: a C4-kötő fehérje (C4bp) és a H-faktor is. Az ábrán látható szabályozó molekulák mind az SCR-tartalmú proteinek családjába tartoznak.

A lízist okozó MAC kialakulásának, ill. működésének szabályozása is fontos folyamat. Az S-protein a C5b67-komplexhez kötődve, azt hidrofil tulajdonságúvá változtatja, és így megakadályozza annak más, “ártatlan” sejtekhez való kötődését. Ugyanez a szabályozó fehérje megakadályozza a C9 kötődését és polimerizációját is (7.7. ábra).

Szintén a MAC kialakulását gátolják azok a sejtfelszíni molekulák, amelyek autológ rendszerben működve megakadályozzák a saját sejtek lízisét. A HRF – (*H*omologous *R*estriction *F*actor) és a MIRL (*M*embrane *I*nhibitor of *R*eactive *L*ysis*)* a legtöbb magvas sejt membránján jelen van, és a C8-hoz kötődve megakadályozza a C9 polimerizációját és a membránba süllyedését (7.7. ábra). E fajspecifikus molekulák felfedezése adta annak

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

a régóta ismert jelenségnek a magyarázatát, hogy egy bizonyos faj magvas sejtjeit nem, vagy csak nagyon kis mértékben oldja az autológ komplementrendszer (szérum), míg egy idegen faj komponensei hatékony lízist eredményeznek.

4. A komplementreceptorok szerkezete és szerepe

A komplementrendszer működésének eredményeként keletkező, számos aktivációs termék képes a különböző sejtek membránján megjelenő *komplementreceptorokhoz* kötődni, és e kölcsönhatások a legkülönbözőbb biológiai funkciók kiváltását eredményezik (7.8. táblázat, lásd később 7.15. ábra).

A biológiai következmények szempontjából fontos,hogy *a natív komponensek nem kötődnek a komplementreceptorokhoz, és a rendszer aktiválása szükséges ahhoz, hogy a legkülönbözőbb élettani hatással rendelkező ligandumok keletkezzenek (lásd később).*

7.8. táblázat - 7.8. Komplementreceptorok

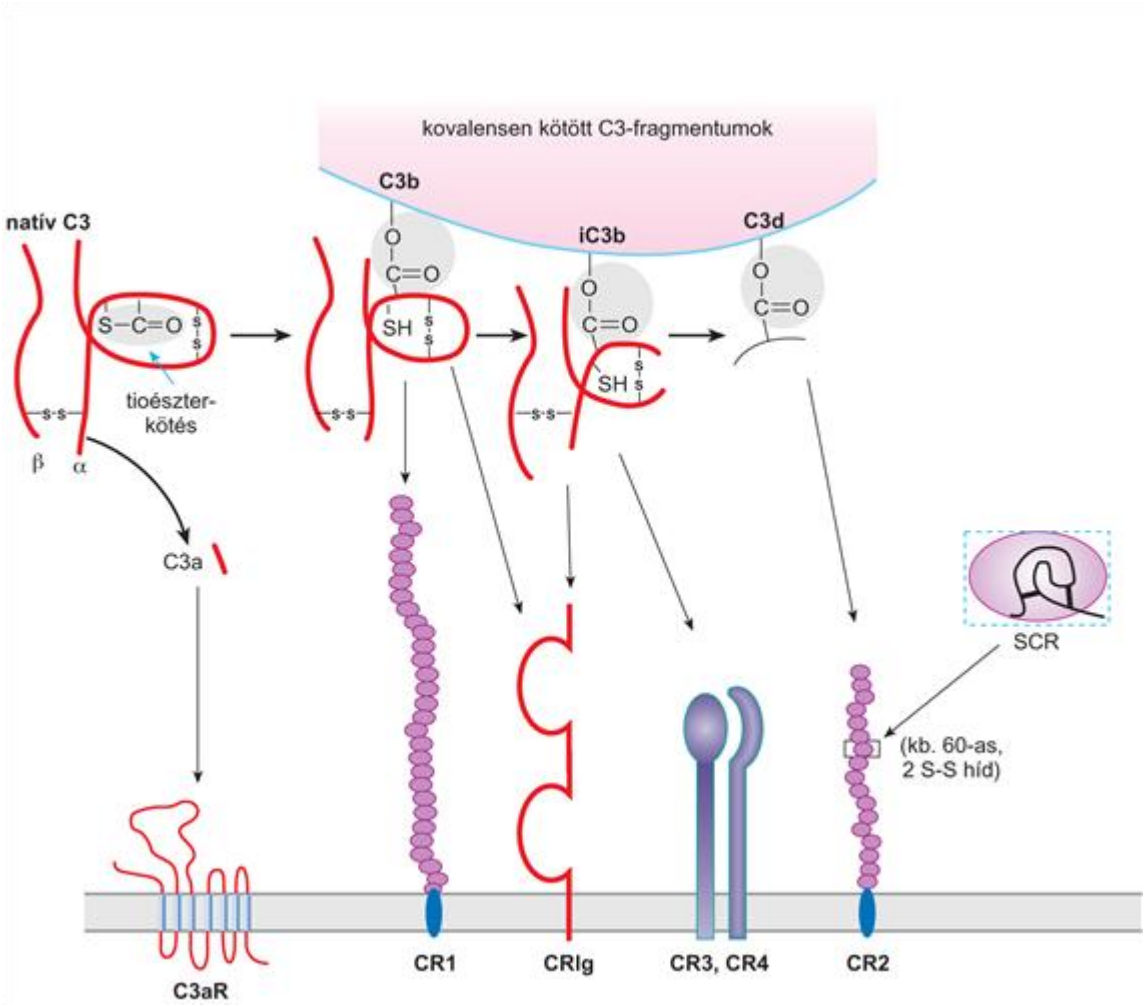
Elnevezés	Ligandum	Szerkezet, M r (Da)	Szöveti megoszlás
CR1(CD 35)	C3b M C4b	160-260 00028-34 SCR-t tartalmaz, 4 allotípus	Vvt, monoc./mf, neutrofil, eozinofil gr., B-limf., aktivált T-limf., FDC, dendritikus sejtek
CR2(CD 21)	C3d, C3dg, EBV, IFNα, CD23	145 00015 SCR-t , tartalmaz	B-limfocita, aktivált T-limfocita FDC,
CR3(CD11b/ CD18)	iC3b, ICAM-1, LPS,fibrinogén	α-lánc: 165 000β-lánc: 95 000	Monoc./mf, neutrofil s., NK-sejtek, néhány T-limf.
CR4(CD11c/ CD18)	iC3b, fibrinogén	α-lánc: 165 000β-lánc: 95.000	Monoc./mf, neutrofil s., NK-sejtek, néhány T-limf.
CRIg	iC3b	2 Ig-domén	Kupffer-sejt
C3aR	C3a	48 000, 7 transz-membrán régió	Hízósejtek, neurofil, bazofil, eozinofil gr., monoc./mf, vérlemezkék, idegsejtek
C5aR (CD88)	C5a,des-Arg-C5a	43 000, 7 transz-membrán régió	Hízósejtek, bazofil gr., monoc./mf, vérlemezkék, idegsejtek
cC1qR (CD91 + kalretikulin)	C1q kollagénrésze		Leukociták

4.1. A C3 aktivációs fragmentumaival reagáló receptorok (CR1, CR2, CR3, CR4, CRIg és C3aR)

Ahogy ezt a korábbiakban részleteztük, a komplementrendszer aktiválódása során központi szerepet játszik a C3-molekula (7.2. ábra). E komplementfehérje limitált proteolízise során számos biológiailag aktív fragmentum keletkezik (7.4. ábra), melyek különböző komplementreceptorokhoz (CR) kötődhetnek. A kis molekulatömegű C3a-fragmentumok a C3a-receptorhoz (C3aR) kötődnek, míg az aktiváló felszínre kovalensen kötődött,

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

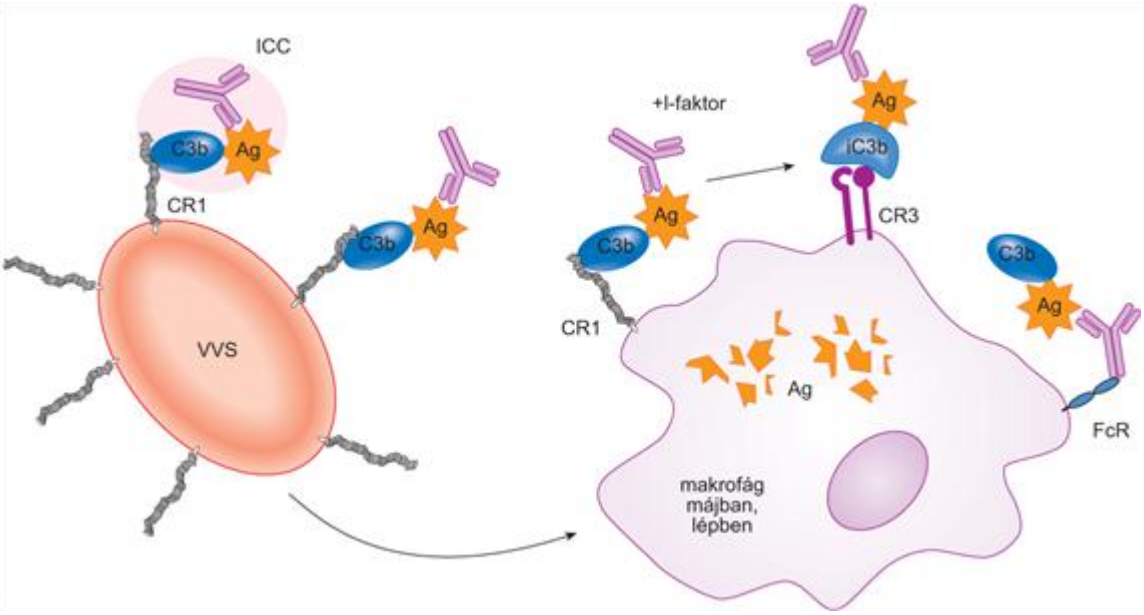
nagyobb méretű hasítási termékeket a CR1, a CR2, a CR3, a CR4 és a nemrégiben azonosított CRIg komplementreceptorok ismerik fel (7.8. táblázat, *7.9. ábra)*. Érdemes megjegyezni, hogy a különböző receptorokhoz kötődő C3-molekulaszakaszok mind az α-láncon lokalizálódnak. E receptorok specifitásuk, szerkezetük, előfordulásuk és funkciójuk tekintetében egyaránt igen változatosak.



7.9. ábra. A C3 aktivációs fragmentumait kötő receptorok és ligandumaik . A komplementrendszer aktiválódása során a C3-molekuláról lehasadó kis peptid (C3a) a C3aR-hez kapcsolódik, míg a kovalensen kötődő C3b-fragmentum, valamint annak további hasítási termékei, az iC3b és a C3d(g) a különböző komplementreceptorokhoz (CR) kötődnek. A C3b elsősorban a CR1, az iC3b a CR3, a CR4 és a CRIg, míg a C3d és C3d(g) a CR2 liganduma.

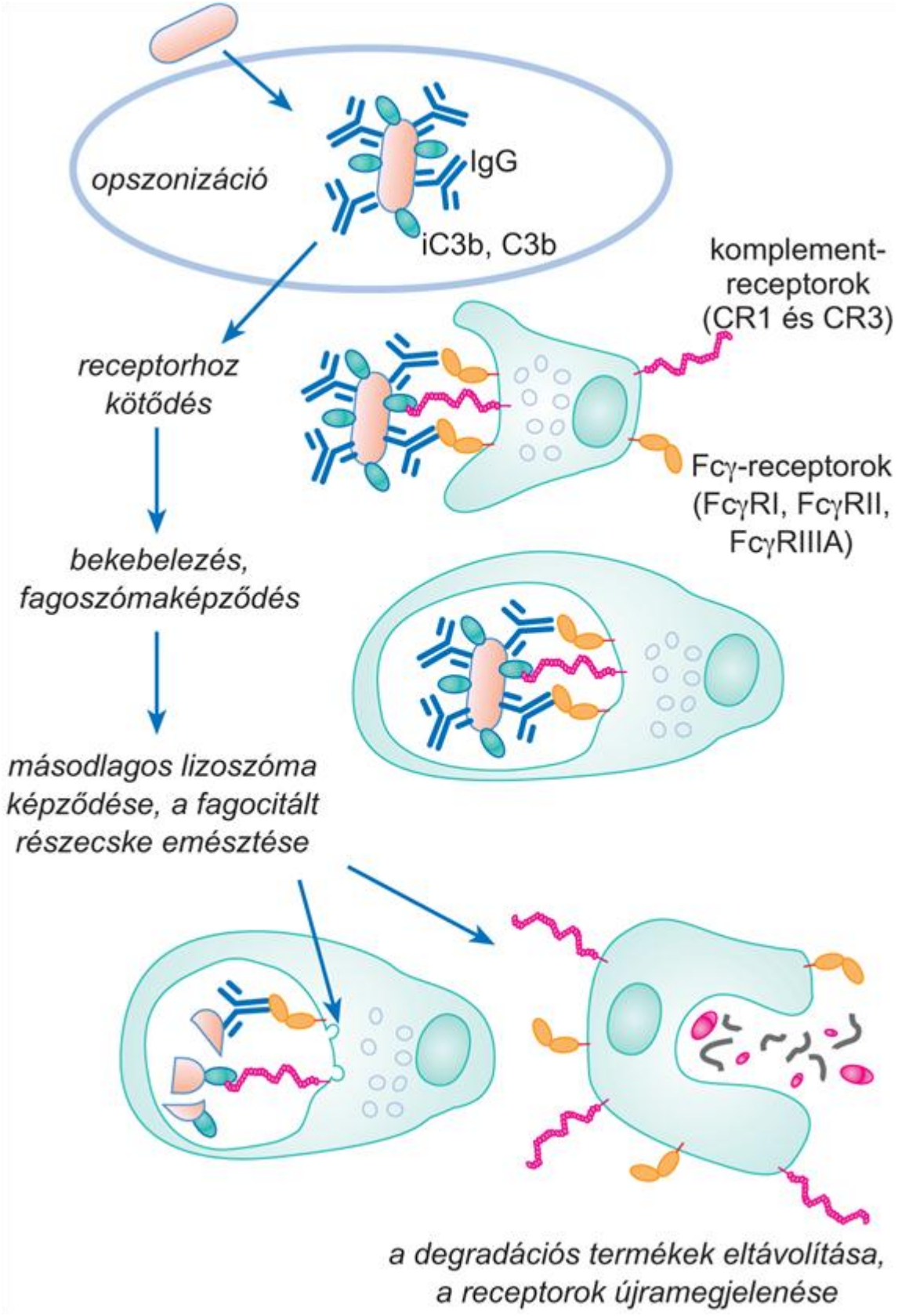
A *CR1* (CD35) egyetlen polipeptidláncból álló molekula, amely elsősorban a C3b-fragmentummal reagál. Szerkezetére jellemző, hogy SCR-doménekből áll (7. 9.ábra), és az allélikus variánsoknak megfelelően 28-34 egységet tartalmaz (7.8. táblázat). A B-limfociták membránján már a fejlődés korai szakaszában megjelenik a CR1, amelyet plazmasejtté érésük közben veszítenek el. Szerepük van a humorális immunválasz kialakulásában, a B-limfociták aktiválásának gátlásában. A lép és a nyirokcsomók csíraközpontjaiban jelenlevő FDC-n a CR1 az immunológiai memória kialakulásában játszik fontos szerepet (lásd 3. fejezet). A vörösvérsejteken jelenlévő CR1 alapvető funkciója immunkomplexek elszállítása a lépbe és a májba, ahol a Kupffer-sejtek által kerülnek felvételre majd lebontásra (lásd később, *7.10. ábra).* Bár egyetlen eritrocitán viszonylag kevés (500-600 darab) CR1 van, összességében ezek a sejtek – kiemelkedően nagy számuk miatt – nagy felületet biztosítanak az immunkomplexek kötődésére. (A vérben levő CR1-molekulák kb. 90%-a a vörösövérsejteken található.) A makrofágokon és a neutrofil granulocitákon jelenlévő CR1 az opszonikus fagocitózis során játszik fontos szerepet *(7.11. ábra).*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



7.10. ábra. Immunkomplexek komplementmediált eliminálása . A szervezetben képződő immunkomplexek aktiválják a komplementrendszert, aminek eredményeként olyan komplexek jelennek meg a keringésben, amelyek antigént, ellenanyagot és C3-fragmentumokat is tartalmaznak (ICC). A vérben nagy mennyiségben jelenlévő vörösvérsejtek membránjában kifejeződő CR1-ek ezeket a C3b-tartalmú komplexeket megkötik, és a májba, ill. a lépbe szállítják. Ezekben a szervekben átadják a komplexeket a makrofágoknak (Kupffer-sejtek), amelyek azokat komplementreceptoraik (CR1 és CR3), ill. FcR-jeik segítségével bekebelezik. A makrofágok CR3-ához való kötődést az I-faktor hatására keletkező iC3b teszi lehetővé.

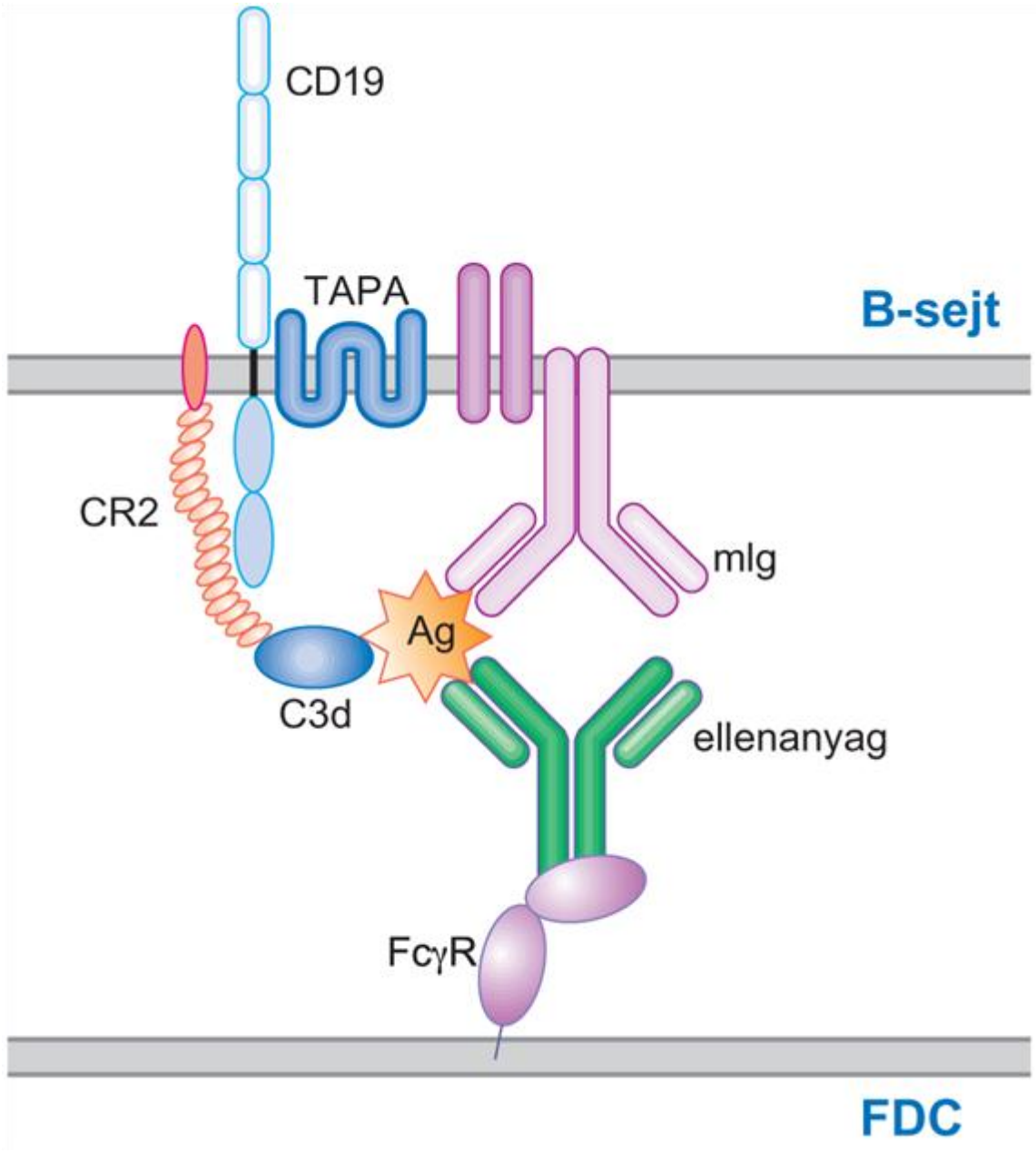
Created by XMLmind XSL-FO Converter.



7.11. ábra. Opszonikus fagocitózis . Az ellenanyaggal és/vagy komplementfragmentummal fedett *(opszonizált)* részecskék felvételét a fagocita által kifejezett komplement- és Fc-receptorok közvetítik. A sejt által bekebelezett antigén a fagoszómába kerül, majd a lizoszómákkal történő fúzió során kialakuló fagolizoszómában történik meg az antigén lebontása. A keletkezett degradációs termékek exocitózissal eltávolításra kerülnek, a fagocitotikus receptorok pedig visszajutnak a sejtmembránba.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A *CR2* (CD21) molekulát szintén egyetlen polipeptidlánc alkotja, amely 15 SCR-egységből áll, és elsősorban B-limfocitákon jelenik meg (7.9. ábra és 7.8. táblázat). A FDC-ken azonosított hosszabb, 16 SCR-t tartalmazó receptor (CD21L) feltehetőleg az immunológiai memória kialakulásában játszik szerepet. A B-limfociták membránján a CR2 a fejlődés korai stádiumában jelenik meg, és plazmasejtté érésük során tűnik el. A *CR2 a CD19 és a CD 81 (TAPA) molekulával komplexet alkotva koreceptorként működik a B-limfociták aktiválásában.* A folyamat során az antigén és a hozzá kötődött C3d-fragmentum keresztköti a BCR-t és a koreceptor komplexet, ami a jelátviteli folyamatok fokozásához (lásd *7.12. ábra* és 6. fejezet) és megnövekedett ellenanyag-termeléshez vezet. A CR2 megköti az EBV-t (*E*pstein-*B*arr *V*írus), és liganduma az IFNα és a CD23 is. Ez utóbbiak a receptoron máshol kötődnek, mint a C3d, ill. a C3dg.



7.12. ábra. A C3d-fragmentum szerepe a memória B-sejtek aktiválásában . A follikuláris dendritikus sejt (FDC) FcγR-ához kötődő, C3d-tartalmú komplex keresztköti a BCR-t és a CR2 molekulát. Mivel a B-sejtek membránjában a CR2 szoros komplexben van jelen a TAPA-val, valamint a jelátvitelben nélkülözhetetlen, aktiváló CD19-molekulával, ez a kölcsönhatás jelentősen fokozza a B-sejtek aktiválását, ellenanyag-termelését. Ennek alapján a C3d-t molekuláris adjuvánsnak is nevezik.

A *CR3 (*korábbi nevén *MAC-1)* a β-integrinek családjában tartozik (lásd 4. fejezet). Fő ligandumának, az iC3b-nek a kötődése Ca^{2+} és Mg^{2+}–ionokat igényel. Ez a receptor két nem-kovalens módon asszociált

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

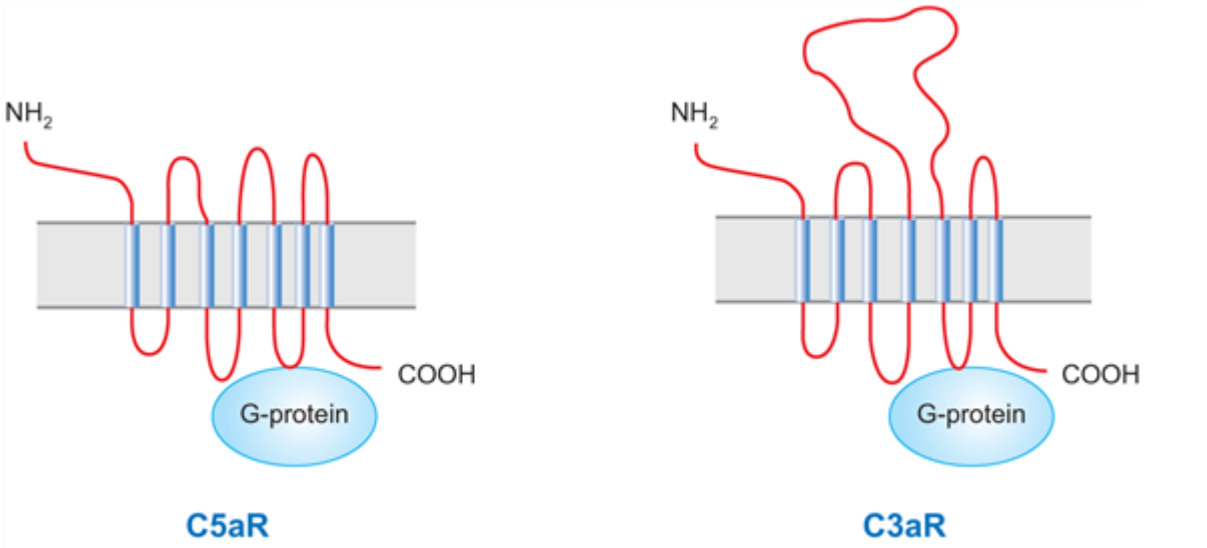
polipeptidáncból áll (7.9. ábra, 7.7. táblázat). A β-lánc (CD18) azonos az LFA1-családba tartozó fehérjék β-láncával, valamint a CR4 β-láncával (lásd 8. fejezet), míg az α-láncok eltérőek (a CR3-ban CD11b, a CR4-ben CD11c). A CR3-nak és a CR4-nek alapvető szerepe van az opszonizált részecskék fagocitózisában. Kemotaktikus faktorok jelentősen fokozzák expressziójukat neutrofil granulocitákon, valamint monocitákon és makrofágokon egyaránt.

Nemrégen azonosították az Ig-domént tartalmazó *CRIg*-receptort, amelynek fő liganduma az iC3b (7.9. ábra, 7.8. táblázat). A CRIg a máj Kupffer-sejtjein van jelen, és fő szerepe a vérbe kerülő baktériumok gyors kiszűrése. Bár a Kupffer-sejtek CR3-at is expresszálnak, elsődleges C3-receptoruk a CRIg.

4.2. A C5a- és C3a-receptor

A komplementrendszer aktiválásakor a C3- és a C5-molekulából lehasadó kis peptideket, a C3a-t és a C5a-t anafilatoxinoknak is nevezik, mert az erek áteresztőképességét fokozó és gyulladást közvetítő anyagok felszabadulását idézik elő. Ugyanezek a peptidek kemotaktikusaktivitással is rendelkeznek, vagyis leukociták migrációját befolyásolják.

Az anafilaktikus hatású C3a és C5a-peptideket kötő C3aR és C5aR a hét transzmembrán régiót tartalmazó "opiátreceptorok" családjába tartozik. Ezek a receptorok ligandum kötődésének hatására guanin-nukleotid kötő fehérjékhez – G-proteinekhez – kapcsolódnak citoplazmába nyúló szekvenciáikkal, és ezzel indul el a sejtaktivációhoz vezető jelátviteli folyamat (lásd 6. fejezet). A C3aR és a C5aR számos sejtféleségen – pl. idegsejteken is – megjelennek. Jól ismert aktiváló szerepük a szerózatípusú hízósejteken és a bazofil granulocitákon. Bár a két receptor homológ struktúra, a C3aR és a C5aR molekulatömege között lényeges eltérés van (7.8. táblázat). Ennek oka az, hogy a C3aR második extracelluláris szakasza, ami a ligandumkötés fajlagosságát biztosítja, hosszabb, mint a C5aR megfelelő része *(7.13. ábra)*.

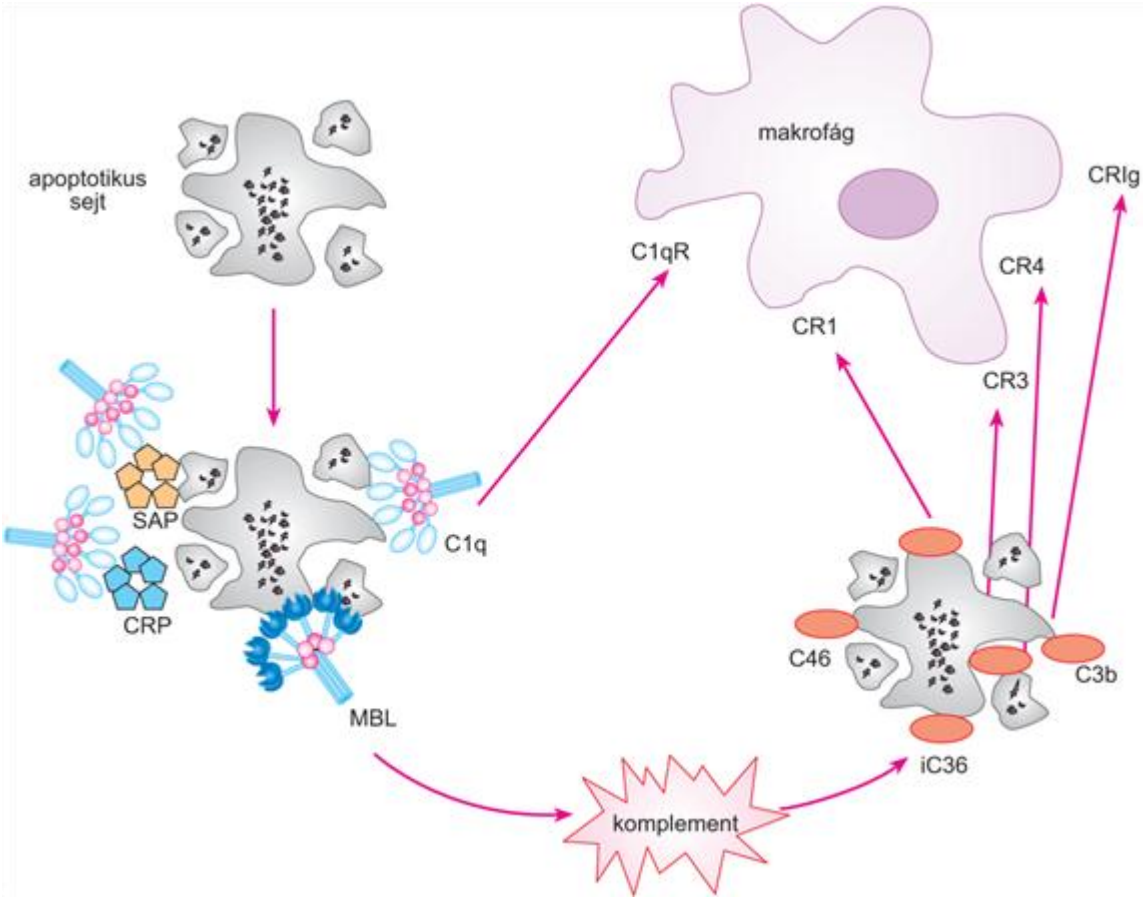


7.13. ábra. A C3aR és a C5aR szerkezete . Mindkét molekula a hét transzmembrán régiót tartalmazó G-proteinekhez kapcsolódó receptorok családjába tartozik. A C3aR és a C5aR szekvenciája nagyon hasonló, az eltérést főként a második extracelluláris hurok mérete és aminosavsorrendje okozza, ami a ligandumkötés specifitását biztosítja.

4.3. C1q-t kötő sejtmembránstruktúrák

Számos C1q-kötő sejtmembránt leírtak már, köztük a kollagénszerű részt kötő cC1qR-t (*c*ollagen C1qR) és a globuláris, feji részt kötő gC1qR-t (*g*lobular C1qR). Ezek a nem–transzmembrán fehérjék számos biológiai választ közvetítenek, azonban a folyamatok mechanizmusa még nem ismert. A kollagénrésszel reagáló receptorok között a legjobban jellemzett C1q-kötő struktúra a sejtfelszíni *kalretikulin és a CD91 molekulakomplexe* (*CRT-CD91*). Ez a receptor fagocitákon jelenik meg, és fontos szerepe a C1q-val "megjelölt" apoptotikus sejtek felvétele (7.14. ábra). Szintén kötődik az apoptotikus sejtekhez az MBL-molekula kollagénszerű doménjével, de feltehetően van egy ettől eltérő szerkezetű, eddig még nem azonosított MBL-specifikus receptor is.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



7.14. ábra. Apoptotikus sejtek komplementmediált fagocitózisa . Az apoptotikus sejtek C1q, MBL, SAP és CRP megkötésére képesek, ezért jól aktiválják a komplementrendszert. Ennek eredményeként számos komplementfehérjével opszonizálódnak az elhalt sejtek, ami elősegíti azok komplementreceptorok (CR1, CR3, CRIg, C1qR) által közvetített felvételét a különböző fagociták által.

5. A komplementaktiváció biológiai következményei

A komplementrendszer legfontosabb élettani funkciói a következők (7.15. ábra):

– kórokozók, megváltozott saját sejtek, tumorsejtek opszonizálása;

– kórokozók, megváltozott saját sejtek, tumorsejtek lízise;

– gyulladás keltése;

– ellenanyagválasz indukálása, fokozása, szabályozása;

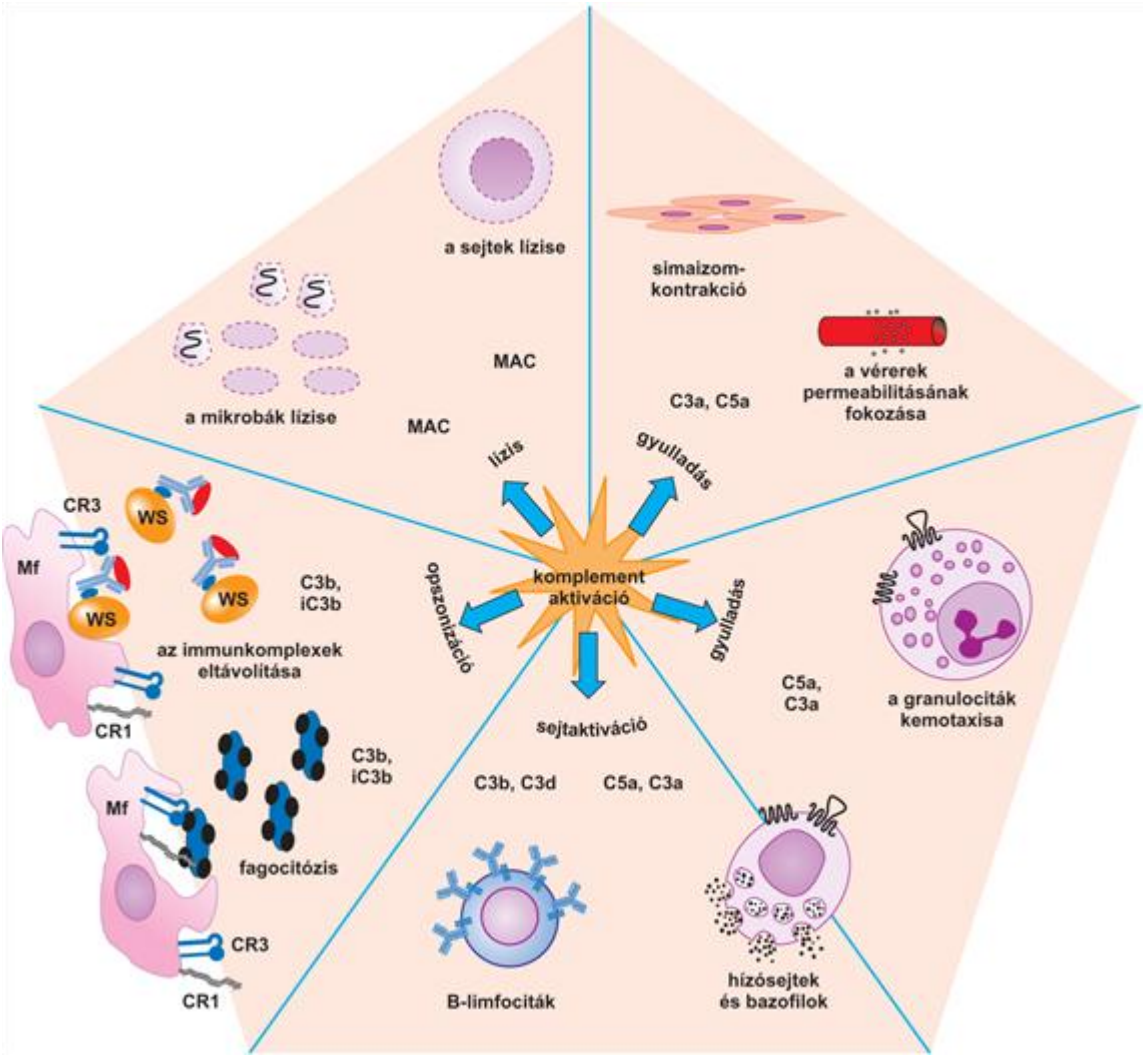
– egyes hízósejtek és a bazofil leukociták aktiválása;

– immunkomplexek eltávolítása a keringésből;

– saját sejtek károsodásának megakadályozása.

Fontos hangsúlyozni, hogy a komplementrendszer számos funkciója révén összeköti a veleszületett és az adaptív immunrendszer működését. Így pl. a B-sejtek aktivációs küszöbének csökkentése az antigénhez kovalensen kötődött C3d által, a kórokozók ellenanyag jelenlététől független, komplementközvetített felvétele majd bemutatása, valamint a komplementtartalmú immunkomplexek FDC-ken való “visszatartása” mind fontos tényező az adaptív immunrendszer működése és szabályozása szempontjából.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



7.15. ábra. A komplementrendszer aktiválód ásának biológiai következményei. A komplementaktiválás eredményeként kialakuló membránkárosító komplex (MAC) az aktiválást elindító részecske vagy sejt oldódását idézi elő. Az *anafilatoxikus* aktivitású C3a- és C5a-peptidek fontos elemei a gyulladás folyamatának, és aktiválni képesek bizonyos hízósejteket és a bazofil granulocitákat. Az immobilizált C3b-, ill. C3d-fragmentumok egyebek között a B-limfociták aktiválásában játszanak fontos szerepet, de más sejteket is stimulálnak. Az antigént, ellenanyagot és komplementfragmentumokat egyaránt tartalmazó komplexek egyrészt opszonikus fagocitózis révén eliminálódnak, másrészt pedig a vörösvérsejtek CR1-éhez kötődve a májba, valamint a lépbe szállítódnak, ahol makrofágok kebelezik be és bontják le őket.

Komplementmediált lízis. A kórokozók elleni védekezés fontos része a mikrobák elpusztítása a komplementrendszer aktiválása révén. A fajlagos immunválasz kialakulásáig, ami a kórokozó szervezetbe jutásától számítva egy-két hétig is eltarthat, ezt a funkciót az alternatív és a lektindependens úton történő komplementaktiváció biztosítja. Később, a humorális immunválasz eredményeként termelődő ellenanyag-molekulák a mikroorganizmusokhoz kötődve azokat mintegy "megjelölik", és elindítják a klasszikus út aktiválását. Mindkét esetben az antigén felszínén zajlik a reakció, és a MAC kialakulása a kórokozó oldódásához vezethet. A komplement általi lízis elkerülésére számos vírus és baktérium "*molekuláris mimikrit"* alkalmaz, ami ebben az esetben azt jelenti, hogy felszínükön a komplementaktiválást gátló molekulákhoz (DAF, MCP, CR1) hasonló fehérjéket jelenít meg, amelyek megvédik a kórokozót. (Megjegyezzük, hogy ugyanezek a molekulák – melyek fajspecifikusak – alapvetően fontosak a saját sejtek komplement általi károsodásának megakadályozásában is.)

Opszonizáció, a fagocitózis fokozása. Bármelyik úton megy végbe a komplementrendszer aktiválódása, a C3-molekula hasítása minden esetben központi szerepet játszik (lásd 7.2. ábra).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A keletkező C3b-, iC3b-fragmentumok *opszonizálják* a kórokozót, ami lehetővé teszi a megfelelő komplementreceptorral rendelkező fagocitákkal való reakciót. (lásd 7.11. ábra). A CR1 és a CR3 által mediált fagocitózis jelenti a fő védekezési mechanizmust a szisztémás bakteriális és gombás fertőzések ellen. Számos szérumfehérje lehet még opszonin – így pl. az MBL és az ellenanyag-molekula is. Míg a komplementfehérjék a makrofágokon, ill. neutrofil granulocitákon megjelenő komplementreceptorokkal lépnek kölcsönhatásba, addig az IgG-molekulák az ugyanezeken a sejteken megjelenő Fc-receptorokkal reagálhatnak (lásd 4. fejezet, 7.11. ábra). E sejtmembránreceptorok kooperációja jelentősen fokozza az opszonizált partikulum bekebelezésének hatékonyságát. A szervezetben folyamatosan keletkező *apoptotikus* sejtekhez szintén kötődnek C3-fragmentumok, továbbá C1q és MBL. Az így "megjelölt" sejtek a fagociták megfelelő komplementreceptoraihoz – CR3, CR1, cC1qR – kapcsolódnak, ami elősegíti felvételüket és feldolgozásukat (7.14. ábra).

Kemotaktikus, anafilaktikus hatás, gyulladásos folyamatok. A komplementaktiválás során lehasadó 9–11 kDa molekulatömegű peptidek (7.2. ábra) közül elsősorban a C5a-nak és a C3a-nak, kisebb mértékben a C4a-nak van fontos élettani szerepe. Ezeket a peptideket *anafilatoxinoknak* is nevezik, mert az erek áteresztőképességét fokozó, gyulladást közvetítő anyagok felszabadulását idézik elő, ami súlyos esetben *anafilaxist,* szisztémás allergiás reakciót válthat ki. C3a- és C5a-receptorok jelenlétét számos sejten kimutatták (7.8. táblázat). Az anafilatoxinok hízósejtekhez és bazofil granulocitákhoz kötődve e sejteket aktiválhatják, aminek következményeként azok granulumainak tartalma a környezetbe ürül. A kiszabaduló hisztamin a simaizmokra hat, továbbá fokozza az erek permeabilitását. A folyamat eredményét tekintve azonos az IgE-mediált túlérzékenységi reakcióval (lásd 18. fejezet). Ugyanezek a peptidek *kemotaktikus* aktivitással is rendelkeznek, és elsősorban a neutrofil granulociták migrációját befolyásolják. Mindezek a folyamatok olyan sejtek és szérumkomponensek koncentrálódását segítik elő a fertőzés színhelyén, amelyek a káros mikrobák eltávolításában fontos gyulladási folyamatok és az akut fázis reakció lezajlásához szükségesek.

Immunkomplexek eltávolítása a keringésből. Kis mennyiségű immunkomplex képződése a szervezetben fiziológiás folyamat. Ha azonban különböző fertőzések hatására vagy kóros folyamatok eredményeként a humorális immunválasz során nagy mennyiségben termelődik ellenanyag, akkor az antigén jelenlétében jelentősen megnövekedhet a szérum immunkomplexszintje. Az ilyenkor kialakuló, nagyobb méretű immunkomplexek az erek falában lerakódhatnak, és komplementaktiváló képességük révén gyulladásos folyamatok elindítói lehetnek. A nagyméretű komplexek kialakulásának megakadályozásában fontos szerepe van a komplementrendszernek, ugyanis az aktiváció eredményeként az Ig-molekulák Fc-részéhez kötődő C3-fragmentumok mintegy "szétfeszítik", szolúbilizálják az immunkomplex-hálózatot. Az így keletkező kisebb méretű komplexek fagocitózis útján eliminálódnak.

E mechanizmus mellett egy másik komplementmediált folyamat is csökkenti a keringésben lévő immunkomplexek mennyiségét (*immunkomplex clearance,* 7.10. ábra). Ebben a folyamatban a vörösvérsejtek membránjában lévő CR1-molekuláknak van fontos szerepük, melyek a szervezetben jelenlevő összes CR1 mennyiségének mintegy 95%-át jelentik. Ez a nagy mennyiségű C3b- és iC3b-specifikus receptor megköti a keringésben megjelenő, C3-fragmentumokat tartalmazó immunkomplexek jelentős részét, és azt a lép, ill. a máj fagocitasejtjeihez szállítja. E mechanizmus fontosságát mutatja az, hogy bizonyos autoimmun betegségek esetében (pl. SLE-ben, lásd 19.5. fejezet) az immunkomplexek kóros mennyiségben való felhalmozódása annak következménye, hogy a CR1-receptorok száma jelentősen csökken. A szervezetben felhalmozódó komplexek különböző helyeken (elsősorban a vesében, a glomerulusok bazális membránján, valamint az ízületekben) rakódnak le, gyulladást okozva.

Az adaptív immunválasz szabályozása. Az utóbbi évek kutatásai alapján világossá vált, hogy a komplementrendszer működése az adaptív immunválasz kialakulását is jelentős mértékben befolyásolja. *In vivo* kísérletekkel igazolták, hogy C3d-komplementfragmentum kötődése az antigénhez jelentősen csökkenti a másodlagos immunválasz kiváltásához szükséges antigén mennyiségét. Ahogy korábban részleteztük, a BCR és a CR2-koreceptor komplex antigén általi keresztkötése (7.12. ábra) fontos aktivációs jelet közvetít a B-sejt számára. Az FDC-ken kifejeződő CR1- és CR2-receptorok a memória B-limfociták aktiválódását segítik azáltal, hogy megkötik és fogva tartják a komplementfehérjével opszonizált antigéneket a csíraközpontokban (lásd 14. fejezet). T-limfociták esetében is igazolták, hogy komplementreceptoraik (CR1, CR2, CR3), valamint egyes szabályozó molekulák (pl. a CD46) befolyásolhatják a sejtek funkcióit.

A komplementrendszernek az adaptív immunválasz szabályozásában betöltött szerepét alátámasztja, hogy a C3 csökkent szintje vagy az aktivációjában szerepet játszó fehérjék hiánya gátolja a humorális immunválasz kialakulását.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

6. A komplementkomponensek bioszintézise

A plazmában található komplementkomponensek kb. 95%-át *a máj parenchimasejtjei* termelik. A hepatociták a C1- és a D-faktor kivételével minden komponens szintézisére képesek. A C1-et a *bél epitélsejtjei*, míg a D-faktort a *zsírsejtek* (adipociták) termelik elsősorban. Igen jelentős a *mononukleáris fagocitasejtek* – javarészt a szöveti makrofágok – által előállított komplementfehérjék mennyisége is, melyeknek főként a szervezet különböző pontjain a helyi gyulladási folyamatokban van fontos szerepük, továbbá részt vesznek immunfolyamatok szabályozásában is. Számos komplementfehérjét *endotélsejtek* is képesek termelni.

A komplementkomponensek bioszintézisének szabályozása igen bonyolult, még nem minden részletében tisztázott folyamat, melyben citokinek, valamint különböző hormonok is részt vesznek. A máj által termelt ún. *akut fázis fehérjék* (lásd 8. fejezet) közé tartozó komponensek (pl. a C3) szérumszintje a keringésben megjelenő IL-1, IL-6 és TNF hatására jelentősen megnő. Ismert az is, hogy a komplementfaktorok makrofágok és endotélsejtek által történő bioszintézise IFNγ hatására jelentősen fokozódik. Kimutatták továbbá, hogy a C3-szintézis mértéke hormonokkal is befolyásolható: terhesség alatt pl. a méh epitélsejtjei 20-25-szörös mennyiségben termelik ezt a fehérjét.

A C3-, C4- és C5-komponensek hasonló módon, egyláncú molekulaként szintetizálódnak (pro-C3, pro-C4, pro-C5), és poszt-transzlációs hasítás eredményeként jutnak ki a sejtből 2, ill. 3 láncból álló molekulaként. Néhány komplementfehérje több gén terméke: pl. a C8 három, a CR3 pedig két gén átírásával jön létre. A properdin és a C4bp egy gén termékének oligomerizációjával alakul ki. Talán a legbonyolultabb a C1q bioszintézise: ez a 18 polipeptidláncból álló komponens három génről átíródó, hat-hat fehérjemolekula komplexe.

Jelentős különbségek lehetnek a plazmában mérhető komplement mennyiségét illetően különböző egyedek, továbbá egyes etnikai csoportok között is. Mindez arra utal, hogy e fehérjék bioszintézise genetikailag meghatározott.

Az ember és az egér esetében három komplementfehérje: a C2, a B-faktor és a C4 a fő hisztokompatibilitási génkomplex (MHC) régiójában, az MHCI- és MHCII-gének közötti DNS-szakaszon kódolódik. *Ezeket a komplementgéneket ezért MHC III. osztályba tartozó* géneknek is nevezik. Érdekes megemlíteni, hogy hasonlóan az MHCI és MHCII génekhez, ezek a komplementgének is igen nagyfokú polimorfizmust mutatnak.

7. A komplementrendszer működésének kisiklása, kóros folyamatok kialakulása

A komplementrendszer egyes faktorainak hiánya megakadályozhatja az aktiváció folyamatát, következésképpen nem valósulnak meg a komplementrendszer fontos biológiai funkciói (lásd 20. fejezet). Ha azonban a szabályozó fehérjék nincsenek jelen a plazmában vagy a különböző sejtek membránján, akkor az ellenkező folyamat, a kaszkád elszabadulása károsítja a szervezetet. Szintén kóros folyamatok közvetítője a komplementrendszer akkor, amikor az aktiváló ágens (kórokozó vagy egyes autoantitestek) állandóan jelen van a szervezetben.

A komplementhiányos állapot az esetek többségében genetikai defektusra vezethető vissza. Attól függően, hogy a komplementkaszkád melyik szakaszának komponensei hiányoznak, más-más következményekkel járhat a deficiencia (lásd 20. fejezet). A klasszikus út korai komponenseinek hiánya immunkomplex-betegséggel és autoimmun folyamatok kialakulásával párosulhat, ami arra utal, hogy e faktorok alapvetően fontosak az immunkomplexek eliminációjának folyamatában. A C3-molekula hiánya súlyos, gyakran visszatérő, gennykeltő baktériumok által okozott fertőzések kialakulásához vezet. Mindez a C3-komponens opszonizációban, valamint az eliminációhoz vezető út során betöltött szerepére utal. A terminális komponensek hiánya szintén bakteriális (elsősorban a *Neisseria*-fajok által okozott) fertőzések kialakulásához vezethet.

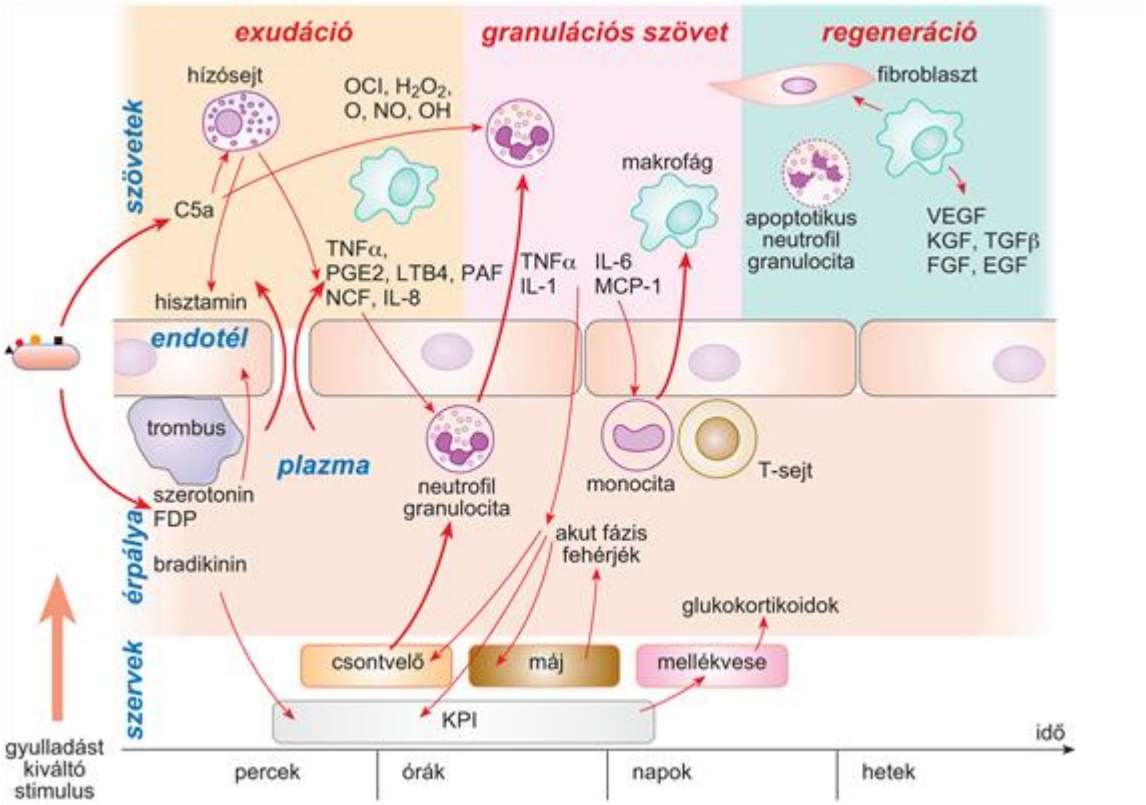
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

8. fejezet - 8. fejezet – A gyulladás immunológiai vonatkozásai

(Prechl József, Gergely János)

1. A gyulladás jellemzői

A gyulladás, ahogy azt a jelenség elnevezése is sugallja, egy olyan eseménysorozat a szervezetben, amely a tűzre, az égésre emlékeztet; forróság és pír kíséri. A gyulladást jellemző négy klasszikus tünetét: *pír* (rubor), *forróság* (calor), *fájdalom* (dolor) és *duzzanat* (tumor), már az ókorban leírta *Celsus*, majd ezeket az i. u. második században *Galenus* kiegészítette az ötödik, *károsodott működés* (functio laesa) elemmel. A tünetegyüttes mögött összetett biológiai események állnak. Szöveti károsodás, kórokozók megjelenése indítja el azokat a reakciókat melyeknek végső célja a szöveti integritás helyreállítása. Ennek érdekében a szervezet sejteket mozgósít és aktivál, enzimrendszerek lépnek működésbe, citokinek, kemokinek és más bioaktív anyagok szabadulnak fel, megváltozik az erek kontraktilitása és átjárhatósága, növekedési faktorok képződnek, megváltozhat a májműködés, és a fájdalomérzet a központi idegrendszerre is hatással van. Ebből a felsorolásból is sejthető, hogy a gyulladás nem csupán az immunrendszert érintő eseménysorozat, abban – az immunrendszerrel együttműködve – részt vesznek más szövetek és szervek sejtes és humorális elemei is. A gyulladás folyamatának főbb elemeit és időbeli lefolyását a *8.1. ábrán* foglaltuk össze.



8.1. ábra. A gyulladás jellegzetes komponensei és időbeli változásaik . A gyulladást kiváltó stimulus hatására azonnal, azaz másodpercek alatt elindul az enzimrendszerek aktiválódása, a sejtek degranulációja. A felszabaduló mediátorok növelik a kapillárisok permeabilitását, lehetővé téve a plazmakomponensek kiáramlását a szövetekbe. A helyben lévő, aktivált sejtek citokinek termelésébe kezdenek, órákon belül megnő a neutrofil granulociták száma, és a gyulladás hatásai kiterjedhetnek a szervezet különböző szerveire. A granulációs szövet sejtjei idővel apoptózissal elpusztulnak és megindulhat a heteket vagy hónapokat is igénybevevő regeneráció. (KPI – központi idegrendszer)

A károsító és a helyreállító folyamatok viszonya határozza meg, hogy milyen a gyulladás kiterjedése térben és időben. Sikeres és gyors – vagyis napok alatt lezajló – helyreállítás (gyógyulás) esetén *heveny vagy akut*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

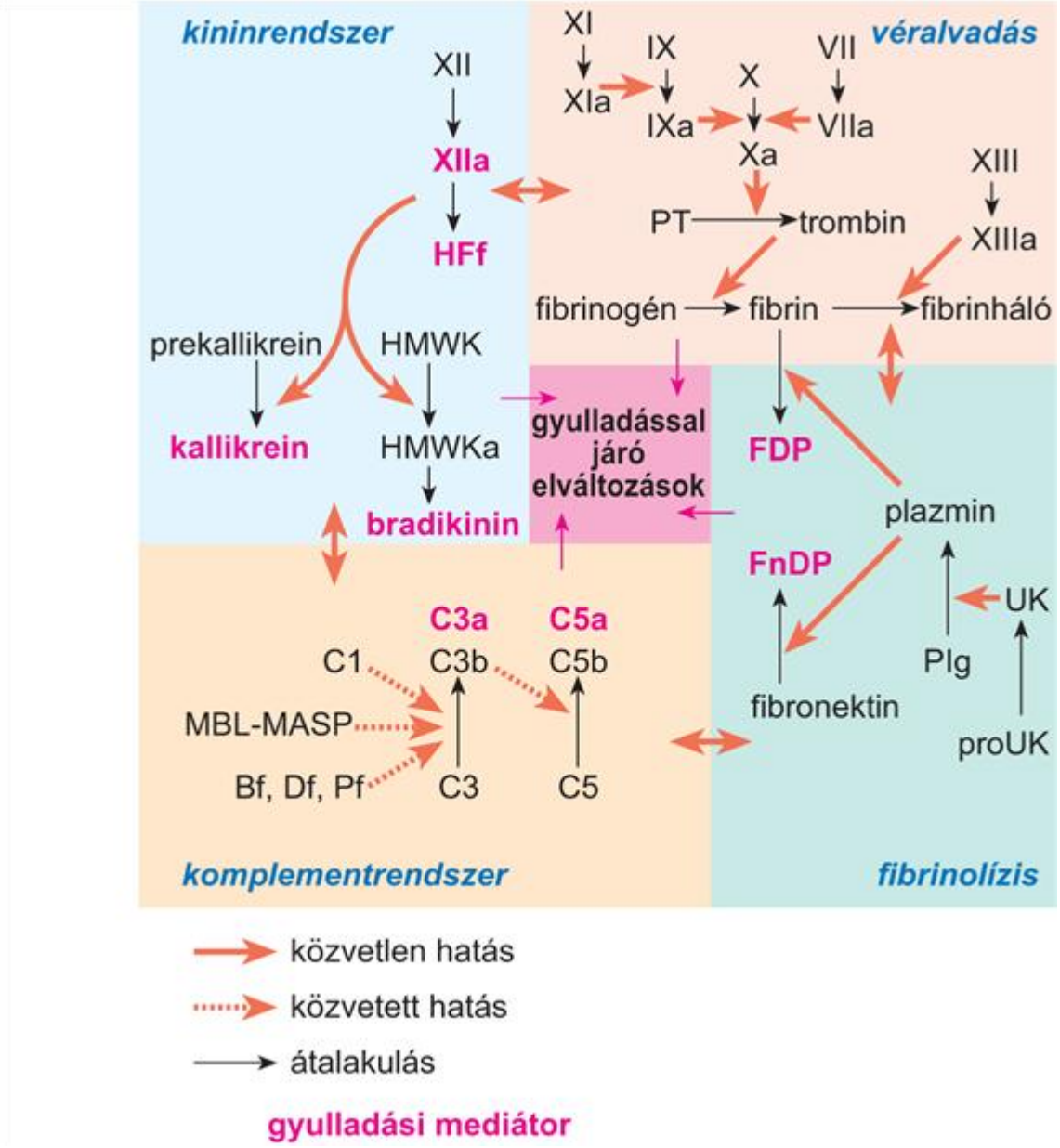
gyulladásról beszélünk. Amennyiben ez csak egy szervet, egy jól meghatározható szövetet vagy azoknak egy területét érinti, a gyulladás *lokális*, míg az egész szervezetre kiterjedő folyamatot *szisztémás* gyulladásnak nevezzük. Amennyiben a gyulladást kiváltó tényezőket a szervezet nem képes megszüntetni, és a gyulladás elhúzódik, *idült* vagy *krónikus* gyulladás jön létre. Megjegyzendő, hogy az októl és a szervezet válaszkészségétől függően nagyon sokféle gyulladási forma létezik; ezek jellemzése és azonosítása az orvosi diagnosztika és a kórszövettani vizsgálatok részét képezi.

A gyulladás eseményeinek kísérletes vizsgálatára szisztémás és lokális hatásokon alapuló modellek egyaránt léteznek. Így pl. LPS, a Gram-negatív baktériumok falában jelenlévő endotoxin intravénás oltását követően jellegzetes citokinkoncentráció-változások mérhetők a vérben, míg vákuummal hólyagképződést kiváltva a bőrben, a hólyagfolyadékban a lokális mediátorok koncentrációinak változása követhető nyomon. A második modell azt is jelzi, hogy gyulladást sterilen is elő lehet idézni, pusztán szövetroncsolás által. A gyulladás elindításához vezető eseményeket a következőkben a sejtközti térben, illetve a sejtekben zajló folyamatok leírásával világítjuk meg.

2. Plazmaenzimrendszerek szerepe és kölcsönhatásaik

A vérben több olyan proteolitikus enzimrendszer található, amely kaszkádszerű elven működik; vagyis nyugalmi állapotban inaktív proenzimek formájában vannak jelen a komponensei, melyek egy stimulus hatására dominószerűen aktiválják egymást. A hasítási termékek *bioaktív molekulák*, melyek a kaszkád következő komponensét képesek enzimatikusan hasítani, s ezáltal aktiválni. Ezen az elven működik a *véralvadás*, a *fibrinolízis*, a *kinin*- és a *komplementrendszer* is; az első három részletes leírását az élettani tankönyvekben találja meg az olvasó, a komplementrendszer működését a 7. fejezetben. A plazmaenzimrendszerek szerepét a gyulladási folyamatokban a *8.2. ábrán* foglaltuk össze. Fontos kiemelni, hogy e rendszerek aktivációja nagyon gyors folyamat, másodpercek, ill. percek alatt megjelenik a hatásuk.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



8.2. ábra. Plazmaenzimrendszerek szerepe a gyulladásban . A plazma enzimrendszerei kaszkádszerű, egymást sorozatban aktiváló glikoproteinek hálózatai. Rendkívül gyorsan kialakuló hatásaikért – többek között – a piros betűvel kiemelt komponensek felelősek. Egyes elemek más rendszerek összetevőit is képesek aktiválni, azaz kölcsönhatás figyelhető meg az alvadás, a fibrinolízis, a komplementaktiváció és a kininrendszerek között. (HMWK – *H*igh *M*olecular *W*eight *K*ininogen; UK – *U*ro*K*ináz; FDP – *F*ibrin *D*egradation *P*roduct; FnDP – *F*ibro*n*ectin *D*egradation *P*roduct; Bf – *B* faktor, Df – *D* faktor, Pf – *p*roperdin; Plg – *Pl*azmino*g*én)

Gyulladás során mind a négy enzimrendszer működésbe léphet, ezért érdemes azt is megvizsgálni, hogy milyen hatással lehetnek egymás működésére. Enzimek lévén a komponensek nagy specificitással ismerik fel a kaszkád következő komponensét, a megfelelő szubsztrátot. Ez biztosítja azt, hogy valóban különálló, független útvonalak zajlanak le ugyanabban az extracelluláris térben. Ugyanakkor leírták, hogy egyes elemek, kisebb hatékonysággal ugyan, de képesek más kaszkádok fehérjéit is hasítani. Ennek az „átjárhatóságnak” feltehetőleg a lokális folyamatok szabályozásában van szerepe, ahol az egyes komponensek magas helyi koncentrációt érhetnek el. Magyarázat lehet továbbá a *funkcionális redundancia* is, vagyis az, hogy egy komponens kiesését pótolhatja egy másik kaszkád komponense. Így pl. a C3 komplement komponenst nem tartalmazó (*C3-deficiens*) egerekben a trombin látja el a C5-konvertáz szerepét, a lektinútvonal aktivációjakor keletkező MASP pedig képes a protrombin hasítására is. A B-faktor aktív komponense (Bb) katalizálja a plazminogén plazminná alakulását, ugyanakkor a plazmin képes a C1-komplex aktiválására, továbbá a XIIa-faktor és a HMWK (*H*igh

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

*M*olecular *W*eight *K*ininogen) molekula hasítására is. Ismert az is, hogy a véralvadás kontakt aktivációs útja a XIIa faktor révén a kininrendszert is aktiválja.

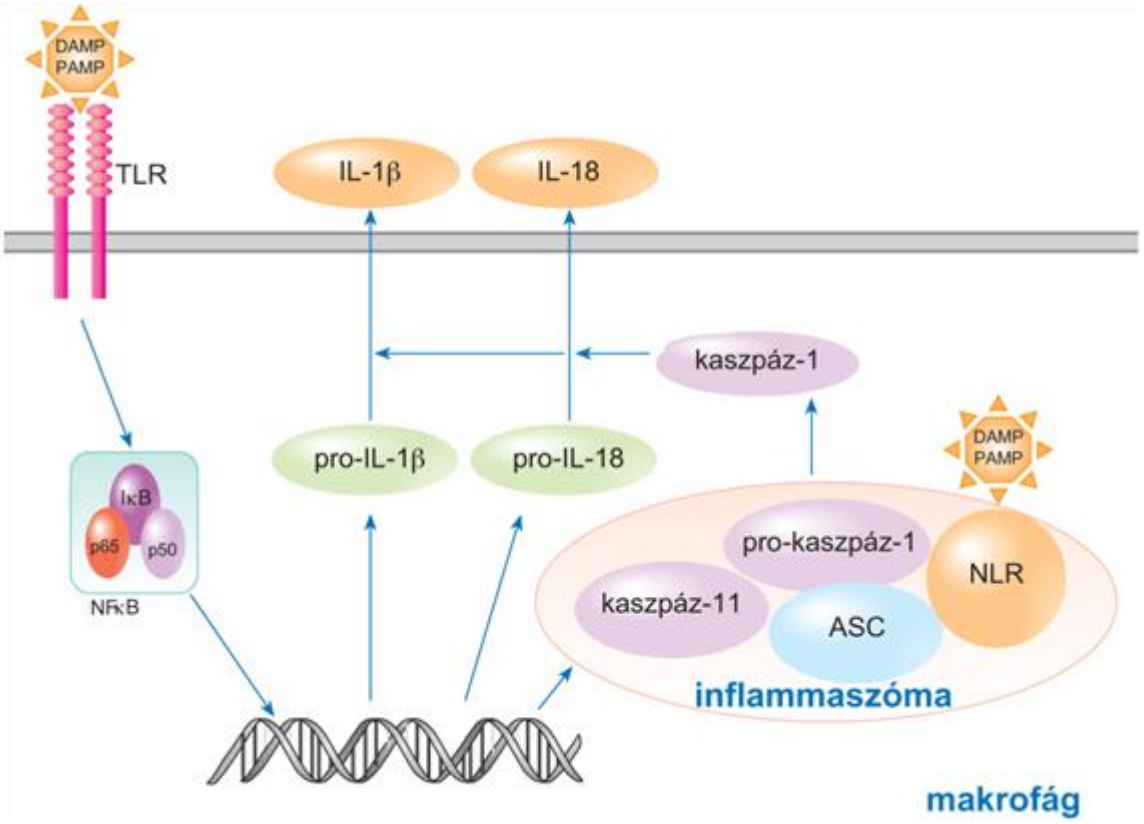
A 8.1. ábrán látható, hogy az enzimrendszerek aktivációjának eredményként különböző sejtekre ható gyulladási mediátorok képződnek. Ugyanakkor a plazma enzimrendszereit a fagociták granulumaiból kiszabaduló hidrolitikus enzimek is képesek aktiválni, így a hatások kölcsönösek. A komplementaktiváció során képződő, kis méretű oldott komponensek, mint a C5a-, C3a- és C4a-peptidek, kemotaktikus és sejtaktivációs tulajdonsággal bírnak, e felsorolás szerinti hatékonysággal. Ezek az úgynevezett *anafilatoxinok*, melyek a szöveti hízósejteket, makrofágokat és neutrofil granulocitákat is aktiválják.

A posztkapilláris vazokonstrikció, a permeabilitás növekedése, a véralvadás és trombusképződés miatt kialakuló pangás mind elősegíti a plazmaösszetevők kijutását a szövetekbe. Ezzel egyrészt olyan fontos anyagok jutnak a gyulladás helyszínére, mint az ellenanyagok és komplement komponensek, másrészt az extracelluláris nyomás emelkedése következtében fokozódik a terület nyirokelvezetése is. Ez elősegíti a kórokozó ágensek és az azokat szállító sejtek eljutását a nyirokcsomókba.

3. Sejtszintű események gyulladás során

A gyulladást kiváltó jelek feldolgozása

A megfelelő receptorokon keresztül érkező jelek a gyulladási folyamatokra általánosan jellemző eseményeket indítanak el a sejteken belül is. Így például a gyulladási stimulusok az igen sokrétű szerepet betöltő NFκB transzkripciós faktor aktivációjához vezetnek, ami a sejtmagba kerülve elindítja a megfelelő célgének expresszióját. Ilyenek a gyulladási citokinek és kemokinek, a reaktív oxigén- és nitrogéngyökök termeléséért felelős enzimek, valamint számos sejtfelszíni receptor génjei. A biológiailag aktív gyulladási citokinek, így az IL-1β és IL-18 makrofágok általi szekréciójához létfontosságú egy második jel is, mely e molekulák sejten belüli inaktív alakjának átalakításához vezet. Az ehhez szükséges enzimek aktiválódását egy jellegzetes komplex indítja el, melyet ezért *inflammaszómának*, azaz „gyulladástestnek” neveztek el *(8.3. ábra)*.



8.3. ábra. A gyulladásos citokinek szekrécióját az inflammaszóma segíti . Az extracelluláris jeleket közvetítő TLR indukálja az NFκB transzlokációját, ami fokozza egyes fehérjék (pl. pro-IL-1β, pro-IL-18) *de novo* szintézisét. A citoszólban jelenlévő NLR-ok biztosítanak egy második jelet, amely az inflammaszóma prokaszpáz-1 komponensének aktivációjához vezet. Az aktív kaszpáz-1 hasítja a gyulladásos citokinek

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

előalakjait (pro-IL-1, pro-IL-18), melyek ezután szekretálódnak (TLR – *T*oll *L*ike *R*eceptor; NLR – *N*od *L*ike *R*eceptor; DAMP – *D*anger *A*ssociated *M*olecular *P*attern, PAMP – *P*athogen *A*ssociated *M*olecular *P*attern).

Összetevői az ismétlődő, leucingazdag régiókat tartalmazó fehérjék, az ASC adapter, valamint a kaszpázok (lásd box). Az inflammaszóma aktiválásában idegen és megváltozott saját molekulák is részt vehetnek, melynek eredményeként a kaszpázok hasítják a pro-IL1β-t és pro-IL18-at, melyekből így kialakul a citokinek aktív, szecernált formája. Az, hogy az erőteljes gyulladást kiváltó citokinek szekréciójához két jel is szükséges, mintegy biztosítékként szolgál, és megakadályozza a szervezet erőforrásainak szükségtelen – és egyúttal veszélyes – mozgósítását.

Az inflammaszóma

Az inflammaszóma molekuláris állványzatként szolgál a kaszpáz-1 enzimaktivációhoz. A NOD-szerű intracelluláris receptorok (másik nevükön CATERPILLER) fehérjék családjába tartozó molekulák alkotják a komplex felismerő egységét (lásd 8. fejezet). Ide tartoznak a NALP- és IPAF-fehérjék, melyeknek közös jellemzője az LRR (*L*eucine-*R*ich *R*epeats) domén. A NALP3 (*NA*CHT, *L*RR and *P*yrin-domain containing protein *3*) fehérje, vagy más néven *cryopyrin*, részt vesz az egyes baktériumok, a bakteriális RNS, az extracelluláris ATP és a húgysavkristályok által kiváltott inflammaszóma-aktivációban. Az IPAF (*I*CE *P*rotease *A*ctivating *F*actor) szerepét Salmonella-, Shigella- és Legionella-fajok által kiváltott gyulladási folyamatokban írták le. Az ASC intracelluláris adapter (*A*poptosis-associated *S*peck-like protein *C*ontaining a CARD) kapcsolja a felismerő egységet az inaktív pro-kaszpáz-1 molekulához, melyből kialakul az aktív cisztein-proteináz forma. A felismerő egység oligomerizációja indítja el az inflammaszóma kialakulását, a felszabaduló kaszpáz-1 pedig feldolgozza az inaktív pro-interleukin formákat, illetve elindíthatja a programozott sejthalált.

Citokintermelés

A veleszületett immunitásban és a gyulladási folyamatokban szerepet játszó citokinek közé azokat soroljuk, amelyek a kórokozó szervezetbe kerülését követően azonnal felszabadulnak a nem fajlagos immunrendszer sejtjeiből, így elsődlegesen a mononukleáris fagocitákból, a γδT-sejtekből, a granulocitákból, a hízósejtekből, a fibroblasztokból és az endotélsejtekből. Ebbe a csoportba tartoznak az interferonok, a tumornekrózis-faktorok (TNFα és β), az IL-1α és β, az IL-6, az IL-10, az IL-12 és a gyulladási kemokinek (lásd 5. fejezet). Ezeknek a citokineknek meghatározó szerepük van egyrészt a fertőzést követő gyulladás kialakulásában, másrészt a különböző antigén-prezentáló sejtekre gyakorolt hatásuk révén az antigén-specifikus limfociták aktiválódásának és differenciálódásának szabályozásában (8.1. táblázat).

8.1. táblázat - 8.1. táblázat. Baktériumfelvétel következtében stimulált makrofágokból felszabaduló monokinek helyi és szisztémás hatása

Makrofágokból LPS hatására képződő monokinek				
?	?	?	?	?
IL-1	IL-8	TNFα	IL-6	IL-12
?	?	?	?	?
lokális hatások				
?	?	?	?	?
Aktiválja az ér-endotélt,a limfocitákat;a helyi szövetkárosítás elősegíti effektor sejtek beáramlását	Kemotaktikus faktor;elősegíti az effektor-sejtek beáramlását	Aktiválja az ér-endotélt, és növeli az érfal átjárhatóságát,∫fokozott IgG-, komplement-, sejt- és nyirokbeáramlás	Limfociták aktiválása;megnövekedett ellenanyag- termelés	

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

?		?	?	?
szisztémás hatások				
?		?	?	?
Láz;IL-6-termelés		Láz;anyagcsere-termékek mobilizálása;sokk	Láz;akut fázis fehérjék képződésének indukciója	

A makrofágokból felszabaduló, a gyulladás során kialakuló helyi (lokális) és szisztémás jelenségek kiváltásában legfontosabb szerepet játszó monokinek az IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 és TNFα (lásd 8.1. táblázat és 5. fejezet). A makrofágokból felszabaduló citokinek közül – komplex hatása következtében – talán a TNFα hozzájárulása a legnagyobb a gyulladás kialakulásához: a klasszikus gyulladási tünetegyüttes valamennyi komponensének megjelenésében része van. Külön kiemelendő, hogy a TNFα hatására a kis erek epitélsejtjein fokozott mértékben fejeződnek ki adhéziós molekulák (lásd 4. fejezet), és ez elősegíti a „gyulladásos" sejtek vándorlását az erekből a szövetekbe. Gyulladási mediátor a növekedési faktorok között is számon tartott GM-CSF is, melyet simaizomsejtek, fibroblasztok, kondrociták, endotél- és epitélsejtek, valamint monociták is termelhetnek. A mieloid progenitor sejtekre kifejtett hatása mellett e citokin aktiválja a makrofágokat és a polimorf magvú leukocitákat, segíti túlélésüket, differenciálódásukat és adhéziójukat.

Az elsősorban adipociták által termelt *leptin* hatása nagyban átfed az akut fázis citokinekével. Aktiválja a makrofágokat, fokozza a TNFα-, az IL-1- és az IL-6-termelést, elősegíti a gyulladási reakció kialakulását, hatással van a hemopoetikus prekurzor sejtek homeosztázisára, és erősíti a citotoxikus választ. A leptin hormonális hatása az anyagcserére, a táplálékfelvétel mértékére irányul.

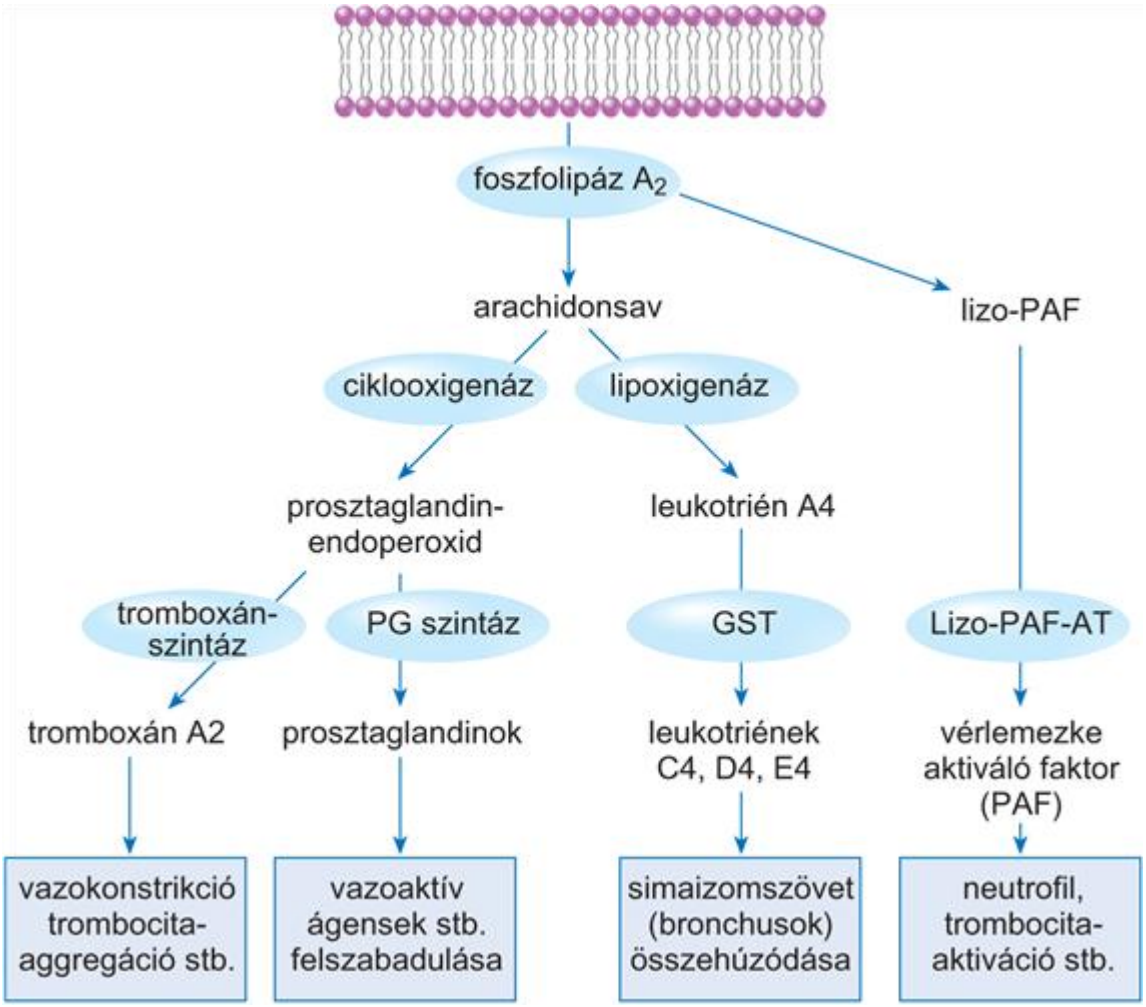
Makrofágok és neutrofil granulociták aktiválása – „respiratory burst"

A gyulladást kiváltó mikrobiális termékek közvetlenül, valamint citokineken keresztül is fokozzák a fagociták anyagcseréjét és a reaktív oxigén- és nitrogéngyökök képződését (lásd 3. fejezet). Mivel a folyamat a sejtek által felvett oxigén mennyiségének a növekedésével jár, azt „légzési robbanásnak" (*respiratory burst*) nevezték el. A pusztító képesség ily módon való fokozása biztosítja a hatékony küzdelmet a betolakodó mikrobákkal szemben.

Hízósejtek aktiválása – degranuláció

A szövetekben jelenlévő hízósejtek (lásd 3. fejezet) fontos forrásai a gyulladási mediátoroknak, melyeket egyrészt granulumaikban tárolnak, másrészt stimuláció hatására kezdenek szintetizálni. Sejtfelszíni receptoraik lehetővé teszik immunkomplexek (FcγRIII), anafilatoxinok (C5aR, C3aR) és kórokozó komponensek (TLR2) felismerését is. Aktiváció hatására granulumaik tartalmát exocitózissal kiürítik (*degranuláció*), nagyon gyors reakciókra adva lehetőséget. A felszabaduló hisztamin az arteriolákban értágulatot okoz, és fokozza a plazmafehérjék exsudációját. A kemotaktikus faktorok aktiválják a vérlemezkéket, és hatásukra megindul a neutrofil és az eozinofil granulociták kivándorlása az erekből a gyulladás területére. A TNFα aktiválja a környezetben lévő makrofágokat. A granulumokból ürülő heparin lokális véralvadási folyamatokat szabályoz, míg a szecernált triptáz- és kimázenzimek a gyulladási mediátorok (urokináz, metalloproteinázok, angiotenzin, cito- és kemokinek) hidrolitikus hasítása révén fejtik ki hatásukat *(8.4. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



8.4. ábra. Lipidmediátorok keletkezése . A sejtmembrán foszfatidil-etanolamin, foszfatidil-kolin és foszfatidil-inozitol komponenseiből a foszfolipáz-A2-enzim hasítja le az arachidonsavat. Ez a többszörösen telítetlen zsírsav a kiindulási pontja számos gyulladási mediátor szintézisének, így az arachidonsav-metabolizmus vezet a tromboxánok, a prosztaglandinok és a leukotriének keletkezéséhez. A sejtmembrán foszfolipidjeiből keletkezik a vérlemezke-aktiváló faktor (PAF) is. (Lizo-PAF-AT – Lizo-PAF *A*cil *T*ranszferáz; GST – *G*lutation *ST*ranszferáz)

Lipidmediátorok termelése

Szintén a gyulladásra jellemző egyes arachidonsav-metabolitok megjelenése. A foszfolipáz A2 által katalizált reakcióban képződő arachidonsav további átalakítások révén gyulladási mediátorrá válhat (8.4. ábra). Prosztaglandinok, prosztaciklinek, tromboxán és a vérlemezke-aktiváló faktor (PAF) fontos sejtközötti mediátorok, melyek a gyulladásgátló gyógyszerek támadáspontjaiként is szolgálnak.

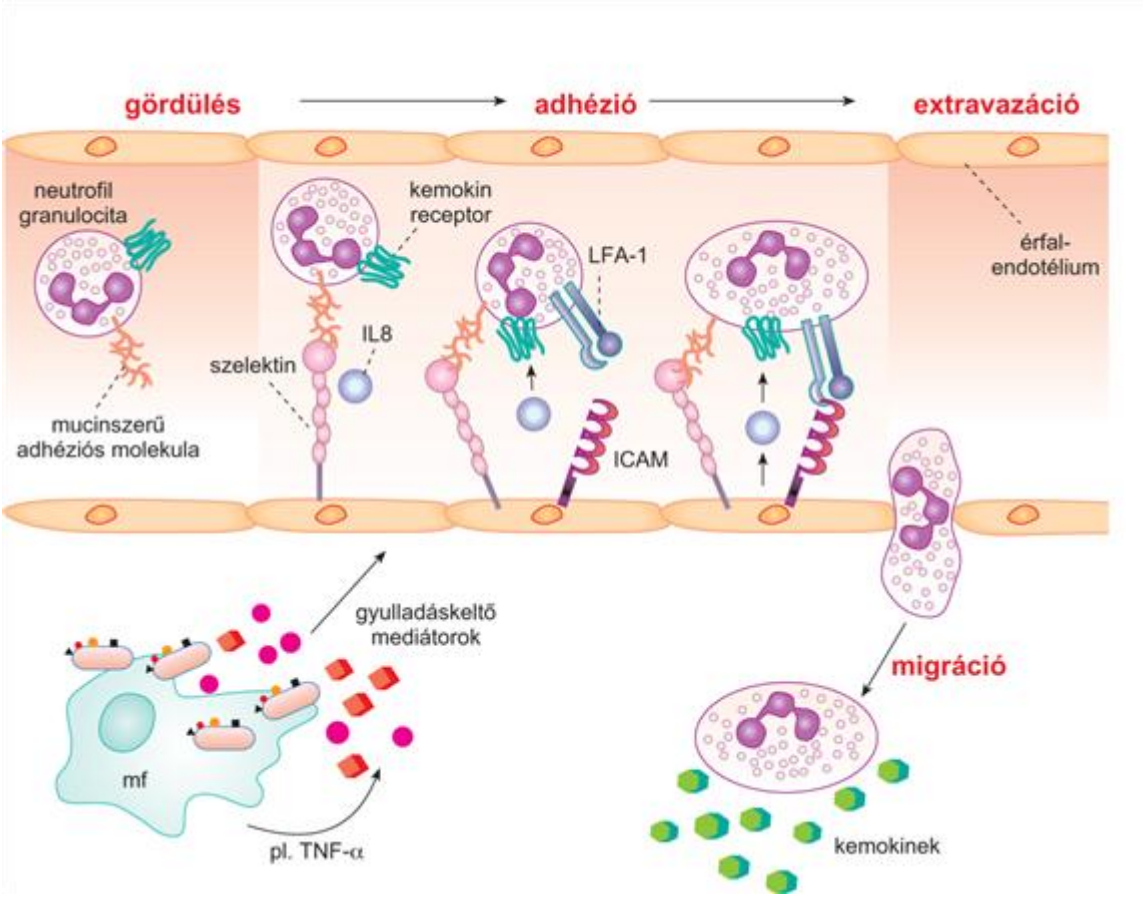
4. Sejtszaporulat a gyulladás területén

A gyulladás folyamatában számos sejtféleség vesz részt: neutrofil granulociták, makrofágok, vérlemezkék, endotélsejtek, fibroblasztok, hízósejtek. Ezek egy része már eleve a gyulladás területén található (makrofágok, hízósejtek), mások azonban a folyamat megindulásának hatására vándorolnak oda (granulociták, limfociták). Ez utóbbiak el kell hagyják az érpályát ahhoz, hogy a gyulladás helyszínén kifejthessék hatásukat. *Az ép kapillárisfalakon való átlépést nevezzük extravazációnak*; ezt a gyulladás helyszínén képződő kemotaktikus hatású mediátorok indítják el, mint az IL-8, C5a, a fibrin degradációs termékei, valamint a bakteriális vagy mitokondriális eredetű formil-metionil peptidek.

A gyulladás területén a szövetekben, az ereken kívül képződő kemokinek az endotélsejteken keresztül, *transzcitózis*sal jutnak az érpályába. A gyulladás következményeként az endotélsejtek felszíne egyenetlenné válik („*wrinkling*”), és az abluminális felszínükön megkötődő citokineket kaveolákban, transzcitózissal

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

szállítják a luminális felszínhez, ahol azok felszabadulnak, vagy a membránkitüremkedések felszínéhez kötötten maradnak. Az aktivált endotélsejtek maguk is termelhetnek kemokineket, valamint fokozódik felszínükön a szelektinek családjába tartozó adhéziós molekulák expressziója (lásd 4. fejezet). A P-szelektinek szinte azonnal, az E-szelektinek néhány óra elteltével jelennek meg nagyobb számban, és a neutrofil granulocitákon kifejeződő mucinszerű adhéziós molekulákhoz kötődve előkészítik a szorosabb kapcsolat kialakulását. Az ér lumenében elég magas lokális IL-8 koncentráció alakul ki ahhoz, hogy az érfalon gördülő leukocitákat aktiválja, melyek ezután egyre szorosabban kötődnek integrin receptoraikon keresztül. Az integrinek (LFA-1, Mac-1) affinitása a granulocitaaktiváció következtében megnő, és az endotélsejteken megjelenő ICAM-1-molekulákhoz kapcsolódva biztosítják a granulocita kitapadását az érfalhoz. A leukociták a kemokingrádienst követve kilépnek az érpályából az endotélsejteken képződő pórusokon vagy az intercelluláris junkciókon át (*diapedesis*), és az extracelluláris térben vándorolnak tovább (8.5. ábra). Megjegyzendő, hogy hasonló mechanizmus irányítja és segíti a limfociták mozgását a *homing* során is.



8.5. ábra . A granulociták extravazációja. A gyulladás területén a felszabaduló mediátorok hatására az endotélsejteken fokozódik az adhéziós molekulák kifejeződése, elősegítve a gyulladásban résztvevő sejtek kitapadását, majd kijutását az erekből a szövetekbe (*extravazáció*). A folyamat korai szakaszában szelektinek és mucinok vesznek részt, melyek hatására a leukociták az endotélsejtekhez tapadva, azokon „végiggördülnek". Az ICAM–LFA-1 kapcsolat erősíti az endotélhez való adhéziót, a sejtek megállapodnak, majd újabb molekuláris kölcsönhatások segítségével átjutnak az érfalon. Ezután a kemotaktikus anyagok növekvő koncentrációjának irányában haladnak, így jutva el a gyulladás helyszínére.

A neutrofil granulociták felhalmozódását a gyulladás helyén egy másik tényező is segíti. LPS-injektálást követően a neutrofilek száma átmenetileg csökken a vérben – ezt a sejtek érfalhoz való kitapadása okozza – majd ezt követően jelentős növekedés, azaz *granulocitózis* mérhető. Ennek oka fokozott kiáramlásuk a csontvelőből, a gyulladásos citokinek, elsősorban GM-CSF hatására. A csontvelőből történő mozgósítás másik következménye, a sejtszámnövekedés mellett, hogy fiatalabb, éretlen alakok is megjelennek a keringésben.

Gyulladásgátló terápiák

A hagyományos gyulladáscsökkentő szerek – mint a szteroidok és a nem szteroid gyulladásgátlók – mellett megjelentek a gyulladásos mediátorokat célzottan semlegesítő molekulák is. Rekombináns monoklonális

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

ellenanyagokkal, receptorantagonistákkal és szolúbilis receptorok segítségével kivédhetőek a TNFα, C5a vagy az IL-1β hatásai. Ezeknek az úgynevezett *biológiai terápiás szerek*nek az autoimmun betegségek kezelésében van egyre fontosabb szerepük. Megjegyzendő azonban, hogy a gyulladási citokinek semlegesítésének a látens fertőzések fellángolása lehet a következménye.

5. Fagociták szerepe a gyulladás kialakításában és okának megszüntetésében

A fagocitózis egy olyan ősi és robusztus mechanizmus melyet a soksejtű szervezetek a szöveti integritás helyreállításához is igénybe vesznek (lásd l. fejezet). Akár mikrobák, akár a szervezet elpusztult sejtjeinek bekebelezésére irányul, a folyamat önmagában is elégséges lehet a károsodás kivédésére és a helyreállítás megkezdésére. A fagocitózis sikertelensége esetén (pl. ha túl nagy a bekebelezendő target) a fagociták képesek granulumaikat célzottan a kiváltó stimulus irányába üríteni. E jelenséget „*frusztrált fagocitózisnak*" nevezzük, melynek következtében a környezetben lévő mikrobákat, de hasonlóképpen, a saját szöveteket is roncsolják a sejtben keletkező oxigén-függő és független, bontó molekulák.

A bekebelezendő részecskék felismerését, kapcsolódását a falósejthez különböző receptorok segítik elő. Ezek egy része közvetlenül a részecskét ismeri fel (pl. mannóz receptor) mások viszont közvetetten, a részecskéhez kapcsolódó saját molekulákon keresztül létesít kapcsolatot. Ez utóbbi előfeltétele az *opszonizáció*, azaz a kórokozó felszínének befedése immunglobulinnal, komplementfehérjékkel és egyéb olyan molekulával, amelynek a falósejten receptora (Fc-receptorok, komplementreceptorok, l. és 4. fejezet) van. E folyamat – fokozva a fagocitával való receptorközvetített kapcsolat lehetőségét – nagyban elősegíti a fagocitózist, és ez által a mikrobák eliminációját. A falósejtbe került kórokozó elpusztítása a fagoszóma és a lizoszóma egybeolvadásából létrejövő *fagolizoszómában* zajlik. Elpusztításuk és feldolgozásuk után a kórokozók jellemző fehérjeszakaszai bemutatásra kerülnek különböző B- és T-sejtek számára, s így elindulhat az adaptív immunválasz kialakulása (lásd 12. fejezet).

A neutrofil granulociták elsőként érkeznek a gyulladás területére. Hatékonyan kebelezik be a mikrobákat, majd oxidatív és nem oxidatív mechanizmusok útján elpusztítják azokat. A granulumaikban található különféle összetevők azonban nem csak a sejt ölőképességet biztosítják, hanem összetett szabályozási folyamatok résztvevői is egyben. Így például a *szerin-proteázok* (katepszin G, neutrofil elasztáz, proteináz 3) a kemokinek és citokinek proteolitikus módosítását és különböző receptorok aktivációját is kiváltják. A granulumokban található receptorok a sejtfelszínre kerülve nagymértékben fokozzák a receptor sűrűségét, megváltoztatva ezzel a sejt reakciókészségét.

Bár fagocitózisra több mieloid eredetű sejt is képes – köztük a makrofágok, a neutrofil granulociták és a mieloid dendritikus sejtek –, a legnagyobb szerepet az adaptív immunválasz megindításában a dendritikus sejteknek (DC) tulajdonítunk. Ennek oka az, hogy aktiválásukat követően a DC-k az antigén-bemutatás színhelyére, vagyis a másodlagos nyirokszervekbe.vándorolnak (lásd 3. fejezet). T-sejtek aktiválására egyébként aktivált makrofágok és bizonyos mértékig a neutrofil granulociták is képesek, mert felszínükön megjelennek az antigén-prezentációhoz szükséges MHC és kostimulátor molekulák.

Neutrofil granulociták „baktériumcsapdája"

Újabb eredmények szerint a neutrofil granulociták képesek enzimeiket kromatinhoz kapcsolt formában is kibocsátani, és az így képződő „hálóval" (*N*eutrophil *E*xtracellular *T*rap – NET) csapdába ejtenek Gram-pozitív és -negatív baktériumokat egyaránt (3. 17. ábra). A maganyag kibocsátásának pontos mechanizmusa még nem ismert, valószínűsíthető azonban, hogy aktív folyamatról van szó. A kromatinhálóba beleakadó, ahhoz hozzátapadó baktériumok virulenciafaktorait a kromatinnal együtt kibocsátott enzimek lebontják, csökkentve a kórokozók életképességét.

A makrofágoknak a kórokozók elpusztítása mellett azok szó szerinti eltüntetésében – bekebelezésében, maradéktalan feldolgozásában – is fontos szerepük van. A gyulladás helyszínére vonzott, és ott feladatuk végeztével apoptózis révén elpusztult neutrofil granulocitákat szintén a makrofágok kebelezik be. A lokális gyulladás lezajlását követően, a szövetek „feltakarítása" után következhet csak a későbbiekben tárgyalásra kerülő *regeneráció* folyamata.

6. A gyulladás szisztémás hatásai

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Az akut fázis reakció

Amennyiben a szervezet nem tudja térben és időben korlátozni a gyulladást kiváltó folyamatokat, azok befolyással lehetnek más, a reakció helyszínétől távolabb eső szervekre is (8.2. táblázat). Így jól ismert az IL-1 és az IL-6 lázkeltő (*pirogén*) hatása, továbbá az, hogy a magas hőmérséklet a kórokozóknak nem kedvez, viszont a hőemelkedés megvédi a gazdaszervezet sejtjeit a TNFα károsító hatásától. A gyulladással járó citokintermelés hatással van a májban zajló fehérjeszintézisre is, amit *akut fázis reakciónak* (AFR), az ennek eredményeképpen megváltozott szérumkoncentrációjú anyagokat *akut fázis fehérjéknek* vagy *reaktánsoknak* nevezünk. Az akut fázis válaszban csakúgy, mint a szisztémás gyulladási folyamatok, valamint a szeptikus sokk kialakulásában a TNFα, az IL-1 és az IL-6 játssza a főszerepet. Mindhárom citokin fő forrása a makrofág. Elsősorban az IL-6 hatására nő meg a hepatocitákban egyes fehérjék szekréciója (pozitív akut fázis fehérjék), míg másoké csökken (negatív akut fázis fehérjék, *8.3. táblázat).*

8.2. táblázat - 8.2. táblázat.Az IL-1 és az IL-6 sokrétű, védekező funkciókat összehangoló hatása

IL-1/IL-6					
?	?	?	?	?	
Máj	Csontvelő, endotél	Hipotalamusz	Zsírszövet, izmok	B- és T-limfociták	
Akut fázis fehérjék (CRP, MBL stb.) képződése	Neutrofil granulociták mobilizációja	Testhőmérséklet növelése (láz)	Fehérje- és energiamobilizáció (a lázzal összefüggésben)	Aktiválás	
?	?	?	?	?	
Komplement-aktiválás,opszonizáció	Fagocitózis	A vírusok és baktériumok szaporodásának csökkenése, fokozott mértékű antigén-feldolgozás, megnövekedett fajlagos immunválasz			

8.3. táblázat - 8.3. táblázat. Akut fázis fehérjék

Fehérje	**Szerep**
P o z i t í v	
CRP, MBL, C3, C4, B faktor	Komplementaktiváció, opszonizáció
Cöruloplazmin	Szuperoxid anion scavenger
Haptoglobin	Hemoglobin megkötése, szállítása
α1-kimotripszin / α1-proteáz inhibitor	Bakteriális proteázok gátlása
fibrinogén	Véralvadás
fibronektin	Sejtek kitapadása
angiotenzin	Vérnyomás-szabályozás
N e g a t í v	

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Albumin, transzferrin, transztiretrin	Transzportfehérjék

Az AFR-ban érintett fehérjék változatos szerepet töltenek be számos folyamatban a véralvadástól kezdve, a komplementaktiváción keresztül a transzportig, megerősítve a gyulladás „interdiszciplináris” jellegét. A reakció következtében a máj megváltoztatja a vérplazma összetételét, mintegy felkészítve a szervezetet a hatékony válaszra. Ennek a változásnak – elsősorban a pozitív akut fázis fehérje, a fibrinogén koncentrációemelkedésének – tulajdonítható a fokozott vörösvérsejt-süllyedés, ami a szervezetben zajló gyulladás egyik egyszerű laboratóriumi kimutatási technikájának alapja.

Szepszis

Az egész szervezetre kiterjedő, elsősorban Gram-negatív bakteriumok általi fertőzésekre adott kontrollálatlan gyulladásos válasz a *szepszis*. A testszerte felszabaduló citokinek hatása végzetes lehet: egyebek között a szisztémásan kialakuló ödéma, a keringő vérmennyiség és a vér fehérjetartalmának csökkenése, neutropénia, kiterjedt, ereken belüli (*intravaszkuláris*) véralvadás, számos szerv működési zavara, sokkos állapotot, majd halált idézhet elő. Hasonló tünetekkel járhat az ú.n. *toxikus sokk,* aminek azonban eltérő a mechanizmusa. Ezt a szindrómát a *bakteriális szuperantigének* által okozott *poliklonális T-sejt-aktiváció okozza.*

Idegrendszeri hatások

A gyulladás és a központi idegrendszer közötti kapcsolat összetett és kétirányú. A gyulladás kardinális tünetei között is szereplő fájdalom csak az egyik összetevő, mely a szöveti sérülés miatti, a fájdalomérző rostokon keresztül érkező ingereket tükrözi. A láz kialakításában az IL-1-nek van elsődleges szerepe, mely a hipotalamuszban állítja át a szervezet hőmérsékletszabályozását. Emellett a vegetatív idegrendszer rostjai a gyulladási citokinek felszabadulását is érzékelik megfelelő receptoraikkal. A betegségek során észlelhető fáradtság, rossz közérzet és levertség többek között ezeknek az impulzusoknak a következménye. Az idegrendszer saját hatásait részben vegetatív idegeken, részben pedig hormonokon keresztül közvetíti. A másodlagos nyirokszervekben kimutathatók idegvégződések, a makrofágokon pedig kolinerg és adrenerg receptorok is találhatók. Míg a kolinerg stimulusok gyulladáscsökkentő hatásúak, az adrenerg hatások összetettebbek, és a körülményektől függően fokozhatják vagy gátolhatják is a gyulladási citokinek felszabadulását. A hormonális hatások a hipotalamusz–mellékvese-tengelyen keresztül, glukokortikoidok szekréciója révén érvényesülnek (lásd 18. fejezet).

7. Krónikus gyulladás

A gyulladás „célja” a gyulladást kiváltó ágens eltávolítása és a szöveti integritás helyreállítása, aminek érdekében a szervezet változatos eszközöket vehet igénybe. Amennyiben ezek sikertelenek, a gyulladás elhúzódhat, *idültté* vagy más szóval *krónikussá* válik. Olyan mikroorganizmusok, amelyek sejtfalának egyes alkotórészei megakadályozzák a fagocitózisukat, krónikus gyulladást indukálhatnak éppúgy, mint egyes autoimmun betegségek, melyekben az autoantigén tartós jelenléte folyamatosan aktiválja a megfelelő T-sejteket. *A krónikus gyulladást jellemző szöveti kép lényegesen eltérő az akut gyulladásétól:* a domináló sejttípus a limfocita, gyakran előfordulnak óriás, több magvú makrofágok, a kóros szövettani kép pedig gyakran már magának a gyulladási folyamatnak, mint a kiváltó tényezőnek a következménye (lásd Klinikopatológia, 23. fejezet). Az eltelt időből adódik, hogy a szervezetben adaptív válasz is kialakulhatott, ezért jelentős a limfociták részvétele. A krónikus gyulladás, definíciójából eredően, jelentős szöveti destrukcióval, degeneratív elváltozásokkal jár. Ennek egyik jellemző formája a *fibrózis.* Kialakulásának oka, hogy a sejtek által termelt citokinek fibroblasztokat aktiválnak, és fokozzák azok kollagéntermelését, aminek következtében a kötőszövet rostos elfajulása figyelhető meg. Ez a hegképződés a sebgyógyulás természetes velejárója, kóros esetekben azonban gátolja a szövetek funkcióját (mint pl. a májcirrózis és a tüdőfibrózis esetében).

A krónikus gyulladás kialakulásában és fenntartásában a Th1-sejtek, valamint a makrofágok által termelt IFNγ és TNFα játszik fontos szerepet. Az IFNγ makrofágokat aktivál, következésképpen azokon megnő az MHCII molekulák expressziója, citokintermelésük fokozódik, és nagyobb lesz mikrobaölő képességük is.

A krónikus gyulladás gyakran vezet granulómaképződéshez (18. fejezet, 14. ábra). A granulóma a szövetekben található, a környezetétől jól elhatárolódó, csomószerű gyulladásos elváltozás. Kialakulását előidézhetik fizikai vagy kémiai hatások, autoimmun folyamatok, és a szervezetből nem eliminálódó kórokozók. Egyik jellegzetessége, hogy az aktivált limfocitákkal körülvett és azok által stimulált makrofágok gyakran

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

egybeolvadnak, és több magvú, ún. *óriássejtek* alakulnak ki. A granulóma magját alkotó sejtek el is pusztulhatnak – ilyen nekrotizáló granulómákat figyelhetünk meg például Mycobacterium-fertőzés esetében.

Immunológiai szempontból a kórokozókat tartalmazó granulómát tekinthetjük egyfajta „kompromisszumnak”: a szervezet nem tudja ugyan elpusztítani a betolakodót, azonban lokalizálja azt, s így korlátozni tudja a károsodás mértékét. Az immunrendszer csökkent működése esetén azonban ezek a granulómába zárt kórokozók kiszabadulhatnak, és súlyos betegséget okozhatnak.

A hosszantartó gyulladás hozzájárulhat a daganatos elváltozások kialakulásához is. Így pl. krónikus vírusos májgyulladás szövődménye lehet májkarcinóma, a dohányzás okozta krónikus irritáció pedig a tüdőrák kifejlődésének esélyét növeli. A jelenség okai összetettek; a folyamatban szerepe van a gyulladást kísérő reaktív gyökök képződésének, a fokozott sejtosztódásnak és angiogenezisnek, valamint az apoptotikus folyamatok gátlásának.

8. Szöveti regeneráció

Míg a gyulladás korai fázisában a pusztító folyamatok vannak túlsúlyban, a gyulladást kiváltó ok megszűnésével folyamatosan előtérbe kerülnek a szöveti struktúra és működés helyreállítását célzó folyamatok (*remodeling*). Ebben is központi szerepet töltenek be a makrofágok, melyek citokinek és növekedési faktorok kibocsátásával „irányítják” az eseményeket. Mellettük a hízósejtek is számos növekedést serkentő mediátort szabadítanak fel. *Érdemes megjegyezni, hogy ugyanazok a mediátorok, melyek korábban proinflammatórikus hatást fejtettek ki, a megváltozott mikrokörnyezetben már a növekedést és gyógyulást segítik elő.* A szöveti törmelék eltakarítását követően a feladat az érújraképződés (*neoangiogenezis*), a beidegződés, a kötőszövetes szerkezet újraképzése (*fibrinogenezis*) és az adott szövetre jellemző sejtek megjelenésének biztosítása, például hámképződés (*reepitelizáció*). Természetesen nem minden szövet képes teljes mértékben regenerálódni; ezekben a károsodást követően a viszonylag rendezetlen kötőszövetes szerkezettel és fibroblasztokkal jellemezhető heg alakul ki.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

9. fejezet - 9. fejezet – A fő hisztokompatibilitási génkomplex

(MHC, Rajnavölgyi Éva)

A fő hisztokompatibilitási komplex (Major Histocompatibility Complex – MHC) olyan géneket foglal magában, melyeknek szerepük van a szövetösszeférhetőség (hisztokompatibilitás) meghatározásában. Az MHC-gének kb. 400 millió évvel ezelőtt a porcos halakban jelentek meg. Minden gerincesben megtalálhatók, de az MHC-gének elrendeződése és száma fajonként eltérő. Elnevezésük – *szövetösszeférhetőségi komplex* – jelzi, hogy felfedezésük azokhoz a korai vizsgálatokhoz kötődik, amelyekben azt tanulmányozták, hogy miért nem lehet egy adott faj egyik egyedének szöveteit (pl. a bőr egy darabját) egy másik egyedbe átültetni (lásd box). Mivel a szervátültetés során zajló folyamatok nem tekinthetők fiziológiásnak, a transzplantációs vizsgálatok nem adhattak választ arra a kérdésre, hogy mi az MHC-gének és az általuk kódolt fehérjék tényleges fiziológiás szerepe.

Az MHC-funkció megismerésének jelentős állomása volt az *MHC-korlátozás* jelenségének felismerése (10.8. ábra), majd sikerült az MHC-géntermékek térszerkezetét feltárni és tényleges biológiai funkciójukat azonosítani. Mai ismereteink szerint *a klasszikus MHC-gének termékeinek alapvető szerepe van az immunológiai saját meghatározásában, a T-sejtkészlet kialakításában és a fehérjék T-sejtek általi felismerésében* (lásd 10. fejezet). *Ezek a molekulák az immunválasz során az antigének felismerésében fontos peptidreceptorokként működnek.*

Történeti áttekintés

Terápiás célú bőrátültetést először az első világháborúban égési sérülést szenvedett pilótákon próbáltak ki. Az akkori sikertelenségek hátterében álló folyamat felfedezését a Japánban és Kínában évszázados hagyományokon alapuló, előkelő hobbiként űzött egértenyésztés XIX. századi angliai és amerikai elterjedése tette lehetővé. A szövetösszeférhetőségért felelős gének tudományos vizsgálatát 1930-ban *Peter Goren* angol patológus professzor kezdte el, akinek 1936-ben közölt egér tumortranszplantációs vizsgálatai azt igazolták, hogy a tumorfejlődéssel szembeni rezisztenciát a tumorsejtek felszíni antigénjei ellen képződő ellenanyagok biztosítják. *George Snell* professzorral végzett közös kutatásaik azt bizonyították, hogy ezeknek az antigéneknek a kódolásáért az egér 17-es kromoszómáján elhelyezkedő, előzetesen már azonosított hisztokompatibilitási (H) gének felelősek, így ezt a génszakaszt H-2 régiónak nevezték el. *Peter Medawar*, a Londoni Egyetem kutatója 1944-ben igazolta, hogy a bőr-transzplantátumok túlélését szintén a H-2 gének határozzák meg. Medawar további fontos megfigyelése volt, hogy ismételt bőrátültetést követően – az adaptív immunválaszhoz hasonlóan – gyorsabb és hatékonyabb a kilökődési reakció. Ez arra utalt, hogy a H-2 gének összefüggésbe hozhatók az immunfolyamatokkal. A későbbi transzplantációs vizsgálatok a H-2 régióban több (legalább 7) lókusz jelenlétét igazolták, ezért ezt a szakaszt *hisztokompatibilitási génkomplex*nek nevezték el. Ezt később a szervkilökődésben kisebb szerepet játszó, más kromoszómákon kódolt „minor" hisztokompatibilitási génektől való elkülönítés érdekében *Major Histocompatibility Complex* (MHC) elnevezésre módosították.

Jean Dausset francia kutató 1965-ben az emberi MHC-ben 10 hisztokompatibilitási gént azonosított. A további vizsgálatok a humán MHC-n belül számos alrégiót, és a szerkezeti gének nagy számát igazolták. Az *emberi* MHC-régió általánosan használt elnevezése, a *Human Leukocyte Antigen* (HLA) szintén a gének felfedezésének körülményeire utal. Az *antigén* elnevezés annyiban félrevezető, hogy a MHC-gének által kódolt fehérjék csak a nem kompatibilis szövet- vagy szervátültetés *mesterségesen létrehozott szituációjában viselkednek antigénként*, fiziológiás körülmények között speciális biológiai funkciókkal rendelkező membránfehérjék. *Ezért a korábban alkalmazott hisztokompatibilitási antigén kifejezés csak a transzplantációs immunológiában jogos.* Az 1950-es évekre a B-limfociták antigénfelismerő receptorának és az oldott ellenanyagok antigénkötő képességének kutatása jelentős új eredményekhez vezetett. Az is ismertté vált, hogy a T-limfociták résztvesznek az idegen szövetek kilökődésében, a vírusellenes citotoxikus reakcióban és a fehérjeantigénekkel szemben kialakuló ellenanyagválaszban, de a felismerés molekuláris mechanizmusa még sokáig megoldatlan problémát jelentett az immunológusok számára. Bár az MHC felfedezését követően nyilvánvalóvá vált, hogy az MHC-gének termékeinek nem lehet a beültetett szövet kilökődése az elsődleges biológiai funkciója – hiszen erre természetes körülmények között nem kerül sor –, az MHC valódi funkciója hosszú időn át rejtély maradt. Amikor beltenyésztett rágcsálókban egyszerű szintetikus polipeptid-antigénekre *egyáltalán nem, ill.jól válaszoló* állatokat különítettek el, azt is igazolták, hogy a válaszadás képessége dominánsan, autoszomálisan öröklődik. Az így azonosított géneket az immunválasz kialakulását szabályozó ún. Ir (*I*mmune *r*esponse) génekként

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

azonosították, és az MHC-régióban lokalizálták. Később igazolták, hogy ezek a gének a Th-sejtek funkcióját szabályozzák. Mai tudásunk szerint az Ir-gének megegyeznek az MHC-II-régió génjeivel.

1. A humán MHC felépítése és jellegzetességei

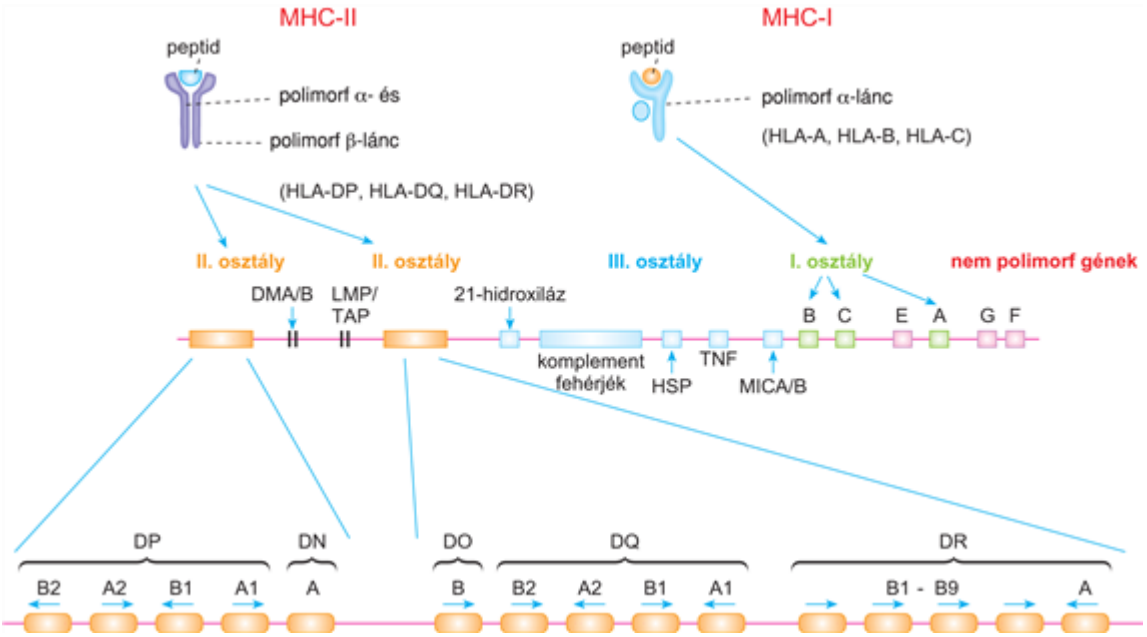
Az emberi MHC (gyakran használt elnevezése: Human Leukocyte Antigen – HLA-komplex) a humán genom egyik legfontosabb régiója, amely fontos szerepet játszik a fertőző betegségek leküzdésében, az autoimmun betegségek kialakulásában, a szerv- és szövetátültetésben és a veleszületett immunitás szabályozásában. A humán MHC első teljes géntérképét 1993-ban közölték, amit 1999-ben a Human Genom Project keretében meghatározott első, szekvenciaalapú géntérkép követett. Mivel ebben a vizsgálatban a DNS több egyedből származott, a nyert szekvencia egy *virtuális* (mozaik) *haplotípus*nak felel meg.

A 6. kromoszóma rövid karján található génkomplex Mb méretű, ami az emberi genom mintegy ezredrészét jelenti, és méretében megfelel az *E. coli* teljes genomjának. 2005-ben megjelent a humán genom négy populációból származó, 269 DNS-minta felhasználásával meghatározott haplotípus térképe, aminek alapján tíz, legalább 500 kb méretű, általánosan előforduló genetikai variációkat tartalmazó régiót lehetett azonosítani. Ez az analízis *rekombinációs forró pontok jelenlétét,a kapcsoltsági eltolódás* (LD, *L*inkage *D*isequilibrium) *blokkszerű eloszlását,* valamint az azonosított és a szomszédos, *egyetlen nukleotidot érintő változás*ok (SNP – *S*ingle *N*ucleotide *P*olymorphism) korrelációját igazolta.

A humán MHC az általánosan előforduló genetikai variációk elsőként azonosított nagyméretű régiója volt, amire a LD jelenségét és számos betegség asszociációját is alapozzák.

Az MHC-vel kapcsolatos genetikai alapfogalmak

A *lókusz* egy adott gén valamelyik allélját tartalmazza. Az allélok termékei az *allotípus*ok. A lókuszt nagybetűkkel jelöljük (pl. a humán MHC-I lókuszok elnevezése: HLA-A, HLA-B és HLA-C *(9.1. ábra)*. A beltenyésztett egerek MHC-alléljait felső indexként írott nyomtatott kisbetűkkel jelölik. Pl. egy adott beltenyésztett törzs „b”-nek nevezett allélja a K lókuszon H – $2K^b$, a D lókuszon H – $2D^b$. A humán allélok elnevezési rendszerét néhány éve egységesítették. Ennek alapján az allélokat a kódoló szerkezeti génnek megfelelő nagybetű, az azt követő, felső indexbe írt csillag (*), valamint négy arab szám jelöli (pl. HLA-A*0201, HLA-B*2705, HLA-DRB*0101). Ez a régi nómenklatúrában megfelel a HLA-A2 allél 1 szuballéljának, a HLA-B27 allél 5 szuballéljának, illetve a HLA-DR1 allélnak. A régi elnevezésben a nem véglegesített karakterizálást a szám előtti „w” (a workshopra utaló betű) mutatja (pl. HLA-DRw11). Egy adott egyénben az egyik kromoszómán kifejeződő allélok készletét *haplotípus*nak nevezzük, az allélok összessége eredményezi a *fenotípus*t. A genotípus a fenotípus-sajátságok szülői ág szerinti csoportosítása. A HLA-régióban több, legalább 500 SNP-t tartalmazó, 1cM-nál hosszabb és 1%-nál gyakrabban fellelhető haplotípus fordul elő, ami a kiegyensúlyozó szelekciós hatások szerepét igazolja. Az MHC-allélek kapcsoltan, haplotípusokban öröklődnek, és a haplotípusok megjelenése a populációban kapcsoltsági eltolódást (LD) mutat.



Created by XMLmind XSL-FO Converter.

9.1. ábra. Az emberi fő hisztokompatibilitási génkomplex (HLA) vázlatos térképe . Az I. osztályba tartozó fehérjék polimorf α-láncát kódoló szerkezeti géneket (A, B és C) zöld színnel, az azok közelében elhelyezkedő, nem polimorf MHC-szerű géneket (E, G és F) rózsaszínnnel jelöltük. A II. osztályba tartozó fehérjék polimorf α- és β-láncát kódoló, a DP-, DR- és DQ-régiókban található gének elhelyezkedését az alsó sorban részletezve tüntettük fel. A III. osztályba sorolható gének (kék színnel jelölve) az előzőektől eltérő szerkezetű és funkciójú fehérjéket kódolnak.

Ezzel egy időben megerősítést nyert az MHC-régióra jellemző konzervált felépítés, és kiderült, hogy a korábban figyelembe vett szakaszokon túl is vannak az MHC-hez tartozó gének. Ez a megfigyelés vezetett a 6. kromoszóma 7,6 Mb méretű, a kiterjesztett MHC (xMHC) régiónak megfelelő szakasz szekvenciájának feltérképezéséhez, ami az 5 azonosított alrégióban a konzervált és a nem konzervált szakaszok mozaikszerű elrendeződését tárta fel.

1.1. A kiterjesztett MHC (xMHC) felépítése

Az xMHC-lókuszban elhelyezkedő *421 gén közül csupán 252 fejeződik ki, 133 pedigpszeudogénnek* bizonyult. Az itt található gének jellegzetessége, hogy duplikációval képződtek, és az általuk kódolt fehérjék több mint 5%-a az immunrendszer működésében vesz részt. *A génduplikációval keletkezett, és az immunrendszerhez tartozó génklaszterek jelenléte biztosítja a rokon szerkezetű vagy a közös funkció szolgálatában álló gének azonos mennyiségű és/vagy koordinált expresszióját, míg a cisz irányú génduplikációk a szekvenciacserék lehetőségét teremtik meg.* Az xMHC-ben 6 szuper génklaszter és 6 génklaszter található *(9.1. táblázat)*. A két legnagyobb, részben átfedő génklasztert a hiszton és a transzfer RNS (tRNS) gének alkotják, melyek a sejtosztódás során transzkripciós forró pontokként működnek, és nagy mennyiségben állnak rendelkezésre.

Az MHC-I- és MHC-II-génekre jellemző a poligenitás, a nagyfokú genetikai polimorfizmus és a gyors evolúció. Bár ezek a gének az antigénprezentáció révén az adaptív immunválasz működését segítik elő, szoros kapcsolatban állnak a természetes immunitással is (lásd később).

9.1. táblázat - 9.1. táblázat. Az xMHC-ben található génszuperklaszterek és génklaszterek

Klasztertípus	**Lókuszok**	**Gének**
Génszuperklaszterek		
Hiszton	66	55
HLA-I *HLA-A, B, C* *HLA-E, F, G, HFE, MIC-A, B*	26	9
tRNA	157	151
BTN (Butyrophilin) IgSF	8	8
Szagló receptorok (polimorf)	34	14
Cinkujjfehérjék	36	26
Génklaszterek		
SLC (Solute Carrier) 17A	4	4
Vomeronasal/Feromon receptor	5	0

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Tumor nekrózis faktor *TNFA, LTA, LTB*	3	3
Limfocita-antigén-6 (GPI)	5	5
Hősokkfehérjék	3	3
HLA-II *HLA-DP, DQ, DR* *HLA-DM, DO*	24	15

Horton R., Wilming L., Rand V., Lovering R.C., Bruford W.A., Khodiyar V. K., Lush M.J., Povey S., Talbot C. C. Jr., Wright M. W., Wain H.M., Trowsdale J., Ziegler A., Beck S.: Gene Map of the extended human MHC. Nat. Rev. Immunol. 5:889-899, 2004. nyomán

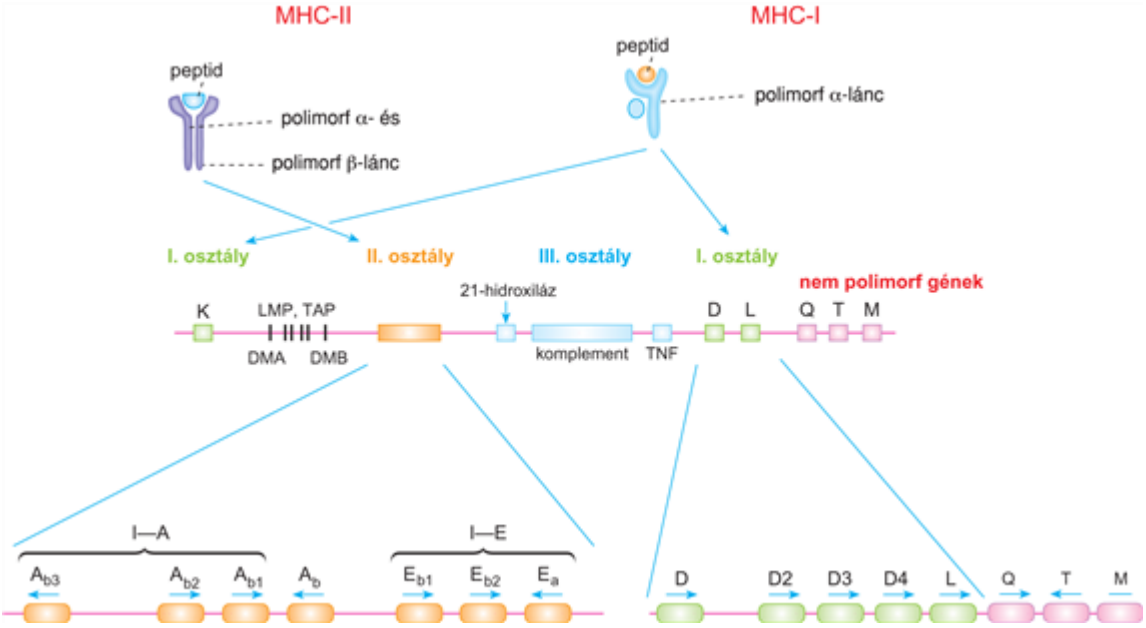
A génduplikáció paralóg kópiák létrejöttét is eredményezheti, amelyek más kromoszómákon találhatók, és vagy elveszítik funkciójukat, vagy módosulnak. Legújabb eredmények szerint a 12. kromoszómán található, C-típusú lektinreceptorokat kódoló géneket magában foglaló NKC (*N*atural *K*iller gene *C*omplex) régió az ősi emlősökben az MHC közelében elhelyezkedő immunszuperkomplex része volt.

1.2. Az MHC-ben elhelyezkedő gének szerveződése és típusai

Az MHC-gének típusait és szerveződését két faj, az ember és az egér MHC-példáján mutatjuk be. A *humán* MHC HLA-A, HLA-B és HLA-C lókuszain elhelyezkedő szerkezeti gének az I. osztályba tartozó *klasszikus* MHC-fehérjék (MHC-I) α-láncát kódolják. A HLA-C-lókusz az A és B között helyezkedik el. A II. osztályba tartozó MHC-molekulák (MHC-II) kódolásáért a HLA-DP, HLA-DQ és HLA-DR régiók felelősek, amelyeken belül az A- és a B-gének az α- és β-láncokat kódolják. A HLA-E, HLA-F és HLA-G gének a *nem klasszikus* MHC-Ib, a HLA-DM- és a HLA-DO-régió számos génje pedig az MHC-IIb-fehérjéket kódolja. (Megjegyezzük, hogy ennek a nómenklatúrának megfelelően az MHC-Ia és MHC-IIa a klasszikus MHC-gének jelölésére nem terjedt el.) A III. osztályba sorolható gének között komplement- és hősokkfehérjék, valamint a TNFα és a limfotoxinok kódolásáért felelős citokingének találhatók (9.1. ábra).

Egérben az MHC a 17. kromoszóma mintegy 3000 kb szakaszt foglal magában, amelyen belül 9 régió azonosítható *(9.2. ábra)*. Minden régióban nagyszámú gén található, melyek közül több még azonosításra vár. A K- és D-, továbbá bizonyos beltenyésztett egértörzsekben az L-régióban is az MHC-I szerkezeti gének találhatók, amelyek az I. osztályba tartozó *klasszikus* MHC-molekulák (MHC-I) α-láncát kódolják. Az MHC-I-gének egymástól távol, az MHC-II- és az MHC-III-régiót határolva helyezkednek el. Az A- és E-régiókban kódolt szerkezeti gének a II. osztályba tartozó *klasszikus* MHC-molekulák (MHC-II) α- és β-láncait kódolják. Az S-régióban a III. osztályba tartozó egyes komplementfehérjék, hősokkfehérjék valamint a TNFα és a limfotoxin kódolásáért felelős gének találhatók. A H2-régió nagy részét az ún. *nem klasszikus* vagy MHC-Ib-, illetve MHC-IIb-osztályba tartozó géneket kódoló régió foglalja el

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



9.2. ábra. Az egér fő hisztokompatibilitási génkomplexének (H-2) vázlatos térképe . Az I. osztályba tartozó fehérjék polimorf α-láncát kódoló szerkezeti géneket (K, D és L) zöld színnel, az azok közelében elhelyezkedő nem polimorf MHC-szerű géneket (Q, T és M) rózsaszínnel jelöltük. A II. osztályba tartozó fehérjék polimorf α- és β-láncát kódoló, az I-A és I-E régióban található gének elhelyezkedését az alsó sorban részletezve tüntettük fel. A III. osztályba sorolható gének (kék színnel jelölve) az előzőektől eltérő szerkezetű és funkciójú fehérjéket kódolnak.

A hasonló felépítésű fehérjéket kódoló humán és egér MHC-I-gének 4-5 kb méretűek, és egyaránt 8 exont tartalmaznak. Az első exon az 5', nem átíródó szakaszt és a rövid szignálpeptidet kódoló felvezető (*leader*) szekvenciát tartalmazza, amit az α1-, α2- és α3-doméneket kódoló 2., 3. és 4. exonok követnek. Az 5. exon a transzmembrán szakaszt foglalja magában, míg egy vagy két exon a citoplazmatikus részt és a transzlációra nem kerülő 3'-szakaszt kódolja.

Emberben az egyes MHC-II-lókuszoknak megfelelően kettő vagy több funkcionális B- (β-láncot kódoló) és egy vagy két funkcionális A (α-láncot kódoló) gén van. A DR-gének között csak egyetlen α-gén (DRA) található, amelynek terméke a funkcionális B-lókuszok (DRB1, DRB3, DRB4 és DRB5) termékeivel is kapcsolódhat. A DRB1- és a DRB9-lókuszok minden egyedben jelen vannak, míg a többi B-gén csak bizonyos egyedekben, és különböző kombinációkban fordul elő. Szerológiai módszerekkel legalább 18 HLA-DR típus különböztethető meg, de az allélok tényleges száma ennél lényegesen nagyobb. A DQ- és DP-szubrégiókban 2-2 α-, ill. β-láncot kódoló gén van, így egy heterozigóta egyed DQ-régiója által kódolt HLA-DQ-fehérjék száma a „transzkombinálódás" következtében 4 helyett akár 8 is lehet.

MHC-fenotípus-mintázatok emberi populációkban

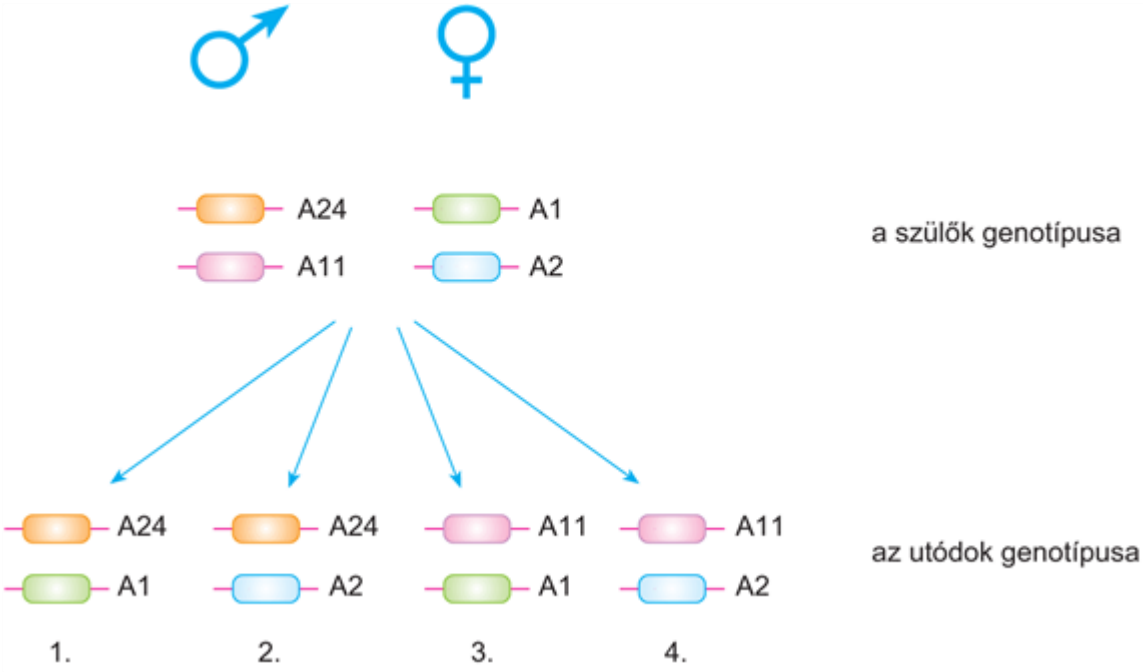
A klasszikus, nagyfokú genetikai polimorfizmussal rendelkező MHC-gének génduplikációval jöttek létre, és az evolúció során szorosan kapcsoltak maradtak. *Az emberi populáció egyes, földrajzilag elkülöníthető csoportjaiban bizonyos MHC-allélkombinációk gyakrabban fordulnak elő, mint más populációkban, és ezért az MHC-fenotípus jellegzetes mintázatokat mutat.* Így pl. az europid rasszban a HLA-A1, -B8, és -DR3 kombinációja igen gyakori, míg a HLA-A1, -B8 haplotípus a negrid populációból teljesen hiányzik. Ennek a kapcsoltsági eltolódásnak (LD) a hátterében vagy az áll, hogy az adott MHC-allél viszonylag nemrég került a populációba, és még nem volt elegendő idő az allélok egyenletes eloszlására (*egyensúlyozó szelekció*), vagy pedig bizonyos allélkombinációk a külső környezet pozitív szelekciós nyomásának hatására kedvezményezettek, és ezért gyakrabban fordulnak elő. Ez a két populáció eltérő földrajzi eloszlásával és környezeti tényezőkkel jól magyarázható. Másik lehetőségként merül fel, hogy az MHC-gének polimorfizmusa csupán annak a következménye, hogy az MHC-molekulák biológiai funkciója a konzervatív szerkezet megtartásának köszönhetően rendkívül toleráns a genetikai változásokkal szemben.

Az MHC-ben lokalizálódó polimorf, szaglóreceptorokat kódoló gének azonosítása felveti azt a lehetőséget is, hogy a párválasztást befolyásoló egyéb gének hatása eredményezi az MHC-heterozigotizmus erőteljes kedvezményezettségét.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

1.3. A klasszikus MHC-gének sajátságai és öröklődése

A klasszikus MHC-gének elrendeződése és a két fő régióban elhelyezkedő gének száma fajonként eltérő (lásd az ember és az egér esetét: 9.1. és 9.2. ábra). *A klasszikus MHC-gének közös, minden gerinces fajra jellemző sajátsága a poligenitás*, vagyis az, hogy ellentétben a fehérjék zömét kódoló génekkel, mindkét kódoló régióban több, feltételezhetően duplikációval keletkezett gén helyezkedik el. *A klasszikus MHC-gének másik fontos sajátsága a nagyfokú genetikai polimorfizmus,* aminek alapján a gerincesek legtöbb változattal rendelkező génjei közé sorolhatók. A genetikai polimorfizmus hátterében az MHC-I-molekulák α- és *az MHC-II-molekulák α- és β-láncait kódoló szerkezeti gének számos allélikus változata áll, amelyek az adott fajban a mendeli öröklésmenet szerint kodominánsan öröklődnek*, azaz a szülőktől öröklött összes allél terméke kifejeződik *(9.3. ábra).Így a szülőktől öröklött, genetikailag meghatározott MHC-mintázat jellemző az egyedre, és az élet során nem változik. Egy adott fajon belül azonban az egyedek között nagymértékű az MHC-gének sokfélesége, így a faj egyedeiben az allélek számától függően csak meghatározott gyakorisággal találunk minden lókuszon azonos géneket.* Az egypetéjű ikrek azonos MHC-fehérjemintázattal rendelkeznek, de *az adott faj teljes populációjára a nagyfokú genetikai sokféleség jellemző.*



9.3. ábra. Az emberi HLA-A lókuszon elhelyezkedő allélek kodomináns mendeli öröklődésének menete . Heterozigóta egyedben a szülőktől öröklött mindkét allél kifejeződik. Amennyiben az apai és az anyai kromoszómán az α-láncot kódoló allélek mindegyike eltérő, az utódok genotípusa a variációs lehetőségekből adódóan négyféle lehet.

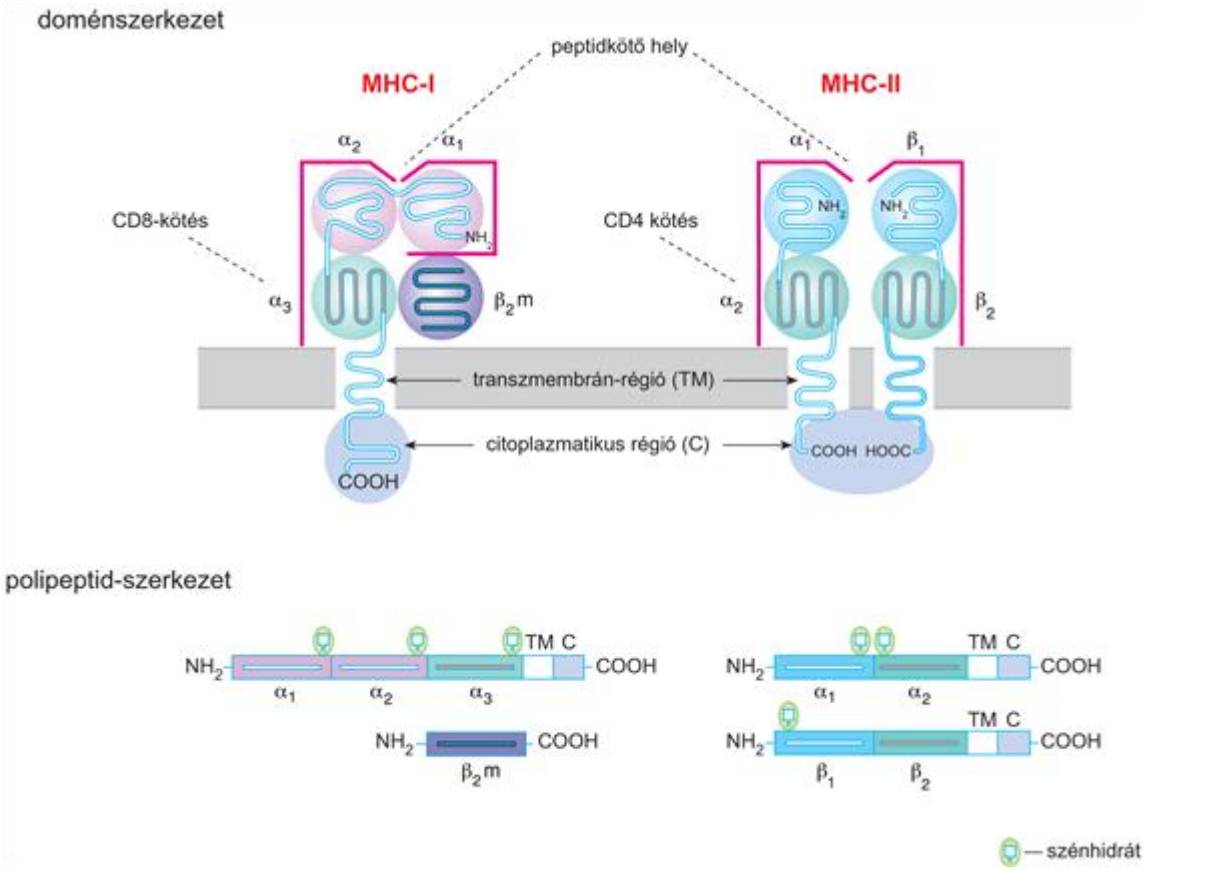
2. A klasszikus hisztokompatibilitási gének által kódolt fehérjék szerkezeti jellegzetességei és biológiai funkciói

Az MHC-I- és az MHC-II-régióban elhelyezkedő klasszikus MHC-gének által kódolt membrán glikoproteineket a génkomplex alapján MHC-fehérjéknek nevezzük. Az MHC-I- és az MHC-II-gének által kódolt fehérjék szerkezete és funkciója sok vonatkozásban hasonló, de szöveti megoszlásuk, és az immunrendszer működésében betöltött szerepük jelentősen eltér egymástól. A humán MHC-I-fehérjék α-láncát a genetikailag polimorf HLA-A-, -B- és –C-gének kódolják, és ez a lánc a β-2-mikroglobulin (β2m) fehérjével társulva fejeződik ki a sejtek felszínén. Egérben az MHC-I-fehérjék α-lánca a H-2D, H-2K vagy H-2L gének terméke. A β_2m-t kódoló gén emberben a 15., egérben pedig a 2. kromoszómán található. Négy exont tartalmaz, de a kódoló régió jelentős része a második exonban van.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

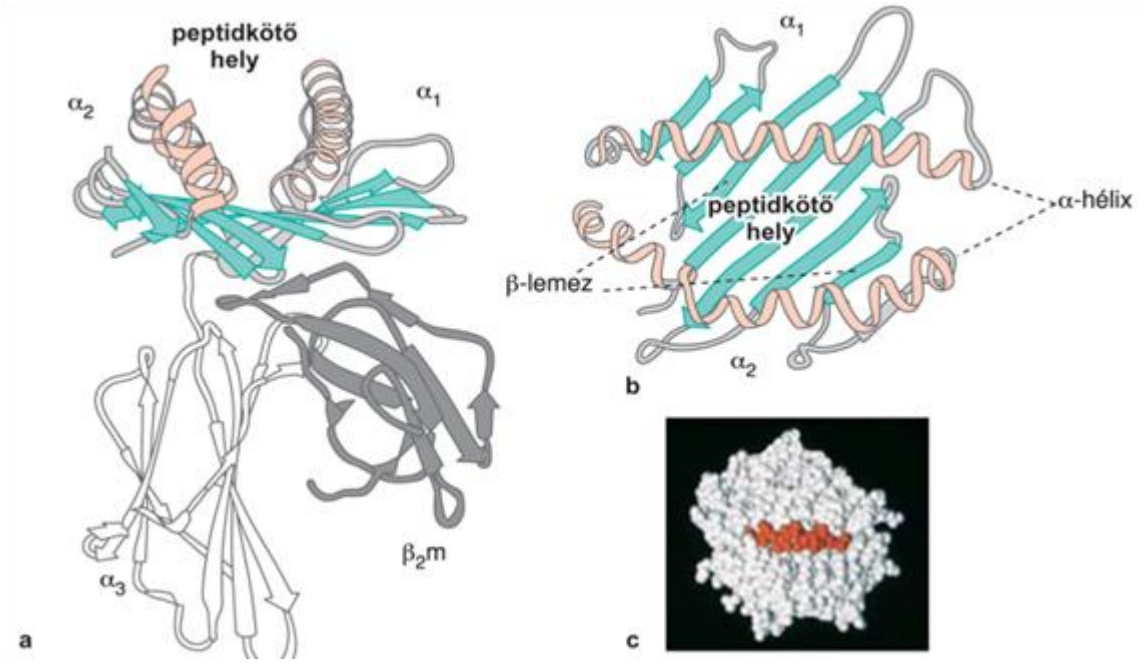
A humán MHC-II-fehérjék α- és β-láncát a HLA-DR-, -DQ- és –DP-gének kódolják. A sejtfelszínen megjelenő fehérjék általában az ugyanabban a régióban kódolt α- és β-láncok által alkotott dimer formájában jelennek meg a sejtfelszínen, azaz a HLA-DR α-lánca elsődlegesen a HLA-DR β-lánchoz kapcsolódik. Ehhez hasonlóan, az egér MHC-II-fehérjék α- és β-lánca a H-2A- és H-2E-gének terméke is lehet. Az A- vagy E-régióban kódolt α- és β-láncok preferenciálisan egymással képeznek dimereket.

A klasszikus MHC-I- és MHC-II-molekulák – bár eltérő alegységekből állnak – jellegzetes felépítésű és hasonló térszerkezetű membránfehérjék, melyeknek a membrántól távol eső részén sajátos peptidkötőhely található (9.4. ábra). Ennek kialakításában a kötőhelyet képező polipeptidlánc(ok) szabályosan rendeződött antiparalel β-lemezei és jellegzetes α-helikális szakaszai vesznek részt (9.5. és 9.6. ábra). Az MHC-molekulák szerkezetének filogenetikai vizsgálata egyértelműen igazolta, hogy ezek az ősi és nagyon konzervatív felépítésű molekulák szerkezetük állandóságának megőrzése mellett a peptidkötő hely kialakításában rendkívüli változatosságot mutatnak. Ezt a poligenitás és a fajon belüli allelikus változatok nagy száma, a genetikai polimorfizmus biztosítja. Feltételezhető, hogy a törzsfejlődés során ennek kialakulásában fontos szerep jutott a környezeti hatásoknak és a különböző kórokozók által előidézett szelekciónak.

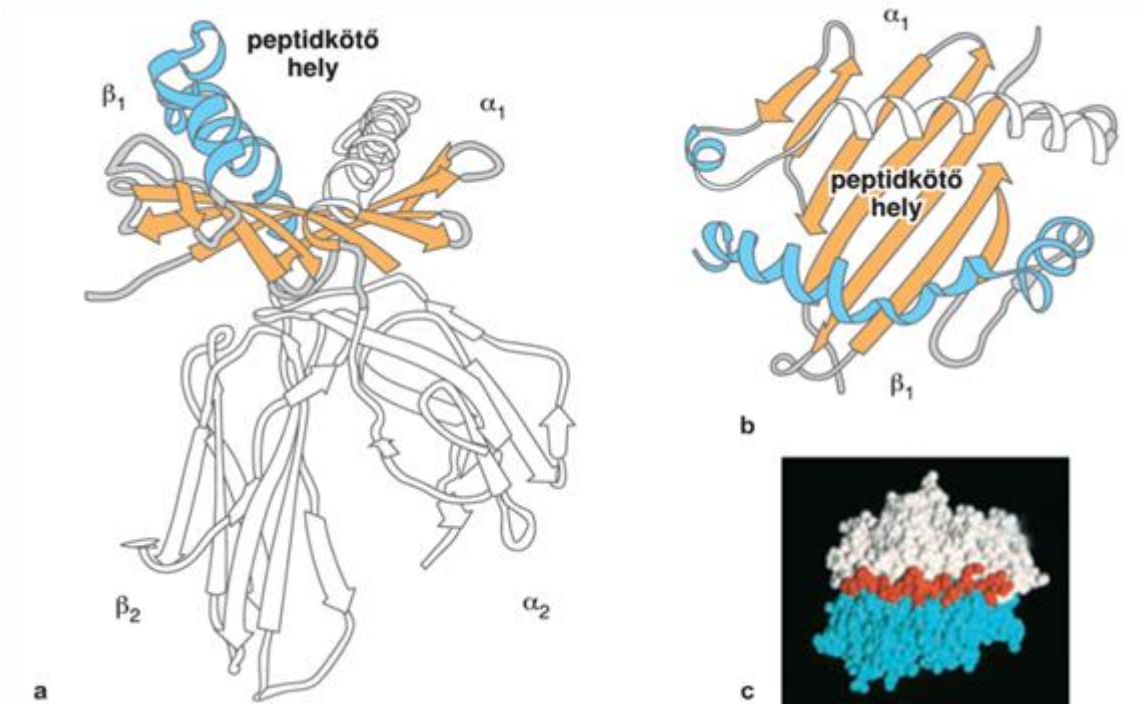


9.4. ábra. Az MHC-I- és MHC-II-membránfehérjék alegység- és doménszerkezete . Az MHC-I-molekula egy polimorf α- és egy közös β2-mikroglobulin (β2m) láncot, míg az MHC-II-molekula egy polimorf α- és egy polimorf β-láncot tartalmazó heterodimer. A polimorf láncok az extracelluláris doméneken mellett transzmembrán és citoplazmatikus szakaszokat is tartalmaznak. Az MHC-I-molekula α3, az MHC-II-molekula α2- és β2-doménjei, valamint a β2m az Ig-szupergénfamília tagjaira jellemző szerkezettel rendelkeznek. A peptidkötő helyet kialakító domének, így az MHC-I-molekulában az α1 és az α2, az MHC-II-molekulában pedig az α1 és a β1 szerkezete a hősokkfehérjékkel rokon. A polipeptidláncok lineáris szerkezetén feltüntettük a szénhidrátoldalláncok elhelyezkedését.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



9.5. ábra. Az MHC-I-membránfehérje térszerkezete . Az ábrán az MHC-I-molekula röntgenkrisztallográfiás módszerrel meghatározott térszerkezete látható (a), kiemelve a peptidkötő zseb oldal- (a) és felülnézeti (b) szerkezetét. A c ábrán a peptidkötő helybe illeszkedő oligopeptid (sötét) elhelyezkedése látható, jól érzékeltetve, hogy az MHC-I-molekulával kialakított kapcsolat eredményeként a peptidoldalláncok nagy része mintegy belesüllyed a kötőhelybe, és csupán néhány oldallánc kerül a felszínre, és válik hozzáférhetővé a TCR számára. (C. A. Janeway és P. Travers: System in Health and Disease, Current Biology Ltd., 1996. felhasználásával).



9.6. ábra. Az MHC-II-membránfehérje térszerkezete . Az ábrán az MHC-II-molekula röntgenkrisztallográfiás módszerrel meghatározott térszerkezete látható (a), kiemelve a peptidkötő zseb oldal- (a) és felülnézeti (b) szerkezetét. A c ábrán a peptidkötő helybe illeszkedő oligopeptid (sötét) elhelyezkedése látható, jól érzékeltetve, hogy az MHC-II-molekulához kötődő peptid C- és N-terminális vége hosszabb, mint a kötőhely, és a peptid-oldalláncok nagyobb felülete kerül a felszínre és válik hozzáférhetővé a TCR számára, mint az MHC-I-molekula esetében (C. A. Janeway és P. Travers: System in Health and Disease, Current Biology Ltd., 1996. felhasználásával).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A két molekula eltérő szöveti megoszlása funkcionális szempontból is fontos. *Az MHC-I-gének a szervezet minden magvas sejtjének felszínén megjelenő MHC-I-fehérjék szintéziséért felelősek*, de a fehérjék kifejeződésének mértéke jelentősen függ az adott szövet típusától. Így a szervezetben vannak ún. *immunológiailag kiváltságos* (privilegizált) helyek (lásd 19. és 20. fejezet), mint pl. a központi idegrendszer, az ízületek, a szem, az ivarszervek, ahol a szöveti sejteken az MHC-I-molekulák csak kis számban jelennek meg (9.2. táblázat). *Az MHC-II-gének termékei az MHC-II-membránfehérjék, melyek kifejeződése – az MHC-I-fehérjékkel ellentétben – a sejttípustól függően korlátozott és szigorúan szabályozott.* Az MHC-II-fehérjék elsősorban az immunrendszer működésében fontos szerepet játszó *hivatásos antigénprezentáló sejteken* (APC) jelennek meg, amelyek közé a B-limfociták, a makrofágok és a dendritikus sejtek sorolhatók (lásd 3. és 12. fejezet). Ezek a sejtek a felszínükön MHC-I- és MHC-II-fehérjéket egyaránt megjelenítenek, melyek mennyisége nagymértékben függ az APC aktiváltsági állapotától (lásd 12. fejezet). Gyulladási citokinek, így pl. az IFNγ hatására az MHC-II más sejttípusokon is – pl. endotélsejtek, asztrociták – megjelenhet. Ez a helyi vagy krónikus gyulladás következtében is kialakuló folyamat szerepet játszik az autoimmun kórképek kialakulásában (lásd 19. fejezet).

9.2. táblázat - 9.2. táblázat. Az MHC-I- és az MHC-II-glikoproteinek szöveti megoszlása

Sejtek, szövetek, szervek	**MHC-I**	**MHC-II**
Limfoid sejtek		
T-limfocita	+++	-*
B-limfocita	+++	+++
Mieloid sejtek		
Makrofág	+++	++
Dendritikus sejtek	+++	++++
Egyéb sejtek		
Tímuszhámsejtek	+	+++
Neutrofil granulociták	+++	-
Vörösvérsejtek	-	-
*Különböző szervek, szövetek***		
Májsejtek	+	-
Vese	+	-
Agy	+	-***
Ízületek	+	-
Szem	+	-
Méhlepény	+	-
Szívizom	-	-

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Gyomor	-	-
Vékonybél	++	++

* az emberi aktivált T-limfocitákon megjelennek az MHC-II-molekulák

** a többféle sejttípusból álló szerveken/szöveteken megjelenő MHC-II-molekuláknak a szervátültetések szempontjából van jelentősége

*** a makrofágokkal rokon mikrogliasejtek MHC-II-molekulákat hordoznak

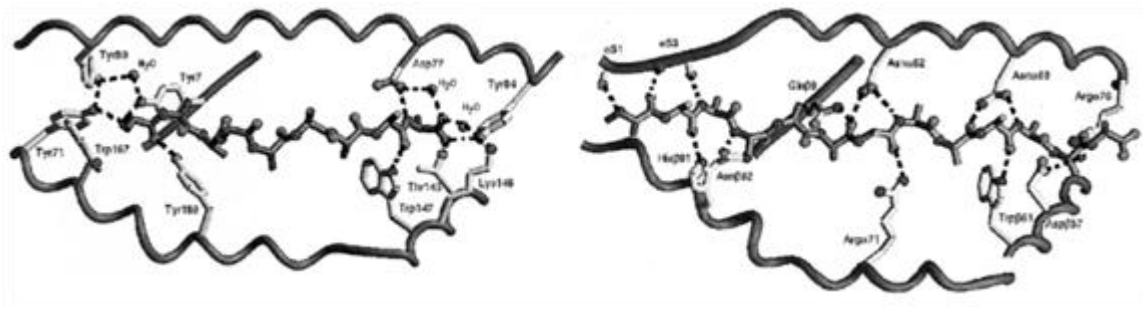
2.1. Az MHC-I membránfehérjék szerkezete és funkciója

Az MHC-I-glikoproteinek két polipeptidláncból felépülő heterodimer molekulák (9.4. ábra). A nagy genetikai polimorfizmust mutató α-lánc (emberben 44 kD, egérben 47 kD) az MHC génkomplex I. régiójában található HLA-A, -B és C szerkezeti gének terméke (9.1., 9.2. ábra). A sejtmembránban az α-lánchoz nem kovalensen kötődő β2m-t (12 kD) egy másik kromoszóman (emberben a 15., egérben a 2.) elhelyezkedő gén kódolja, így ez a fehérje nem MHC-termék. A β2m viszonylag régóta ismert molekula; eredetileg vizeletből izolálták, és nevét elektroforetikus mobilitása (β2-frakció), mérete és globulinjellege alapján kapta. A fehérje szerkezete az Ig-konstans doménnel homológ, így a β2-mikroglobulint kódoló gén az Ig-szupergéncsaládba tartozik. Szerkezetileg rokon az α-lánc Ig-szerű, membránhoz közeli α3-doménjével. A β2m emberben nem polimorf; egérben az α-láncnál lényegesen kevesebb, mindössze 7 allélt hordoz. Az 5 doménből felépülő α-lánc jellegzetes transzmembránfehérje, amelynek extracelluláris részéhez emberben egy, egérben két oligoszacharidegység kapcsolódik. A β2m az α3-doménnel alakít ki nem kovalens kapcsolatot (9.1., 9.2. ábra). Az 5 bázikus aminosavat tartalmazó, összesen 25 aminosavból felépülő transzmembránszakaszt egy 30-40 aminosav hosszúságú citoplazmatikus rész követi.

Az 1980-as évek egyik legjelentősebb immunológiai eredménye a sejtfelszínről papainos hasítással nyert emberi MHC-I-fehérje (HLA-A2) extracelluláris fragmentumának röntgenkrisztallográfiás szerkezetvizsgálata volt (9.5. ábra). Ez nem csupán egy fehérje szerkezetének tisztázását eredményezte, hanem fényt derített az antigénbemutatás molekuláris hátterére és az MHC-molekulák tényleges biológiai szerepére is. Az MHC-I térbeli elrendeződése a molekulában két doménpár kapcsolatát igazolta. A hasonló harmadlagos szerkezetű α1- és α2-domének alkotják a membrántól távolabb eső egységet, míg a membránhoz közelebb eső α3 és β2m a másikat (9.5. ábra). Ez utóbbiak szerkezetére – hasonlóan az Ig-konstans doménekéhez – egy 3 és egy 4 redőből álló antiparalel β-lemez jellemző. *Bár az α1- és α2-domének nem mutatnak rokonságot az Ig-doménekkel, az MHC-I-molekulák egészében az Ig-szupergéncsaládba sorolhatók.* Az α1- és α2-domének kölcsönhatásának eredményeképpen egy 8-szálú β-redőzött lemez és egy α-hélixbe csavarodott szakasz alakul ki, amely a molekula külső felszínén egy kb. 2,5 x 1,0 x 1,1 nm méretű bemélyedést eredményez. A „zseb” széleit az α-helikális szakasz, míg az alját a β-redőzött lemezek képezik (9.5. ábra). A szerkezetvizsgálatok azt is igazolták, hogy a kötőhelyben peptidligandumok helyezkednek el. Bár ezek azonosítását az első szerkezetvizsgálat még nem tette lehetővé, *az eredmények azt igazolták, hogy az MHC-I-fehérjék peptidkötő receptorként működnek.*

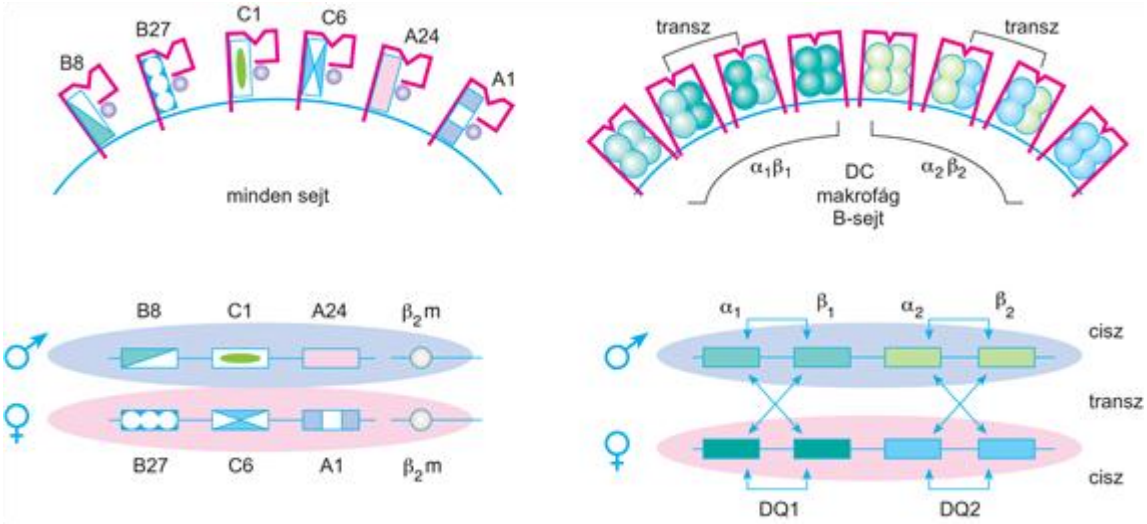
Az MHC-I-fehérjék fajon belüli polimorfizmusának alapja az, hogy az α-láncok aminosavsorrendje a populációban – az allélok kifejeződésétől függően – egyedenként eltérő. Az emberi HLA-A2 molekula α-láncában – más allélokkal összehasonlítva – 17 aminosav-eltérést tapasztaltak, melyek közül 15 a peptidkötő mélyedés oldalában vagy alján helyezkedik el *(9.7. ábra)*. Az allotípusokként változó aminosavak adott szekvenciaszakaszokban csoportosulnak: az α1-domén 62–83, az α2-domén 105–116 és 174–194 szakaszokon találhatók, ez utóbbi az α2- és α3-doméneket köti össze. *Az allotípusok aminosavkülönbségei elsősorban a peptidek kötésére képes „zseb” szerkezetét módosítják anélkül, hogy a teljes molekula térszerkezetét alapvetően megváltoztatnák.* Így az α-lánc polimorfizmusa lehetőséget ad arra, hogy az MHC-I fehérjék különböző allotípusai többféle és különböző peptideket is képesek legyenek megkötni (9.7. ábra). Ellentétben az α1- és az α2-doménekkel, az α3 domén konzervatív szerkezetéből adódóan minden allotípusban azonos, és a β2m-mel kapcsolódva stabilizálja a molekulaszerkezetet, valamint a T-limfociták CD8 kostimuláló molekulájához kötődik (lásd 4., 12. és 13. fejezet).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



9.7. ábra. Az MHC-membránfehérjék mint peptidkötő receptorok . Az ábrán a HLA-B27 emberi MHC-I allotípus (a) és az HLA-DR1 MHC-II allotípus (b) peptidkötő helyének felülnézeti szerkezeti modellje látható. A felső sorban a peptidkötő helyet határoló α-helixek azon oldalláncait tüntettük fel, amelyek kapcsolatot teremtenek az illeszkedő peptid aminosav oldalláncaival. Az ábra jól érzékelteti az MHC-I-molekula „zárt" és az MHC-II-molekula „nyitott" peptidkötő helyének szerkezetét. Az alsó sorban narancsárga pontokkal jelölve tüntettük fel az allélek közötti aminosav-eltérések elhelyezkedését. (Behring Institute Mitteilungen No. 94. 1994. nyomán).

Egy heterozigóta egyed minden szöveti sejtjén maximálisan 6 különböző MHC-I-allél termékei jelenhetnek meg, melyek közül 3 anyai és 3 apai eredetű. Egy dimerpárt a HLA-B, egyet a HLA-B és egyet a HLA-C allotípusok képviselnek *(9.8. ábra)*.



9.8. ábra Az emberi MHC-I (HLA-B, -C és -A) és az MHC-II (HLA-DQ A1B1, A2B2) lókuszok alléljei által kódolt fehérjetermékek sejtfelszíni megjelenése heterozigóta egyedben. A szervezet csaknem minden magvas sejtjén megjelenő MHC-I-molekulák 6 alléljának kifejeződése meghatározza az egyed MHC-genotípusát. A korlátozott szöveti megjelenésű, MHC-II-gének által kódolt α- és β-fehérjeláncok bizonyos allotípusai cisz- és transzkombinációban is párosodhatnak egymással, és ez által a sejtfelszínen megjelenő fehérjék sokfélesége tovább bővül.

Az MHC-allotípusok azonosításának lehetőségei

Az MHC-génekre jellemző nagyfokú genetikai polimorfizmusnak az a következménye, hogy az emberi populáció (hasonlóan más fajokhoz) eltérő MHC-mintázattal jellemezhető egyedekből áll. Ezért az MHC-tipizálás (vagy HLA-azonosítás) számos terület, így a bűnügyi orvostan, a családvizsgálatok, a populációgenetikai, epidemiológia és a transzplantációs immunológia fontos területévé vált. Az MHC-tipizálás első, hagyományos eljárásai szerológiai módszereken alapultak, amelyekben természetes poliklonális és tervezetten előállított monoklonális ellenanyagokat alkalmaztak. Szerológiai módszerekkel kb. 24 HLA-A, 52 HLA-B és 11 HLA-C génterméket lehet elkülöníteni. Az utóbbi években a szerológiai MHC-tipizálást folyamatosan kiszorítják a molekuláris biológiai és korszerű sejtszintű vizsgálómódszerek. Ezek nemcsak az MHC-tipizálás időigényét csökkentették jelentősen, de az egyetlen nukleotid cseréjén alapuló SNP (*S*ingle *N*ucleotid *P*olimorphism) meghatározással kombinálva új MHC-allotípusok azonosítását is lehetővé tették. Így a szerológiai módszerekkel meghatározott variánsok számánál lényegesen több humán MHC-I- és MHC-II-

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

allotípus különíthető el. *Jelenleg a HLA-I szerkezeti géneknek összesen 657, a HLA-II szerkezeti géneknek 492 allélja ismeretes.*

2.2. Az MHC-II-membránfehérjék szerkezete és funkciója

Az MHC-II-molekula két, egymással nem kovalens módon kapcsolódó α- és β-polipeptidláncból épül fel (9.4. és 9.6. ábra). *Az MHC-I osztályba tartozó fehérjékhez hasonlóan, az MHC-II-molekulák is transzmembrán glikoproteinek.* A 32 – 34 kD molekulatömegű α-lánc és a 29-32 kD molekulatömegű β-lánc egyaránt két extracelluláris domént (α1 és α2 ; β1 és β2), egy 20-25 aminosavból álló transzmembrán régiót, továbbá egy viszonylag rövid citoplazmatikus szakaszt tartalmaz. Ez utóbbi az α-láncban 3-15, a β-láncban 8-21 aminosav hosszúságú. A szénhidrátkomponensek az α1 és α2, valamint a β1-doménhez kapcsolódnak. Az α- és a β-láncok eltérő molekulatömege különböző mértékű glikoziláltságukat tükrözi. Az α1 – β1-doménpár a membrántól távolabb, míg az Ig-doménhez hasonló szerkezetű, egy-egy láncon belüli diszulfidhidat is tartalmazó α2 – β2 doménpár a membrán közvetlen közelében helyezkedik el. Az α1-doménben nincs láncon belüli diszulfidhíd, míg a β1-doménben van.

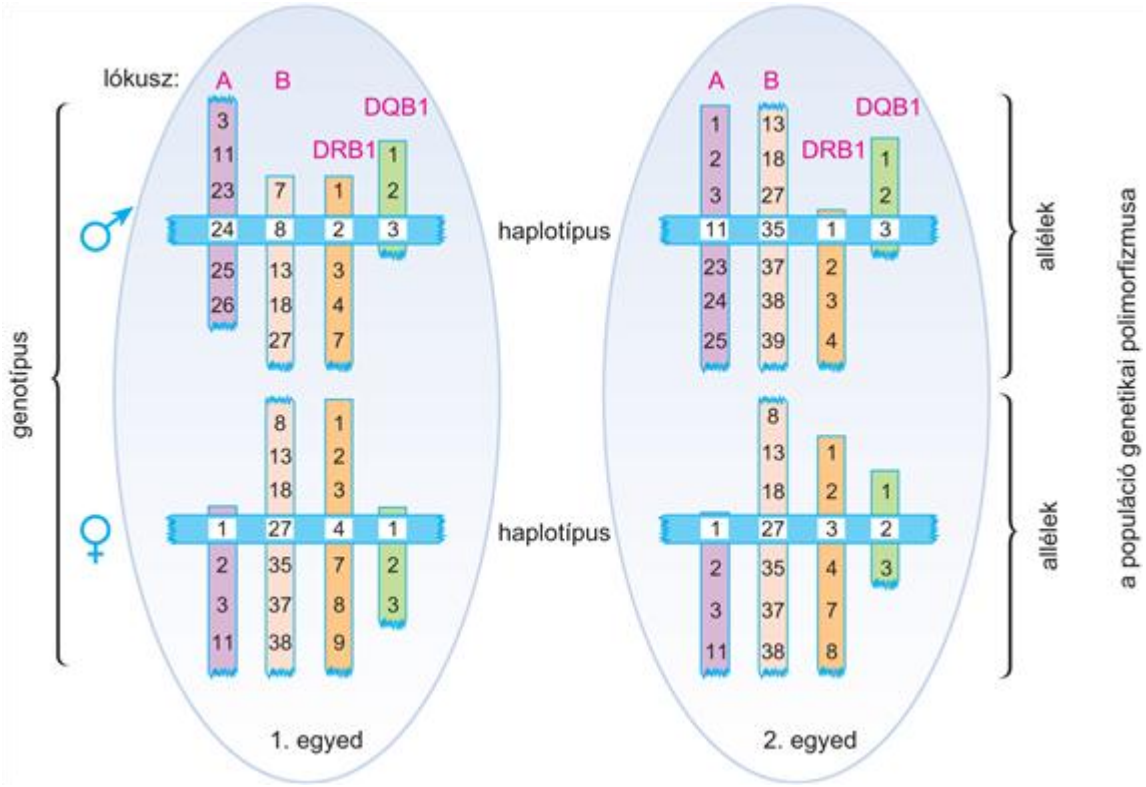
Az MHC-II-molekula peptidkötő helyét, amely térszerkezetét tekintve az MHC-I-molekuláéhoz hasonló felépítésű, az α1 – β1 doménpár alakítja ki, és egy 8-szálú β-redőzött lemez, továbbá két α-hélixbe rendeződött szakasz alkotja (9.6. ábra). *Az MHC-II-molekulák mindkét polipeptidláncát jelentős genetikai polimorfizmus jellemzi, de a β-láncok polimorfizmusa nagyobb az α-láncoknál.* Mivel egy adott sejtben az α-lánc a β-láncok több allotípusával is képes párt képezni, az egy adott sejten megjelenő MHC-II-molekulák maximális száma két eltérő allél esetében 4 is lehet, aminek következtében ugyanannyi gén esetében a sejtfelszínen megjelenő dimerek sokfélesége nő (9.8. ábra). A „transzpárosodás” lehetősége a különböző α- és β-láncok szintézisének mértékétől és az allotípustól is függ, így az ennek következtében képződő új MHC-termékek megjelenése nem minden egyedben valósul meg.

2.3. Az MHC-gének nagy számának valamint polimorfizmusának kialakulása és funkcionális következményei

*A humán genom legnagyobb polimorfizmust mutató génjei az MHC-I-molekulákat kódolják (*pl. a humán HLA-B-nek 300-nál is több allélje ismert). A variációk leggyakoribb típusa a kódoló SNP (egy nukleotid megváltozása következtében kialakuló változat), ezen kívül gyakoriak a delécióval vagy inzercióval kialakult polimorfizmusok.

Egy adott egyénben elvileg valamennyi MHC-lókusz bármely allélja társulhat a genotípusban, és termékeik is megjelenhetnek a sejtfelszínen (9.3. ábra). Így a négy legfontosabb lókusz (HLA-A, B, DQ, DR) variációit számba véve (9.8. ábra) a fenotípus-kombinációk lehetősége nagyobb, mint a T-limfocita készlet becsült mérete. Az MHC-allotípusok megvalósuló kombinációinak száma azonban a gének kapcsolt öröklődése miatt ennél valamivel kevesebb. Ennek ellenére az emberi populáció az MHC-gének genetikai polimorfizmusát illetően rendkívüli sokféleséggel rendelkezik (9.9. ábra).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



9.9. ábra. Az MHC-allotípusok kombinálódásának elve az egyedben és a populációban . A genotípust az MHC-molekulákat felépítő polimorf láncokat kódoló szerkezeti gének alléljai határozzák meg. A polimorf láncokat kódoló gének kapcsolt öröklődésének következtében az egyedre jellemző haplotípust az apai és az anyai kromoszómán kódolt gének kombinációja alakítja ki (kék háttérrel kiemelt allélok). Az ábrán feltüntetett 1. és 2. egyed az apai kromoszómán az A-, B- és DRB1-lókuszokban eltérő, míg a DQB1-lókuszban azonos genotípussal rendelkezik. Az anyai kromoszómán található gének a két egyedben az A- és B-lókuszban megegyeznek, míg a többiben eltérnek egymástól. Ennek értelmében az 1. és 2. egyed haplotípusa eltérő (J. Klein nyomán).

Az MHC-molekulák változatosságával kapcsolatos első megfigyelések Zinkernagel és Doherty munkájához kapcsolódnak (lásd 10. fejezet). Az MHC-korlátozás felfedezése mellett először ők vetették fel a heterozigotizmus előnyének szerepét az MHC-polimorfizmusának kialakulásában. *A szerkezetvizsgálatok igazolták, hogy az MHC-molekulák peptidkötő zsebében az aminosav-változást okozó nukleotidcserék száma nagyobb, mint a csendes mutációt okozóké.* A szubsztitúciók ilyen – más fehérjéket kódoló génektől eltérő – jellegzetessége bizonyítékul szolgál arra, hogy a polimorfizmust szelekciós hatások tartják fenn, és hogy a heterozigotizmust előnyben részesítő szelekció specifikusan a peptidkötő helyet érinti.

Az MHC-molekulák biológiai funkciójának ismeretében ma már tudjuk, hogy a heterozigotizmus és a polimorfizmus fenntartása növeli a felismerhető peptidek körét és kedvez a T-limfociták általi felismerés hatékonyságának. Az egyed szintjén a poligenitás, a populáció szintjén pedig a genetikai polimorfizmus biztosítja az emlősfajoknál sokkal gyorsabban fejlődő, állandóan változó kórokozókkal szemben ellenállóbb egyedek szelektálódását, a populáció fenntartását.

2.4. Az MHC-molekulák peptidkötő funkciójának szerkezeti alapjai

Az MHC-I- és az MHC-II-molekulák térszerkezeti rokonságát – a domének eltérő elrendeződése ellenére – már az aminosavsorrend alapján is jósolni lehetett. Az MHC-I-molekula térszerkezetére vonatkozó adatokat azonban csak 1993-ban követte az MHC-II-molekulák, valamint az ismert szekvenciájú peptidet tartalmazó MHC-II-peptid komplexek szerkezetének részletes elemzése. Mindez az alábbi fontos információkat szolgáltatta:

– az MHC-membránfehérjék peptidkötő receptorként működnek, amit a jellegzetes térszerkezettel rendelkező molekula felszínén kialakuló peptidkötő mélyedés (zseb) biztosít;

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

– az MHC gének polimorfizmusából adódó aminosav-sorrendbeli eltérések az I. és II. típusú MHC-fehérjében a peptidkötő helyben halmozdónak fel;

– a peptidkötő hely finomszerkezete az MHC-I és MHC-II-molekulák esetében eltérő;

– egy adott allotípusú, egyedi aminosavszekvenciával jellemezhető MHC-fehérje egyetlen kötőzsebébe többféle peptid is illeszkedhet, de egyidejűleg csak egy kötődhet;

– egy meghatározott sejt felszínén egy adott MHC-allotípus többféle peptidet is bemutathat;

– az MHC-molekula a szervezet saját és nem-saját fehérjéiből származó peptidek megkötésére is alkalmas, így nem rendelkezik antigénspecificitással.

A molekulaszerkezeti vizsgálatok, valamint az MHC-molekulákhoz kötődő peptidek analíziséből következtetni lehetett a peptidkötőhely szerkezetére, a peptidligandumok eredetére, természetére, és jellegzetességeire, valamint az MHC – peptid kölcsönhatás molekuláris törvényszerűségeire. *Mindezek alapján az MHC-molekulák olyan konzervatív szerkezetű peptidreceptoroknak tekinthetők, melyek a kötőhely felépítésében eltérnek egymástól és így különböző, de bizonyos szerkezeti követelményeknek megfelelő peptid-készlet megkötésére képesek.* Noha az MHC-molekulák nem tesznek különbséget a szervezet számára sajátként elfogadható és a nem-saját vagy veszélyes antigénből származó peptidek között, képesek azok megkötésére és sejtfelszíni bemutatására. Így az MHC-molekulák szerepe az adaptív immunrendszer működésében kettős:

– a saját fehérjékből származó peptidek állandó sejtfelszíni megjelenítésével a T-limfociták számára folyamatosan bemutatják a tolerálható MHC-peptid kombinációkat;

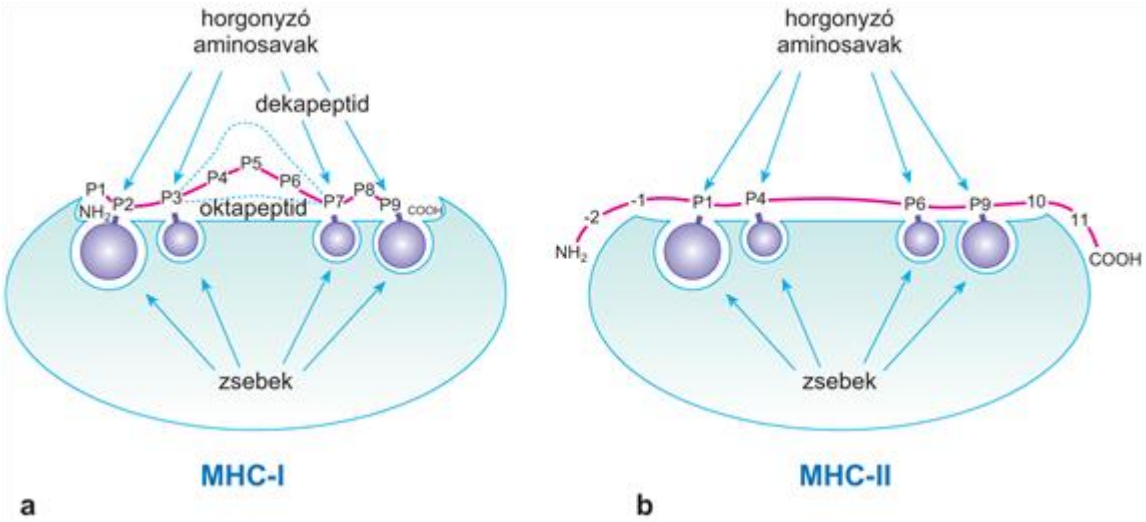
– szerepük az antigénfelismerésben az, hogy a T-limfociták jelenlététől függetlenül megkötik, és a saját fehérjékből származó peptidekkel együtt bemutatják az idegen fehérjeantigénekből származó peptideket is.

Ezek a vizsgálatok arra is fényt derítettek, hogy *az MHC-I membránfehérjék zsebébe illeszkedő peptidek elsősorban a sejtben szintetizálódó sejtmag-eredetű és citoplazmatikus fehérjék degradációs termékekből származnak. Ezzel ellentétben az MHC-II-molekulákhoz kötődő peptidek membránfehérjékből, nagy részük az MHC-molekulákból és kis hányaduk a külső szöveti térben található fehérjékből származik.* Mindezek alapján feltételezhető, hogy az MHC molekulák közös szerkezetük és peptid bemutató funkcióik mellett egyedi sajátságokkal is rendelkeznek.

2.4.1. A peptidkötő hely részletes jellemzése

Az MHC-I- és MHC-II-molekulák peptidkötő funkciója – a kötőhely hasonló térbeli elrendeződése ellenére – eltér egymástól (9.4. és 9.5., 9.6. ábra). *Az MHC-I típusú molekulák esetében a peptidkötőhely két végét az α1 és α2-domének adott pozícióiban elhelyezkedő konzervatív aminosavak képezik, amelyek a peptidek láncvégi NH_2- és COOH-csoportjainak megkötésére alkalmasak(9.10. ábra).Így a molekula felszínén kétoldalt „zárt” kötőhely alakul ki, amely csak meghatározott méretű peptidek befogadására képes. Ezzel szemben az MHC-II fehérjék konzervatív aminosavai a peptidkötő hely egész hosszában, egyenletesen elosztva helyezkednek el, így a kötőhely a két végén “nyitott”, és a peptidek N- és C-terminális aminosavai szabadon „kilóghatnak” a kötőhelyből* (9.9. ábra). Ezeknek a molekulaszerkezeti korlátozásoknak – ahogy erre a későbbiekben még visszatérünk – fontos funkcionális következményei is vannak.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



9.10. ábra. Különböző méretű peptidek illeszkedése az MHC-I (HLA-B27) és MHC-II (HLA-DR1) fehérjék peptidkötő helyébe . a) Az MHC-I-molekula aminosav-oldalláncokat kötő zsebei a peptid N- (P2, P3 vagy P5) és C-terminális (P7, P9) aminosavai oldalláncaival alakítanak ki nem kovalens kölcsönhatásokat. A peptid láncvégi NH_2- és COOH-csoportjai az α2- és α3-domének által kialakított kötőhelyet „bezáró", konzervatív aminosavakkal hoznak létre H-hídkötéseket. Az illeszkedő peptidek optimális mérete 9 aminosav, az okta- és dekapeptidek illeszkedési lehetőségét szaggatott vonallal jeleztük. b) Az MHC-II-molekula nyitott kötőhelye hosszabb peptidek kötődését is megengedi. Az eltérő hosszúságú, átfedő peptidek megfelelő oldalláncai (P1) egy minden MHC-II-molekulára jellemző mély, hidrofób zsebbe illeszkednek. A többi horgonyzó aminosav oldalláncai ettől az első zsebtől megfelelő távolságban elhelyezkedő mélyedésekbe illeszkedhetnek, így a további kapcsolatot teremtő aminosavak a P4-, P6- és P9-pozíciókban találhatók. Az MHC-molekulák zsebeibe illeszkedő peptideket a teljes lánc hosszában az α2- és β2-domének konzervatív aminosavaival létrejövő H-hídkötések is stabilizálják.

Az MHC-molekulák egyedi sajátságait (allélikus változatait) meghatározó aminosavcserék a peptidkötő zsebben, vagy annak környékén helyezkednek el, így a kötőhely sokfélesége a peptidfelismerés széles skáláját szolgálja. Fontos kérdés azonban, hogy egy adott szerkezetű MHC-fehérje milyen természetű peptidek megkötésére képes, milyen fokú a specificitása, és mennyire alkalmas a természetben előforduló számtalan, eltérő aminosav-szekvenciával rendelkező antigén eredetű fehérjefragmentum szelektív megkötésére. Erre a kérdésre az MHC-fehérjékhez természetes úton és kísérleti körülmények között kötődő peptidek szerkezeti, proteomikai és funkcionális vizsgálata adott választ.

Az allélspecifikus motívumok azonosítása és predikciója

Az allélspecifikus motívumok meghatározásában döntő fontosságú volt az ún. *természetes peptid-ligandumok* azonosítása. Az eljárás során ismert MHC-allotípusokat hordozó, általában homozigóta egyedekből származó sejtvonalak felhasználásával a peptideket kémiai módszerrel (savas vagy detergens elúcióval) leoldják a sejtfelszínről, majd nagy érzékenységű tömegspektrometriás eljárással azonosítják. A módszer alkalmas a természetes környezetben kötődő saját peptidek, valamint a fehérje antigénekkel való feltöltést követően leoldható peptidek azonosítására is. Így megfelelő sejttípusok alkalmazásával pl. kezeletlen és a vírussal fertőzött sejtek felszínén a bemutatott víruseredetű ligandumok, vagy a primer szöveti és az adott szövet tumorsejtjeinek összehasonlításával a tumorasszociált, MHC-I és/vagy MHC-II-fehérjékhez kötődő peptidek is azonosíthatók.

Az MHC-II-molekulákhoz kötődő, allélspecifikus szekvenciamotívumok azonosítását jelentősen megkönnyítette a szekvencia alapján tervezett *peptidkönyvtárak* alkalmazása. Ezekben a vizsgálatokban, a kémiai úton előállított vagy bakteriális fágokon megjelenített peptidkeverékek segítségével az *in vivo* szituációnak megfelelő nagyszámú peptid egyidejű kötődése tanulmányozható. Az MHC-peptid kölcsönhatás biokémiai jellemzésében a sejtekből izolált MHC-fehérjék tanulmányozása mellett nagy előretörést jelentett az ún. „üres", azaz peptidet nem hordozó MHC-molekulák géntechnológiai eszközökkel való *in vitro* előállítása. Ezek a molekulák – ellentétben az emlőssejtekből izolált MHC-molekulákkal – a peptidkötőhelyben nem, vagy csak kis számú peptidet tartalmaznak, így a kötési vizsgálatokban a természetes peptidek általi kompetíció zavaró körülményét ki lehetett küszöbölni.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A természetes fehérjékből és különböző fehérjeantigénekből és patogénekből származó, ismert MHC-I és MHC-II allotípusokhoz kötődő peptidek azonosítása, valamint az egyes MHC-allotípusok peptidkötő helyének ismert szekvenciája és molekula-modellje olyan adatbázisok létrehozását tette lehetővé, amelyek alkalmasak elvileg bármely MHC-fehérje peptidkötő helyébe illeszkedő szekvenciák *in silico* keresésére és tervezésére. Ez a stratégiailag új genomikai és proteomikai megközelítés lehetőséget kínál az egyedre szabott vakcináció és immunterápia tervezésére. Napjainkban az MHC-peptid kölcsönhatások predikciójára alkalmas adatbázisok és bioinformatikai programok révén elérhetők.

E törvényszerűségek alapján *egy adott szerkezetű MHC-molekulához kötődő peptidek ún. allélspecifikus konszenzus szekvenciákkal (motívum) jellemezhetők*, amelyeken belül a horgonyzó aminosavak az adott MHC-allotípus által kialakított peptidkötő helyre jellemző, nem konzervatív aminosavak által képzett zsebekkel alakítanak ki kapcsolatot (9.10. ábra).

A méret- és szekvenciabeli korlátozások figyelembevételével egy adott MHC-molekulához kötődni képes peptidek száma elméletileg rendkívül nagy, így az MHC-molekuláknak sok lehetséges ligandumuk van. Ezért *ezek a peptidkötő fehérjék semmiképp sem tekinthetők nagy fajlagosságú, egyetlen ligandumra specializálódott sejtfelszíni receptoroknak.* Az MHC-II-molekulák peptidkötő képessége kevésbé korlátozott, mint az MHC-I-molekuláké. Ez összhangban áll az MHC-molekulák peptidkötő zsebének szerkezeti tulajdonságaival, miszerint az MHC-I fehérjék „zárt” kötőhelye csak 8-10 aminosavat tartalmazó peptidek kötődését teszi lehetővé, míg az MHC-II-molekulák ennél nagyobb méretű, átfedő peptidek és fehérjefragmentumok megkötését is biztosítja (9.10 ábra és 9.3. táblázat).

9.3. táblázat - 9.3. táblázat. Az MHC-I- és MHC-II-molekulákhoz kötődő peptidek sajátságai

A peptid jellemzői	**MHC-I**	**MHC-II**
Az aminosavak száma	8-10	13-23
A természetes peptidek eredete	Citoszolikus fehérjék, magfehérjék	Membránfehérjék; 70% MHC eredetű
A felismert peptid	Adott méretű epitóp	Eltérő méretű, átfedő peptidek közös „illeszkedő” szekvenciával
A peptidkötés helye	ER	Endoszóma

2.4.2. Az MHC-molekulákhoz kötődő peptidek sajátságai

A sejtmembránon megjelenő MHC-molekulák kötőhelye mindig tartalmaz peptideket. Fiziológiás körülmények között ezek az adott sejt által szintetizált endogén, valamint a szöveti környezetből felvett exogén saját fehérjék lebontásából származnak. Egy adott allotípusú MHC-molekula egyetlen és egyedileg jellemző peptidkötő helyét mintegy 3-500 különböző szekvenciájú, de hasonló motívumokat tartalmazó peptid foglalhatja el. A különböző fehérjeantigénekben azonosított allotípus-specifikus T-sejt-epitópok, valamint a sejtmembránon megjelenő MHC-molekulákról leoldható peptidek szekvencia-analízise alapján az MHC-I és MHC-II membránfehérjékhez kötődő peptidek eredetére és sajátságaira vonatkozóan általános törvényszerűségek vonhatók le.

Ennek értelmében az MHC-I-molekulákhoz kötődő peptidek mérete szigorúan meghatározott, amennyiben 8-10 aminosavnál nem hosszabbak. Másik jellegzetességük, hogy a különböző MHC-allotípusokhoz kötődni képes peptidek bizonyos pozíciókban, tulajdonságaikban hasonló ún. *horgonyzó aminosavak*at tartalmaznak, míg a szekvencia többi része igen eltérő lehet (9.10. ábra). Az MHC-I fehérjék peptidkötő helyének aminosav oldalláncokat horgonyzó pontjai a 2., 3. vagy 5. és a C-terminális pozicióknak megfelelő helyen találhatók. Az MHC-I-peptidkomplexek molekulaszerkezeti vizsgálata azt is igazolta, hogy a peptidek úgy illeszkednek a kötőhelybe, hogy az okta-, nona- vagy dekapeptid két végén elhelyezkedő aminosav oldalláncok mélyen rejtve maradnak. A kölcsönhatásokért felelős kapcsolatokat a peptidváz és az MHC-I-molekula konzervatív aminosavai alakítják ki, míg a horgonyzó aminosavak oldalláncai az allélokra jellemző kötőhelyekbe

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

illeszkednek (9.10. ábra). Így az MHC-I kötőhelyéből – a peptid hosszától és szekvenciájától függően – csak a peptid középső aminosav-oldalláncai türemkednek ki.

MHC-II-fehérjékhez kötődő peptidek mérete az előzőekkel ellentétben kevésbé korlátozott, de a különböző méretű, sokszor átfedő peptidek szintén jellemezhetők bizonyos szekvenciális szabályszerűségekkel. Mivel az MHC-II-molekulák által kötött peptidek optimális mérete 13-25 aminosav között van, az ezekre jellemző szekvencia-motívumok azonosítása nehezebb. Az MHC-II-molekulákhoz kötődő peptidek legjellegzetesebb sajátsága, hogy a kötődésért felelős peptidszakasz 1. poziciójában általában nagyméretű, hidrofób aromás vagy alifás aminosav található. Ezen kívül még legalább kettő vagy három, adott távolságban elhelyezkedő horgonyzó oldallánc biztosítja a kapcsolódást. Mivel az illeszkedő peptidek ténylegesen kapcsolódó szakasza az MHC-II fehérjék esetében is átlagosan 9 aminosav, a hosszabb peptidek N- és C-terminális, közvetlenül nem kötődő részei „kilógnak" a kötőhelyből (9.10. ábra). Az emberi MHC-II-molekulák peptidkötő helyének kristályszerkezetét először 1993-ban közölték, azóta számos további részletes térszerkezet, köztük humán izo- és allotípusok és a két egér molekuláé (H2-IA és H2-IE) vált ismertté. Ezek az eredmények azt igazolták, hogy a különböző molekulák szerkezete nagyon hasonló, és az illeszkedő peptidek konformációja is rendkívül konzervatív. Ez a hasonlóság azt eredményezi, hogy az illeszkedő peptid adott poziciójú aminosavai – legtöbb esetben a P1, P4, P6 és P9 helyzetűek – a különböző MHC-II-molekulák esetében eltérő térfogatú, hidrofób tulajdonságú és töltésviszonyokkal jellemezhető kötőzsebekbe illeszkednek. Az MHC-II fehérjék peptidkötő mélyedésében – az MHC-I-molekulához hasonlóan – fontos szerep jut a szabályszerűen elhelyezkedő horgonyzó aminosavaknak, valamint az egész peptidváz és az MHC-molekula konzervatív aminosavai között kialakuló nem-kovalens kölcsönhatásoknak, elsősorban a H-hídkötéseknek (9.7. ábra).

2.4.3. Az MHC-peptid kölcsönhatás jellegzetességei

Mivel az MHC-molekulák nem képesek különbséget tenni a saját fehérjékből és az idegen antigénekből származó peptidek között, és a kötődés lehetőségét a peptid koncentrációja, mérete és szekvenciális sajátságai határozzák meg, az antigénbemutatás mindig kompetitív körülmények között megy végbe. Az MHC-molekulák és a peptidek kölcsönhatása a sejten belül, az MHC-I- és MHC-II-molekulák esetében eltérő intracelluláris kompartmentben történik, ahol a hozzáférhető MHC-kötőhelyekért való versengésé a meghatározó szerep. Ennek kimenetele az MHC-molekulák és a peptidek találkozási helyén rendelkezésre álló peptidek aminosav-szekvenciájától és egymáshoz viszonyított koncentrációjától, valamint a kötés erősségétől függ. Azt is igazolták, hogy a „győztes" peptidek már nagyon nehezen távolíthatók el az MHC-molekulák kötőhelyéről. Ez a megfigyelés hívta fel a figyelmet arra a lehetőségre, hogy *a peptidek elsődleges kapcsolódása olyan térszerkezeti változást idéz elő az MHC-molekulákban, amelynek következtében a receptor mintegy „csapdába ejti" a kötődő peptidet.* Ez a folyamat mindkét MHC-molekula esetében molekuláris chaperonok segítségével, különböző sejten belüli környezetben megy végbe (lásd 12. fejezet).

2.4.4. Az MHC-II-molekulák és a szuperantigének kölcsönhatása

A szuperantigének olyan bakteriális vagy virális eredetű fehérjék, amelyek oligoklonális T-sejt aktivációt képesek kiváltani, ami a T-limfociták nagy hányadát, akár 5-25%-át is érintheti. Ennek molekuláris hátterében az áll, hogy *a szuperantigén egyszerre képes kapcsolódni az MHC-II fehérje β-láncának a peptidkötő helyen kívül eső szélső molekuláris felszínéhez, valamint a TCR β-lánc variábilis doménjének (Vβ) egy viszonylag konzervatív szakaszához*. Így a TCR peptidspecificitásától függetlenül sok rokon szerkezetű antigénkötőreceptorral rendelkező T-sejt és egy adott típusú MHC-II-molekula nagy affinitású összekapcsolása révén számos T-sejt aktiválódik attól függetlenül, hogy az MHC-II zsebébe milyen peptidek kötődnek. A szuperantigének hatására nagyságrendekkel több T-limfocitaklón aktiválódik, mint az antigénspecifikus T-sejt stimuláció során, ami a szervezetet súlyosan károsító mértékű celluláris immunválaszhoz és gyulladásos „citokinvihar" kialakulásához vezethet. Ez tapasztalható a szeptikus sokkot kiváltó Staphylococcus enterotoxin (SE) és a TSST-1 (Toxic Shock Syndrom Toxin-1) szuperantigének esetében.

2.5. Az MHC-molekulák biológiai funkciói

A nagyfokú genetikai polimorfizmussal rendelkező, de konzervatív szerkezeti felépítésű sejtfelszíni MHC-fehérjék az immunrendszer fejlődése és működése során a természetes és az adaptív immunválasz folyamataiban is kulcsfontosságúak, és meghatározó szerepet töltenek be mind az egyed, mind a teljes populáció túlélési lehetőségeinek irányításában. A klasszikus MHC-fehérjék:

– intracelluláris peptidkötő receptorként és sejtfelszíni antigénprezentáló molekulaként működnek (l. 12. fejezet),

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

– a tímuszban a fejlődő T-limfociták számára bemutatják az „immunológiai saját” környezetet és elősegítik a T-sejtek fejlődését és az adott egyedre szabott szelekcióját (lásd 11. fejezet),

– a perifériás szövetekben az érett T-limfociták számára folyamatosan bemutatják a tolerálható saját és az idegen vagy veszélyes fehérjékből származó degradációs termékeket,

– az NK- és T-sejtek egyes gátló receptoraihoz kötődve szabályozzák azok működését,

– a hivatásos APC-k felszínén elindítják az antigén-specifikus immunválaszt (lásd 12. fejezet),

– allogén vagy xenogén szövetátültetés során fő szövetösszeférhetőségi (hisztokompatibilitási) antigénként viselkednek, és intenzív T-sejtválaszt provokálnak (lásd 20. fejezet).

Mai ismereteink szerint az MHC-molekulák legfontosabb biológiai funkciója a szervezetben termelődő vagy oda bekerülő fehérjék részleges lebontása során keletkező peptidek megkötése és folyamatos bemutatása a T-limfociták számára. Bár az MHC-molekulák nem képesek különbséget tenni az immunológiai értelemben vett saját és nem-saját fehérjékből származó peptidek között, az antigénből származó peptidek megkötésével alapvető szerepet töltenek be a T-limfociták antigénfelismerő működésében. Ezért *a TCR, a BCR és az ellenanyagok mellett az MHC-termékek is az adaptív immunrendszer antigén-felismerő funkciójában közreműködő molekulái közé sorolhatók.* Fontos azonban hangsúlyozni, hogy az MHC-fehérjék szerepe eltér a fajlagos antigénfelismerő molekulákétól. Ahogyan ezt az antigénprezentáció mechanizmusának tárgyalásakor részletezzük (lásd 12. fejezet), az MHC-molekulák sejten belüli lokalizációja és mozgása a peptidkötő képesség függvénye. *A peptidkötő funkció tehát stabilizálja az MHC-molekulákat, megvédi azokat a további degradációtól és biztosítja sejtfelszíni megjelenésüket is, ami a T-sejtek felismerő működésének előfeltétele.* Ez arra az érdekes sejtbiológiai összefüggésre is felhívja a figyelmet, hogy a fehérjék természetes lebomlása – amin az antigénprezentáció folyamatai alapulnak – fontos szerepet játszik a saját és nem saját fehérjék közötti különbségtétel mechanizmusában.

Az MHC-molekulák tényleges biológiai szerepének tisztázásával a szövetkilökődési reakció, azaz a más allotípusú MHC-fehérjék ellen irányuló T-sejtválasz értelmezése is új megvilágításba került. Ma már megmagyarázható az a régi megfigyelés, hogy a legnagyobb intenzitású sejtes immunválaszt és a T-sejtkészlet legnagyobb hányadát érintő aktivációt, az eltérő MHC-allélokat hordozó, más egyedből származó sejtek váltják ki. Ennek hátterében a konzervatív szerkezetű MHC-molekulák által bemutatott számos saját és idegen, köztük az MHC-fehérjékből származó peptidek bemutatása áll. Ennek értelmében az allogén válasz az MHC-molekulák legfontosabb biológiai funkciójára specializálódott szerkezeti és funkcionális sajátságoknak a következménye, és nem egy esetleges transzplantációra való „felkészülés” eredménye (lásd 20. fejezet).

2.6. Az MHC-gének és -fehérjék kapcsolata a veleszületett immunitással

Az MHC-I-molekulák az NK-sejt receptorok ligandumaiként is működnek és így szabályozzák e sejtek funkcióit. A MIC-A és MIC-B stresszfehérjék (9.3.2.) pedig a KLRK1 gén által kódolt NKG2D receptort kifejező, a veleszületett immunitáshoz tartozó sejtekkel lépnek kapcsolatba. Az NK-sejtek kétféle receptorcsaládba tartozó membránfehérjét fejeznek ki. Az NK receptor komplex (NKC) génjei szénhidrát felismerő lektin típusú receptorokat, míg a leukocita receptor komplex (LRC) génjei immunoglobulin-szerű receptorokat kódolnak (l. 4. fejezet). A humán NK-sejtek nagyszámú (9-14) Ig-szerű gátló receptorait (Killer Inhibitory Receptor, KIR) genetikailag polimorf gének kódolják, amelyek klasszikus MHC-I-molekulákat és nem klasszikus MHC-I-szerű fehérjéket (HLA-E, HLA-G) ismernek fel. A KIR receptorok elsődleges liganduma a peptidet hordozó HLA-C fehérje, de bizonyos receptorok a HLA-B és HLA-A gének termékeit is felismerik. Az NK-sejtreceptorok – a TCR-hez hasonlóan – a kötött peptiddel együtt kialakított molekulafelszínt ismerik fel az MHC-I-fehérjén. Amíg az MHC-I-peptiddel alkotott komplexének kölcsönhatása a TCR-rel konformációs változást idéz elő, a KIR-receptorokhoz való kötődés egyedi aminosavakkal kialakított, merev kapcsolatot eredményez. A KIR-ek az MHC általi felismerés során együttműködnek a nem polimorf, gátló funkciójú CD94-NKG2A és az aktiváló CD94-NKG2C lektinreceptor-komplexekkel. Az MHC-I- és a KIR-molekulák egymástól függetlenül kialakuló, nagyfokú genetikai polimorfizmusa az NK-sejtek eltérő mértékű gátlásához és/vagy aktivációjához vezethet, így számos immunológiai folyamatra lehet hatással (lásd még 13. fejezet).

3. Az MHC egyéb génjei

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Az MHC a klasszikus, polimorf gének közé ékelődve számos egyéb gént is magában foglal. Ezek közül a gének közül – a teljesség igénye nélkül – néhány, az immunrendszer működésében résztvevő, vagy érdekes funkciójú fehérjéket kódoló gént említünk meg, amelyek elhelyezkedését a 9.1. és 9.2. ábrákon tüntettük fel.

3.1. MHC-I-szerű molekulák

Az emberi és az egér-MHC 5' végén elhelyezkedő hosszú kromoszómaszakaszon olyan nem-polimorf gének találhatók, melyek a klasszikus MHC-I fehérjékhez hasonló molekulákat kódolnak. E gének termékeit "nem-klasszikus" vagy „MHC-szerű" fehérjéknek nevezzük. Jellegzetes sajátságuk, hogy kifejeződésük egyedi szövetspecificitást mutat. Az egér genomban e génekből lényegesen több található, mint amennyit az emberi kromoszómán azonosítottak (9.1., 9.2. ábra). *Ezek a molekulák fontos szerepet játszanak a nem fehérje természetű antigének bemutatásában* (6.4. táblázat). Korábbi feltételezések szerint a nem-polimorf MHC-gének a törzsfejlődés során olyan genetikai rezervoárként működtek, amelyek a rekombinációs folyamatok révén részt vettek a klasszikus MHC-molekulák nagyfokú polimorfizmusának kialakulásában. Más feltételezések alapján a törzsfejlődés zsákutcáinak tekinthetők ezek a gének. A legújabb szerkezeti és funkcionális vizsgálatok azt igazolták, hogy ezek a nem-polimorf molekulák speciális funkciókat látnak el, és fontos kiegészítő szerepet játszanak az antigénprezentáció folyamatában is. Így az is lehetséges, hogy a polimorfizmus hiánya a speciális funkció szolgálatában áll, és a törzsfejlődés során később alakult ki, amikor az adott funkcióra nem alkalmas allélok már negatív módon szelektálódtak.

3.1.1. Egér MHC-I-szerű fehérjék

Az egér H-2-régión belül elhelyezkedő MHC-gének nagy részét (több mint harmincat), az I. osztályba tartozó MHC-molekulákhoz hasonló fehérjéket kódoló H-2M-, -Q- és -T-lókuszok alkotják (9.2. ábra). Ezek a gének egy nem polimorf, általában nem teljes α-láncszerű polipeptidet kódolnak, amely β2m-mel kapcsolódva jelenik meg a sejtfelszínen. E gének termékei „minor" transzplantációs antigénekként viselkednek (lásd 20. fejezet), de emellett képesek a Tc-sejtek számára intracelluláris patogénekből származó, speciális felépítésű peptideket is prezentálni.

Az egér MHC-I-szerű molekulák szerkezete

A H-2M3-gének által kódolt fehérjék megjelenése általános, és bár az MHC-I-fehérjékhez hasonló peptidkötő hellyel rendelkeznek, csak olyan hexa-, illetve oktapeptidek megkötésére képesek, amelyek N-terminális aminosava N-formil-metionin. Ilyen peptidek az eukariota szervezetekben csak nagyon korlátozottan fordulnak elő, és jelenlétüket eddig csak mitokondriális enzimekben és baktériumokban mutatták ki. Ahogy ezt a NADH alegységeként működő ND1-enzim és a *Listeria monocytogenes* intracelluláris baktérium esetében igazolták, a H-2M gének által kódolt dimer molekula a különleges szerkezetű, N-formil-metioninnal kezdődő endogén peptidantigének Tc-sejtek számára való prezentációjában játszik szerepet. Ennek a specializált működésnek az előnye abban rejlik, hogy a nem polimorf H-2M molekulák által megkötött „saját" peptidek száma kicsi – mindössze 10-15-re becsülhető –, összehasonlítva az MHC-I-molekulákhoz kötődni képes több száz versengő peptiddel. Így a bakteriális antigén felismerése során a saját peptidekkel szembeni vetélkedés esélyei lényegesen jobbak, és ezért ezek a nem polimorf molekulák, konzervatív voltuk ellenére rendkívül hatékony antigénbemutató receptorokként működnek.

A H-2Q-gén termékei (pl. a Q7/Q9 gének által kódolt Qa-2 sejtfelszíni fehérje) csak limfoid eredetű sejteken jelennek meg. A transzmembrán régiót kódoló 5. exonban „stop kód" miatt ezek a fehérjék GPI-kapcsoltan és β2m-nal asszociált formában jelennek meg a sejtfelszínen. Az immunrendszer aktiválódásának eredményeként oldott formában is jelen lehetnek, és feltehetőleg szabályozó szerepet töltenek be az immunválasz során. A H-2Q fehérjék konzervatív peptidkötő helye – hasonlóan az MHC-I-molekuláéhoz – 9 aminosavból álló, szigorúan korlátozott méretű hidrofób peptidek megkötésére képes.

A 24 H-2T gén többféle molekulát kódol. Ezek egy része az αβ TCR-ral rendelkező, citotoxikus aktivitású T-sejtek számára képes peptideket prezentálni, mások pedig elsősorban a γδ TCR-rel rendelkező sejtek prezentáló molekulái.

3.1.2. Emberi MHC-I-szerű fehérjék

Emberben nem sikerült azonosítani az egerekben kimutatott minden gén ortológját, de az MHC-I-molekulákkal rokon fehérjéket kódoló géneket viszont igen (9.1. ábra). Idesorolhatók a HLA-E-, HLA-F- és HLA-G-lókuszon elhelyezkedő gének, valamint a B-lókusz közelében felfedezett, a bőrben és a bélnyálkahártya hámsejtjein megjelenő MICA/B-molekula kódolásáért felelős gének is.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A *HLA-E*-gének átírása szinte minden emberi sejtben kimutatható, de a fehérje sejtfelszíni megjelenése erősen korlátozott: az endogén antigének bemutatásában fontos TAP-fehérjék aktivitásától (lásd 12. fejezet), valamint a rendelkezésre álló peptidek jellegzetességeitől függ. A humán HLA-E- (egérben a H-2Qa1^{b}) és a HLA-G-molekulák az MHC-I-fehérjék lehasított „*leader*" szekvenciáit mutatják be, amit az NK-sejtek felszínén kifejeződő, gátló receptorként működő CD94-NKG2A lektinszerű dimer ismer fel.

A *HLA-F*-molekulák csak a magzati májban és az eozinofil sejtek felszínén jelennek meg, szerepük nem tisztázott.

A *HLA-G*-fehérje az egyetlen olyan MHC-szerű struktúra, amely a trofoblaszt sejteken megjelenik. Ez a nem polimorf molekula a terhesség alatt fontos szerepet játszik az anya és a magzat eltérő MHC-I-alléljai közötti különbségek által okozott kilökődés elkerülésében (lásd 19. fejezet). Ebben a folyamatban elsősorban az NK-sejtek által közvetített citotoxikus aktivitás gátlásának van szerepe, melynek során a trofoblasztok az MHC szintézisekor képződő szignálpeptideket mutatják be, és ez által gátolják az NK-sejt általi felismerést és aktivációt.

Az emberi B-lókusz közelében elhelyezkedő *MICA- és MICB-gének* (9.1. ábra) csak nagyon távoli rokonságot mutatnak az MHC-I-molekulákkal, és kifejeződésük a bélepitélsejtekre és a bőrre korlátozódik. A MICA-fehérje az NK- és a γδ T-sejteken megjelenő lektinreceptorokkal lép kölcsönhatásba. A MIC-fehérjék egyik jellegzetessége, hogy sejtfelszíni megjelenésük a β2m és peptid közreműködése nélkül, különböző ingerekkel váltható ki, és kinetikája a hősokkfehérjékhez (HSP) hasonló. Stresszfehérjeként történő működésüket támasztja alá az is, hogy génjeik promoter szekvenciáiban a HSP-kre jellemző elemeket találtak. Mindezek alapján a *MICA/B-molekulák MHC-szerű sokkfehérjéknek is tekinthetők.*

Az MHC-szerű molekulákat kódoló géneknek csak egy része található meg az MHC-komplexben, a *CD1 molekulák*at kódoló gének pl. az 1. kromoszómán jelennek meg. A rágcsálókban és emberben is kimutatható, a méhlepényben, az újszülöttek bélhámjában és az endotélsejtekben kifejeződő *neonatalis Fc-receptor* (FcRn) nem peptidek, hanem az IgG típusú ellenanyagok és albumin megkötésére specializálódott fehérje. Az FcRn szintén MHC-I-szerű fehérje, amely aminosavsorrendjében kismértékű, de szerkezetében jelentős homológiát mutat a klasszikus MHC-I-molekulákkal, és β2m-nal együtt jelenik meg a sejtmembránban (lásd 4. fejezet).

Az MHC-I-szerű molekulák egy sajátos megjelenési formája a citomegalovírus által kódolt fehérje, amely gátolja a fertőzött sejt saját MHC-I-molekuláinak sejtfelszíni megjelenését (9. 4. táblázat). Egyes virális MHC-szerű fehérjék β2m-mel kapcsolódva megjelenhetnek a sejtfelszínen és kötődhetnek a gátló NK-receptorokhoz. Így a vírussal fertőzött sejtek mind a citotoxikus, mind pedig az NK-sejtek általi felismerést is elkerülhetik.

9.4. táblázat - 9.4. táblázat. A nem klasszikus MHC-szerű fehérjék jellegzetességei, biológiai funkciói

Faj	Gén	Fehérje	Szöveti megjelenés	Specifitás	Ag bemutatás	TCR
Emberi MHC-I	HLA-F	F	Magzati máj, eozinofil sejtek	?	?	?
	HLA-G	G	Trofoblaszt, szem	?	?	?
	FCGRT	FcRn	Endotélsejt, méhlepény	IgG Albumin	-	-
	MICA/B	MICA/B	Bélhám, bőr	?	?	γ/δ T-sejtek
	HLA-E	E	mRNS – minden sejt, Fehérje –	Speciális peptid	TAP	

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

			néhány sejt			
Egér/ emberi MHC-II	DMA/B	DMA/B	APC, endoszóma MCII/CIIV	Nem köt peptidet	MHC II SpAg - kötőhely	-
Egér MHC-I	H-2M3	HMT Mta[1]	Általános	Formil-Met-peptid (NDI[2])	TAP CD8	α/β
	H-Q7/Q9	Qa-2	Limfoid sejtek GPI-kötött/oldott	Konzervatív nonapeptidek	TAP CD8	α/β
	H-T23 H-TI3/18	Qa-I TL	általános, peptid-függő,tímusz, bél	MHC-I-leader nonapeptid ?	TAP CD8 ?	α/β γ/δ IEL[3]
	FCGRT	FcRn	Endotélsejt, újszülött bélhámsejt	IgG Albumin	-	-

3.2. MHC-II-szerű molekulák

Az MHC-II-régióban azonosított emberi HLA-DM (egérben H2-M) és HLA-DO (egérben H-2O) molekulák és egér ortológjai, oligomorf fehérjék. Az α- és β-láncokat kódoló A- és B-gének termékeiből kialakuló heterodimerek fontos szerepet töltenek be az MHC-II-molekulák peptiddel történő feltöltésében és az exogén antigének bemutatásában (lásd 12. fejezet).

3.3. Az MHC-ben kódolt nem MHC-szerű fehérjék

Az MHC-II-régióban a DN- és DO-lókuszok között elhelyezkedő szakaszon találhatók az MHC-I-molekulák peptidkötő funkcióját elősegítő *TAP1- és TAP2-gének*, amelyek heterodimer termékei az ER membránjában ATP-függő peptidtranszporterként működnek (12. fejezet). Ennek közelében helyezkednek el a proteaszóma LMP2 és LMP7 alegységeit kódoló gének, melyek szintén az MHC-I általi antigénprezentációs útvonal fontos résztvevői.

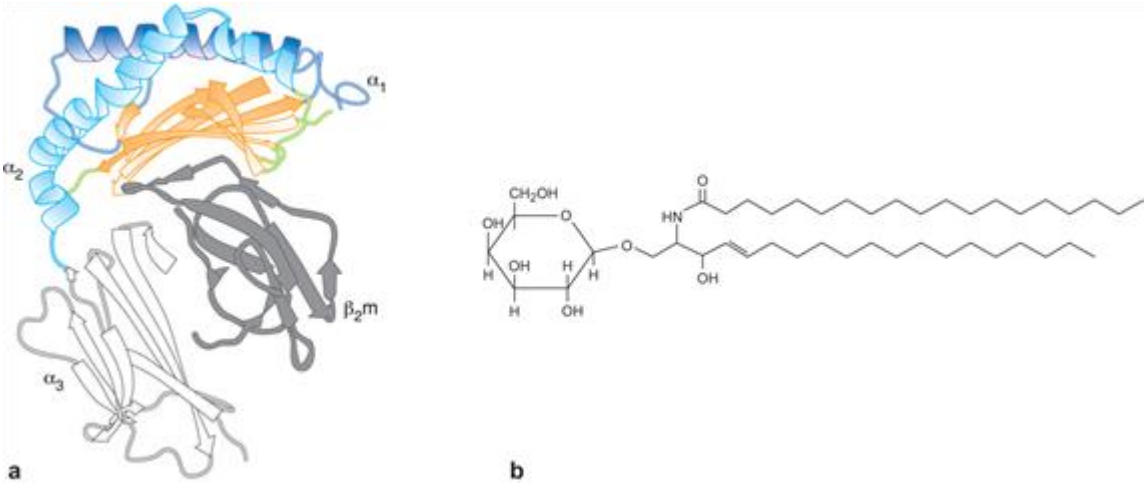
Az MHC-III-régió a komplementrendszer egyes polimorf fehérjéinek (C2, C4, B-faktor), a TNF-α és limfotoxin citokineknek, valamint a 70 kD hősokkfehérjék családjába tartozó, citoplazmatikus chaperon kódolásáért felelős géneket foglalja magában. A klasszikus MHC-gének termékeivel ellentétben ezek oldott molekulák, és mindegyikük részt vesz az immunrendszer működésében. Az MHC-III-régióban található a glikokortikoidok szintézisében fontos szerepet játszó 21-hidroxilázenzim polimorf génje is.

3.4. A CD1-molekulacsalád

A klasszikus MHC-I- és MHC-II-molekulák csak fehérjeeredetű fragmentumok megkötésére képesek. Joggal merül fel a kérdés, hogy képesek-e a T-limfociták más kémiai összetételű molekulákat is felismerni? Az emlősök 1. kromoszómáján megjelenő monomorf gének termékei, a CD1-molekulák β2m-nal asszociált formában fejeződnek ki a sejtfelszínen. *Ellentétben azonban a klasszikus MHC-I-fehérjékkel, ezek a molekulák hosszú láncú, módosított lipidek prezentálására képesek, és így az MHC-szerű molekulák speciális családját alkotják.* Mivel a CD1-molekulák szerkezete csak kismértékben hasonló a klasszikus és nem klasszikus MHC-gének termékeihez, feltételezhető hogy e gének fejlődése már a filogenezis korai stádiumában elvált a „klasszikus" MHC-génekétől.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Emberben a CD1-molekula öt izotípusa fordul elő, míg egérben két CD1d izotípus van, melyből csak az egyik fejeződik ki. A CD1-fehérjék – hasonlóan az MHC-I-molekulákhoz – az ER-ben β2m-mel kapcsolódnak Az α-lánc doménszerkezete az MHC-I fehérje α-láncához hasonló; a lipidtermészetű ligandumok az α1- és α2-domének hélixszerkezete által kialakított mély, hidrofób zsebeibe illeszkednek, melyek hosszú lipidláncok befogadására is képesek (9.11. ábra).



9.11. ábra. A CD1d-molekul a és ligandumának szerkezete. Az ábra a) részén a CD1d-molekula röntgenkrisztallográfiás módszerrel meghatározott térszerkezeti modellje látható, míg a b) egy szintetikus ligandum, az alfa-galaktozil-ceramid kémiai szerkezetét mutatja. A klasszikus MHC-molekulákon leírtakhoz hasonló árokba illeszkedik a ligandum, annak hidrofób acilláncai belesüllyednek a lipidkötő zsebekbe, cukorkomponense pedig kiemelkedik az árokból. (Nature Immunology 6, 819–826 (2005) ábra alapján).

A kötőhelyek ~1300-2000 Å hosszúak, számuk, eloszlásuk és alakjuk a CD1 izotípusaiban eltérő, ami különböző jellegű lipidek megkötését teszi lehetővé. Szöveti megoszlásuk és finomszerkezetük alapján a CD1-fehérjék két csoportba oszthatók: az I.-es csoportba tartozó emberi CD1a-, CD1b-, CD1c-fehérjék a sejtmembránban β_2-mikroglobulinnal együtt jelennek meg. Nagy mennyiségben fejeződnek ki a tímusz kérgi állományában, valamint a hivatásos APC-k bizonyos típusain, mint pl. a B-limfocitákon és egyes DC-altípusokban. A szintén az I. csoportba sorolható CD1e intracelluláris fehérje, amely DC-ben a lipidek prezentációját elősegítő endo/lizoszomában oldott fehérjeként működik. A II.-es csoportba tartozó emberi CD1d, és az egér CD1d1 szintén a B-limfocitákon, DC-ken és emellett a bélnyálkahártya, valamint a májepitélsejteken jelenik meg.

A CD1-molekulák rendkívül hidrofób kötőhelyük miatt feltehetőleg lipidtermészetű ligandumokkal (intracelluláris foszfatidil-inozitol (PI) és/vagy PI-glikánok) együtt transzportálódnak a sejtfelszínre, ahogy ezt a humán CD1b és CD1d esetében igazolták. Kötőhelyük azonban exogén lipidek és internalizációt követően az endo/lizoszomális lipidek számára is hozzáférhetővé válik. A különböző CD1 izotípusok eltérő intracelluláris transzport révén különböző sejt organellumokba juthatnak el, és az MHC-II-molekulákhoz hasonlóan ligandumaikat az endo/lizoszoma környezetben kötik meg.

A CD1-molekulák kisfokú genetikai polimorfizmusa, az általuk kötött lipidantigének sokfélesége és a peptidek és lipidek közti biokémiai és biofizikai eltérések alapján feltételezhető, hogy a lipidek CD1 általi bemutatása jelentősen eltér a peptidek MHC-molekulák általi prezentációjától (12. fejezet). Továbbá felveti azt a kérdést is, vajon milyen szelekciós nyomás eredményeként alakult ki a jellegzetes CD1-molekulaszerkezet? *Mai ismereteink szerint a CD1a-, CD1b- és CD1c-fehérjék elsődleges feladata a mikrobiális és saját lipidek prezentálása a variábilis TCR-ral rendelkező T-limfociták számára.* A CD1b-molekulák funkcionális szerepe elsődlegesen a nem peptid természetű bakteriális sejtfalantigének, pl. glikolipidek (lipoarabinomannán, glukóz monomikoloát) bemutatásáa.

4. Az MHC-molekulák sejtfelszíni megjelenésének szabályozása

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Az MHC-I- és az MHC-II-gének megjelenése az egyedfejlődés során és a felnőtt szervezet szöveteiben jelentősen különbözik egymástól. A gének átírásának szabályozása szintén eltérő módon történik, de közös regulációs utak is ismertek.

Az MHC-I-molekulákat alkotó α-lánc és a β2m hasonló cisz-reguláló elemeket tartalmaz, ezért a két lánc szintézise koordinált szabályozás alatt áll. *Az MHC-I-molekulák minden magvas sejtben megjelennek, és expressziójuk fokozódik bizonyos citokinek, pl. az IFNγ és a TNFα hatására.* Az MHC-I-gének promoter régiója a génátírás beindításához szükséges általános elemeken kívül számos szabályozó, konzervatív DNS-szakaszt is tartalmaz, melyek a polimorf és a nem-polimorf MHC-gének esetében azonosak. Ezek közül legfontosabb a két NFκB (*N*uclear *F*actor *κB*) kötőhelyet tartalmazó „A" régió és az I. típusú IFN-ok hatására aktiválódó ISRE (*I*nterferon *S*timulated *R*esponse *E*lement) (9.12. ábra). Az ISRE-hez kötődő IRF-1 (*I*nterferon *R*egulatory *F*actor) az MHC-I-génátírás aktivátora, míg más nukleáris faktorok repressziót idéznek elő. Az IRF-1 gén indukcióját a JAK/STAT jelátviteli útvonalon elinduló sejtaktiváció váltja ki (l. 6. fejezet). A foszforilált STAT1-dimerek egy másik fehérjével komplexet képezve szabályozzák a génátírást, a TNFα az NFkB indukcióját váltja ki, és így az IRF-et indukáló IFNγ citokinnel szinergizmusban fokozza az MHC-I α-láncának szintézisét (9.12. ábra).

Az MHC-II-molekulák konstitutív módon csak a hivatásos APC-ekben jelennek meg, de szintézisük számos más sejtben is kiváltható (12. fejezet). Az MHC-II polipeptidláncainak transzkripcióját leghatékonyabban az IFNγ indukálja, amit *in vivo* körülmények között az NK-sejtek, az αβ TCR-t hordozó Th1 és a γδ TCR-t hordozó T-limfociták termelnek (lásd 13. fejezet). Az MHC-II-gének promoter régiójában található konzervatív X, X2 és Y régiókhoz az RFX-, az X2bp- és az NF-Y-fehérjék kötődnek, melyek multiprotein-komplexet alkotva idézik el az MHC-II-gének koordinált transzaktivációját. Az X2-boxhoz eltérő affinitással kötődő faktorok az egyes MHC izotípusok (HLA-DR, DP, DQ) eltérő kifejeződéséért felelősek. A *C*lass *II T*rans*A*ctivator (CIITA) koaktivátor fehérje, amely közvetlenül nem kötődik a DNS-hez, de az RFX közvetítésével kapcsolódik a multiprotein komplexhez, elengedhetetlenül szükséges az MHC-II-gének aktiválásához. Az RFX minden sejtben jelen van, míg a CIITA csak a hivatásos APC-kre jellemző, de IFNγ hatására más sejtekben is megjelenhet. A CIITA koaktivátor az MHC-II-, az Ii-lánc- és a HLA-DM-molekulák szintézisét is szabályozza, így fontos szerepe van az exogén antigénprezentációs útvonal koordinálásában (lásd 12. fejezet). A B-limfociták plazmasejtté differenciálódása együtt jár az MHC-II-molekulák expressziójának csökkenésével, ami a CIITA-fehérjeátírás megszűnésének következménye. A TGFβ-citokin (lásd 5. fejezet) a CIITA IFNγ-mediált indukcióját gátolja, és így csökkenti az MHC-II megjelenését. Az MHC-II-expressziót szintén gátló IFNβ (lásd 5. fejezet) azonban nem befolyásolja a CIITA-szintézist, így gátló hatása ezt követően érvényesül.

4.1. MHC-II-gének

A CIITA az MHC-II-molekulák expressziójának is legfontosabb szabályozója; hiányában sem állandó, sem indukált MHC-II-kifejeződés nem jöhet létre. B-sejtekben a CIITA-transzaktivátor a DNS-kötő sajátsággal nem rendelkező, OBF-1 (*O*ctamer *B*inding *F*actor-*1*) regulátorfehérjéhez is kapcsolódik, ami az oktamer kötőhelyéhez kapcsolódó Oct-2 fehérjével lép kapcsolatba. Mivel az MHC-II-fehérjét kódoló génszakasz nem rendelkezik ISRE-elemekkel, az IFNγ nem közvetlenül, hanem a CIITA kofaktor közvetítésével fejti ki reguláló hatását. Az MHC-II-gének kifejeződését egyes APC-kben az IFNγ mellett az IL-4- és az IL-13-citokinek is fokozzák. A TGFβ a CIITA expressziójának gátlása révén csökkenti, az IL-10 és az IFNβ a sejt típusától függően szintén gátolhatja az IFNγ által kiváltott MHC-II-kifejeződést.

4.2. Nem klasszikus MHC gének

A HLA-G-gén szabályozásában a módosult ISRE-elem következtében az IFNγ nem vesz részt, továbbá az „enhancer" módosulása miatt az NF-κB és a CIITA által közvetített szabályozás sem érvényesül. A HLA-E kifejeződése IFNγ-citokinnel kiváltható, de a folyamatot nem az ISRE-hez kötődő IRF-ek, hanem a Stat1 közvetíti. A HLA-F esetében igazolt az NF-κB, IFNγ és CIITA által közvetített szabályozás is.

5. Az MHC-fehérjék sejtfelszíni megjelenésének gátlása vírussal fertőzött és tumoros sejtekben

A gyorsan osztódó daganatsejtek és a vírussal fertőzött sejtek egyik leghatékonyabb rejtőzködési lehetősége a citotoxikus T-sejtek által való felismerés és citolízis elől az MHC-I fehérjék korlátozott vagy teljesen gátolt sejtfelszíni kifejezése. Többféle tumorsejt, így melanoma és különböző karcinómasejtek esetében igazolták, hogy elsősorban az áttétek képzésére hajlamos rákos sejtek nem, vagy csak nagyon kis számban fejeznek ki MHC-I-

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

molekulákat. Ennek hátterében vagy a β2-mikroglobulin, vagy pedig az α-láncot kódoló gén valamilyen hibája áll. Az első esetben egyáltalán nem jelennek meg sejtfelszíni MHC-I-molekulák, és ez az egyedre jellemző összes allél (HLA-A, -B, -C) hiányával jár, míg az α-láncot érintő mutációk általában csak az egyik MHC-I-lókuszon jönnek létre. Így az MHC-I-molekulák expressziójának defektusa lókusz- vagy allélspecifikus (tehát vagy a HLA-A, vagy a HLA-B, vagy pedig a HLA-C adott alléljának a terméke hiányzik a sejtfelszínről). A genetikai elváltozások vizsgálata során deléciós mutánsokat és pontmutációval magyarázható hibákat is találtak. Emellett a génátírás, a transzláció, vagy a fehérjeszintézis szintjén történő változás is okozhatja a β2m vagy az α-lánc nem megfelelő szintézisét. A szállítási folyamatok gátlása az MHC-I-molekulák sejtfelszínre kerülését akadályozza meg, miközben az MHC-I sejten belüli halmozódását idézi elő. Néhány tumorsejtben a TAP1/2 gének hibás működését is igazolták, ami delécióval vagy pontmutációval magyarázható. A génátírás, a transzláció, vagy a fehérjeszintézis lépéseiben történő változások szintén okozhatják a β2m vagy az α-lánc nem megfelelő megjelenését, gátolt intracelluláris transzportját. Ez utóbbi esetben az MHC-I-molekulák a sejten belül halmozódnak fel, de a sejtfelszínre nem juthatnak ki. Néhány esetben a TAP1/2-gének hibás működése igazolódott, ami szintén az MHC-I sejtfelszíni expressziójának gátlását eredményezheti (lásd 12. fejezet).

Az MHC-I-termékek sejtfelszíni megjelenésének csökkenése vagy teljes hiánya értelemszerűen gátolja a tumorspecifikus Tc-sejtek felismerő és effektor működését. Ugyanekkor az MHC-I hiánya kedvezhet az NK-sejtek által közvetített citotoxikus folyamatok elindításának, mivel egyes MHC-allélok elvesztése felszabadíthatja az NK-sejtek működését a gátló hatás alól (lásd 13. fejezet). Az epidemiológiai adatok alapján az MHC-I-fehérjék korlátozott megjelenése a metasztázisokban rossz prognosztikai jelnek tűnik, és esélytelenné teszi a tumorspecifikus T-sejtek aktiválásán alapuló tumorellenes immunterápiás beavatkozásokat (lásd 22. fejezet).

Perzisztáló emberi és állati vírusok (pl. adeno-, herpesz-, retro- és papilloma vírus) a több millió éves együttélés és koevolúció során az antigénprezentációt gátló mechanizmusokat fejlesztettek ki, melyek egyik kiemelt célpontja az MHC-I és MHC-II-molekulák peptidet prezentáló funkciója. Így különböző patogének gátolhatják a proteaszoma enzimatikus aktivitását, a TAP-fehérjék transzporterfunkcióját vagy az MHC-molekulák sejten belüli transzportját. Az ezeket a mechanizmusokat közvetítő virális fehérjéket, a gátlás mechanizmusát a 9.5. táblázatban foglaltuk össze.

9.5. táblázat - 9.5. A vírusok antigén-prezentációt befolyásoló hatásai

Vírus	**Vírus gén/fehérje**	**Mechanizmus**
Az antigénátalakítás gátlása		
HCMV	pp65	Gátolja az IE-fehérje lebontását
EBV	EBNA-I (gly-ala repeat)	Gátolja a proteaszoma általi fehérjelebontást
A TAP funkciójának gátlása		
HSV	ICP47	Gátolja a TAP citoszolikus peptid kötő doménjét
HCMV	US6 transzmembrán-fehérje	Az ER-membránban gátolja a TAP funkcióját
Az MHC-transzport és sejtfelszíni megjelenés gátlása		
Adenovírus	E3-I9K	Az MHC-I-molekulákat visszatartja az ER-ben
HCMV	US3	Az MHC-I-molekulákat visszatartja az ER-ben
MCMV	Ml52	Az MHC-I-molekulákat visszatartja

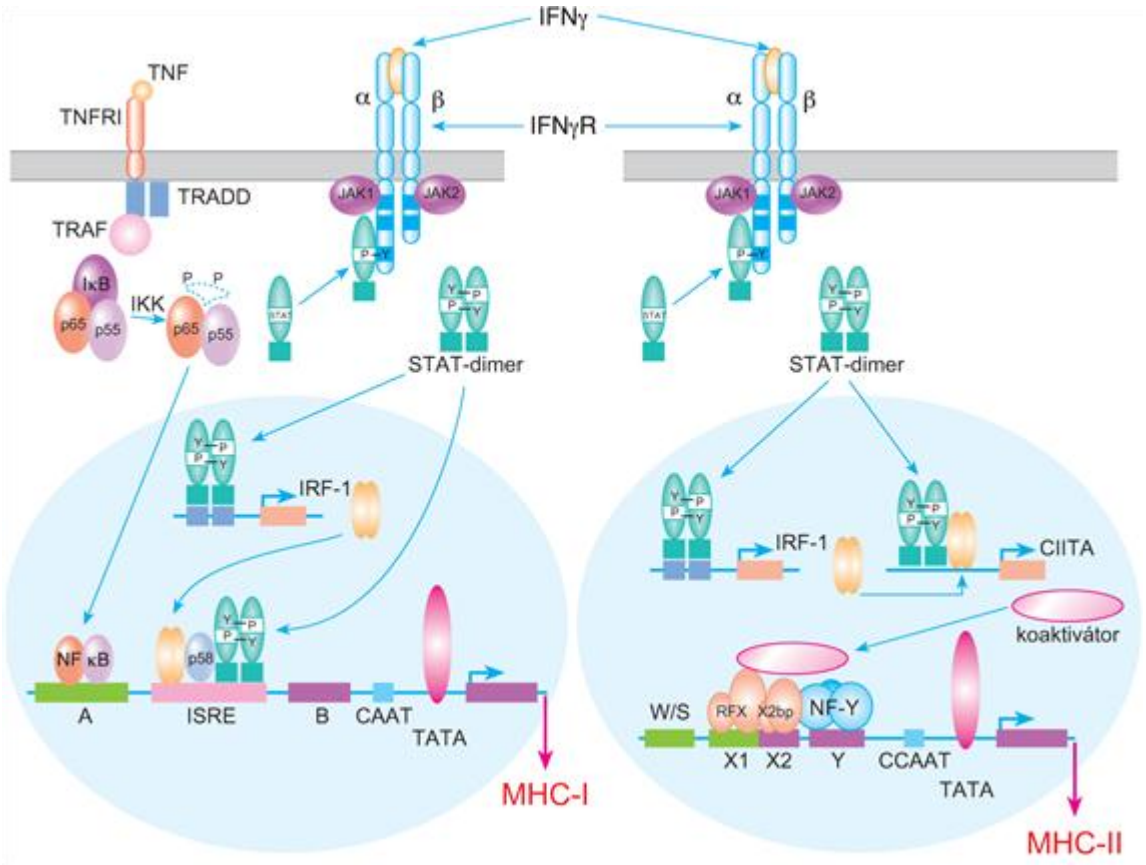
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

		az ER-ben
HCMV	US2, US11	Az MHC-I-molekulákat a citoszolba, a degradációs útra irányítja
HIV	Nef	Endocitózissal a sejtfelszíni MHC-I-molekulák a transz-Golgiban halmozódnak fel
HIV	Vpu	MHC-I-degradáció
HCMV	HCMV	MHC-II-expresszió gátlása monocitákban
BPV	E6	Gátolja az MHC-II-molekulák transzportját
Virális immunmoduláló fehérjék megjelenése		
HCMV	UL18	Fokozza az NK-közvetített sejtoldódást, gátolja a monociták és B-sejtek aktivációját
MCMV	ml44	NK-sejtekre, monocitákra hat
Citokinek antigén-prezentációt módosító hatása		
Adenovírus	EIA	a JAK/STAT jelátvitel gátlása
HCMV	?	a JAK/STAT jelátvitel gátlása
MCMV	?	IFN-mediált MHC-II-expresszió gátlása
EBV	BCRFI	Virális IL-10 homológ, csökkenti a TAP- expressziót

6. Az MHC és betegségek kapcsolata

Az MHC-gének teljes hiányával járó betegségek az emberi populációban nincsenek, ami arra utal, hogy MHC-gének által kódolt fehérjék hiánya végzetes a magzat fejlődésére. Az MHC-II-gének teljes vagy részleges hiányával járó ritka betegség az autoszomális recesszív öröklésmenetet mutató „meztelen limfocita szindróma” (*B*are *L*ymphocyte *S*yndrome, BLS), amely az elsődleges immundeficienciák közé sorolható (lásd 21. fejezet). E kórkép jellemzője, hogy a betegek semmilyen sejtjén nem lehet kimutatni felszíni MHC-II-molekulákat, és a legtöbb esetben a megfelelő mRNS sincs jelen. Ezért a genetikai hiba feltételezhetően a génátírás szintjén keletkezik, és olyan szabályozó mechanizmusokat érint, amelyek mind a konstitutív, mind pedig a regulált szintézisért felelősek. A BLS-betegekből izolált B-limfociták genetikai elemzése igazolta, hogy a csökkent MHC-II-expresszióért nem az MHC-gének hibás működése, hanem vagy az RFX nukleáris faktor hibája, vagy pedig a CIITA reguláló fehérjét kódoló gén mutációja a felelős *(9.12. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



9.12. ábra. Az MHC-I- és MHC-II-gének átírásának szabályozása . A génátírás szabályozásában az MHC-gének promoter régiójában található közös és egyedi DNS-régiókhoz kötődő transzkripciós faktorok vesznek részt. Az MHC-I-régióban elhelyezkedő MHC-I, valamint az MHC-II-régióban található szerkezeti gének átírásának szabályozásában alapvető szerepet játszik az IFNγ-receptor által kiváltott és a JAK/STAT fehérjék által közvetített jeltovábbítás. A citoplazmatikus STAT1-monomerek a JAK1- és JAK2-kinázok aktiválódásának hatására foszforilálódnak, aktivált dimereket képeznek, és a sejtmagba jutva indukálják az IRF-1 transzkripciós faktort, amely az MHC-I- és MHC-II-gének átírásához egyaránt szükséges. A CIITA koaktivátor fehérje az MHC-II-génátírás fontos szabályozója. Az MHC-I-gének expressziójának szabályozásában a TNFα az NFκB transzkripciós faktor indukcióján keresztül szinergista hatást vált ki, ami a citokinek együttműködésének egyik szemléletes példája. Az aktiválódott transzkripciós faktorok az ábrán feltüntetett DNS-szakaszokhoz kötődve fejtik ki hatásukat.

A mintegy 1000 ismert, ritka örökletes betegség kialakulásáért felelős gén mellett a sokkal gyakoribb, de többféle DNS-variáns együttes jelenlététől és környezeti hatásoktól is függő *poligénes betegségek* esetében a genetikai variációk tényleges hatása ma még kevéssé ismert. A klasszikus MHC-gének és több betegséggel szembeni érzékenység vagy rezisztencia között már korábban kimutattak asszociációt. A legtöbb esetben az egy adott populációban észlelt haplotípus-asszociációt más populációkban nem lehetett igazolni, de más alléllek szerepét igen. Az MHC különböző kóros folyamatokkal, elsősorban fertőző és autoimmun betegségekkel mutat asszociációt, egyes esetekben a betegség kiváltó tényezője is lehet. Mivel az MHC-hez asszociált betegségek többségénél a kórkép kialakulása számos tényezőtől függ (*multifaktoriális*), a több MHC-haplotípust azonosító LD miatt a betegséget okozó vagy az asszociációért felelős lókusz meghatározása még akkor is nehéz, ha a betegség és az MHC-asszociáció már igazolt. Így pl. reumatoid artritiszben a HLA-DRB1-allélek mellett sikerült a gyulladási folyamatokhoz társuló az NFκB jelátviteli útvonalban szerepet játszó NFKBIL1-lókuszt második génként azonosítani. A klasszikus MHC-komplexen kívül található HFE (High in iron) gén kapcsoltsági eltolódást mutat a HLA-A-allélekkel, és a gén károsodása a szöveti vas lerakódásával járó *hemokromatózis* betegséghez vezet. Ennek hátterében az áll, hogy a gén egyik gyakori hibája következtében nem jöhet létre az MHC-I-szerű fehérjelánc β2m-nal való kapcsolódása, ami fontos a peptid megkötésére nem alkalmas, de a vasabszorpcióra képes fehérje sejtfelszíni megjelenéséhez.

Az autoimmun betegségek iránti hajlam általában a nagy gyakorisággal előforduló allélokkal mutat összefüggést. Ha figyelembe vesszük az autoimmun betegségek allélfrekvenciájához viszonyított ritka előfordulási arányát, arra következtethetünk, hogy a genetikai hajlam mellett külső környezeti tényezők is fontos

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

szerepet játszanak a betegség kiváltásában. Ezt az összefüggést és bizonyos kórokozók szerepét a patogenezisben egyre több autoimmun kórképben igazolták. A fertőző betegségeket okozó patogének rendkívül összetett antigénszerkezetéből és az emberi populációk nagyfokú heterogenitásából adódóan a kórokozók elleni immunválasz MHC-függése nehezen igazolható, de néhány esetben sikerült erre utaló összefüggéseket találni.

Kelet-Afrikában a HLA-DRB1*0101 allélt hordozó egyedek rezisztensek a *Plasmodium falciparum* által okozott súlyos maláriával szemben, míg Nyugat-Afrikában a rezisztenciát biztosító allél a HLA-DRB1*1302. Feltételezhető, hogy ez az összefüggés a földrajzilag elhatárolható területekre jellemző parazitaváltozatok HLA-DR által felismert epitópjai közötti különbségek hatására kialakult szelekció eredményét tükrözi.

Az MHC-II-fehérje peptidkötő helyének hasonlóságára és a horgonyzó aminosavak kiemelt szerepére vonatkozó szerkezetkutatási eredmények alapján feltételezhető, hogy a peptidek illeszkedését biztosító oldalláncok határozzák meg egy adott MHC-II allotípusú molekulához kötődő peptidek körét, és a különböző betegségekkel szembeni érzékenység vagy protektivitás szoros asszociációját bizonyos MHC-II-típusokkal.

Ilyen betegség a *narkolepszia,* ami nappali álmossággal és éjszakai alvászavarokkal jár (gyakorisága 0,02–0,05%). E kórkép egyetlen eddig ismert kockázati faktora a HLA-DQA1*0102/B1*0602 (DQ6.1) allél jelenléte, amely a betegek 90–100%-ában jelen van. Mivel a szerkezetileg nagyon hasonló HLA-DQA1*0102/DQB1*06011 (DQ6.2) allél védelmet nyújt a betegség kialakulásával szemben, felmerült annak lehetősége, hogy e komplex idegrendszeri betegség hátterében autoimmun folyamat áll, és az érzékenységet peptidkötésbeli különbségek okozzák. Az autoreaktív folyamatok célpontja még nem ismert, de az alvásszabályozásban résztvevő, neuronok által termelt hipokretin neurotranszmitter N-terminális aminosav szakaszáról igazolták, hogy eltérő módon kötődik a két ellentétes hatású MHC-II-molekulához. Ez összhangban van azzal a megfigyeléssel, hogy a hormon szintje a narkolepsziás betegek liquorjában az egészségesekhez képest csökkent.

A *cöliakia* a vékonybél autoimmun megbetegedése (gyakorisága 0,5-1,0%), amelynek kiváltó oka a gabonafélék gluténfehérjéjéből származó α-gliadin. A betegek 90%-ára a HLA-DQA1*0501/DQB1*0201 (DQ2), 5%-ára a HLA-DQA1*0301/DQB1*0302 (DQ8) allélek jelenléte jellemző. A gyulladt bélben megnövekedett transzglutamináz-aktivitás a prolinban gazdag gluténpeptidek deamidációját eredményezi, a módosított glutaminsav-tartalmú peptidek jól kötődnek a DQ2 és DQ8 MHC-II-molekulákhoz, és specifikus T-limfociták aktivációját és autoimmun folyamatot váltanak ki.

Az *I. típusú diabétesz* (gyakorisága 0,06-0,15%) hátterében szintén autoimmun folyamat áll, amelynek eredményeként a hasnyálmirigy inzulintermelő β-szigetsejtjei a sejtes immunválasz célpontjává válnak. A betegséggel szembeni érzékenység szintén a DQ2- és DQ8-allélek jelenlétével mutat asszociációt, de hasonló összefüggést találtak a HLA-DRB1*0401 és HLA-DRB1*0405 allélekkel, míg a HLA-DRB1*0403 védő szerepét igazolták. A szerkezeti vizsgálatok a P4 kötőzseb szerkezeti rokonságának szerepét igazolták a humán DQ2, DQ8 és az egér H2-IA^{g7} szuszceptibilitási gének és az inzulin peptidkötése között. A peptidkötést a β-lánc 57. poziciójában található alanin, míg a protekciót ugyanezen a helyen található aszparaginsav határozza meg.

A *reumatoid artritisz* az ízületek krónikus gyulladásos betegsége (gyakorisága ~1%). A betegek 90%-ában a HLA-DRB1*0401 (DR4.1), HLA-DRB1*0404 (DR4.4) vagy HLA-DRB1*0101 (DR1) jelenlétét igazolták. Ezek az allotípusok a HLA-DR molekula β- láncának 67–74 aminosavaiban megegyeznek (közös epitóp), míg a nagyon hasonló, de védő vagy semleges hatású HLA-DRB1*0402 allél által kódolt, különböző peptidkötő képességgel rendelkező MHC-II-molekula a 70. és 71. aminosavban eltér ezektől. Az autoimmun T-sejtek egyik célpontja a II. típusú kollagén, melynek 261–273 szekvenciája kiemeleten fontos a savas aminosavakat befogadó P4-kötőhelybe illeszkedés szempontjából, és magyarázatot nyújt a citrullinált arginin aminosavat hordozó peptidek kötődésére is.

A *szklerózis multiplex* a mielinhüvely komponensei (*M*yelin *B*asic *P*rotein – MBP, *P*roteo*L*ipid *P*rotein – PLP, *M*yelin *O*ligodendrocyta *G*lycoprotein – MOG) ellen irányuló, autoimmun eredetű központi idegrendszeri betegség (gyakorisága 0,1%). Kialakulása erős összefüggést mutat a HLA-DRA5*0101/DRB5*0101 (DR2a) és a HLA-DRA1*0101/DRB1*1501 (DR2b) allélek jelenlétével. Mindezek alapján az egyes kötőzsebek alakja, töltésviszonyai és a kölcsönható peptidekkel kialakított H-hidak és egyéb másodlagos kötések határozhatják meg bizonyos saját peptidek illeszkedését és válthatják ki az autoimmun folyamatot.

Új eredmények igazolták, hogy az MHC-I- és a KIR-molekulák egymástól függetlenül kialakuló nagyfokú genetikai polimorfizmusa az NK-sejtek eltérő mértékű gátlásához és/vagy aktivációjához vezethet, így számos immunológiai folyamatra lehet hatással. Így a HLA-C és a KIR-gének haplotípusainak kombinációja befolyásolhatja a terhesség kimenetelét, (preeclampsia és ismétlődő abortusz), bizonyos vírusfertőzések

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

lefolyását (hepatitis C), egyes autoimmun kórképekkel (pl. pszoriázis, pszoriázisos artritisz) szembeni érzékenységet, és az allogén csontvelő átültetésének kimenetelét. Ez az összefüggés felveti annak a lehetőségét, hogy az MHC-I- és a KIR-molekulák sokféleségének kölcsönhatása a járványszerű fertőzések során elősegítheti a reprodukciót, és így kedvezően hat a populáció növekedésére.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

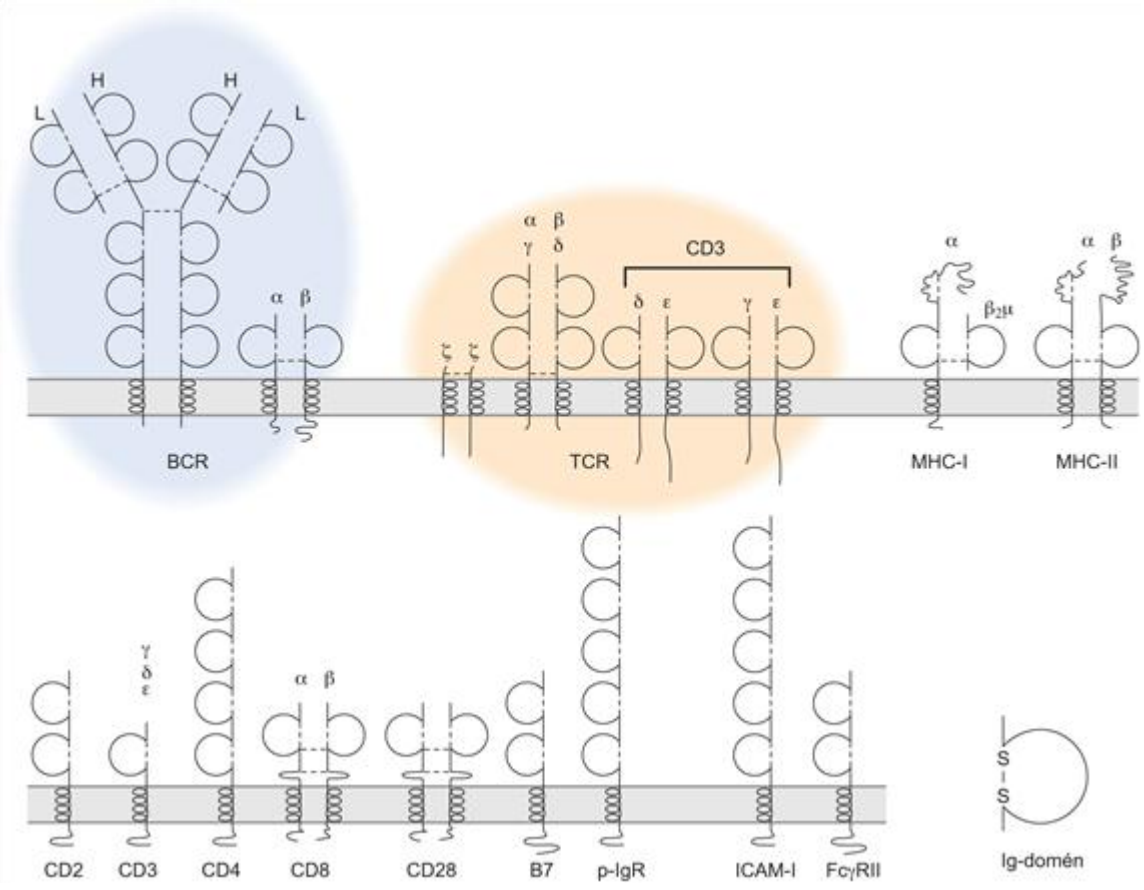
10. fejezet - 10. fejezet – Az adaptív immunrendszer antigénfelismerő molekulái

(Gergely János, Kacskovics Imre)

1. Az ellenanyag-molekula és a BCR szerkezete, kölcsönhatása az antigénnel

1.1. Az immunglobulin szupercsalád

Az ellenanyagokat (*antitesteket*) – lévén globulintermészetű fehérjék – *immunglobulinok*nak (Ig) nevezzük. Az immunglobulinok jellegzetes *doménstruktúrájú* polipeptidláncokból felépülő molekulák, melyeknek szerkezete a „felismerést" és az effektor funkciók kiváltását egyaránt lehetővé teszi. Az ellenanyagok egyrészt a B-limfociták membránjában lévő receptorkomplex (*BC*ell *R*eceptor – BCR) antigén-felismerő egységeként szolgálnak, ezt nevezik mIg-nek (*m*embrane *Ig*) is. Másrészt a szekretált antitestek a szérumfehérjék jelentős részét képviselik, és a szervezet humorális immunvédelmét biztosítják (lásd később, 14. fejezet). A szolúbilis forma könnyen izolálható, ezért indulhatott meg szerkezeti felépítésének tanulmányozása igen nagy intenzitással már az 1950-es években. Nagy meglepetést keltett, amikor kiderült, hogy nemcsak az antigén-felismerő sajátsággal rendelkező molekulák, hanem más receptorok, továbbá sejtek kapcsolódását biztosító adhéziós molekulák és számos, ma még ismeretlen funkciójú molekula rendelkezik az immunglobulinokhoz hasonló doménszerkezettel, és azokkal nagyfokú homológiát mutat. A molekuláknak ez a csoportja alkotja az*immunglobulin szupercsaládot (10.1. ábra)*. Az immunglobulinok szerkezetének tanulmányozása tehát nemcsak az ellenanyag-szerkezet és -funkció összefüggéseinek, hanem általában a felismerés és információ-továbbítás biokémiai alapjainak megismerése szempontjából is fontos.



Created by XMLmind XSL-FO Converter.

10.1. ábra. Az immunglobulin-szupercsalád. Az Ig-szuperfamíliát számos eltérő funkciójú, az immunglobulinokéhoz hasonló doménszerkezetű molekula alkotja, melyek között receptorokat, adhéziós molekulákat, sejtek közötti kapcsolatokat kialakító struktúrákat találunk. Az ábrán néhány, az immunrendszer működésében (is) résztvevő molekulát mutatunk be.

1.2. Immunglobulinok

Egy adott antigén által kiváltott humorális immunválasz során az antigént felismerő B-sejtek osztódnak, majd plazmasejtekké differenciálódnak. Ez utóbbiak nagy mennyiségben termelik az antigént fajlagosan felismerő és azzal kölcsönhatásba kerülő *ellenanyag*-molekulákat, amelyek az antigén elpusztítását és eltakarítását biztosító effektor funkciók (fagocitózis, komplementrendszer) aktiválására képesek (lásd 14. fejezet). A századforduló zseniális immunológusa, *Paul Ehrlich*, jóllehet az ellenanyagok kémiai természetéről, szerkezetéről még mit sem tudhatott, 1900-ban fogalmazta meg máig is érvényes „oldallánc" elméletét. Eszerint ugyanazok a molekulák, amelyek az antigént felismerő receptorokként a sejtek felületén megtalálhatók, az antigénnel való kapcsolódás után nagy számban jelennek meg a membránon, majd onnan leválva, ellenanyagokként kerülnek a keringésbe.

Ehrlich „oldallánc" elmélete

Ehrlich szerint a sejtek oldalláncokkal, *receptorokkal* rendelkeznek, amelyeknek a specifikus sejtfunkcióval semmiféle kapcsolatuk nincs, feladatuk a sejt táplálkozásával függ össze. Ezek a receptorok (*nutriceptorok)* kapcsolódnak a tápanyag-molekulák megfelelő csoportjaival (*haptoforok*). Ehrlich elképzelése szerint ehhez hasonló módon kötődnének az antigén-molekulák is az oldalláncokhoz, és a kölcsönhatásba kerülő részek úgy illenek egymáshoz, mint (*Emil Fischer* enzimhasonlatában) a kulcs a zárba. Az antigén-molekuláknak az oldalláncokkal való reakciója gátolja azok nutritív funkcióját, és ennek ellensúlyozására következne be a receptorok újraképződése. Ez azonban túlzott mértékű: több receptor képződik, mint amennyi az antigénnel való reakcióban részt vett. A feleslegben termelődött receptormolekulák a keringésbe kerülnek, és ellenanyagokként az adott antigénnel kapcsolódva biztosítják a szervezet immunvédettségét az antigénnel szemben. Ehrlich elképzelésének helyessége mintegy hatvan évvel később igazolódott be, amikor leírták, hogy a B-limfociták membránjában jelen lévő antigén-felismerő receptor valóban azonos az ellenanyag-molekulával. Azóta számos más receptorról bebizonyosodott, hogy membránhoz kötött molekulaként egy adott sejt felszínén, és szolúbilis formában, a sejtről leválva a keringésben egyaránt megtalálható (pl. Fc-, komplement-, IL-2-, TNF-receptorok).

Hosszú éveken át általános volt az a nézet, hogy az egyetlen molekulafeleség, amely szerkezeti adottságainál fogva képes az antigén felismerésére, az ellenanyag. Ma már tudjuk, hogy a B-sejtek membránjában megjelenő antigénkötő receptor és annak szolúbilis megfelelője, az ellenanyag mellett számos molekula, így többek között a T-sejtreceptor, továbbá az MHC-I- és MHC-II-gének termékei is alkalmasak antigének felismerésére, ill. azok epitópjaival való kölcsönhatásra. (Ez utóbbiak csak sejtmembrán-molekulaként fejeződnek ki, nincs szolúbilis formájuk.)

Az immunglobulin-szerkezet megismerése (visszapillantás)

A szérum fehérjéinek vizsgálatában fordulópontot jelentett *Tiseliuselektroforetikus eljárás*a, amelynek segítségével legalább öt szérumfehérje-frakció vált elkülöníthetővé. Az ellenanyag tulajdonsággal rendelkező fehérjék nagyobb része a *gamma*- kisebb része pedig a *béta*-mobilitású globulinokkal vándorol. Az *ultracentrifuga* használata tette lehetővé a fehérjék molekulasúly alapján történő jellemzését. Az ellenanyag tulajdonságú fehérjék többsége kb. 160 kDa, kis hányaduk pedig 900 kDa molekulatömegűnek bizonyult.

Az *immundiffúziós módszerek*, elsősorban az *immun-elektroforézis* (az elektroforetikus fehérjeelválasztás kombinálása az immundiffúziós eljárással) adott módot arra, hogy a fehérjéket fiziokémiai sajátságaik mellett antigén-szerkezetük alapján is jellemezzük. Ezzel az eljárással sikerült az immunglobulin (Ig) osztályok (IgG, IgM, IgA, IgD, IgE) azonosítása. A szerkezetvizsgálatok szempontjából nagy fontosságú volt az az észlelés, miszerint bizonyos kóros sejtburjánzásokat (*plazmocitóma)* kísérő fehérje-rendellenességekben az immunglobulinok valamelyike szaporodik meg rendkívüli mértékben a vérben (vagy ürül a beteg vizeletével). A *fehérjeelválasztási technikák*, majd a modern biokémiai és molekuláris genetikai eljárások bevezetése tisztázta a szerkezet és funkció számos összefüggését és az immunglobulin-képzés sajátos genetikai hátterét.

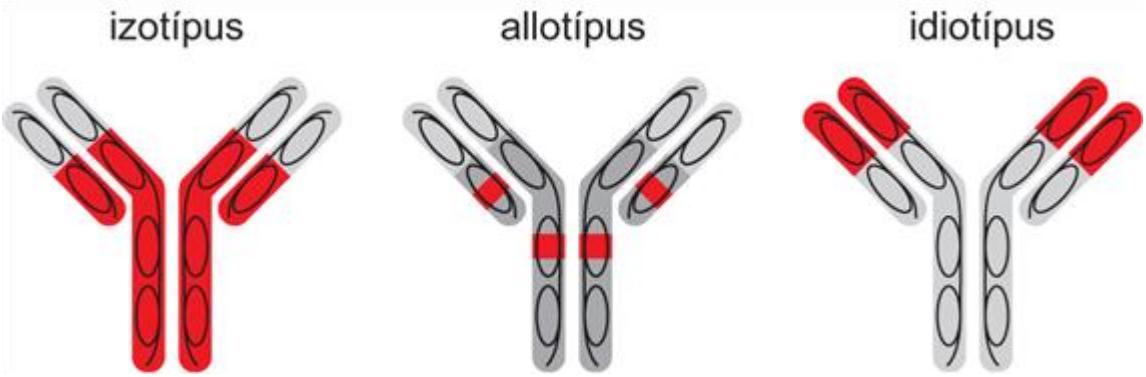
A szérumban jelenlévő ellenanyagok poliklonális eredetűek, következésképpen heterogének, ami szerkezetük vizsgálatát rendkívüli módon megnehezítette. Ezen segített először a monoklonálisan képződő (korábban *paraproteineknek* is nevezett) *mielómafehérjék*, majd a *sejthibridizációs technikával* előállított *monoklonális ellenanyagok* vizsgálata.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

1.2.1. Immunglobulinok (Ig) szerológiai jellemzése (*izotípus, allotípus, idiotípus*)

A fentiekből következik, hogy Ig-molekulák a B-sejtek membránjában az antigénkötő receptorkomplex felismerő egységeként, a vérben és egyéb testfolyadékokban szolúbilis ellenanyagokként fordulnak elő. Fc-receptorok jelenlétével és bizonyos sejtek aktív transzportfunkciójával függ össze az, hogy egyes Ig-k szekrétumokban (pl. nyál, tej, könny) is jelen vannak.

Az ellenanyagok jellemezhetők szerológiai módszerekkel, pl. nyúlban termelt antitestekkel (*immunsavó*). Az immunsavók ún. *izotípusokat* ismernek fel (10.2. ábra). *Az Ig-izotípusok egy adott faj valamennyi egyedében előfordulnak*, és ezek alapján az ellenanyagokat *osztályokba és alosztályokba* sorolhatjuk (l. később). *Az izotípus-sajátosságok és a molekula fajlagos (antigénkötő) funkciója között nincs összefüggés, míg effektor funkciók tekintetében lényeges eltérés van a különböző izotípusú Ig-k között.*



10.2. ábra. Az immunoglobulinok izo-, allo- és idiotípus-változatai. Az izotípus-sajátság a H- és az L-lánc konstans szekvenciái, az allotípus a láncok allélikus variációi, az idiotípus pedig a hipervariábilis régiók (antigénkötő hely) szerkezete által meghatározott jellemzője az antitestnek.

Ugyanazon faj egyes egyedeinek azonos izotípusú Ig-molekulái allélok által meghatározott determináns csoportokat hordozhatnak. Ezek alapján az ellenanyagok különböző *allotípus*ai különböztethetők meg (10.2. ábra). Az allotípus-sajátságok sem befolyásolják az ellenanyagok antigén-felismerését, és általában nincsenek hatással az effektorfunkciókat kiváltó képességre.

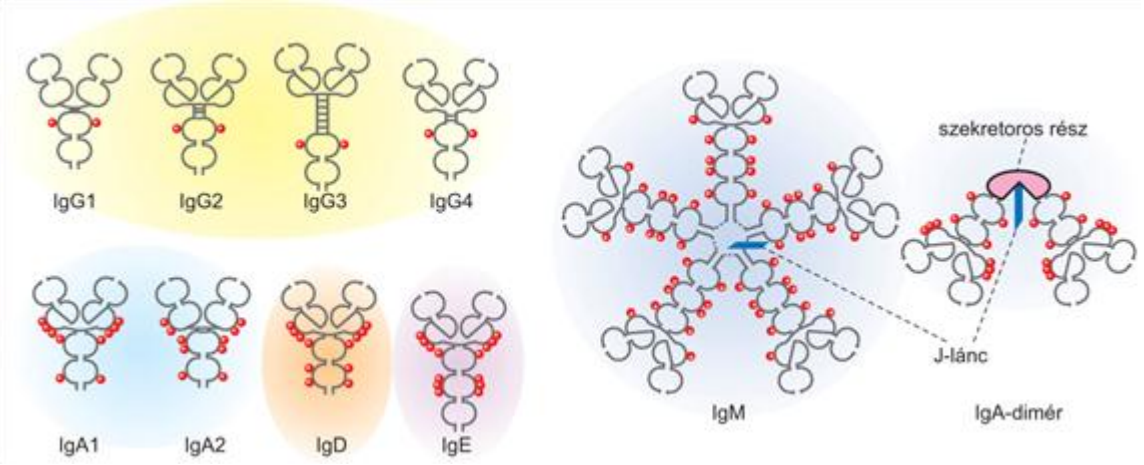
Végül *minden Ig-molekula egyedi, csak az adott B-sejt klón által termelt molekulapopulációt jellemző determinánsokat hordoz*. Ezek az *idiotípus-determinánsok* az Ig-molekula antigénkötő helyén, vagy annak közvetlen közelében helyezkednek el, következésképpen az ellenanyag fajlagos funkciójával, az antigén-felismerő képességgel szoros összefüggést mutatnak (10.2. ábra, lásd később). (Az izo-, allo-, ill. idiotípus-tulajdonságok szerkezeti hátterére később visszatérünk).

1.2.2. Az ellenanyag-molekulák általános szerkezete

Az Ig-k aminosavsorrendjének megismerésére először a *Bence–Jones-fehérjék* vizsgálata adott lehetőséget; ezek a mielómás betegek vizeletével nagy mennyiségben ürülő és könnyen izolálható, tisztítható fehérjék ugyanis azonosak a betegekben monoklonálisan termelődő Ig-k könnyűláncaival. Nehezebb feladat volt a nagyobb molekulatömegű nehézláncok analízise: elsőként a Nobel-díjas *Edelmannak* sikerült egy γ-lánc teljes szekvenciáját megállapítani.

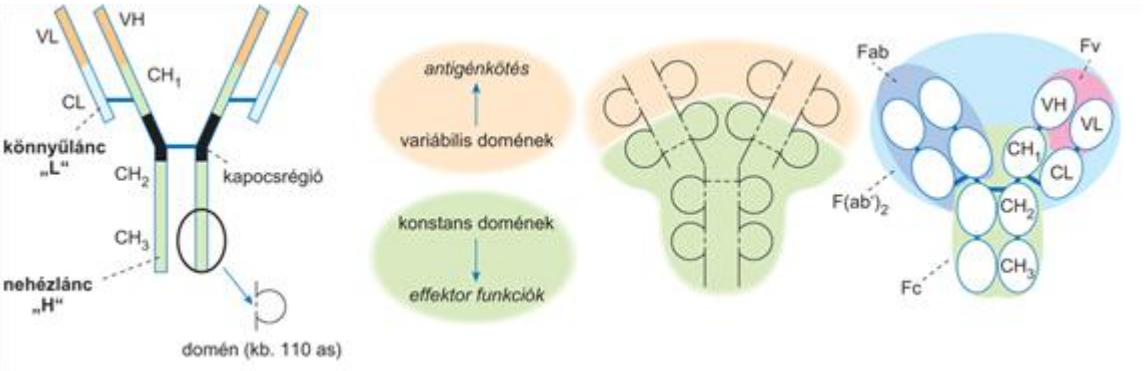
Az Ig-molekulák szerkezetére egy *négy polipeptidláncból álló* egység jellemző, amelynek felépítésében két, egymással azonos könnyű és két (egymással ugyancsak azonos) nehéz polipeptidlánc vesz részt *(10.3. ábra)*. A könnyűláncokat (kb. 24 kDa) az angol *„Light chain”* kifejezés alapján *L-lánc*oknak, a nehézláncokat (55 és 70 kDa között, izotípustól függően) pedig, a *„Heavy chain”* alapján *H-lánc*oknak nevezzük. Egy-egy H-lánchoz egy-egy L-lánc kötődik, és a két H-lánc egymással kapcsolódva alkotja a négy polipeptidláncból álló egységet. A láncokat egymással diszulfid hidak és nem kovalens kötések kapcsolják össze.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



10.3. ábra. Humán Ig-izotípusok. Az Ig-molekulák H-láncának konstans régiójában található jellegzetes szekvenciakülönbségek alapján Ig-izotípusok (osztályok és alosztályok) különíthetők el. Az izotípusok antigén-szerkezetének eltérései lehetővé teszik immunsavók (ellenanyagok) segítségével való azonosításukat is. Az ábra az emberi Ig-izotípusok jellemző szerkezeti felépítését és a szénhidrátkomponensek elhelyezkedését (bíbor színnel) mutatja.

A könnyű- és a nehézláncokban egyaránt mintegy 110 aminosavból álló, ismétlődő homológ szakaszok találhatók, melyek egymástól független globuláris egységeket, Ig *domén*eket alakítanak ki *(10.4. ábra)*. A domént alkotó polipeptidlánc-szakaszok hurkokkal összekapcsolt, két párhuzamosan elhelyezkedő β-lemez alkotja, melyeket egy *láncon belüli diszulfid-híd* köti össze. Ez a domén-szerkezet jellemző valamennyi, az Ig-szuperfamiliába tartozó molekulára (10.1. ábra).



10.4. ábra. Az Ig molekula általános szerkezeti felépítése. Az Ig-molekulák négy polipeptidláncból épülnek fel. A könnyű (L) és a nehéz (H) láncokat diszulfid-hidak (S-S) és nem kovalens kötések tartják össze. A láncok doménszerkezetének kialakításában a láncon belüli diszulfid-híd vesz részt. A H-láncokat összekapcsoló diszulfid-hidak környezete (*kapocsrégió*) biztosítja az Ig-molekulák hajlékonyságát. Az N-terminális domének (Fv) tartalmazzák az L- és a H-láncok variábilis szekvenciáit, melyek a molekula felszínén az epitópokat befogadó antigénkötő helyet (paratop vagy idiotóp) alakítják ki. A konstans szekvenciákat tartalmazó C-terminális domének (Fc-régió) pedig az effektor funkciók aktiválására képesek.

A nehézláncok izotípusa (10.1. táblázat, 10.3. ábra) *alapján az emberi Ig-k ötosztály*ba sorolhatók: IgA, IgD, IgE, IgG és IgM. Az egyes nehézlánc izotípusokat görög betűkkel jelöljük, így az egyes Ig-osztályokban α-, δ-, ε-, γ-, ill. μ-nehézláncok találhatók. Az IgA- és IgG-osztályokon belül, ugyancsak izotípus-determinánsok alapján *alosztályok* különböztethetők meg: IgA1 és IgA2, illetve IgG1, IgG2, IgG3 és IgG4.

10.1. táblázat - *10.1. táblázat.* Emberi Ig-osztályok, alosztályok (izotípusok) és néhány jellemzőjük

Ig- osztály	Al-osztály	H-lánc	Méret (kDa)	Szérum konc.	Szérum felezési idő	Oldott forma	Funkció

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

(izotípus)				**(mg/ml)**	**(nap)**		
IgM	Nincs	μ	970	1,5	5	Pentamer	*Naiv* B-sejt antigénkötő receptor, komplement aktiválás
IgD	Nincs	δ	184	Nyomokban	3	Monomer	*Naiv* B-sejt antigénkötő receptor
IgG	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	γ1, γ2, γ3, γ4	146 (IgG3: 165)	13,5 (IgG1: 9, IgG2: 3, IgG3: 1, IgG4: 0,5)	23 (IgG3: 7)	Monomer	*„Switched”* B-sejt antigénkötő receptor, opszonizáció, komplement aktiválás (IgG3>IgG1 >IgG2), ADCC*, maternális immunitás (placentális transzport: IgG1>IgG3> IgG2>>IgG4), B-sejtek visszacsatolá sos gátlása
IgA	IgA1, IgA2	α1, α2	160	3,5 (IgA1: 3 IgA2: 0,5)	6	Monomer, dimer és trimer	*„Switched”* B-sejt antigénkötő receptor, nyálkahártya immunitás
IgE	Nincs	ε	188	0.05	2	Monomer	*„Switched”* B-sejt antigénkötő receptor, azonnali hiperszenziti vitás

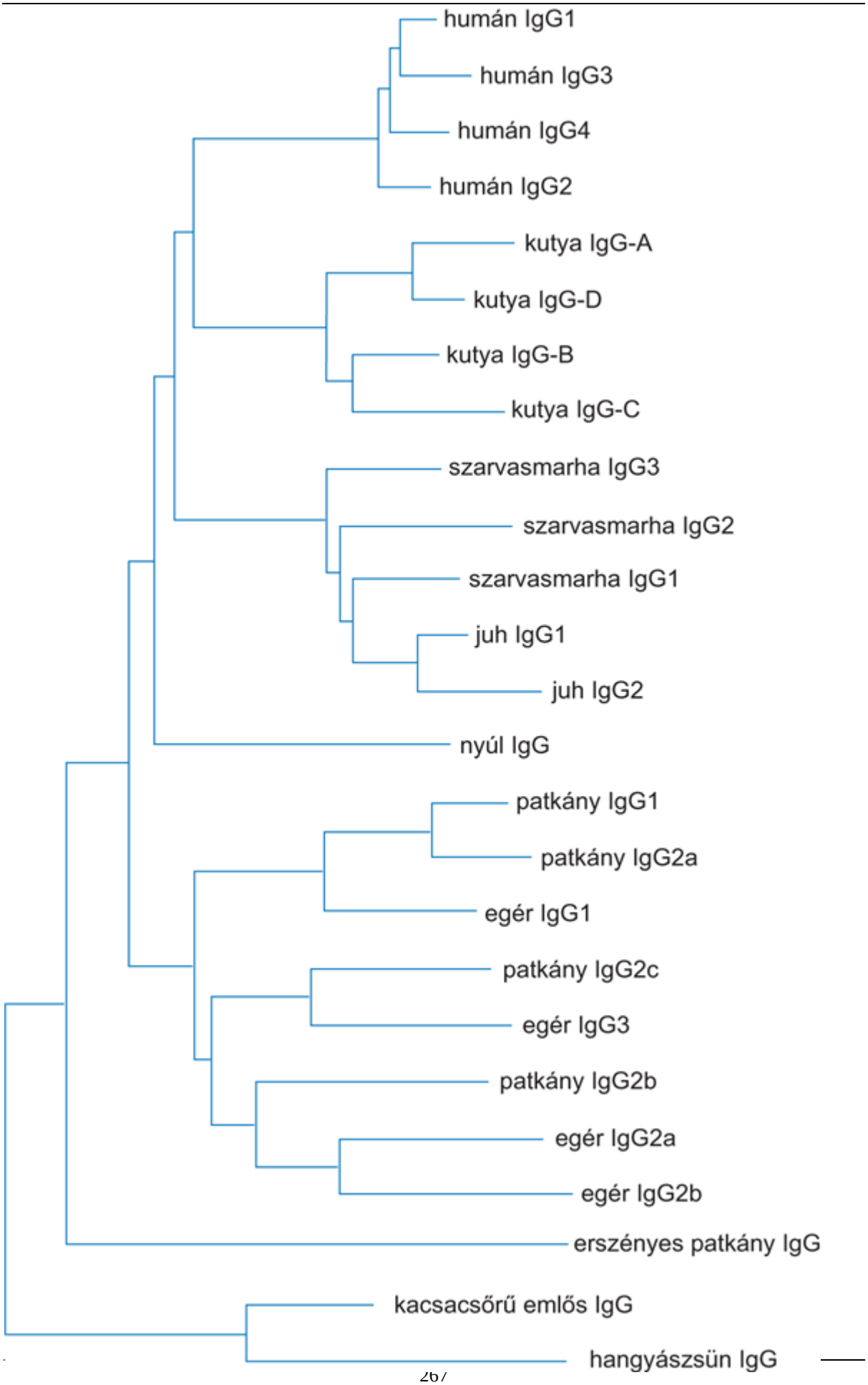
*ADCC – ellenanyagfüggő sejt által kiváltott citotoxicitás

Hangsúlyozzuk, hogy az egyes fajok azonos jelölésű izotípusai között alapvető funkcionális különbségek lehetnek. Ennek oka, hogy elnevezésük általában a felfedezés sorrendjében, szérumbeli koncentrációjuk stb. alapján történt, és nem az egyes molekulák funkcionális jellegzetességei alapján. Így ha az aminosav-szekvencia alapján összehasonlítjuk a különböző emlősfajok IgG izotípusait, akkor szembetűnő, hogy pl. az emberi IgG1 és IgG2 között nagyobb mértékű hasonlóság mutatható ki az aminosav-szekvencia alapján, mint az emberi és az

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

egér IgG1 izotípusú molekulák között. Ez tehát arra hívja fel a figyelmet, hogy egy adott faj izotípusának jellemzői (pl. komplementaktiváció vagy Fc-receptorhoz kapcsolódás) nem feltétlenül azonosak egy másik faj azonos elnevezésű izotípusának jellemzőivel. Az aminosav szekvenciaelemzés arra is rámutatott, hogy egy adott faj alosztályai (pl. IgG-alosztályok) közelebb állnak egymáshoz, mint egy másik faj alosztályához. Kivételt képeznek a közeli rokonságban álló állatfajok (pl. egér-patkány vagy szarvasmarha-juh). Ez arra utal, hogy az egyes izotípusok a fajok kialakulását követően jöttek létre *(10.5. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

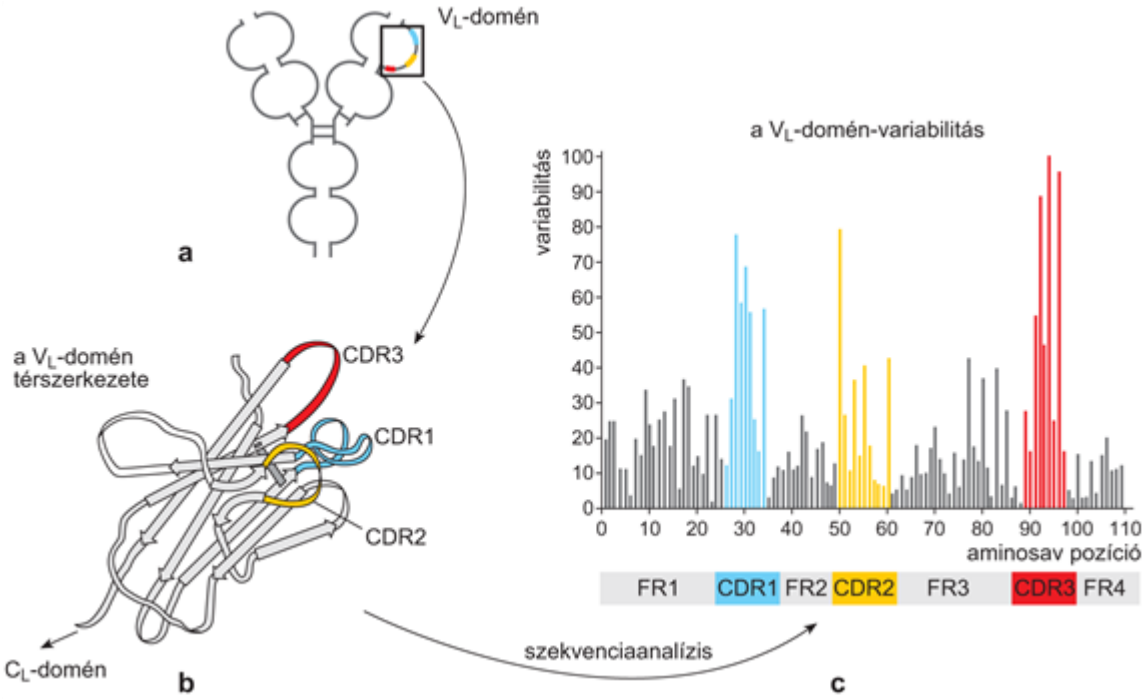


Created by XMLmind XSL-FO Converter.

10.5. ábra. Néhány emlősfaj IgG-izotípusainak filogenetikai elemzése aminosav-szekvenciájuk alapján. Az elemzés az egyes állatfajok IgG-izotípusainak aminosav-szekvenciái alapján, a *Neighbour–Joining*-módszerrel történt

A könnyűláncoknak két izotípusa ismert: kappa (κ) és lambda (λ). Egy négy polipeptidláncos egységen belül az adott H-lánchoz vagy κ- vagy λ-könnyűlánc kapcsolódik. Emberi Ig-kben a κ-λ arány 70:30, míg egér- ill. patkány esetében kb. 95:5. Az L-láncokat két Ig-domén alkotja.

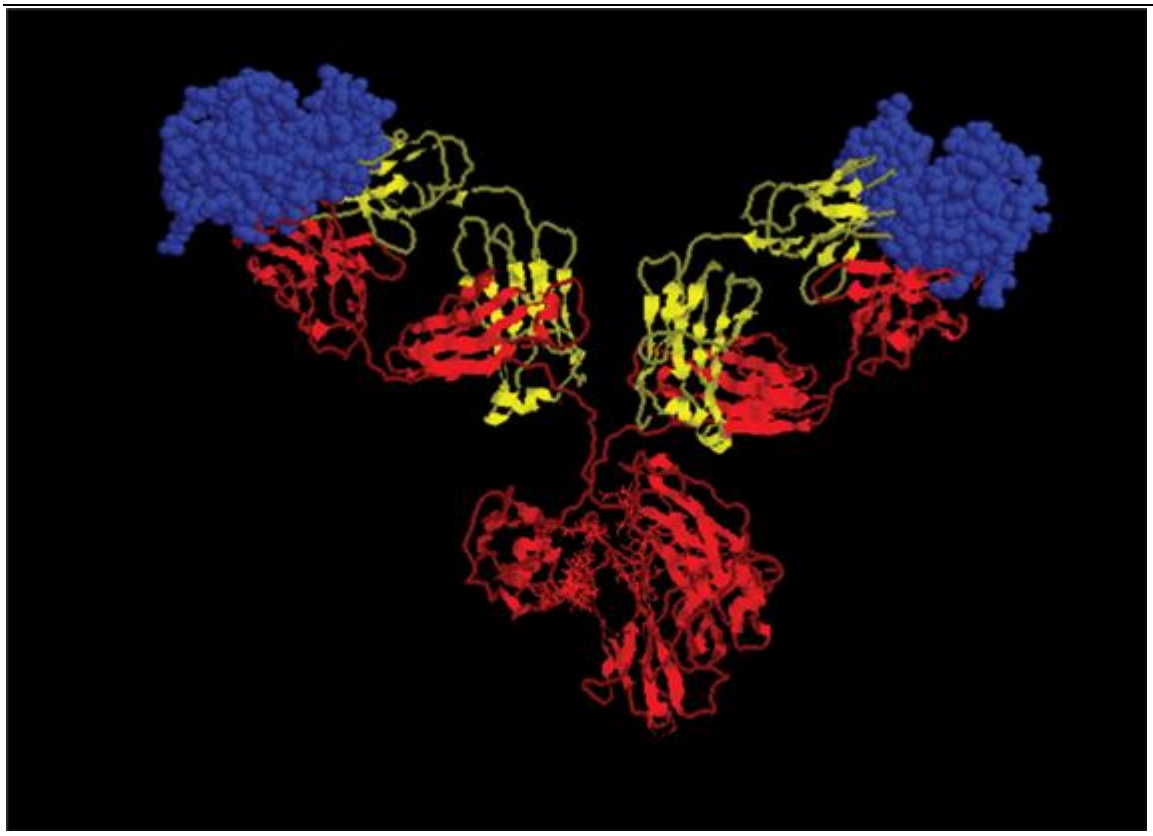
Az érett immunrendszerrel rendelkező emberi szervezet 10^7-10^9 különböző epitóp felismerésére alkalmas ellenanyag-molekulát képes termelni. Szem előtt tartva az ellenanyag-termelés poliklonális jellegét, ez azt jelenti, hogy funkcionálisan ennyiféle fajlagosságot képviselő B-sejt-klónnal kell számolnunk, ui. *egy adott B-sejtből származó klón minden sejtje egy adott epitóp felismerésére alkalmas Ig molekulát termel* (lásd *pozitív klónszelekció*). Ezt a heterogenitást az Ig-molekulák jellegzetes szerkezeti felépítése biztosítja. Valamennyi antitestet felépítő H- és L-láncra egyaránt jellemző, hogy N-terminális doménjük aminosavsorrendje rendkívül változatos. Ezt a domént ezért *variábilis (V) domén*nek nevezzük (10.4. ábra). Mindkét lánctípus V-doménjét (V_L és V_H) az jellemzi, hogy a viszonylag megőrzött (*konzervatív*) aminosavsorrendű ún. *váz-szekvenciák* (*F*ramework *R*egion – FR) között különlegesen nagyfokú varibilitást mutató ún. *hipervariábilis régiók* helyezkednek el, melyeket az angol *Complementarity-Determining Region* kifejezés alapján CDR-nek rövidítünk. A V_L-domén három CDR-t tartalmaz, melyek közül a CDR3 szekvenciája a legváltozatosabb. A hipervariábilis régiók a molekula felszínén egy bemélyedést („*zsebet*”) alakítanak ki, amely a megfelelő epitóppal fajlagos kölcsönhatásba kerülhet. A könnyű lánc variábilis doménjének (V_L) FR és CDR szekvenciáit és a V_L-domén térbeli szerkezetét az *10.6. ábra* mutatja.



10.6. ábra. Könnyűláncok variábilis régiójának szerkezete. Az Ig-molekula könnyűlánc variábilis doménjének (a) térszerkezetét a „szalagmodell” alapján mutatjuk be (b). A kb. 110 aminosavból álló V_L-domén CDR1, CDR2 és CDR3 régiói az antigén megkötésében közvetlenül vesznek részt, és egyedi szerkezetük biztosítja az Ig fajlagosságát. A könnyűlánc adott aminosav-pozícióiban mutatkozó, több mint 100 klón V_L-szekvenciájának elemzése alapján számított változatosságát a variabilitás százalékában mutatjuk be (Kabat-Wu plot). Jól látható a CDR-régiók hipervariabilitása, szemben a vázszekvenciák (FR) kismértékű változékonyságával (c).

Az Ig nehéz- és könnyűláncának variábilis szakaszai szerkezetükben nagyfokú hasonlóságot mutatnak. A nehézlánc variábilis doménje (V_H) és a könnyűlánc variábilis doménje (V_L) egymás felé fordulva alkotja azt a térbeli konfigurációt, ami nagy fajlagossággal, nagyon szelektíven képes egy adott epitóphoz kapcsolódni (*10.7. ábra*).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



10.7. ábra. Az Ig-molekula antigénkötése. A molekulaszerkezeti modellen egy antigén–ellenanyag kapcsolódást mutatunk be, ahol a könnyűláncokat sárga, a nehézláncokat piros, míg az antigént kék színnel jelölték. (Abbas, 6. ed., Saunders, Elsevier. Courtesy of Dr. Dan Vaugh, Cold Sprin Harbour Lab.)

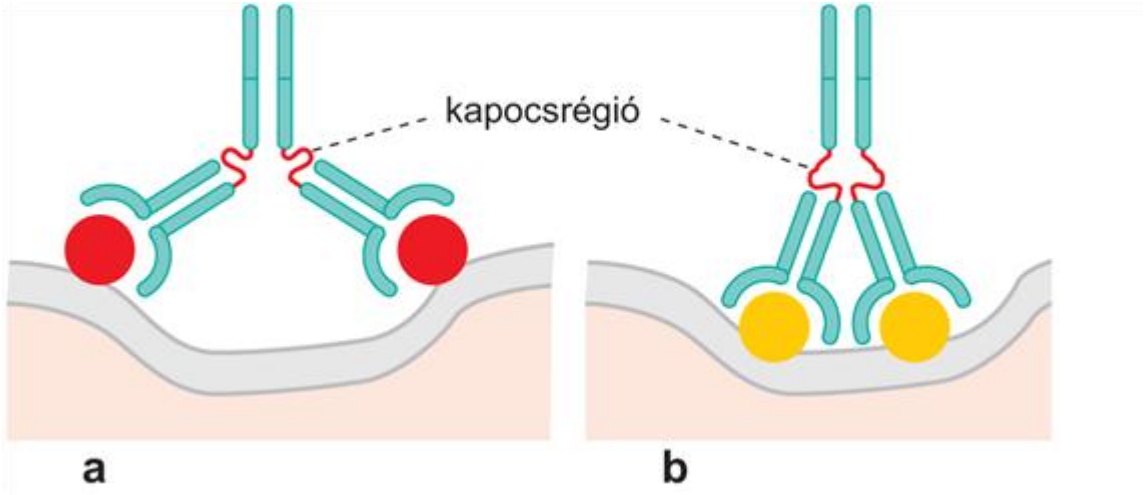
A nehézláncok szerkezete. A nehézláncok doménszerkezete a könnyűláncokéhoz hasonló. Az N-terminális variábilis domént (V_H) konstans domének (C_H) követik (10.4. ábra). A variábilis domén három CDR-je közül a nehézlánc esetében is a CDR3 a legváltozatosabb. A H-lánc izotípusától függően három (IgG, IgA és IgD) vagy négy (IgM és IgE) a konstans domének száma (C_H1, C_H2, C_H3 és C_H4, 10.3. ábra).

A γ, α, és δ láncok C_H1 és C_H2 doménjei között különböző hosszúságú, a molekula más részével nem homológ molekulaszakasz, a *kapocsrégió* („hinge") található. Ezt a régiót az α1, α2, γ1, γ2 és γ4 esetében kb. tíz, míg a γ3- és δ-láncokban hatvannál is több aminosav képezi. Ez a szakasz prolinban rendkívül gazdag, és a nehézláncokat összekötő S-S-hidak is itt találhatók. A kapocsrégió biztosítja a molekula nagyfokú rugalmasságát, aminek köszönhetően az Fab-részek szabadon mozoghatnak, és így egy ellenanyag két (pl. IgG) vagy több (pl. IgM), epitóphoz kapcsolódhat (*10.8. ábra*). A μ- és ε-láncokban nincs prolinban gazdag kapocsrégió, helyén egy valódi domén található, és emiatt ezekben az izotípusokban csak kismértékű flexibilitás alakul ki a C_H1-C_H2 és C_H2-C_H3 között.

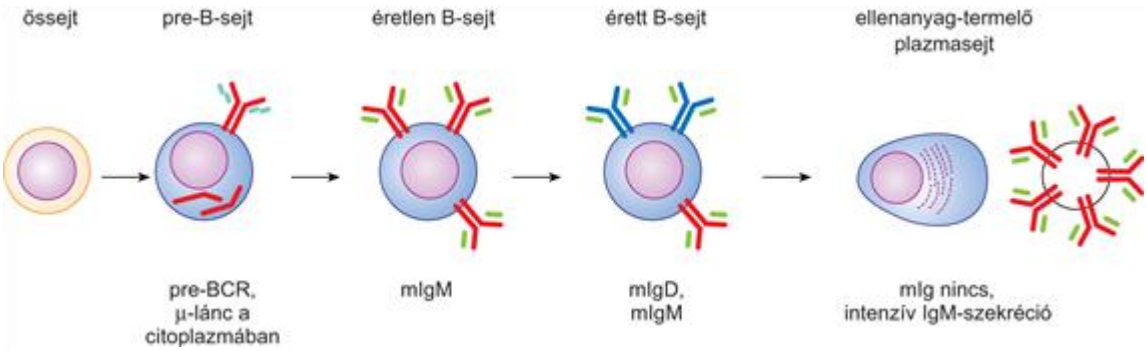
A nehézláncok membránkötött és szekretált formában fejeződhetnek ki (*10.9. ábra)*, amelyek egymástól a láncok C-terminálist alkotó aminosav-összetételben különböznek. A vérben és egyéb extracelluláris folyadékban jelen lévő szekretált forma C-terminálisán töltéssel rendelkező és hidorofil aminosavakból álló oligopeptid található, míg a B-sejteken kifejeződő membrán-kötött formában az utolsó C_H-domént egy 26 aminosavból álló hidrofób rész, majd egy változó hosszúságú bázikus szakasz követi. A hidrofób régió alfa-hélixet alkotva jut át a sejtmembránon, míg a bázikus aminosavakat tartalmazó szakasz a citoplazmában található (*10.10. ábra*).

A sejtmembránban horgonyzó immunglobulin citoplazmikus régiója viszonylag rövid, és szignál transzdukcióra nem képes. Ezt a funkciót a BCR-ben az Igα és az Igβ polipeptidláncok látják el, amelyek ún. *ITAM*-motívumot tartalmaznak. (A B-limfociták aktiválódását részletesen a 6. fejezetben mutatjuk be.)

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

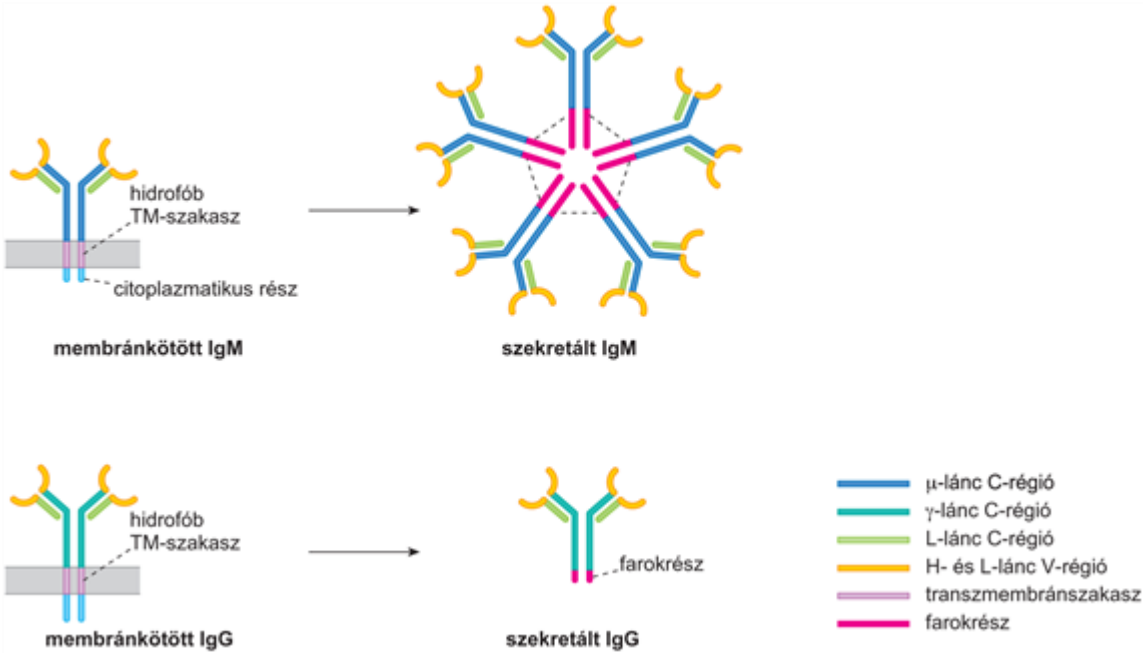


10.8. ábra. Az ellenanyag rugalmassága. Egy monomer Ig-molekula két epitóphoz képes kötődni (*bivalens*) akkor is, ha azok a térben különböző pozícióban helyezkednek el (a – távoli epitópok, b – közeli epitópok). Az antigénkötő Fab-szakaszok nagyfokú rugalmasságát elsődlegesen az Ig kapocsrégiója biztosítja. A két epitóp egyidejű megkötése csak abban az esetben lehetséges, ha azok teljesen azonosak, hiszen az ellenanyag-molekula Fab-régióinak fajlagossága (aminosav-szekvenciája) azonos.



10.9. ábra. Az ellenanyag-termelő plazmasejtek kialakulása. Az őssejtből kialakuló pre-B-limfocitában először a nehézlánc jelenik meg, amelyet a pót-könnyűlánc stabilizál a sejtmembránban. Az éretlen B-sejtekben kialakulnak a valódi könnyűláncok, és kifejeződik a membrán IgM. Az érett B-limfocitákon megjelenik az antigén megkötésére alkalmas IgM és IgD. Aktiválódás hatására ellenanyag-termelő plazmasejtté alakulnak a B-limfociták, melyek felszínéről fokozatosan eltűnik az Ig.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



10.10. ábra. Az immunglobulinok membránkötött és szekretált formája. a) Az Ig membránkötött formájában az utolsó CH-domént egy hidrofób transzmembrán (TM) szakasz követi, amely rövid bázikus szekvenciával végződik a sejtben. b) A szekretált forma töltéssel rendelkező és hidrofil aminosavakból álló farokrésszel végződik. Az IgM szekretált formája pentamer szerkezetű.

Valamennyi membrán-kötött immunglobulin (izotípustól függetlenül), valamint *a szekretált IgG és IgE monomer formájú*, azaz két nehéz- és két könnyű-láncból álló molekula. Ezzel ellentétben a *szekretált IgM és IgA polimer*, mivel a nehézláncok utolsó C-terminális doménjét követő nem globuláris, ún. *farokrész* intermolekuláris kapcsolódásokat tesz lehetővé. Egyebek között ezek közvetítésével alakul ki az IgM pentamer és az IgA dimer vagy trimer formája (10.10. ábra). Ezekben az ellenanyagokban egy járulékos polipeptid, a *J-lánc* is jelen van (az elnevezés az angol *joining* szóra utal), amelynek a polimerforma kialakításában tulajdonítanak szerepet. A 137 aminosavat tartalmazó, a H- és L-láncokkal szerkezeti rokonságot nem mutató J-láncokat szintén a plazmasejtek termelik.

A szekrétumokban található polimer IgA-molekulák a J-láncon kívül egy további polipeptidláncot, az ún. *szekretoros komponenst* (Secretory Component – SC) is tartalmaznak (lásd 4.20. ábra). A bél és a külső elválasztású mirigyek szubmukózájában lévő plazmasejtek termelik a monomer IgA-molekulákat és az azokat dimerizáló J-láncokat is. A szekretált dimerek az epitélsejtek poli-Ig-receptoraihoz kötődnek, majd transzcitózis útján átjutnak az epitélsejteken. Mivel a poli-Ig-receptorral való kölcsönhatás kovalens jellegű, a sejtfelszínről enzimatikus hasítás eredményeként lehasadó komplex tartalmazza a receptor jelentős részét is. *Ezt a poli-Ig receptorból származó kb. 70 kDa-os glikoproteint nevezzük SC-nek, ami a szekretoros IgA integráns komponense* (lásd 4.20 ábra). Az SC fontos szerepe az is, hogy megvédi a dimer IgA-t a szekrétumokban található enzimek hatásától. A poli-Ig-receptor multimer IgM-ellenanyagot is átjuttat az epitélsejteken, és ezért a nyálkahártya felszínére kerülő, szekretálódó IgM-molekulákban is kimutatható az SC.

Az immunglobulinok glikoproteinek. Oligoszacharid komponenseik kovalens kötésekkel kapcsolódnak a polipeptid-láncokhoz, elsősorban a szekretoros komponenshez, a J-lánchoz és a H-láncok konstans szakaszához (10.3. ábra). (A könnyűláncokon általában nincs szénhidrát.) Jellemzőek a nagyobb (M_r 2500-3000), N-glikozid kötéssel a H-láncok konstans régiójához kötődő, mintegy 15 monoszacharidból felépülő szénhidrátok. Ez utóbbiak aszparagin-oldalláncokhoz kapcsolódnak. Az IgG-molekulákban, izotípustól függetlenül csupán egy ilyen oligoszacharid-kapcsolódás található, a γ-lánc 297-ik pozícióján. A többi nehézláncban molekulánként 3-5 oligoszacharid mutatható ki. Az O-glikozid kötéssel kapcsolódó, kisméretű (M_r 750), szerkezetileg heterogén oligoszacharidok a humán α1- és δ-láncok kapocsrégiójában találhatók.

Az Ig térszerkezet-vizsgálatok kezdete

Az Ig-k térszerkezetére vonatkozó első értékes felvilágosításokat *elektronmikroszkópos* felvételek szolgáltatták. Ferritin-antiferritin komplexek vizsgálatával mutatták ki az IgG-molekula „Y” alakját, továbbá azt, hogy az Y szárainak megfelelő Fab-fragmentumok az antigénnel való reakció során egymástól eltávolodnak.

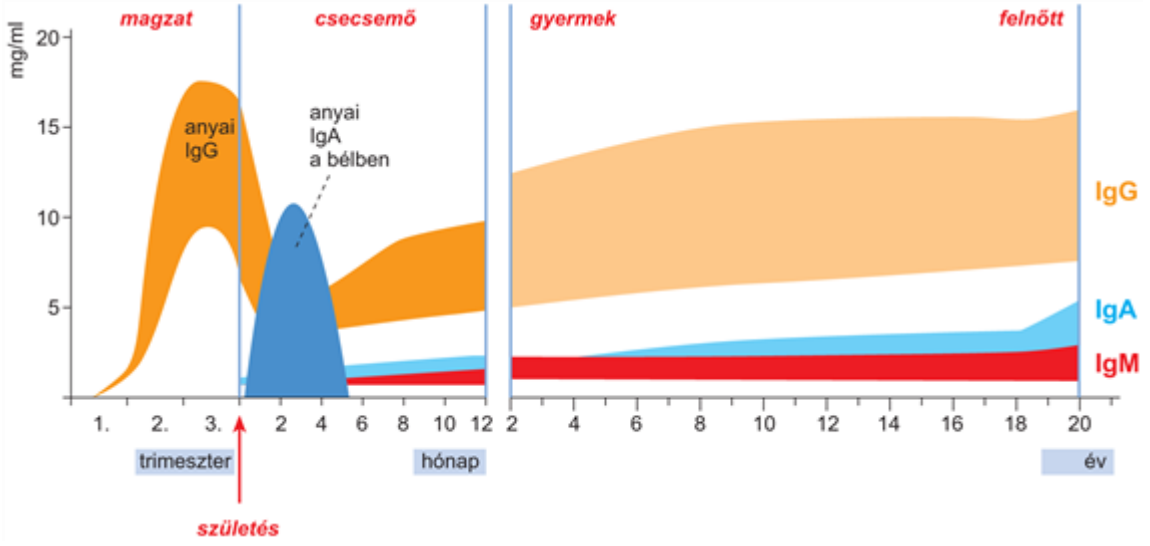
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Elektronmikroszkópos felvételen az antigénnel nem kapcsolódott IgM tengeri csillagra emlékeztető alakot mutat: a középen elhelyezkedő, mintegy 10 nm átmérőjű korongból nyúlnak ki az Fab-részeknek megfelelő „V” vagy „Y” alakú képletek. Ez a kép az antigénnel való kölcsönhatás után megváltozik; jellegzetes a „fűzőkapocs” alak, amelyben a vízszintes rész a molekula központi korongja oldalnézetben. Ennek Fab „szárai” felfelé-lefelé egyaránt irányulhatnak, ami ugyancsak a molekula flexibilitására utal. Az első röntgen-krisztallográfiás eredmények kristályosított Ig-fragmentumokról 1973-ból származnak, ekkora tehetők a doménszerkezetre utaló korai adatok. Ezt követte a térszerkezet mozgékonyságának különböző módszerekkel történő ellenőrzése (hidrogén-deutérium kicserélődés, spinjelzés, cirkulárisan polarizált lumineszcencia stb. mérése).

1.2.3. Ig-osztályok jellemzése

Egy egészséges, 70 kg testsúlyú ember naponta mintegy 3 gramm ellenanyagot termel. Ennek a mennyiségnek mintegy kétharmad része IgA izotípusú molekula, amelyet a nyálkahártyában (légzőrendszer, bélcsatorna, húgy- és ivarszervek) található plazmasejtek termelnek, és az epitélsejtek aktív szekréciós tevékenységével kerülnek a nyálkahártya felszínére. Ennek a jelentős mennyiségű ellenanyagnak a termelése egyben az említett szervek nyálkahártya-felületeinek hatalmas méretét is tükrözi. A vérben és az extracelluláris térben az IgG- izotípusú molekulák vannak jelen a legnagyobb mennyiségben. Fontos tudnunk, hogy az ellenanyag-termelés mértéke függ az egyént körülvevő (ill. a benne és vele együtt élő) mikrobiális környezettől. Hosszú ideig tartó, szélsőségesen tiszta (esetleg steril) környezet hatására az ellenanyag-termelés jelentősen csökken. Ezt a jelenséget csíramentes körülmények között tartott kísérleti állatokban figyelték meg először, amelyekben a vér ellenanyag-mennyisége csupán töredéke a normális környezetben tartott állatokban találhatónak.

A humán Ig-k osztályait és alosztályait a 10.1. táblázatban foglaltuk össze. Az egyes molekulák sematikus szerkezetét az 10.3. ábra mutatja, míg az egyes Ig-osztályok megjelenése az egyedfejlődés folyamán a *10.11. ábrán* látható.



10.11. ábra. Az Ig-osztályok megjelenése az egyedfejlődés során. Az anya szervezetéből a placentán át a magzatba IgG jut, melynek szintje az újszülött vérében a lebomlás miatt folyamatosan csökken. Szerepét fokozatosan a csecsemő saját szervezete által termelt IgG veszi át. Az anyatejjel az újszülöttbe kerülő IgA izotípusú ellenanyagok a béltraktus lokális védelmét biztosítják. A felnőttkorra jellemző Ig-szintek 20 éves kor körül alakulnak ki.

IgM. Öt négyláncos IgM-*monomer*ből felépülő *pentamer* molekula, amely tíz H-, tíz L- és egy J-láncból (μ_{10}+L_{10}+J) áll. Szénhidráttartalma kb. 12%. A pentamer molekula 10 antigénkötő hellyel rendelkezik, de térszerkezeti elrendeződés miatt funkcionálisan általában *pentavalens,* azaz egyidejűleg csak 5 epitóppal lép kapcsolatba. Az újszülöttben először IgM-osztályba tartozó ellenanyagok képződése indul meg. Hasonlóképpen, az elsődleges immunválasz során termelődő antitestek is általában IgM típusú immunglobulinok. Érdemes továbbá megemlíteni, hogy az evolúció során is ez az Ig-izotípus jelent meg először, a porcos halaknál (lásd 15. fejezet). A természetes ellenanyagok, az ABO-vércsoportfaktorokkal reagáló, ún. *komplett izohemagglutininek,* valamint a reumafaktorok zöme az IgM-osztályba tartozik. Az IgM *monomer, membránhoz kötött formája a B-sejt antigénkötő receptorkomplexének felismerő része, ami a naív B-limfocitákon van jelen, az ún. izotípusváltásig (lásd később).*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

IgG. A vérben és az extracelluláris térben található ellenanyagok túlnyomó többsége ebbe az osztályba tartozik, szérumkoncentrációja 10-15 mg/ml. Alacsony szénhidráttartalmú (kb. 3%), két γ- és két L-láncból álló (γ_2+L_2) molekula. *Ebbe az osztályba tartozik a legtöbb antibakteriális ellenanyag, számos vírusellenes antitest, az Rh-vércsoportfaktorral reagáló ún. inkomplett izohemagglutinin s*tb. Ellentétben a többi izotípussal, az IgG (aktív transzport mechanizmus eredményeképpen) átjut az emberi placentán az anya szervezetéből a magzatéba (lásd 4. fejezet). Az IgG-osztályon belül négy alosztály különíthető el: IgG1, IgG2, IgG3 és IgG4, amelyek funkciója az immunválasz. effektor fázisában lényegesen eltér, ugyanis az egyes alosztályok receptorokkal történő kapcsolódása jelentősen különbözik (lásd 4. fejezet). Fontos megjegyeznünk, hogy az Cγ2 doménhez kapcsolódó szénhidrát-oldallánc stabilizálja a IgG molekula szerkezetét, továbbá nélkülözhetetlen az Fcγ receptorokkal és a C1q komplement komponenssel kialakuló kapcsolatban. A szénhidrát-oldallánc összetétele bizonyos körülmények között (pl. autoimmunitás) jelentősen megváltozhat, és ez alapvetően befolyásolja a betegség lefolyását.

Előfordulnak olyan öröklődő rendellenességek, amelynek következményeként a beteg szervezete nem tudja megfelelő mértékű immunválasszal leküzdeni a különféle kórokozókat. Az egyik legsúlyosabb immunhiányos állapotban az immunrendszer nem képes megfelelő mennyiségű és minőségű ellenanyagot termelni *(lásd öröklött vagy primer immundeficiencia*, 21. fejezet).

IgA. *A vérben négy polipeptidláncú monomer formában (α_2+L_2), szekrétumokban viszont általában dimer, ritkábban trimer vagy tetramer alakban fordul elő.* A polimer formák a H- és L-láncokon kívül egy J-láncot és szekretoros komponenst (SC) is tartalmaznak. Az IgA-osztályon belül két alosztály (IgA1 és IgA2) különíthető el, a keringésben az IgA1, a szekrétumokban az IgA2 a domináns forma. A különböző szekrétumok (nyál, könny, epe, kolosztrum, bélnedv stb.) legfontosabb Ig-komponense az IgA.

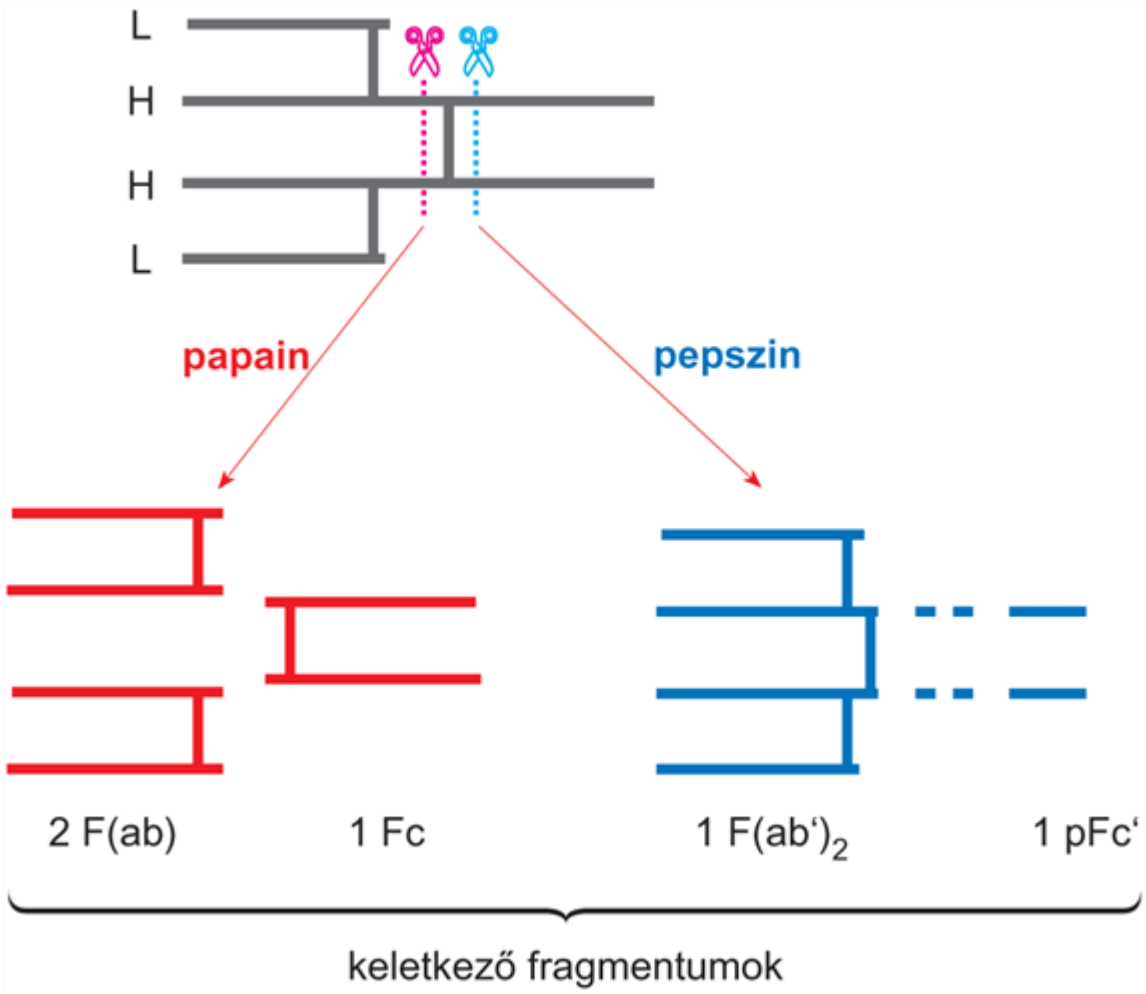
IgD. Monomer Ig (δ_2+L_2), melynek membránhoz kötött formája IgM-mel együtt érett B-sejtek felszínén van jelen. Szekretált formáját nagyobb mennyiségben eddig csak mielómás betegek szérumában mutatták ki.

IgE. Egészséges emberek vérében igen kis koncentrációban található, mivel az IgE-t kötő receptorokhoz való nagy affinitása miatt a képződő molekulák javarésze sejtek felületéhez kötődik (*ún.citofil* ellenanyag). Monomer (ε_2+L_2) molekula, melynek szénhidráttartalma kb. 12%. Az IgE-ellenanyagok fontos szerepet játszanak a paraziták elleni védekezésben, továbbá az allergiás folyamatok kiváltásának kulcsszereplői (lásd 18. fejezet). Ez utóbbi esetekben általában az IgE szérumszintje is megemelkedik, ami diagnosztikai értékű lehet.

1.2.4. Ellenanyagok proteolítikus hasítása

A különböző proteázok hasításának helye általában a H-láncok kapocsrégiója (hinge). Az Ig-molekulák különböző proteolítikus enzimek segítségével jellegzetes, a molekula egyes funkcionális sajátságait megőrző fragmentumokra hasíthatók (*10.12. ábra*). E fragmentumok ismerete nemcsak az ellenanyag szerkezetének és funkciójának megismerése szempontjából volt jelentős. Ilyen fragmentumokat ma is kiterjedten alkalmazunk terápiában, immunológiai kutatásokban, és nagy segítséget jelentenek egyebek között epitópok jellemzésében, immunfolyamatok szabályozásában, azok mechanizmusának feltárásában.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



10.12. ábra – Ig-ok enzimatikus hasításával nyerhető fragmentumok

Emésztés papainnal. Ennek az enzimnek az immunológiában „történelmi" jelentősége van: a Nobel-díjas *Porter* 1959-ben közölte megfigyelését, miszerint az IgG papainnal emésztve három fragmentumra hasad, melyek közül kettő megőrzi az intakt molekula antigénnel kapcsolódni képes tulajdonságát. Az enzim a kapocsrégióban, a γ-láncokat összekötő S-S hidaktól NH_2-terminálisan hasítja az IgG-molekulát. A hasítás eredményeként két egyforma, a molekula antigénkötő sajátságát megtartó, de effektor funkciók kiváltására alkalmatlan, Fab-nak nevezett (*F*ragment *a*ntigen *b*inding), valamint egy, kristályosítható volta miatt Porter által Fc-nek nevezett fragmentum (*F*ragment *c*rystallisable) keletkezik (10.12. ábra). Az Fc fragmentum antigénkötő sajátsággal nem rendelkezik, viszont megőrzi az IgG molekulára jellemző effektor funkciókat kiváltani tudó képességet. Az Fab és az Fc fragmentumok töltése eltérő, ezért elektroforézis vagy kromatográfia segítségével könnyen izolálhatók. A *tripszin* a papainhoz hasonló módon hasítja az IgG molekulát.

Emésztés pepszinnel. A pepszin az IgG-molekulát a γ-láncokat összekötő S-S hidaktól C-terminálisan hasítja. A 4-4,5 pH-jú közegben végzett proteolízis során a kapocsrégiót követő domén (C_H2) kis peptidekre hasad, és egyidejűleg egy nagyobb fragmentum képződik. Ez utóbbi az $F(ab')_2$-nek nevezett fragmentum, amely megőrzi a natív IgG-molekula *bivalens* antigénkötő sajátságát, enyhe redukcióval viszont két univalens fragmentumra (Fab') bontható. A pepszines hasítás során az IgG-molekula C-terminális (C_H3) doménje lényegében sértetlen marad, ezt az Fc-darabot pFc'-nek nevezzük (10.12. ábra).

Ig-polipeptidláncok rekombinációja

Az izolált H- és L-láncok között neutrális közegben helyreállnak a nem kovalens kötések akkor is, ha a láncokat szétválasztásukat megelőző redukció után alkilezik. A láncok egy része az eredeti molekulának megfelelő négyláncos szerkezetű egységekké rekombinálódik. A rekombináció az ellenanyag tulajdonság helyreállásával is jár. A láncok közötti nagyfokú szerkezeti homológiának tulajdonítható, hogy különböző izotípusú, sőt különböző fajok Ig-molekuláiból származó H- és L-láncok is rekombinálódhatnak egymással.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

1.3. Ellenanyagok funkciója

Az ellenanyag multifunkcionális fehérje, mely az antigénkötő *specifikus funkció* mellett biológiai folyamatok egész sorának kiváltására képes. Ez utóbbiak egy része *effektor funkció,* és elsősorban – közvetlenül vagy közvetve – az antigén elpusztításával, eltakarításával áll összefüggésben. *A natív Ig a legtöbb effektor funkció szempontjából inaktív;* ez biztosítja, hogy a keringő ellenanyagok ne stimulálhassanak effektor funkciókat. Az antigénhez való kapcsolódást követően kialakult antigén-ellenanyag komplexben kettő vagy több, szomszédos Fc-fragmentum képes csupán az adott antigénre specifikus effektor funkciók beindítására (pl. komplementrendszer aktiválása, fagociták Fcγ-receptoron keresztüli stimulációja). Az Ig-szerkezet és funkció szempontjából lényeges, hogy a molekula egyes doménjei egyben funkcionális „alapegységeknek” tekinthetők.

10.2. táblázat - *10.2. táblázat.* Az Ig-molekulák effektor funkciókban aktív csoportjainak lokalizálása

Reaktív hely	**Lokalizáció**
C1q-kötőhely	
IgG	Cγ2
IgM	Cμ3
FcR-kötőhely	
FcγRI	Cγ2
FcγRII	Cγ2 és Cγ3
FcγRIII	Cγ2 és Cγ3
FcRn	Cγ2-Cγ3
FcεRI	Cε3
FcεRII	Cε3

1.3.1. Az antigénkötő hely

Egy adott egyén óriási számú eltérő szerkezetű ellenanyag-molekulát képes előállítani (becslések alapján ez az érték akár a 10^9-t is elérheti). Ezt a változatosságot *diverzitás*nak, az ellenanyagok összességét pedig *ellenanyagkészletnek* vagy *ellenanyag repertoire-nak* nevezzük. Az ellenanyagok ilyen mértékű sokféleségét, amely elsődlegesen a könnyű- és nehézláncok variábilis szakaszainak hipervariábilis (CDR) szakaszaiban mutatkozik, egy összetett molekuláris mechanizmus biztosítja, és ez kizárólag a B-limfocitákban játszódik le (részletesen a következő fejezetben ismertetjük).

Az antigénkötő hely lokalizációjára alkalmas eljárások

Már *Porter* korai vizsgálatai óta nyilvánvaló, hogy az Ig-molekulák antigénkötő része az Fab-fragmentumban helyezkedik el. Az N-terminális szakasz változékonyságának megismerése pedig egyértelművé tette, hogy az antigének sokaságával adott fajlagos reakció molekuláris bázisát éppen ez adja. A *minimális antigénkötő fragmentum (Fv)* izolálása további bizonyítékul szolgált a fajlagos antigénkötő hely molekulán belüli elhelyezkedését illetően. Az antigénkötő hely pontosabb lokalizációja az ún. *affinitásjelzéses módszer* alkalmazásával vált lehetővé. Ebben az eljárásban kémiailag reaktív csoportokat tartalmazó hapténanalógokat alkalmaznak, amelyek kötődés után a kötőhely bizonyos aminosavaival kovalens kapcsolatot létesítenek. Affinitásjelölésre gyakran alkalmazták haptének diazoszármazékait, melyek a H- és L-lánc CDR3-ban található tirozinokhoz kötődnek kovalensen. A nitrofenilazid (NAP) nagy előnye, hogy nem aminosav-specifikus, és reaktív csoportja fény hatására alakul ki. Jelentős előrehaladást jelentett a *röntgen-krisztallográfia* bevezetése. A

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

vizsgálatok többsége Fab- fragmentumokra vonatkozik, viszonylag kevés intakt Ig-molekula kristályosítása járt sikerrel.

Az antigénkötőhelyre vonatkozó vizsgálatokból (szekvenciaanalízis, affinitásjelölés, röntgen-krisztallográfia) a következőkre lehet következtetni:

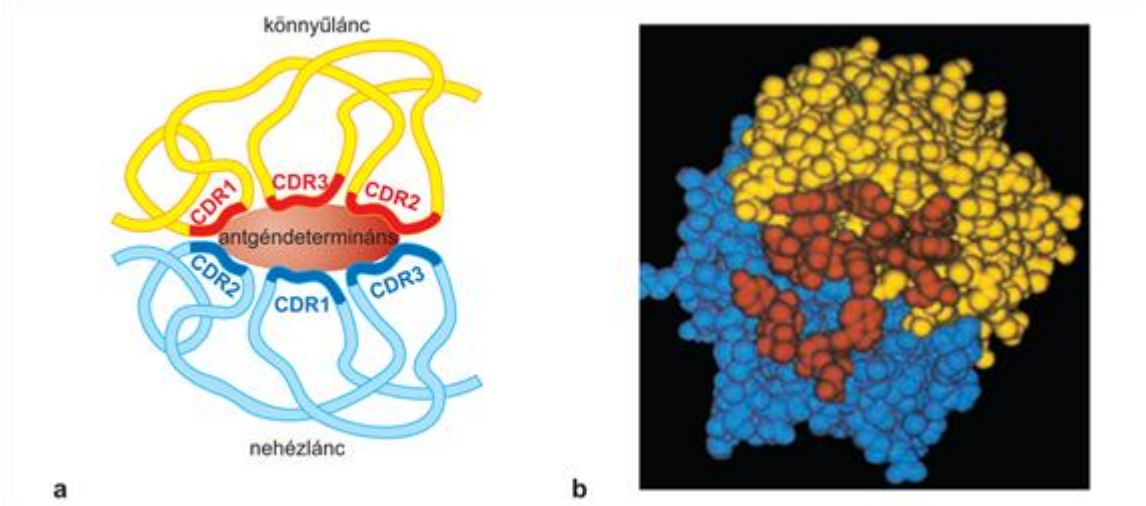
– az antigénkötő hely kialakításában a V_L- és V_H-hipervariábilis részek egyaránt részt vesznek *(10.13. ábra);*

– az antigénkötő hely térszerkezete (következésképpen annak alakja, mérete, fajlagossága) függ a hipervariábilis régiókban található aminosavak számától, természetétől;

– a hipervariábilis régiókban a másodlagos nyirokszervek csíraközpontjaiban zajló random mutációk (vagy specifikusan irányított mutagenezis) miatt bekövetkező változások megváltoztathatják a kötőhely specificitását és affinitását;

– az antigénkötő hely a molekula felszínén van, ellenanyagonként eltérő méretű és alakú, laposabb vagy mélyebb „zseb” formájában (leírtak pl. 2,7 x 1,7 x 0,6, vagy 1,5 x 2,0 x 1,2 nm méretű kötőhelyeket);

– az antigénnek a kötőhellyel (kontakt aminosavakkal), azon belül különösen a CDR3-mal kialakult kapcsolata igen erős.



10.13. ábra. Az Ig antigéndeterminánshoz kapcsolódó molekulaszakaszai. a) Az antigén epitópja az ellenanyag-molekula antigénkötő helyével kerül kölcsönhatásba. A kapcsolat kialakításában fontos szerep jut a könnyű- és a nehézlánc hipervariábilis régióinak (CDR1, 2, 3), mivel ezek tartalmazzák az antigén-determinánshoz közvetlenül kapcsolódó „kontakt aminosavakat”. b) Az antigén-ellenanyag szoros kapcsolatának 3D-modellje. Egy ösztradiol-molekula (barnáspiros) és az Fab-fragmentum kapcsolata. Az ábra a Cn3D-program használatával készült. (AAAS Science 233, 747–753, 1986. Amit A.G., R.A. Mariuzza, S.E. Philips, R.F. Poljak)

Az antigénnel való kölcsönhatás során (legalábbis egyes ellenanyagok esetében) megváltozik a CDR-ek egymáshoz viszonyított helyzete, az Fab-régió térszerkezete. Érdemes megemlíteni, hogy egyidejűleg az antigén térszerkezetében is változások jöhetnek létre.

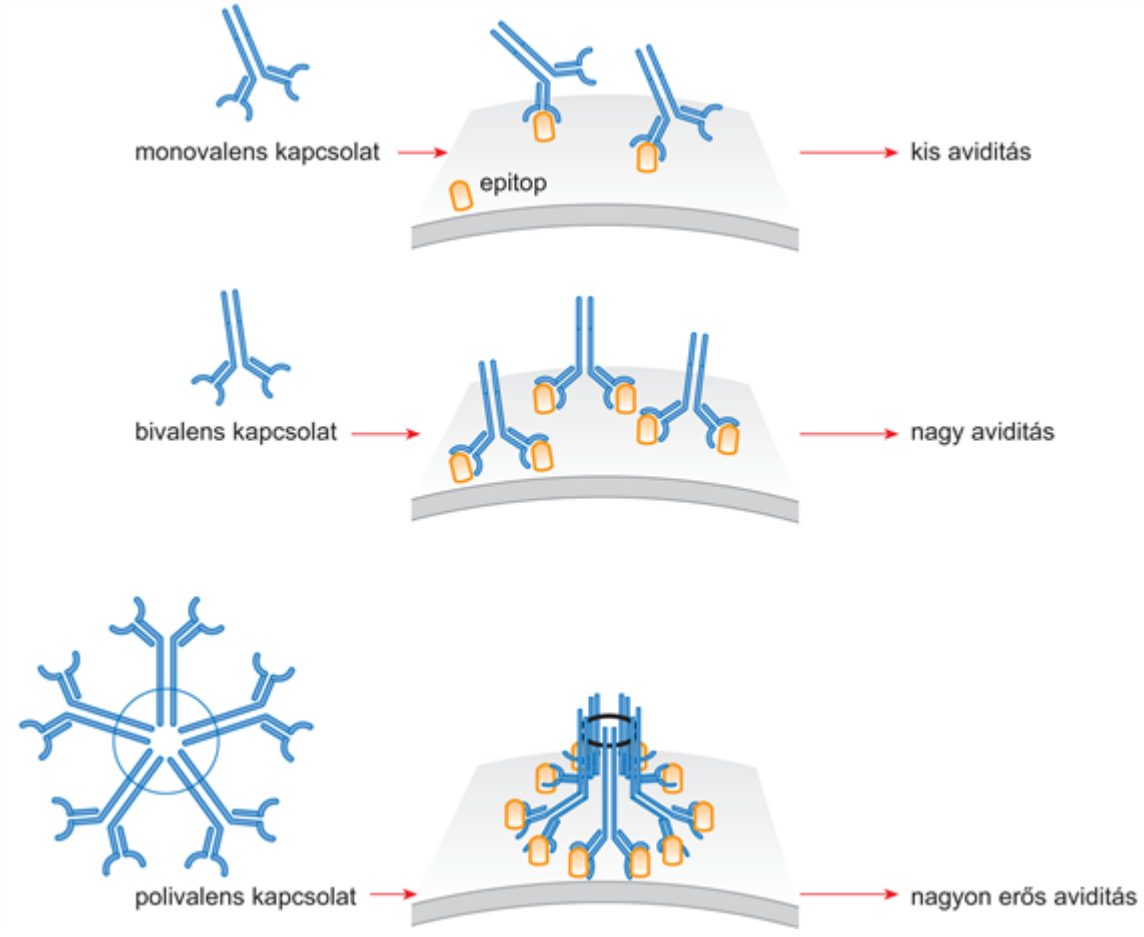
1.3.2. Az ellenanyag–antigén kapcsolat kémiai jellemzői

Az antigén-ellenanyag kapcsolódás nem kovalens kötés eredménye, hanem reverzíbilis folyamat, amelyet elektrosztatikus vonzás, hidrogénhíd-kötések, van der Walls-kötőerők, valamint hidrofób kölcsönhatások hoznak létre. A kapcsolódás erőssége a két molekula közötti affinitás és aviditás függvénye. *Az ellenanyag egyetlen kötőhelye (Fab) és az antigén egyetlen epitópja között kialakuló kapcsolat erősségét az ellenanyag affinitásának nevezzük, amit a disszociációs konstanssal (Kd) jellemzünk.* [Ez az érték az antigén azon koncentrációja mólban megadva (M), amely mellett az oldatban jelen lévő ellenanyagok fele telített az antigénnel, vagyis ahol az antigénhez kötött ellenanyag és a szabad ellenanyag koncentrációja egyenlő. A kisebb K_d-érték nagyobb, erősebb kötést jelent, mivel kevesebb antigén szükséges egy adott ellenanyag kötőhelyeinek telítéséhez.] Az ellenanyagokra a 10^{-7}- és 10^{-11}-M közötti kötéserősség jellemző. Egy bizonyos antigénre adott

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

immunválasz során a szérum különböző, eltérő affinitású ellenanyagokat tartalmaz (poliklonális ellenanyagválasz).

Mivel az ellenanyagok kapocsrégiója nagyfokú rugalmasságot biztosít az antigént megkötő Fab-régióknak, egy adott ellenanyag-molekula akár több ponton is kapcsolódhat az antigénnel, feltételezve, hogy az adott kötéseket alkotó antigénepitópok azonosak (polivalens antigén) (10.14. ábra). Az IgG és IgE esetében ez két kötést jelenthet, mindkét Fab régiót figyelembe véve. Az IgM molekula esetében ez a kölcsönhatás akár 10 egyedi kapcsolódást is jelenthet, erre azonban gyakorlatilag nemigen van esély a bonyolult térbeli gátlások miatt. Polivalens antigének esetében figyelembe kell venni, hogy nem egy, hanem akár több kapcsolódás egyszerre biztosítja az interakció stabilitását. *A polivalens antigén és az ellenanyag között több pontban kialakuló kötés erősségét aviditásnak nevezzük*, ami értelemszerűen nagyobb, mint az egyes kapcsolódások affinitása. A polivalens antigén–ellenanyag kapcsolódás biológiai jelentőségére jellemző, hogy számos esetben az ellenanyag térszerkezeti változása és azt követő biológiai folyamatok aktiválódása (pl. receptorhoz kötődés) csak ebben az esetben következik be.



10.14. ábra. Az antigén–ellenanyag kapcsolat valenciája és aviditása

Az Ig-ből származó Fab-fragmentumok monovalensek, azaz egy antigén- (epitóp-) kötőhellyel rendelkeznek. A *monomer* (tehát egy négyláncú egységből álló) ellenanyag-molekula *bivalens*; értelemszerűen a dimer vagy pentamer ellenanyagok kettőnél több kötőhellyel rendelkeznek. Az ilyen *oligomer* antitestek sajátsága, hogy az egyes antigénkötő helyek két (vagy több), egyidejűleg különböző antigénen (molekulán, sejten) elhelyezkedő epitóppal is kölcsönhatásba kerülhetnek, azokat összekapcsolva nagyméretű antigén-antitest komplexeket hozhatnak létre. Az ilyen dimer vagy oligomer ellenanyagok kiválóan alkalmasak antigének precipitálására, agglutinálására, és ezen sajátságuk miatt immunológiai módszerekben sokoldalúan alkalmazhatók. Ugyancsak alkalmasak sejtfelszíni struktúrák, receptorok összekapcsolására (aggregálására) és az adott receptor által közvetített jelek kiváltására. Ezen sajátságuk révén helyettesíthetik az adott receptor fajlagos (polivalens) ligandumát. Az egyetlen epitóphoz kötődő Fab-fragmentum viszont kiválóan alkalmazható monovalens antigének (haptének) helyettesítésére, így pl. egy adott sejt felszínén expresszióra kerülő receptorok számának meghatározására.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Az antigénkötő hely specificitása

Az adaptív immunfolyamatokat általában fajlagosságukkal jellemzik, és e tekintetben az ellenanyagok hapténspecificitásának kérdése különösen jelentős. A problémával elsők között a modern immunológia egyik úttörője, a Nobel-díjas *Landsteiner* foglalkozott, aki egyebek között arra hívta fel a figyelmet, hogy megfelelő immunsavó egy haptén izomerjei között is különbséget tud tenni. Az ellenanyagok fajlagosságát mutatták az allotípus vizsgálatokban használt immunsavók is, amelyek egyetlen aminosavcsere következtében kialakult szerkezeti különbségek kimutatására is alkalmasaknak bizonyultak. A fajlagosságnak ezt a formáját *szerológiai specificitásnak* nevezzük, mivel egy adott haptén és az azzal reagáló ellenanyagot tartalmazó immunsavó közötti *in vitro* reakcióra utal.

Ami az antigénkötő hely specificitását illeti lényeges, hogy

– egy ellenanyag-molekula antigénkötőhelye csak egyetlen hapténnel tud-e reagálni vagy többel, továbbá, hogy

– egy adott haptén csupán egy meghatározott szekvenciájú H-L-lánc pár által kialakított kötőhellyel reagál-e?

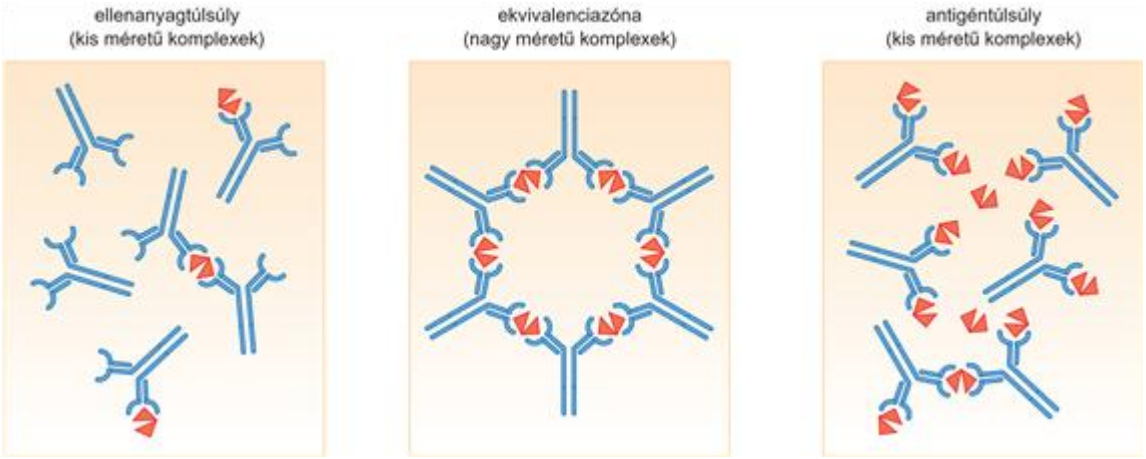
Az antigénkötőhely esetleges polispecificitásának vizsgálata meglehetősen nehéz, mivel ennek eldöntése csak nagyszámú, egymással szerkezeti rokonságot nem mutató haptén segítségével történhet. Napjainkig több olyan eredményt közöltek, amely szerint *egy ellenanyag molekula antigénkötőhelye egynél több, nem rokon szerkezetű haptén kötésére lehet alkalmas*, azaz nem mono-, hanem polispecifikus. Az is bebizonyosodott, hogy nemcsak egy adott H-L-láncpár tud egy adott hapténnel kapcsolódni, hanem *egy adott H-lánc a könnyű láncok egész sorával azonos specificitású ellenanyag molekulát alkothat*.

Mindez azonban nem szól a humorális immunválasz fajlagossága ellen, hiszen az antigének polivalens természetéből adódóan egyidejűleg – ha különböző intenzitással is, de – több epitóp indukál immunválaszt. Az immunválaszt jellemző antigén-kompetíció éppúgy, mint az ellenanyagok affinitásérése azt eredményezi, hogy az egyes ellenanyag molekulák esetleges polispecificitása ellenére is az adott antigén epitópjaival kölcsönhatásba kerülő molekulák populációja dominál, az immunválasz tehát az antigénre nézve fajlagos.

Megjegyzendő, hogy az immunológiai specificitásnak ilyen értelmezése (tehát, hogy a polispecifikus egyedi antigénkötő hely/ek/ ellenére statisztikailag az antigén-specifikus tendencia érvényesül) nemcsak a szolúbilis ellenanyagokra és a BCR-antigén felismerő egységére vonatkozik, hanem, *mutatis mutandis*, a TCR-közvetített antigén-felismerésre is.

Az antigén és az ellenanyag-molekula kölcsönhatása mindenekelőtt az antigénkötőhely és a megfelelő epitóp kapcsolódásán alapul (*elsődleges kölcsönhatás*). Az *univalens* haptén is kapcsolódik az antigénhez, ez a kölcsönhatás azonban általában nem befolyásolja az antigén fizikai állapotát. *Bivalens* vagy *polivalens* haptének két vagy több Ig-molekulát kapcsolhatnak össze, és ez az ellenanyag-molekulák (elsősorban) Fc-részei közötti interakcióhoz vezet. Az így kialakuló *másodlagos kölcsönhatások* az antigén és az ellenanyag-molekulákat egyaránt magába foglaló hálószerkezet kialakulásához vezetnek *(10.15. ábra)*. A bivalens ellenanyag-molekula legfeljebb két univalens hapténnel reagál, így a képződő komplex oldatban marad, mivel molekulatömege alig haladja meg az ellenanyagét. Bivalens ellenanyag és bivalens antigén esetében viszont hosszú láncok vagy gyűrűs szerkezetek, az oldatból kiváló komplexek képződhetnek. A bivalens haptén ún. ciklusos monomert is létrehozhat a bivalens ellenanyag-molekulával. Multivalens antigén az ellenanyag-molekulákkal általában az oldatból kiváló komplexek képződését eredményezi (lásd 10.15. ábra). Az immunkomplexek – az antigén természetétől függően – oldatból kiválva precipitálódnak vagy agglutinálódnak. Immunkomplexek *in vivo* körülmények között is gyakran képződnek, de ezek folyamatos eliminációja az immunválasz effektor szakaszának szerves része, következésképpen károsító hatásuk nincs. Az immunkomplexek eltávolításának zavara azonban a komplexek lerakódása, az effektor funkciók helyi vagy szisztémás aktiválása révén kóros folyamatok forrása lehet (lásd autoimmunitás, 19. fejezet). Az *in vitro* immunkomplex-képződés vizsgálata számos immunológiai módszer alapja, így a laboratóriumi gyakorlatban igen elterjedt.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



10.15. ábra. Az antigén-ellenanyag arányok hatása a kialakuló immunkomplexek összetételére, illetve szerkezetére. Ellenanyag, illetve antigén-túlsúlyban az immunkomplexek oldódása figyelhető meg. Az ekvivalencia-zónában, ahol sem szabad antigén, sem szabad ellenanyag nincs jelen, a hálózatos kapcsolódás nagy méretű komplexek kialakulását teszi lehetővé.

Precipitáció. Az oldott antigén és a specifikus ellenanyag kölcsönhatásának eredményeképpen precipitátum képződik, melyben az antigén és ellenanyag-molekulák aránya változó. Egy antigén felületén az ellenanyag antigénkötő helye számára hozzáférhető helyzetben általában több antigén-determináns csoport (epitóp) található. Ezek számát jellemzi az *antigén valenciája*. („Valencia" kifejezéssel utalunk az ellenanyag-molekula antigén-kötő helyeinek számára is.) Multivalens antigén-molekulák legtöbbször bivalens ellenanyag-molekulákkal kapcsolódnak, tehát az antigének felületéhez a rajtuk található (és hozzáférhető) epitópok számától függő mennyiségben kötődnek az immunglobulinok. Emiatt a precipitátumban általában az antigén mennyisége kevesebb az ellenanyag mennyiségénél.

Agglutináció akkor jön létre, ha nem oldott antigének, hanem részecskék (rendszerint sejtek) reagálnak ellenanyagokkal. Az antigén-antitest kapcsolódás éppúgy a reagáló komponensek felületén zajlik le, mint az oldott antigéneknél, a fő különbség a reagáló részecskék méreteiből adódik. Az agglutinálódó antigének sokszor nagyobbak az oldottaknál, és az 1–10 μm átmérőjű baktériumok vagy sejtek felületén elhelyezkedő epitópok száma ennek megfelelően lényegesen nagyobb lehet. Különbség van az ellenanyag-molekulák méretében és valenciájában is, ui. elsősorban az IgM-osztályba tartozó ellenanyagok rendelkeznek nagy agglutináló aktivitással. Hasonlóképpen, az IgA-polimerek is jobb agglutininek az IgG-osztályba tartozó ellenanyagoknál.

Az agglutináció annak a következménye, hogy az immunglobulin-molekulák egyik antigénkötőhelye az egyik, a másik antigénkötőhelye pedig a másik részecske (sejt) felületén lévő epitóphoz kapcsolódik. Következésképpen a két vagy több valenciával rendelkező ellenanyag-molekulák egymáshoz kapcsolják a sejteket.

1.4. Effektor funkciók

Itt jegyezzük meg, hogy az ellenanyag-molekulák által közvetített effektor funkciókat több más (7., 14., 18. és 19) fejezetben is tárgyaljuk.

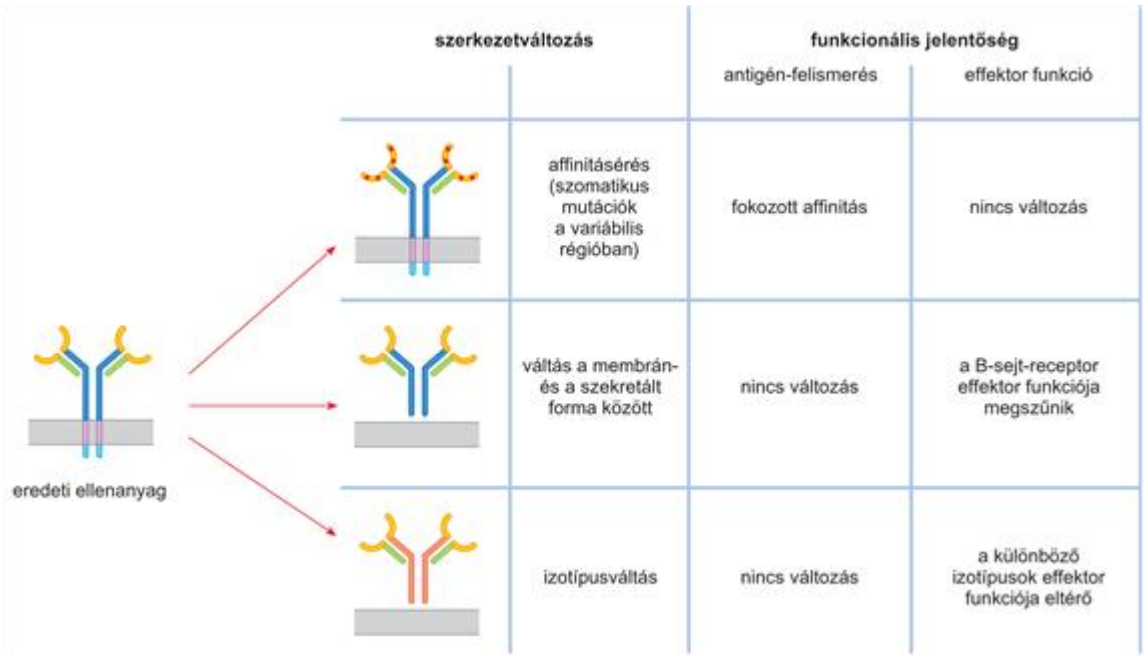
Az Ig-molekulákat fajlagos funkciójuk (antigénhez kapcsolódás) mellett egyéb biológiai aktivitás is jellemzi (lásd még 14. fejezet). Az antitestek *effektor funkci*ói közvetve vagy közvetlenül az antigén elpusztításával és eltakarításával (eliminációjával) függenek össze. Ezek közé tartozik a*komplementrendszer* aktiválása, továbbá a sejtek *Fc-receptoraihoz* való kapcsolódás (más szóval az ellenanyagok *citofil* tulajdonsága). Emellett szintén a molekula konstans doménjeinek a funkciója az Ig katabolizmusának szabályozása és bakteriális receptorokhoz (pl. SpA – *Staphylococcus Protein A*) való kötődés.

Az immunglobulinok Fc-része a különböző sejtek membránjában található, esetleg citoplazmatikus vezikulumaikban lokalizálódó, *ún. Fc-receptorokhoz* tud kapcsolódni (lásd 4. fejezet). Az egyes izotípusok közötti eltérések a konstans domének közötti szerkezeti különbségekből adódnak, és emiatt az egyes Ig-izotípusok egymástól eltérő biológiai aktivitást fejtenek ki. Erre példa, hogy az IgG által borított kórokozók a neutrofil-granulociták és makrofágok felszínén lévő Fcγ-receptorokhoz kötődnek, és azokon keresztül fagocitózist indukálnak. Az IgE-molekulák a többsejtű parazitákhoz kötődnek, és az eozinofil-granulociták felszínén lévő Fcε-receptorokkal reagálva aktiválják ezeket a sejteket. Intracelluláris receptorra példa az ún.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

neonatális Fc-receptor (FcRn), amely az IgG-típusú ellenanyagot az anyai placentán keresztül a magzatba juttatja (maternális immunitás), illetve az endotélsejtekben megvédi azt a lebomlástól.

Az érett B-limfociták az antigénnel történő aktiválódásukat követően először IgM és IgD típusú ellenanyagot termelnek, a későbbiekben azonban T-helper-sejtek hatására IgG, IgA, ill. IgE termelődhet. Ezt a folyamatot *izotípusváltásnak* nevezzük, ami az ellenanyag nehézláncának konstans részét érinti csupán, és nem befolyásolja az antigénkötő variábilis régiót (a folyamat részletes ismertetését lásd a 14. fejezetben, vázlatosan a *10.16. ábra* mutatja).



10.16. ábra. Az ellenanyag szerkezeti változásai a humorális immunválasz során. A B-sejtek aktiválása során a membránban horgonyzott Ig a variábilis és a konstans szekvenciákat egyaránt érintő szerkezeti változásokon megy át. Az affinitás-érés során a könnyű- és a nehézlánc hipervariábilis szakaszaiban bekövetkező mutációk (piros pontokkal jelölve) megváltoztatják az ellenanyag fajlagos tulajdonságát anélkül, hogy a konstans szakaszok és azok effektor funkciói változnának. A szekretált ellenanyagok variábilis régiója nem tartalmaz feltétlenül mutált szakaszokat – ez attól függ, hogy az ellenanyag szekréciója az affinitás-érés előtt, vagy azt követően történik. Az ellenanyag effektor funkcióját alapvetően módosító izotípusváltás során az Ig nehézláncának konstans régiója cserélődik ki anélkül, hogy a molekula antigénkötő képessége megváltozna.

Lényeges, hogy az Ig-molekulák natív állapotukban általában nem, csak az antigénnel való kölcsönhatás eredményeként kialakuló immunkomplexekben képesek az effektor funciókat beindítani. Ennek tulajdonítható, hogy a testnedvekben viszonylag magas koncentrációban jelenlévő ellenanyagok nem aktiválnak folyamatosan sejtpusztító folyamatokat (ami természetesen az élettel nem lenne összeegyeztethető).

Feltételezett szerkezeti változások az effektor funkciók kiváltásához

Az antigénnel való kölcsönhatás eredményeképpen az Ig-molekulában létrejövő térszerkezeti változások jellege még nem tisztázott egyértelműen. Ennek magyarázatára az alábbi modellek láttak napvilágot.

Konformációs modell. Az antigén–antitest kapcsolódás olyan térszerkezeti változásokkal jár az Ig-molekulákban, hogy az effektor funkciókat kiváltó, a natív molekulában rejtett helyzetben lévő csoportok a molekula felszínére kerülnek.

Disztorziós modell. Más vizsgálatok szerint az antigén-kötés maga után vonja az „Y” alakú molekula Fab szárainak elmozdulását, és az Fab-Fc részek által bezárt szög megváltozása összefügg az effektor mechanizmusok beindításával.

Asszociációs modell. Bivalens vagy polivalens antigének két vagy több Ig-molekula Fab-részét kapcsolják össze. Részben emiatt, részben pedig az Fc-részek között kialakuló másodlagos kapcsolatok révén nagyméretű, hálószerkezetet mutató immunkomplexek alakulnak ki.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

1.5. A komplementrendszer klasszikus útjának aktiválása

A komplementrendszer klasszikus útjának aktiválása a humorális immunválasz effektor fázisának egyik fontos lépése, jóllehet nem minden izotípusú Ig képes ezt a folyamatot megindítani (lásd 7. fejezet). A klasszikus út aktiválásának első lépése az Ig és a C1q molekula kölcsönhatása. Az ehhez szükséges szerkezeti adottságokkal azonban csak két izotípus, az IgG és az IgM rendelkezik. Az IgG-alosztályok C1q-kötő és komplementaktiváló képessége azonban a nagy szerkezeti homológia ellenére sem egyforma. Az emberi IgG3 és IgG1 jobban aktiválja a komplementrendszert, mint az IgG2-alosztályé, az IgG4 pedig e tekintetben inaktív. (Egérben a sorrend: IgG2a>IgG2b>IgG1.) A C1q-val való kapcsolat kialakításában az IgG-molekula C_H2-doménjének C-terminális része vesz részt

Az IgM C1q iránti affinitása is jelentősen megnő az antigénnel való kapcsolódás után. A kölcsönhatásban résztvevő csoportok a Cμ3-doménen, a Cμ3- és Cμ2-doméneket összekötő molekulaszakasz közelében helyezkednek el.

1.5.1. Ig-allotípusok

Azonos izotípusú Ig-molekulák allélikus variánsait nevezzük az Ig-k allotípusainak. Az egyes Ig-láncok allélikus variánsai homozigóta egyedben egy, heterozigótákban pedig két allotípus megjelenését eredményezik (de egy adott B-sejt mindig csak egy allotípus szintézisére képes). Az allotípusokkal összefüggő Ig-polimorfizmus vizsgálata több szempontból is jelentős. A szerkezeti eltérések elég nagyok ahhoz, hogy más allotípusú Ig-k (pl. vérátömlesztéskor egy másik egyén szervezetébe jutva) ellenanyag-termelést váltsanak ki. Az allotípusok megoszlásának, ill. öröklődésének tanulmányozása nagy jelentőségű populáció-genetikai és törvényszéki orvostani vizsgálatokban is.

Emberben elsődlegesen a γ, az α2 nehéz- és a κ-könnyűláncoknak vannak allotípus-variánsai (Gm-, Am-, illetve Km-allotípusok). A polimorfizmus szerkezeti alapja az adott láncok konstans szakaszaiban található egy vagy néhány aminosav szubsztitúció.

A populáció- és családgenetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az allotípus-tulajdonságok meghatározott kombinációban (*haplotípus*) öröklődnek, és előfordulásuk gyakorisága emberfajtánként jellemző (az emberi immunglobulin allotípusainak teljes listáját az ImMunoGeneTics, IMGT adatbázisa tartalmazza: imgt.cines.fr.).

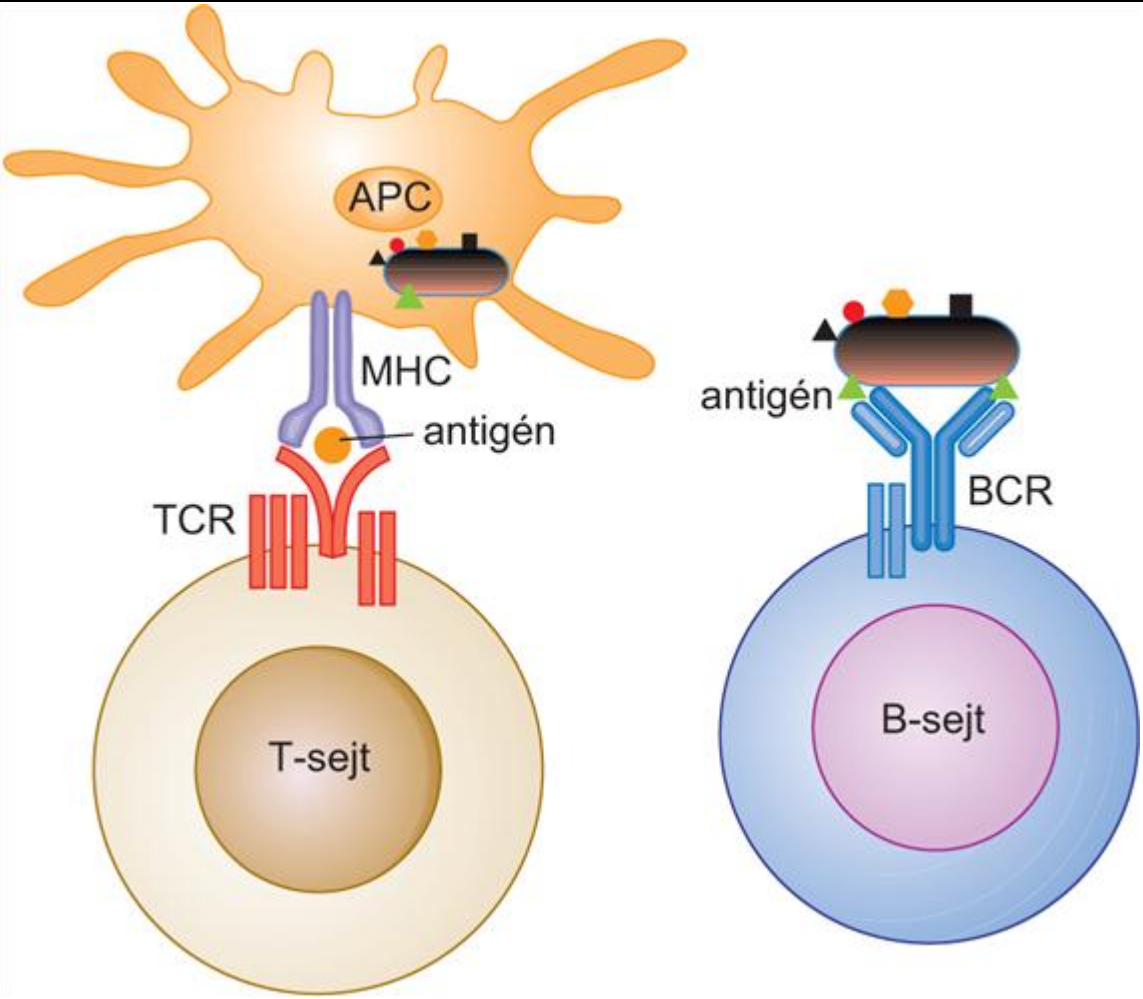
Viszonylag sokat tanulmányozták az allotípus-markereket *egereken* is, és három IgG-alosztály esetében (IgG2a, IgG2b és IgG1), továbbá az IgA nehézláncain találtak ilyen markereket.

2. T-sejtek antigén-felismerő receptora, a TCR

2.1. A T-limfociták antigént felismerő működésének sajátosságai

Ellentétben a B-limfocitákkal, melyek elsősorban az intakt antigének konformációs determinánsaival reagálnak, *a T-limfociták a fehérje-antigénekből azok feldolgozása során képződő peptideket az MHC-molekulákkal komplexben ismerik fel* (*10.17. ábra, valamint a 10.3. táblázat*). Itt jegyezzük meg, hogy az antigén feldolgozásának és az antigén-prezentáló sejt (*A*ntigen *P*resenting *C*ell – APC) MHC-molekuláin való bemutatásának részletes leírása a 12. fejezetben található, itt csak a TCR (*TC*ell *R*eceptor) általi felismerés szempontjából legfontosabb mozzanatokat emeljük ki.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



10.17. ábra. A monovalens TCR és a bivalens BCR antigén-felismerő tulajdonságai. A T-sejt-receptor (TCR) egyetlen antigén-felismerő hellyel rendelkezik (*monovalens*), ellentétben a két kötőhelyet tartalmazó (*bivalens*) BCR-rel. A TCR az antigénbemutató sejt (APC) által feldolgozott fehérje-antigénből származó, az MHC-molekula kötőhelyébe illeszkedő peptidet ismeri fel. A BCR azonos specificitású antigénkötő helyei egy adott antigén két azonos epitópjával (vagy, ha a térszerkezeti viszonyok engedik – két, egymáshoz közel elhelyezkedő antigén azonos epitópjával) kerülnek kölcsönhatásba.

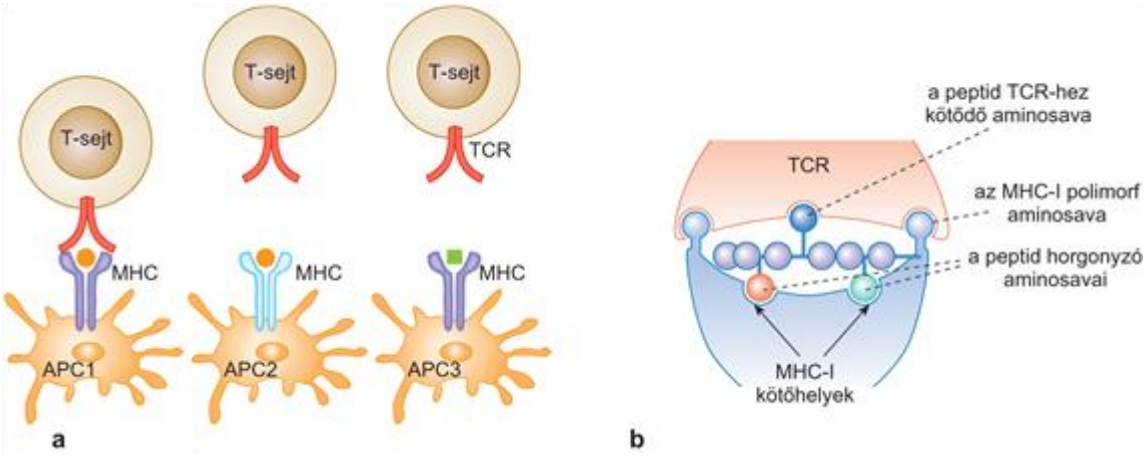
10.3. táblázat - 10.3. táblázat. A B- és T-sejtek antigén-felismerésének jellegzetességei

	B-sejt	**T-sejt**
Az antigén megjelenése	Oldott állapotban vagy bármely sejt vagy részecske felszínén	Saját sejtek MHC-molekuláihoz kötődve
Az antigén természete	Natív fehérje, szénhidrát, lipid, fémek, mesterséges vegyületek	peptidek
Ligandum	Konformációs determináns, szekvenciális determináns	MHC-peptid komplex
Sejtfelszíni antigén-felismerő receptor	**BCR – bivalens** Hapténspecifikus	**TCR – monovalens** MHC + peptid specifikus
Más sejtek közreműködése	Nem szükséges	Antigén-feldolgozó és bemutató

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

		(*prezentáló*) sejt (APC)
Antigén-átalakítás, feldolgozás	Nem szükséges	APC-n belüli enzimatikus lebontás, peptidszállítás
Koreceptorok	CD19, CD21, CD22, CD40	CD4, CD8, CD28/CTLA4, CD2, CD45, CD38

A T-sejtek aktiválódásához ugyanabból az egyedből származó, fehérjeszintézisre és anyagcserére képes sejtek közreműködése szükséges. A saját sejtek csak olyan, más egyedből származó sejtekkel pótolhatók, amelyek a fő hisztokompatibilitási komplex (*M*ajor *H*istocompatibility *C*omplex – MHC) génjeinek azonos alléljeit hordozzák, vagyis kompatibilisak (pl. beltenyésztett egér, klónozott állat). Ezt a törvényszerűséget *MHC-korlátozás*nak nevezzük (*10.18. ábra*).



10.18. ábra. A T-sejtek MHC által korlátozott antigén-felismerése . a. Az érett T-sejtek csak a saját (hisztokompatibilis) MHC-molekulákhoz kötött peptidek felismerésére képesek. Ha ugyanaz a peptid más MHC-molekulához kötődik, vagy ugyanaz az MHC-molekula egy másik peptiddel képez komplexet, az APC és a T-sejt kapcsolata nem jön létre. A TCR kettős specificitása azt jelenti, hogy a kapcsolat sem a peptiddel, sem az MHC molekulával önmagában nem alakulhat ki, az csak az adott MHC-peptid komplex együttes felismerésével jöhet létre. b. A peptid – MHC komplex TCR által történő felismerése. A modellen a TCR az MHC molekula két polimorf, és a bemutatott peptid egyetlen aminosav-maradványával kapcsolódik szorosan.

A T-sejteknek bemutatott peptidek egy része a szervezet sejtjeinek saját proteinjeiből származó, ún. *endogén peptid,* más része pedig a sejtet megfertőző vírusokból vagy tumorsejtekből származhat. Közös tulajdonságuk ezeknek a peptideknek, hogy olyan fehérjékből származnak, amelyek a sejt transzlációs folyamatai segítségével képződnek. Az ilyen típusú antigén bemutatására szinte valamennyi sejt képes, és azokat a T-sejteket, amelyek ebben a kapcsolatban részt vesznek, citotoxikus T-limfocitáknak (T_C vagy $CD8^+$) nevezzük (lásd részletesen a 13. fejezetben), melyek az idegen antigént bemutató sejtet elpusztítják.

Történeti áttekintés

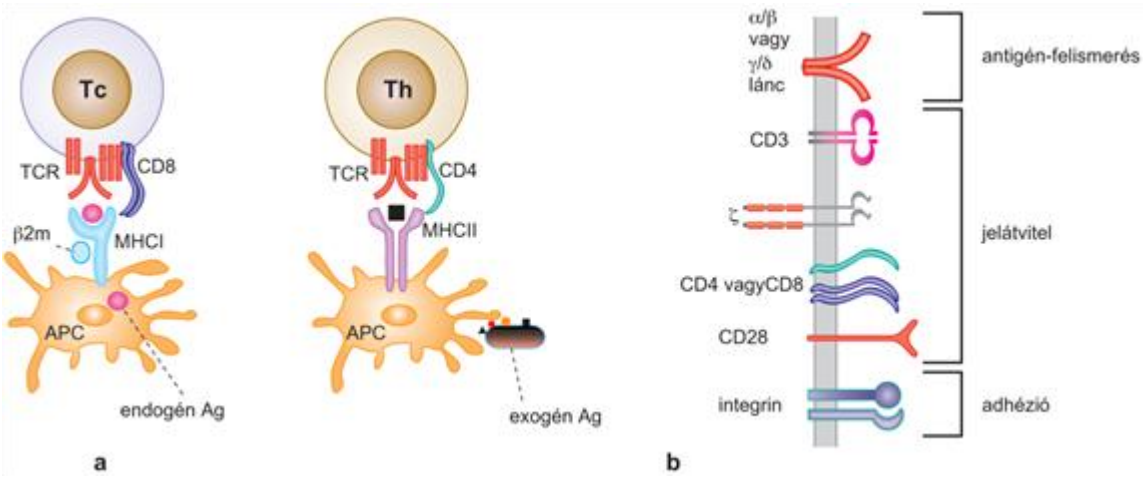
Az MHC-korlátozás (*restrikció*) jelenségét kísérletesen először 1974-ben *Rolf Zinkernagel* és *Peter Doherty* igazolta, akik ezért a felfedezésükért 1996-ban Nobel-díjat kaptak. Eredményeik szerint a T-sejtek csak a „saját", azaz „kompatibilis" MHC-molekulához kötődve képesek felismerni az antigéneket. Vírusspecifikus, citotoxikus aktivitású T-sejtekkel azt is igazolták, hogy a vírussal fertőzött, beltenyésztett állatokból izolált T-limfociták csak a fertőzést okozó vírussal előkezelt sejteket pusztítják el, így működésük specifikus a vírusra. Ha a felismerhető vírussal más, eltérő MHC-allélt hordozó, beltenyészett egértörzsből származó sejteket fertőztek meg, a citolitikus hatás elmaradt, így a T-sejtek működése MHC-specifikusnak is bizonyult. A T-limfocitákra jellemző ún. *kettős specificitás* molekuláris hátterét a TCR-gének azonosítása és az MHC-molekulák térszerkezetének és peptidkötő funkciójának felderítése tisztázta.

A szervezetben számos sejt képes az extracelluláris térben lévő különféle makromolekulák felvételére és lebontására. Azokat a sejteket, amelyek az extracelluláris fehérjék lebontásakor keletkező peptideket (*exogén peptid*) MHC-komplexeiken bemutatják a segítő (Th vagy $CD4^+$) T-limfocitáknak, *professzionális*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

antigénprezentáló sejteknek nevezzük. Ilyenek a makrofágok, dendritikus sejtek és a B-limfociták (lásd 4. és12. fejezet).

Mindezek alapján a T-sejtek antigén-felismerő működése két sejt kölcsönhatását feltételezi, melynek során az antigént feldolgozó és bemutató sejt MHC-molekuláin megkötött, endogén vagy exogén antigénből származó peptidek a sejt külső membránján kerülnek felismerésre. Így tehát a T-limfociták antigén-felismerő receptorának kettős a specificitása, mivel fajlagosan reagál a sejtmembránon kifejeződő MHC-molekulával, valamint az antigénből származó peptiddel egyaránt. Ebből következik, hogy *a TCR által felismert „ligandum" egy előzetesen kialakult MHC-peptid komplex.* Mivel ezek a komplexek maguk is receptor-ligandum kölcsönhatás eredményeként alakultak ki, a T-sejtek antigén-felismerése során egy közös ligandumon, az antigénből származó peptiden keresztül alakul ki kapcsolat a két sejt között. Ezt a kölcsönhatást a peptiden kívül a különböző funkciójú T-sejtek MHC-molekulákhoz kötődő koreceptorai, a CD4 vagy CD8 (*10.19. ábra*), valamint egyéb járulékos és adhéziós molekulák is elősegítik.



10.19. ábra. A citotoxikus (Tc) és a helper (Th) T-limfociták MHC-függő antigén-felismerése közötti különbségek . a. A Tc-sejtek az endogén fehérjeantigének (pl. a sejtben szintetizálódó vírus- vagy kóros fehérjék) lebomlása során képződő peptideket az MHC-I molekulákhoz kapcsolódva képesek felismerni. A két sejt kapcsolatát az MHC-I molekulához kötődő CD8 is stabilizálja. A Th-sejtek az exogén fehérjeantigének (pl. extracelluláris toxinok, baktériumok, allergének) lebomlása során képződő peptideket az MHC-II molekulákhoz kapcsolódva ismerik fel. A két sejt kapcsolatát az MHC-molekulákhoz kötődő CD4 is stabilizálja.b. A legfontosabb T-sejt membránstruktúrák háromféle funkciót látnak el: antigén-felismerés, jelátvitel és adhézió.

Több esetben bizonyították, hogy a prezentált peptid egy, esetleg két aminosavának oldalláncával kapcsolódik a TCR-hez, ami bizonyítja a T-sejt-receptor nagyfokú specifikusságát. A TCR és a peptid-MHC molekulák közötti kapcsolat lényegesen gyengébb az antigén-ellenanyag kapcsolat esetében mért értékeknél; az affinitás értéke: K_d ~10^{-5} és 10^{-7} M közötti. Ezért adhéziós molekulákra is szükség van a T-sejt és az APC-k funkcionálisan aktív kapcsolódásához, ugyanis a TCR komplex hatékony jelátviteléhez hosszantartó, ill. ismétlődő TCR- és peptid-MHC kölcsönhatás szükséges (lásd 6. fejezet).

2.2. A T-limfociták antigén-felismerő receptora: a T-sejt-receptor (TCR)

T-sejt receptornak azt az antigén-felismerő molekulaegyüttest nevezzük, amely a sejtmembránban nyolc polipeptidláncból álló komplex formájában jelenik meg (lásd box). A komplex egy klonálisan megjelenő, kétláncú – lánconként két doménből álló –, variábilis szekvenciákat tartalmazó antigén-felismerő egységből és az ahhoz szorosan kapcsolódó, nem variábilis fehérjék együtteséből tevődik össze (*10.20. ábra*). A TCR antigén-felismerő egysége a BCR mIg Fab fragmentumával analóg felépítésű, aminek következtében funkcionális szempontból *monovalens* (lásd 10. 17. ábra). Így egy TCR csupán egyetlen – az antigénből származó peptidet tartalmazó – MHC-molekulával képes kapcsolatot teremteni. Az Ig-szupercsaládba tartozó, a BCR Ig-α és Ig-β láncaival rokonságot mutató γ-, δ- és ε-láncokat együttesen CD3-komplexnek nevezik. A CD3, valamint a ζζ homo- és a ζη heterodimerek fontos szerepet játszanak a felismerést követő jelátviteli folyamatokban (lásd 6. fejezet), valamint az antigént felismerő láncok sejtfelszíni expressziójában. *A TCR csak a T-limfociták felszínén fordul elő, és nincs az ellenanyagokkal analóg, oldott formában is megjelenő változata.* A TCR abban sem hasonlít az ellenanyagokhoz, hogy szerkezetét később nem módosítja sem izotípusváltás, sem affinitásérés,

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

amely folyamatok a B-sejtek érése kapcsán az Ig szerkezetét és funkcióját jelentősen módosítják (lásd 14. fejezet).

A TCR megismerése

Hosszú időn át tartotta magát az a dogma, hogy az antigén-felismerésre alkalmas egyedüli struktúra az ellenanyag. Érthető tehát, hogy a TCR kutatások kezdeti szakaszában Ig, illetve Ig-szerű molekulákat kerestek a T-sejtek felszínén is. Kezdetben félrevezető volt, hogy ilyeneket poliklonális ellenanyagok alkalmazásával valóban találtak is. Ez azonban nem volt összeegyeztethető azzal, hogy érett T-sejtekben nem tudtak kimutatni átrendeződött Ig-géneket. Az Ig-molekulák Ig-kötő (Fc) receptorokhoz kötött ellenanyagoknak bizonyultak és a nyolcvanas évek elején már az is világos volt, hogy a TCR az Ig-okhoz hasonló, de azokkal nem azonos szerkezetű receptor. Csak a kilencvenes évekre derült ki, hogy az enyhe detergenssel szolúbilizált sejtekből immunprecipitációval kinyerhető TCR *több fehérjeláncból álló komplex*, amely antigén-felismerő és a sejtmag felé jeleket továbbító komponenseket tartalmaz.

A TCR extracelluláris felismerő egységének két típusát ismerjük. Időrendben először a T-sejtek túlnyomó többségén kifejeződő, az MHC-antigén-komplexeket felismerő, α- és β-láncokból álló receptort írták le. A másik típus, az emberi T-sejtek csupán 1–10%-án megjelenő, γ- és δ-láncokból (amelyek nem azonosak a CD3 azonos elnevezésű láncaival) felépülő receptor. A T-sejt ontogenezise során a γδ-típusú receptor jelenik meg korábban, ezért TCR1-nek is nevezik, megkülönböztetésül a később megjelenő, és TCR2-nek is nevezett αβ-receptortól.

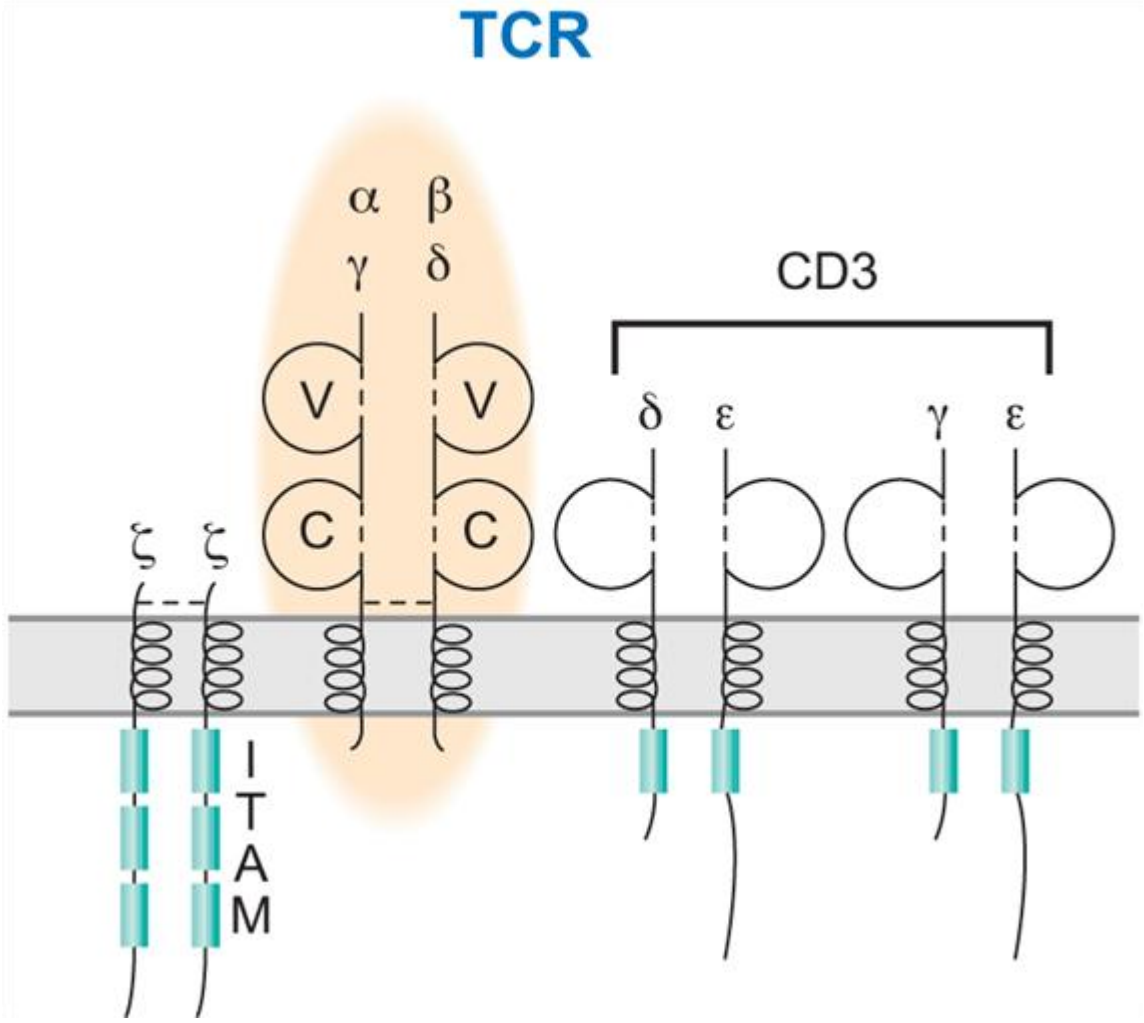
Az αβ-TCR szerkezete

Az *αβ TCR* egy α (43–49 kDa) és egy β (38–44 kDa) láncból álló heterodimer. Az erősen glikozilált láncokat diszulfid-híd kapcsolja össze. Mindkét lánc két extracelluláris doménnel rendelkezik. A membrántól távolabb eső szakasz variábilis (V), a membránhoz közeli domén pedig konstans (C) aminosav-sorrenddel jellemezhető. Ez utóbbit egy transzmembránszakasz kapcsolja a rövid citoplazmatikus részhez *(10.20. ábra)*.

A 102–119 aminosavat tartalmazó *V-domének*ben 2-2 cisztein révén (hasonlóan az Ig-doménekhez) a láncon belüli diszulfid-hidak egy-egy hurkot alakítanak ki. A V-domén egyébként is nagy szerkezeti homológiát mutat az IgV-doménekkel, és azokhoz hasonlóan antigén-kötő funkcióval rendelkezik. Az α- és a β-lánc térszerkezeti elrendeződésére is β-redőzött lemez jellemző, és az IgV-doménekhez hasonlóan *legalább három hipervariábilis* (CDR) *régió*t tartalmaznak, amelyek az antigénkötő-hely, azaz az MHC-peptid komplexszel való kapcsolat kialakításában vesznek részt. A αβ-lánc V-régiója egy negyedik CDR-t is tartalmaz, ami azonban nem vesz részt az antigén-felismerésben, ugyanakkor ide kötődnek a mikrobák ún. *szuperantigénjei* (lásd később). Hasonlóan az Ig-láncokhoz, a TCR-láncok harmadik, hipervariábilis régiója is kitüntetett szerepet tölt be az antigén felismerésében. A TCR-ek sokféleségének kialakulása néhány jellegzetességében eltér az Ig-kétól. Ennek funkcionális jelentőségére a TCR-gének ismertetése kapcsán térünk ki a 11. fejezetben.

A *konstans régió* hossza (az α- és β-láncokban egyaránt) 138–179 aminosav, a láncokon belüli diszulfid-hidak ezekben is egy-egy hurkot képeznek. A Cα-domén szerkezete jelentősen eltér az Ig-doménekre jellemző elrendeződéstől, amennyiben mindössze egyetlen β-lemezt tartalmaz, és így viszonylagos flexibilitással rendelkezik. A transzmembrán szakasz 20–24, főként hidrofób aminosavból áll. Az α-lánc transzmembrán szakaszán egy lizin, míg a β-láncban egy lizin és egy arginin található. Ezek a pozitív töltésű aminosavak erősen destabilizálják a heterodimert, ezért az αβ-dimer önmagában nem is jelenhet meg a membránban, ugyanakkor ezek teszik lehetővé a CD3 és ζ polipeptidekkel való kapcsolatot (azok negatív töltésű aminosavaival kötődnek). A citoplazmatikus szakasz mindkét láncban rövid, mindössze 5-12 aminosavat tartalmaz, következésképpen közvetlen jelátvitelre alkalmatlan.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



10.20. ábra. A TCR-komplex szerkezete. A TCR nyolc polipeptidláncból álló molekulakomplex, az antigén-felismerô egységbôl és járulékos láncokból épül fel. Az antigén-felismerô egység diszulfid-híddal összekötött α- és β, vagy γ és δ -láncokat tartalmazó heterodimer. Ehhez kapcsolódnak a CD3-at alkotó láncok: az egymáshoz nem kovalensen kötôdô ε és δ, valamint a γ- és ε-heterodimerek, továbbá a diszulfid híddal összekötött ζ-ζ homodimer. Ez utóbbi 6 polipeptidlánc zöld színû idomokkal jelzett ITAM-motívumo-(ka)t tartalmaz, következésképpen a jelátviteli folyamatokban való részvételre alkalmasak.

A γ δ -TCR szerkezete

A T-sejtek egy kisebb hányadán kifejeződő, γδ-láncokból álló receptorok általános szerkezete hasonló az αβ-láncokból álló receptorokéhoz. A receptor előfordul diszulfid-hidakkal összekapcsolt, illetve diszulfid-hidak nélküli heterodimer alakban egyaránt, de leírtak γ-γ homodimer formát is. Hasonlóan az αβ-receptorhoz, a γδ-receptor láncai is variábilis és konstans doméneket tartalmaznak, transzmembrán és citoplazmatikus részei is analóg szerkezetűek. Lényeges eltérés mutatható azonban ki a γδ-láncok variabilitásának mértéke és a variabilitást kialakító genetikai mechanizmusok között, amelyeket a TCR-gének kapcsán tárgyalunk. A γδ-T-sejtek többsége nem fejez ki CD4- vagy CD8-molekulát.

Aγδ-T-sejtek funkciójáról lényegesen kevesebbet tudunk, mint az αβ-T-sejtekről (lásd még 13. fejezet). A γδ-T-sejtek megoszlása jelentősen eltér a különböző szövetekben, és a fajok is nagy különbséget mutatnak., de általánosságban elmondható, hogy a T-sejtek 1-10%-án jelenik meg ilyen típusú TCR. A γδ-T-sejtek különböző alpopulációi az egyedfejlődés különböző fázisaiban jelennek meg, és különböző V-régiókat fejeznek ki. Egérmagzatban számos, bőrben megjelenő γδ-T-sejt fejez ki egy adott típusú TCR-t, amelyek V-régiója gyakorlatilag azonos. Ezzel szemben a nőstények nemi szerveiben (hüvely, méh) és a nyelvben megjelenő γδ-T-sejtek egy másik típusú TCR-t fejeznek ki, amelyek V-régiója az előbbi populációhoz képest eltérő. Az eltérő V-régiók arra utalnak, hogy az egyes γδ-T-sejt alpopulációk T-sejt-receptorai által felismert ligandumok is eltérőek. A felnőtt egyedekben is jellegzetes szövettani sajátosságokat találtak, így egerek és madarak

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

vékonybél-nyálkahártyájában lévő T-sejtek fele γδ-típusú (*intraepitheliális limfociták*), ill. az egér bőrében a T-sejtek többsége szintén ebbe a csoportba tartozik (*intradermális limfociták*). Az emberi γδ-T-sejtek nem mutatnak ilyen mértékű szöveti jellegzetességeket, és kimutatható, hogy az intraepitél T-sejtek mindössze 10%-a tartozik a γδ-T-sejtek közé.

A γ δ -TCR olyan antigént ismer fel, amely nem MHC-I vagy II-molekulával asszociált. Egyes γδ-TCR-k kisméretű, foszforilált molekulákat, alkil-amint vagy lipidet ismernek fel, amelyek nagy számban találhatók mikobaktériumokban és más kórokozókban (részletesebben lásd 12. és 13. fejezet). Más esetekben olyan antigénhez kapcsolódnak, amit az ún. nem klasszikus MHC-molekulák prezentálnak, valamint azt is kimutatták, hogy a γδ-T-sejtek patogének hősokkfehérjéi által is jelentősen aktiválódnak. Mindezek az adatok arra utalnak, hogy a γδ-T-sejt elsődlegesen azokon a területeken jelenik meg, ahol a kórokozók behatolásának esélye különösen nagy.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

11. fejezet - 11. fejezet – A limfociták antigén-felismerő receptorkészletének kialakulása, a limfociták túlélése és érése a limfoid szövetekben

(Kacskovics Imre)

A limfociták rendkívül sokféle specificitású antigén-felismerő receptort képesek kifejezni, amelyek a legkülönfélébb idegen anyagokhoz kapcsolódhatnak. Ez a nagyfokú diverzitás az érett B- és T-limfocitákra jellemző, amelyek olyan limfocita-előalakokból (prekurzor sejtekből) fejlődnek ki, melyek antigén-felismerő receptorokat nem fejeznek ki, és ezért antigénekkel reagálni nem képesek. A progenitor sejtek érése a központi nyirokszervekben (csontvelő, tímusz) zajlik le, majd a már érett sejtek a perifériás nyirokszervekbe települnek. A szervezet T- és B-limfocitáin kifejeződő antigén-felismerő receptorok összességét immunkészletnek (*immunrepertoár*) nevezzük. *A limfociták érésük során sejtfelszíni receptoraik révén aktiválódnak, aminek során elindul egy olyan génexpressziós láncolat, amely a prekurzor sejteket B-, ill. T-limfocita irányba kötelezi el, valamint beindítja az antigénreceptor génátrendeződési folyamatát.* Mindezek a limfociták érésének központi elemei, és nagyfokú hasonlóságot mutatnak a B- és T-limfociták esetében.

1. A limfociták fejlődésének áttekintése

A B- és a T-limfociták érése a központi nyirokszervekben a következő események sorozatából áll (*11.1. ábra*):

– A progenitor sejtek B- vagy T-limfocita irányú *elkötelezettség*e.

– Az antigén-felismerő *receptorláncok génjeinek szomatikus rekombinációja* és a receptorok kifejeződése.

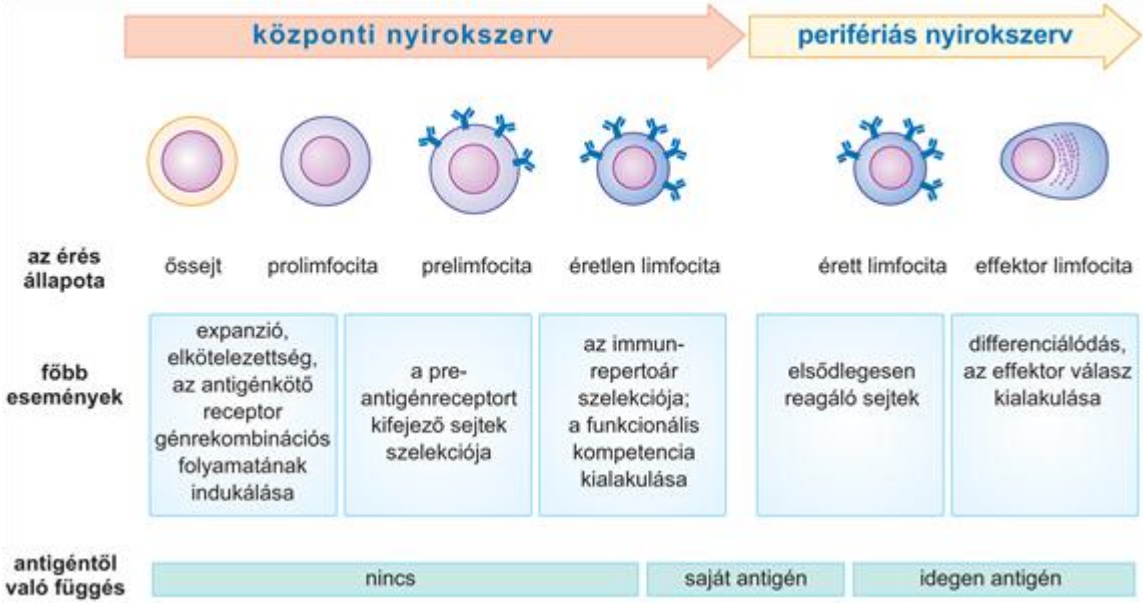
– *Szelekciós folyamatok*, amelyek során megőrződnek a megfelelő antigénreceptorokkal rendelkező limfociták, de elpusztulnak a saját struktúrát felismerni képes – potenciálisan veszélyes (*autoreaktív)* – sejtek.

– A progenitorok és a fejlődő, már elkötelezett sejtek az érésük kezdetén *proliferálnak,* és nagyszámú utódsejtet hoznak létre

– a B- és T-sejtek differenciálódásuk során funkcionálisan és fenotípus alapján is eltérő *alpopulációkat hoznak létre* – vagyis a B-sejtekből follikuláris, marginális zóna – és B-1, B-sejtek, míg a T-sejtekből $CD4^+$ helper, $CD8^+$ citotoxikus és γδ-T- sejtek képződnek

Miután a limfociták antigénkötő receptora kialakult a központi nyirokszervekben, a naiv limfociták a perifériára kerülnek, ahol folyamatos „őrjáratot” tartanak a másodlagos nyirokszervek között annak érdekében, hogy találkozzanak a velük kapcsolódni képes antigénekkel.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

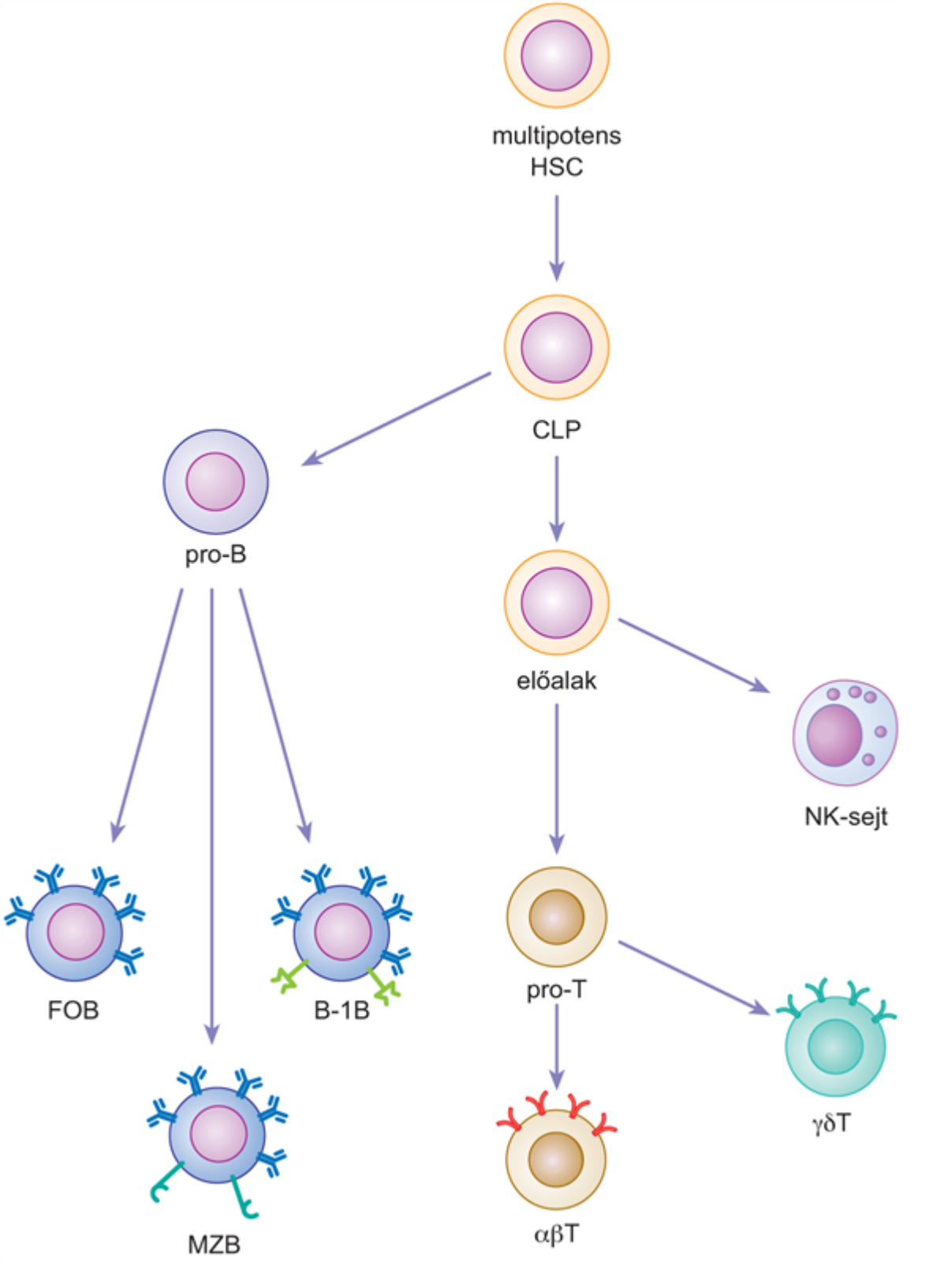


11.1. ábra. A limfociták érése . Az ábra a limfociták érésének jellemző közös lépéseit mutatja be, példaként a B-sejtek esetét feltüntetve. Hasonló lépésekben zajlik le a T-sejtek érése is a központi és a perifériás nyirokszervekben.

1.1. A B- és a T-sejtvonalak elkötelezettsége

Valamennyi vérsejt, így a limfociták is a csontvelőben (és a magzati májban) található *multipotens őssejtek*ből származik, amelyeket hematopoetikus őssejtnek (*H*ematopoetic *S*tem *C*ell – HSC) is nevezünk. A HSC-k aszimmetrikus osztódással keletkező utódai érésük során általános limfoid progenitor sejtekké alakulnak, amelyekből a B-sejtek, a T-sejtek, az NK-sejtek is kialakulnak *(11.2. ábra* és 3.2 ábra).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



11.2. ábra. A limfociták különböző típusai a multipotens hemopoetikus őssejtből fejlődnek ki. A hemopoetikus őssejtek (HSC) valamennyi vérsejt, így a limfociták eredetéül is szolgálnak. Ebből a sejtből származik a *közös limfoid progenitor* (CLP – *C*ommon *L*ymphoid *P*rogenitor), melyből elsődlegesen a B- és a T-sejtek fejlődnek ki, illetve az NK-sejtek. A pro-B-sejtek follikuláris- (FO), marginális zóna (MZ) valamint B-1 B-sejtekké fejlődnek. A pro-T-limfociták vagy αβ- vagy γδ-T-sejtekké érnek.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A progenitor sejtek B-sejtté fejlődése a csontvelőben és – születés előtt – a magzati májban zajlik. *Míg a csontvelői eredetű sejtek keringő vagy follikuláris B-sejtté, addig a magzati májból fejlődők az ún. B-1 B-limfocitákká válnak.* A T-limfociták előalakjai elhagyják a csontvelőt, illetve születés előtt a magzati májat, és a tímuszba kerülnek, ahol érésük befejeződik.Azαβ-*T-sejtek zöme a csontvelői őssejtekből, míg a* γδ-*T-sejtek többsége a magzati máj őssejtjeiből fejlődik.* A morfológiai különbségektől eltekintve a B- és a T-limfociták érésének korai fázisai nagymértékben hasonlítanak egymásra. *Fontos hangsúlyozni, hogy a limfociták egyik jellegzetes sajátsága, hogy képződésük nem fejeződik be a magzati élet lezárulásával, hanem az élet további szakaszaiban állandóan új limfocita-előalakok jelennek meg; a repertoár naponta megújul, újratermelődik. Kivételt képeznek ez alól a magzati máj eredetű B1 B-sejtek, amelyek fejlődése röviddel a születés után lezárul, majd önmegújító, aszimmetrikus osztódás révén tartja fenn magát a populáció (lásd 14.7. fejezet).*

A B- és a T-limfociták érésének korai fázisát a progenitor sejtek nagymértékű proliferációja jellemzi, amit elsődlegesen a csontvelőben és a tímuszban termelődő interleukin-7 indukál. Ez a nagyarányú sejtszám-növekedés biztosítja az antigén-specifikus limfociták nagymértékű diverzitásának kialakulását. Az IL-7-receptor mutációja az emberi X-kromoszómához kötött súlyos kombinált immunhiányhoz (X-linked *S*evere *C*ombined *Im*munodeficiency *D*isease – SCID) vezet. Ezt a betegséget elsődlegesen a T-limfociták fejlődésének elmaradása jellemzi, ugyanis az emberi B-sejt progenitorok proliferációja IL-7 hiányában is bekövetkezik (lásd 21. fejezet).

Az elsődlegesen IL-7 által fenntartott korai proliferáció folyamata leáll, még mielőtt az antigén-felismerő receptorláncok génátrendeződési folyamata befejeződik. A továbbiakban a fejlődő limfociták túlélése és osztódása a pre-B- és a pre-T-sejtek receptorán keresztül kiváltott szignalizáció függvénye. Ez egy kritikus ellenőrzési pont a limfociták érésében, mert ennek révén csak azok a sejtek jutnak a következő érési fázisba, amelyek funkcionálisan alkalmas receptorokat fejeznek ki.

1.2. Az antigén-felismerő receptorláncok génjeinek szomatikus átrendeződése és kifejeződése

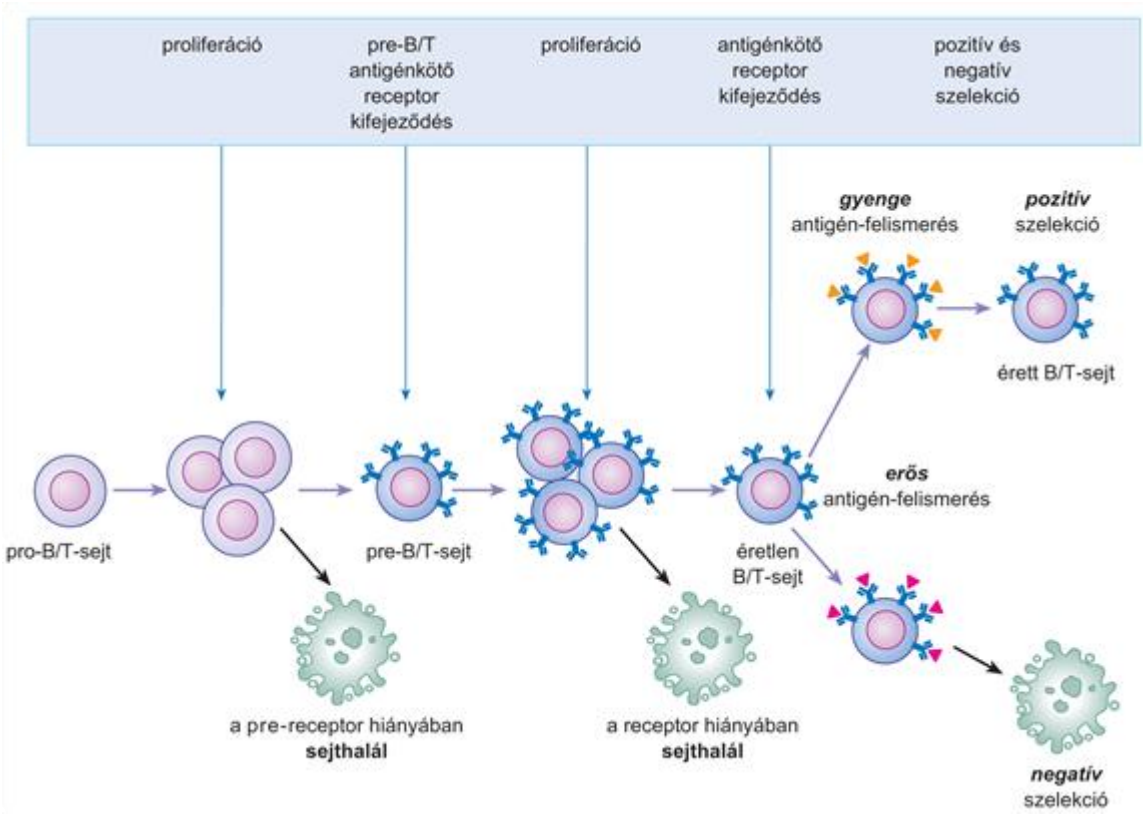
Az antigén-felismerő receptorláncok génjeinek szomatikus átrendeződése a limfociták fejlődésének kritikus eseménye, ami alapvető szerepet játszik a nagyméretű immunrepertoár kialakulásában. A kialakult antigénkötő receptorok ui. további aktivációs jeleket közvetítenek, amelyek a limfociták túlélését biztosítják. Amint azt a 10. fejezetben bemutattuk, *minden egyes B- és T-limfocita-klón egyedi antigénkötő receptort fejez ki.* Így tehát minden egyén kb. 10^9 különböző specificitású receptort kifejező B- és T-sejt klónnal rendelkezik. Könnyű belátni, hogy e nagyszámú, különféle receptort nem kódolhatja hasonlóan nagyszámú gén, mivel ebben az esetben a genom teljes mérete sem lenne elegendő az immunrepertoár kialakításához. *Az antigénkötő receptorláncok funkcionális génjei csak az éretlen B-sejtekben (a csontvelőben), ill. az éretlen T-sejtekben (a tímuszban) alakulnak ki, a szomatikus génátrendeződés folyamatában*. Ennek során a genom viszonylag kisméretű szakaszában kódolt variábilis régió számos eleme közül egyetlen génszegmens véletlenszerűen kiválasztódik, majd a DNS egy további (*downstream*) szakaszával kapcsolódik össze. Eközben a DNS adott pontjain kettősszálú törések alakulnak ki, amit az újra összekapcsolódás folyamata követ (*nem homológ végek összekapcsolása*). *A limfocitarepertoár diverzitását jelentősen fokozza az, hogy a nem homológ végek összekapcsolása során nukleotidok épülnek be, vagy éppen eliminálódnak véletlenszerűe*n. Fontos kiemelni, hogy a *DNS-átrendeződés folyamata nem függ az antigén jelenlététől, azaz ahogy azt a klónszelekciós elmélet eredetileg is megfogalmazta, az egyedi antigénkötő receptorral rendelkező B- vagy T-sejt-klónok (repertoár) még azelőtt kialakulnak, hogy antigénnel találkoznának.*

1.3. A B- és a T-limfocita-repertoár kialakulását befolyásoló szelekciós folyamatok

A prereceptorok és az antigénkötő receptorok a fejlődő limfociták számára a túlélést, a proliferációt és a folyamatos érést biztosító jeleket közvetítik. Ahogy korábban említettük, az immunglobulin gének, valamint a TCR antigénkötő láncainak kifejeződését biztosító gének rekombinációja során a kódba nukleotidok épülnek be, vagy törlődnek ki, ami által tovább fokozódik a diverzitás. Ennek során azonban a receptor leolvasási kerete (*open-reading-frame*) a sejtek mintegy kétharmadában eltolódik, és az így keletkező protein funkcióképtelen lesz. Míg a fejlődő B-sejtekben az első rekombinálódó gén az immunglobulin nehézláncát kódolja (IgH), addig az αβ-T-sejtekben a TCR β-génjének rekombinációja az első lépés. A sikeres IgH génátrendeződés után a sejtben kifejeződik az Ig nehézlánca, amelyhez a még nem végleges, ún. *pót könnyűláncok* csatlakoznak (*pre-antigénkötő receptor*) és a sejt *pre-B-limfocitá*vá válik. Ehhez hasonló módon, azt a fejlődő T-sejtet, amelyben a

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

TCR β-lánca a szintén nem végleges *pót alfa-lánccal* együtt fejeződik ki, *pre-T-limfocitá*nak nevezzük. Ezekben a sejtekben a pre-BCR-, ill. a pre-TCR-molekulák ligandum (azaz *antigén*) hiányában is túlélési szignált közvetítenek, ami további osztódáshoz, az ún. allélkizáráshoz (lásd később), valamint a sejtek további fejlődéséhez vezet. Ezzel szemben azok a sejtek, amelyekben a génátrendeződés olyan leolvasási kereteltolódást (*out-of-frame*) eredményez, amelynek hatására a B-sejtekben az IgH-, a T-sejtekben pedig a β-lánc kifejeződése elmarad, programozott sejthalálnak (a*poptózis*nak) esnek áldozatul (*11.3. ábra).*



11.3. ábra. A limfociták érésének ellenőrzési pontjai. A limfociták érése során a sejtmembránon olyan receptorok jelennek meg, amelyek nélkülözhetetlenek a további éréshez, osztódáshoz és a túléléshez. E folyamat alatt a sejtek pozitív és negatív szelekciós lépéseken keresztül jutnak el az érett B- és T-sejtállapotig.

Ezen a fázison túljutva a még mindig éretlen limfociták további fejlődésen mennek keresztül a központi nyirokszervekben, és a teljes antigénkötő receptorrepertoárt kifejezik. *Ebben a fejlődési szakaszban azok a sejtek, amelyek a szervezet saját struktúráival erősen kapcsolódnak, elpusztulnak (negatív szelekció), vagy megváltoztatják az antigénreceptorukat. Ezzel szemben azok sejtek, amelyek nem reagálnak erősen a szervezet saját molekuláival, megmaradnak (pozitív szelekció) és kijutnak a perifériára.*

A T-sejtvonal fejlődése során a pozitív szelekció azoknak a T-sejteknek biztosítja az érését, amelyek receptora gyengén kötődik a szervezet saját MHC-molekuláihoz. Az így kialakult érett T-limfociták, elhagyva a tímuszt képesek a perifériás szövetekben, az antigénprezentáló sejtek MHC-molekuláin bemutatott antigént erősen megkötőni. A pozitív szelekció további túlélési szignált biztosít azoknak a B- és T-sejteknek, amelyeken kifejeződött a funkcionális antigénkötő receptor.

A negatív szelekció tehát azokat a fejlődő limfocitákat érinti, amelyek a tímuszban ill. a csontvelőben erősen kötődnek a saját struktúrákhoz. Mind a B-sejtek, mind a T-sejtek áldozatul eshetnek ennek a folyamatnak, de míg a T-sejtek esetében a negatív szelekció minden esetben a klón elpusztulásához vezet (*klóndeléció*), addig a B-limfociták esetében akár újabb génrekombinációs folyamatok is beindulhatnak. Ennek az ún. *receptorszerkesztési („receptor editing”)* folyamatnak az eredményeként az eredetileg *autoreaktív* (saját antigénnel reagáló) sejtek BCR-ének specificitása (sajátot felismerő képessége) megváltozik, és a perifériára kerülve idegen struktúrákat ismerhet fel.

A negatív szelekció nagyon fontos a centrális tolerancia (lásd 19. fejezet) kialakulásához, vagyis annak elkerülésére, hogy a T-, ill. a B-limfociták a szervezet saját elemeit tekintsék célpontnak.

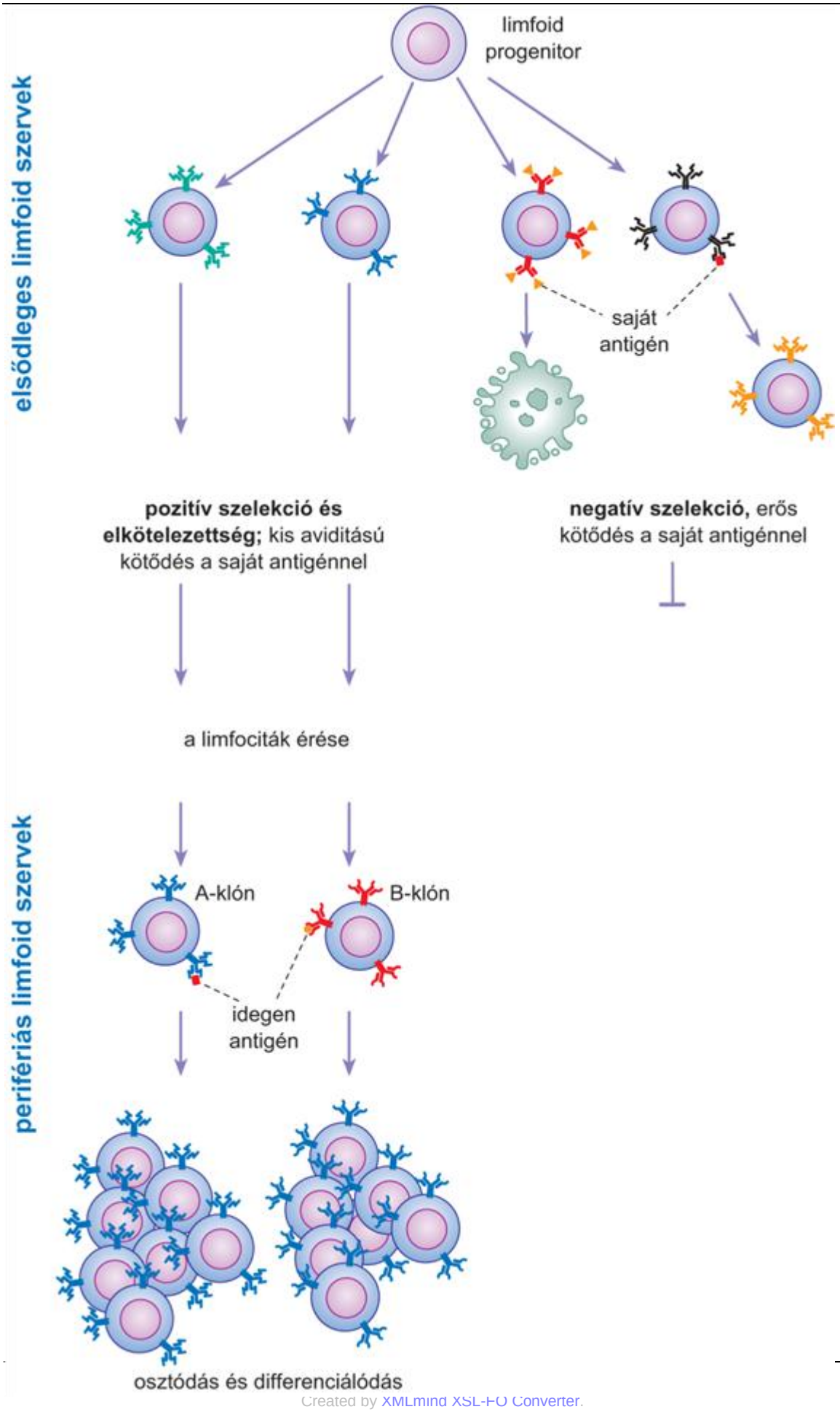
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

1.4. A limfociták altípusainak kialakulása

A limfocitaérés pozitív szelekcióhoz köthető további lényeges tulajdonsága a B- és a T-limfociták funkcionálisan eltérő fejlődési vonalainak szétválása, a különböző altípusok kialakulása (*11.4. ábra*). A T-limfocita prekurzorok eredetileg a T-sejtek CD4 és CD8 koreceptorát egyaránt kifejezik. A pozitív szelekciót követően azonban a sejtek elköteleződnek, és vagy $CD4^+$, azaz MHC-II korlátozott, vagy pedig CD8+, azaz MHC-I korlátozott antigén-felismerő T-limfocitává fejlődnek. Miután a $CD4^+$ sejtek a tímuszt elhagyják, és a periférián antigénnel találkozva segítő (Th) sejtekké aktiválódnak, effektor funkcióikat új sejtmembrán-struktúrák kifejezésével, valamint citokintermeléssel valósítják meg. A $CD8^+$ sejtek citotoxikus T-limfocitává (Tc) fejlődhetnek, amelyek legfontosabb feladata, hogy elpusztítsák a vírussal fertőzött vagy tumorossá vált célsejtet. A pozitív szelekciót követően a B-sejtekből is különböző típusok alakulnak ki; a csontvelői eredetű B-limfocitákból fejlődnek egyfelől a *follikuláris B-sejt*ek, amelyek a szervezetben folyamatosan recirkulálnak, és a másodlagos nyirokszervekben a *T-sejtektől függő* (T-dependens; TD) humorális immunválaszt közvetítik. A másik csontvelői eredetű B-sejttípus az ún. *marginális zóna B-sejt* (MZB), amelyik a lépben található, és főként a vérbe jutó kórokozókkal szembeni T-sejtektől független (T-independens; TI) humorális immunválaszt közvetíti.

A limfociták fejlődése a központi nyirokszervekben indul meg, ahol részben azonos faktorok (IL-7 citokin, Rag) és hasonló mechanizmusok (génrekombináció, klónszelekció) révén történik meg a T- és a B-sejtek antigénkötő receptorrepertoárjának kialakulása *(11.5. ábra*). Ezeket a folyamatokat a következőkben részletezzük.

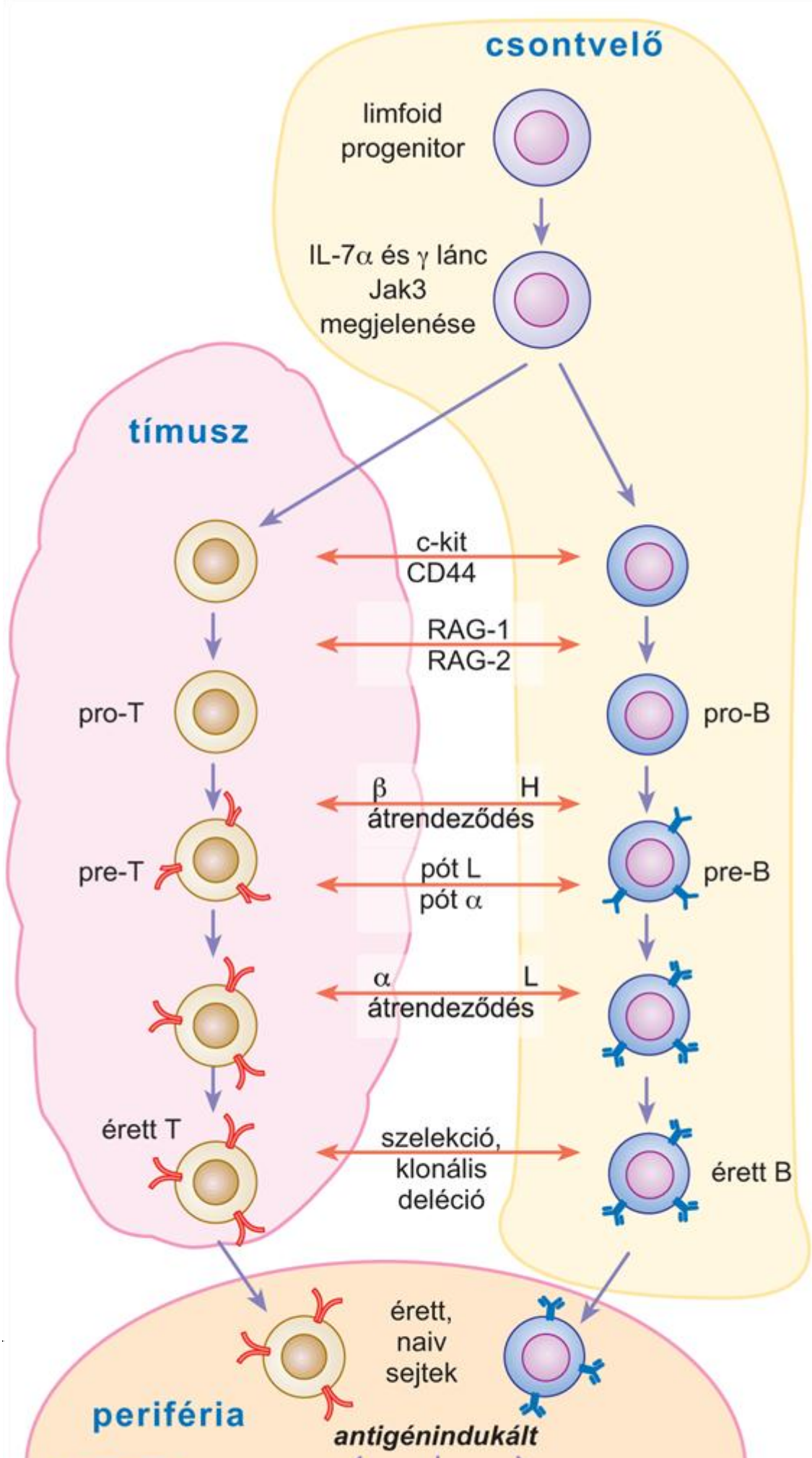
Created by XMLmind XSL-FO Converter.



Created by XMLmind XSL-FO Converter.

11.4. ábra. A limfociták érése során lezajló szelekciós folyamatok. A központi nyirokszervekben (tímusz, csontvelő) az antigénkötő receptorral (BCR/TCR) rendelkező limfociták pozitív, majd negatív szelekciós folyamatokon mennek keresztül. Az ábrán a B-sejtek szelekcióját mutatjuk be. Azok a sejtek, amelyek a saját antigénnel gyengén reagálnak, pozitívan szelektálódnak, és kijutnak a perifériás limfoid szervekbe, ahol a megfelelő klónok képesek az idegen antigéneket erősen megkötni, osztódni és differenciálódni. Az elsődleges nyirokszervekben lezajló negatív szelekció során azok a sejtek, amelyek a saját antigéneket erősen kötik, elpusztulnak, vagy antigénreceptoruk egy újabb génrekombinációs folyamat (*receptorátszerkesztés*) révén megváltozik. A T-sejtek fejlődése során nincs receptorátszerkesztés.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.


csontvelő
limfoid progenitor
IL-7α és γ lánc Jak3 megjelenése
tímusz
c-kit CD44
RAG-1 RAG-2
pro-T
pro-B
β H átrendeződés
pre-T
pót L pót α
pre-B
α L átrendeződés
érett T
szelekció, klonális deléció
érett B
érett, naiv sejtek
periféria
antigénindukált

11.5. ábra. A B- és a T-limfociták érésének közös mozzanatai. A B- és a T-limfociták közös csontvelői őssejtből differenciálódnak. Ebben a folyamatban az IL-7 receptor α- és γ-láncát kódoló gének, valamint a jelátvitelben fontos Jak3-kináz megjelenése mindkét sejtvonalra jellemző. Fejlődésük során a T- és NK-sejt előalakok a tímuszba vándorolnak, és a sejtérés két központi nyirokszervben, a tímuszban és a csontvelőben folytatódik. A limfocitaérés folyamán a RAG-enzimek megjelenését követően megindul az egyik receptorlánc (β, illetve H) génjeinek átrendeződése, megjelennek a pót receptorláncok, végül az adott vonal éretlen alakjainak kialakulása a másik lánc (α, illetve L) átrendezésével zárul le. Az antigénfelismerő receptorok működése bizonyos sejtek szelekcióját, illetve delécióját teszi lehetővé. Az érett, naiv limfociták a perifériára vándorolnak, ahol az antigénnel való találkozás eredményeként aktiválódhatnak, válaszképtelenné válhatnak (anergia) vagy apoptózissal elpusztulhatnak. Az aktivációt követően memóriasejtek is kialakulnak. Az antigénnel való találkozás elmaradása a naiv limfociták apoptózisához vezet a periférián.

2. A B- és a T-limfociták antigénkötő receptorainak kialakulása

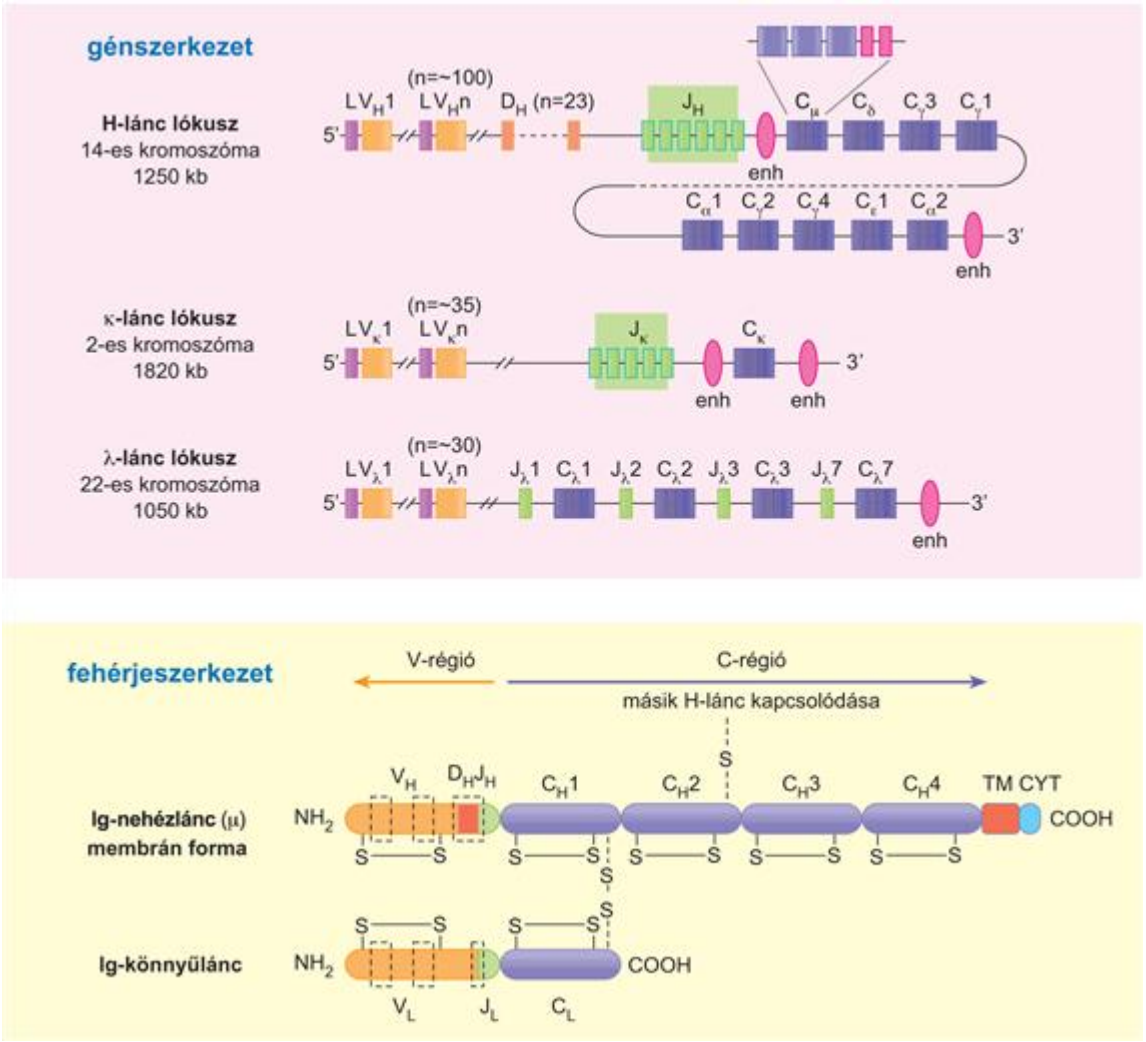
A B-sejt-receptorok (BCR), illetve a plazmasejtek által termelt immunglobulinok és a T-sejt-receptorok (TCR) közös tulajdonsága, hogy a környezetükben lévő antigéneket képesek specifikusan felismerni, és megkötni. *A limfocitarepertoár minden tagja más-más antigénkötő receptort fejez ki, amelyek egyediségét a molekula antigénkötő, N-terminális régiója biztosítja. A szervezetben jelenlévő milliárdnyi különböző specificitású limfocita összességében biztosítja az egyénnek azt a képességét, hogy az antigének óriási sokféleségét képesek felismerni.* A BCR rendkívüli variabilitását az Ig-molekula N-terminális szakasza (V-régiója, lásd 9. fejezet) biztosítja; amihez kapcsolódik a konstans régió (C-régió), amely az effektor funkciókért felelős. Ez utóbbi régió állandósága indokolt, hiszen a szervezetben mindig azonos struktúrákhoz, receptorokhoz vagy adapter molekulához kell, hogy kapcsolódjon. A variábilis részt érintő hatalmas repertoár kialakulásának magyarázata sokáig váratott magára, és a „megoldás” nemcsak az immunológusokat, de a genetikusokat is meglepte.

Többek között az Ig-gének működésének megismerése vezetett ahhoz, hogy a *Beadle* és *Tatum* által 1941-ben megfogalmazott alaptételt, miszerint egy polipeptidláncot egyetlen gén kódol – legalábbis az eukarióta szervezetekben – felül kellett vizsgálni. *Dreyer* és *Bennett* már 1965-ben felvetette, hogy minden ellenanyag-molekulát legalább két gén kódol: az egyik a variábilis, a másik a konstans molekularészt, és ezek a gének DNS-szinten kombinálódva hozzák létre a fehérjét kódoló mRNS-molekulát. E teória több mint egy évtizeddel később igazolódott, amikor kiderült, hogy egyes sejtek differenciálódásakor bizonyos fehérjék expressziója során különböző, a csírasejtekben (*germline*) még egymástól távol lévő génszakaszok kapcsolódnak össze. Az ily módon – *„génrekombinációval”* – létrejött egységekről készül az mRNS, amelyről a riboszómák felszínén a polipeptidlánc keletkezik. Ezt a jelenséget mutatta ki *Tonegawa* és munkacsoportja a B-sejtek őssejtekből történő érése során, vagyis még mielőtt a sejtek antigénnel találkoznak. E mechanizmus ismeretében értelmezhetővé vált az immunglobulinok nagyfokú variabilitása, más szóval genetikai diverzitása. Felfedezésüket 1974-ben közölték, majd 1987-ben orvosi Nobel díjjal jutalmazták. Hamarosan hasonló bizonyítékok láttak napvilágot a TCR-génekre és termékeikre vonatkozóan is.

2.1. Az immunglobulin gének genomikus szerveződése

Az emberi csírasejtekben az immunglobulin nehézláncait és két könnyűláncát (λ és κ) kódoló gének három különböző kromoszóma meghatározott lókuszán szerveződnek (*11.6.ábra*). Az ábrán láthatóhoz nagyon hasonló a többi emlős immunglobulin-génjeinek szerveződése is, bár a kromoszomális elrendeződés és az egyes génszegmensek száma eltérő (lásd 15. fejezet). Az emberi génszegmenseket és az átrendezésüket követően általuk kódolt nehéz- és könnyűláncdoméneket mutatjuk be a *11.6. ábrán*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



11.6. ábra Az immunglobulin gének szerveződése és a kifejeződő fehérje szerkezete. *A felső panel* a humán immunglobulin nehéz- és könnyűlánc gének szerveződését mutatja. A variábilis szakaszt kódoló V-, D- és a J-szegmenseket követően, a 3' vég felé haladva, a különböző izotípusokat kódoló CH-géneket egy-egy blokk jelzi. A fehérjedoméneket kódoló exonokat és a közöttük lévő intronokat csak a Cμ esetében tüntettük fel. (L – leader, V – variábilis, D – diverzitás, J – kapcsoló szakaszok; C – konstans, enh – enhanszer régió). *Az alsó panelen* az immunglobulin-láncok doménszerkezetének kialakulása látható. A szaggatott vonallal jelzett szakaszok a hipervariábilis régiókat (CDR1, CDR2, CDR3) jelölik. A CDR1- és CDR2-elemeket a V-gén, míg a CDR3-elemet a nehézlánc esetében a V-, a D- és a J-gének, a könnyűlánc esetében a V- és a J-gének együttesen kódolják. Az IgM nehézláncának membránkötött formájában a transzmembrán (TM) és citoplazmikus (CYT) szegmenseket önálló exonok kódolják.

Az immunglobulin génrégiókban *variábilis* (*V*ariable – V), *konstans* (*C*onstant – C) és az ezeket összekötő *kapcsoló* (*J*oining – J) gének találhatók. A nehézlánc esetében egy további típus, a *diverzitás* (*D*iversity – D) régió is itt lokalizálódik. Az egyes kódoló géneket nem-kódoló DNS-szakaszok választják el egymástól. Az immunglobulin lókuszok 5' végén helyezkedik el a V-gének csoportja, melyek száma az egyes láncok esetében eltérő: emberben a nehézlánc lókuszán kb. 100, a κ-lókuszon mintegy 35, míg a λ-lókuszon csaknem 30 V-gén található. (Érdekesség, hogy az egér nehézláncának V régiója mintegy 1000 gént tartalmaz.) A V-gének jelentős helyet foglalnak el az egyes lókuszokon (közel 2000 kilobázis méretű), míg egyenkénti hosszuk kb. 300 bázispár. Minden egyes V-génszakasz előtt egy promoter régió található, ami a gén transzkripcióját szabályozza. Ez azonban általában csak az átrendeződést követően történhet meg, mivel a csíravonalban a hatékonyságot biztosító „*enhancer*" génszakasz túlságosan távol helyezkedik el a promoter régiótól. Az egyes V-gének elején nagyjából 90 bp hosszúságú, 20-30 aminosavat kódoló hidrofób, ún. *szignálszekvenciák* (*L*eader – L) mutathatók ki. Ezek a szakaszok irányítják az átírt polipeptidláncot az endoplazmatikus retikulumba, ahol a fehérjék érése során lehasítódnak.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A V-génektől 3' irányban, kisebb-nagyobb nem kódoló DNS-szegmensekkel elválasztva, 30-50 bp hosszúságú J-régió, és csak a nehézláncokban D-génszegmensek is találhatók. Az emberi nehézlánc lókuszán, 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-lókuszon öt J-szegmens található, a λ-lókuszon pedig minden egyes C-gén előtt áll egy J-szegmens. A későbbiekben részletezésre kerülő rekombinációs mechanizmus összekapcsol egy-egy V-, D- és J-szegmenst (a könnyű láncok esetében csak egy V- és egy J-szegmens kapcsolódik), és létrehozza az immunglobulin variábilis részét kódoló gént. Míg a V-génekben kódolva vannak a CDR1- és CDR2-szakaszok, addig a D-J (könnyűláncok esetén csak a J) szegmensek a V-régió karboxi-terminális végeihez kapcsolódva hozzák létre a variábilis régió harmadik hipervariábilis részét, a CDR3-t.

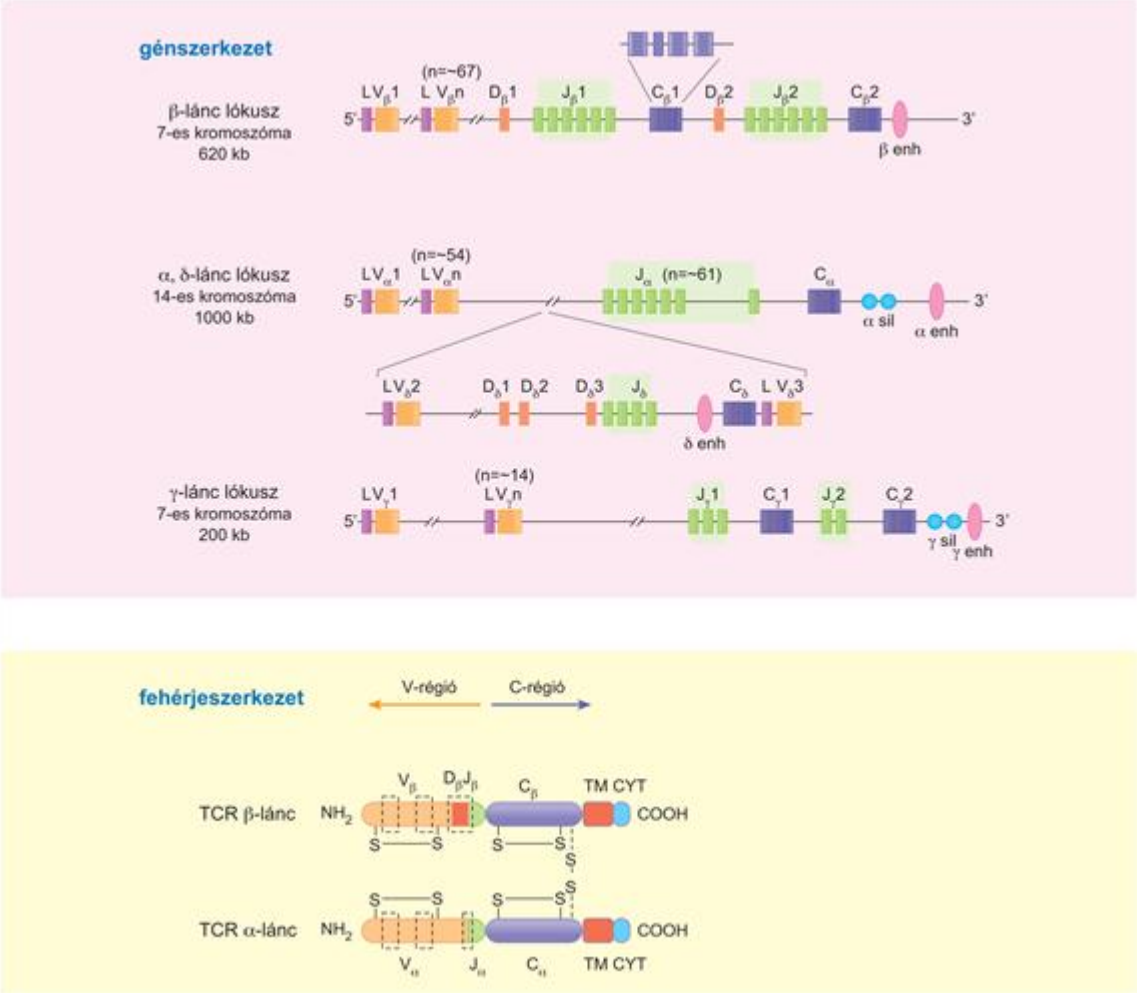
A J-régiótól 3’ irányban találjuk a C-géneket. A κ-lánc esetében egy, a λ-lánc esetében négy funkcionális C-gén található, amelyek egy-egy exont kódolnak. Az emberi nehézlánc esetében kilenc C-gént azonosítottak, amelyek a különböző immunglobulin izotípusokat kódolják (lásd 10. fejezet). Minden C-gén 3-4, hozzávetőlegesen 300 bp méretű exont tartalmaz (ezek kódolják a nehézlánc doménjeit), és emellett minden C-gén 3' végén kisebb, az immunglobulin nehézláncok karboxi-terminális részét (transzmembrán és a citoplazmikus szakaszokat) kódoló exonok is találhatók (11.6. ábra).

A V- és a C-gének ismétlődő elrendeződése a genomban arra utal, hogy *az immunglobulin szupergéncsaládba tartozó V- és C-gének a filogenezis során sorozatos génduplikációk eredményeképpen alakultak ki.* Bár a V-, D-, J- és C-gének egyes szakaszai közti DNS-szegmensek nem vesznek részt a fehérje kódolásában, fontos szerepet töltenek be az antigénkötő receptorok kialakulásában. Amint a továbbiakban látni fogjuk, ezek a szakaszok a rekombinációs mechanizmust biztosító enzimek fontos felismerő pontjait tartalmazzák, illetve bizonyos transzkripciós faktorok megkötésével a génexpressziót szabályozó (*promoter, enhancer,* és *silencer*) tulajdonságokkal is rendelkeznek.

2.2. A TCR génlókusz szerveződése

A TCR α-, β- és γ-láncokat kódoló szegmensek mind különböző kromoszómákon vannak, míg a δ-láncot kódoló gének az α-láncot kódoló lókuszban találhatók (*11.7. ábra*).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



11.7. ábra. A humán TCR antigén-felismerő láncait kódoló gének szerveződése és a kifejeződő fehérje szerkezete. *A felső panel* a humán TCR-gének szerveződését mutatja. A TCR-α-, β- és γ-láncokat kódoló szegmensek mind különböző kromoszómákon találhatók, míg a δ-láncot kódoló gének az α-láncot kódoló lókuszban helyezkednek el. (Megjegyezzük, hogy az ábrán az exonok és intronok nem méretarányosak, továbbá csak a kifejeződő géneket tüntettük fel; a pszeudogéneket nem.) A C-géneket csupán egy blokkal jelöltük, kivéve Cβ-1-et, ahol feltüntettük az exonokat és a közöttük lévő intronokat is. (L – leader, V – variábilis, D – diverzitás, J – kapcsoló szakasz; C – konstans, enh – enhanszer, sil – silencer régió.)**.** *Az alsó panelen* a TCR-α és β fehérjeláncának doménszerkezete látható. A szaggatott vonallal jelzett szakaszok a hipervariábilis régiókat jelölik (CDR1, 2, 3). Látható, hogy a CDR1- és CDR2-elemeket a V-gén, míg a CDR3-elemet a TCR-β-lánc esetében a V-, a D- és a J-gének, a TCR-α-lánc esetében a V- és a J-gének együttesen kódolják. A TCR C-régiójában az extracelluláris konstans domént, a transzmembrán (TM) és a citoplazmatikus (CYT) szegmenseket önálló exonok kódolják.

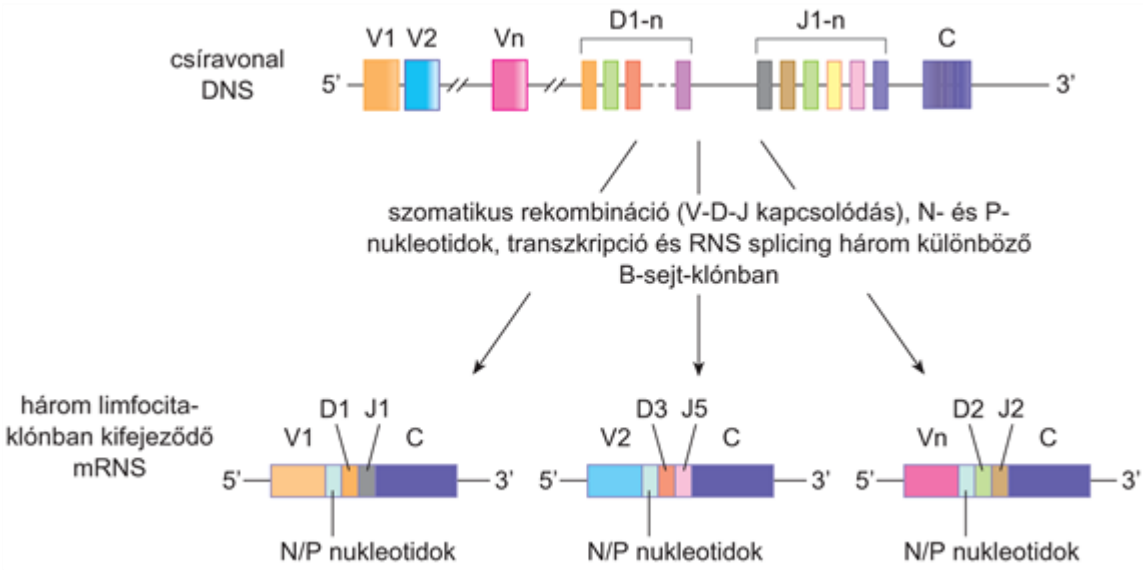
Minden egyes TCR-lókusz V-, J- és C-szegmensekből áll. Ezen kívül a TCR β- és a TCR δ-lókusz D-szegmenst is tartalmaz (az IgH-lókuszhoz hasonlóan). A TCR-lókusz 5’ végén egy csoport V-génszegmens található, amelyek szerveződése az Ig-génekhez nagyon hasonló, azaz tartalmaz egy promoter régiót, majd egy szignálpeptidet kódoló szakasz következik. A TCR-V-génektől különböző távolságra találhatók a C-régiót kódoló génszakaszok. A TCR β- és γ-lánc C-lókuszain kettő, míg az α- és δ-lókuszon egy C-gén található. Minden TCR-C-gént négy exon kódol, egy az extracelluláris domént, egy a rövid kapocs (*hinge*) régiót, egy a transzmembrán domént és végül az utolsó a citoplazmikus domént kódolja. A V- és a C-gének között találhatók a J-génszegmensek (minden egyes C-régió előtt a megfelelő J-csoport áll), illetve csak a TCR β- és δ-lánc esetében a D-gének is. A TCR-génszegmensek és a TCR-proteinek közötti összefüggést sematikusan a 11.7. ábra mutatja.

2.3. A V(D)J-rekombináció

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

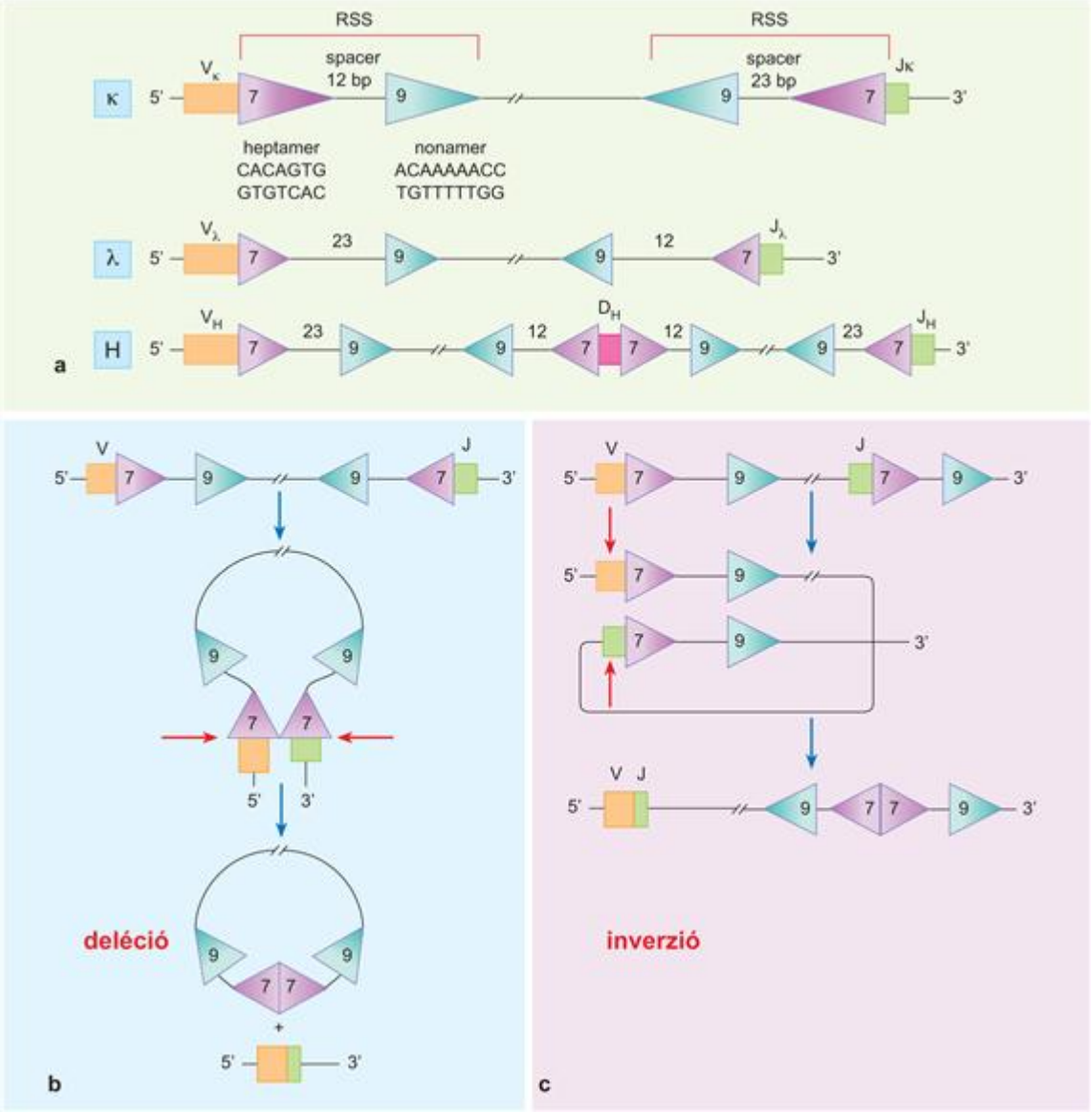
Az érett B-, illetve T-limfociták kivételével minden magvas sejtünk csíravonal konfigurációban tartalmazza az immunglobulin-, illetve TCR-géneket. A funkcionálisan aktív immunglobulin- és TCR-molekulák szintézise csak a génátrendeződés szigorúan szabályozott eseménysora után valósulhat meg. Ez mai tudásunk szerint csak a B-, illetve T-limfociták sajátos egyedfejlődése során, B-sejtek esetében a csontvelőben, T-limfociták esetében pedig a tímuszban jöhet létre. A rekombinációs folyamat során egymástól nagyon távol lévő gének kerülnek közel, és alakul ki közöttük kapcsolódás. A kezdeti lépésben a kromatinnak az antigénreceptort kódoló génszakasz meghatározott helyein fel kell nyílnia. Ezután a DNS adott pontjain kettősszálú törések alakulnak ki, majd ezt követi a nem homológ végek összekapcsolódásának folyamata. A limfocitarepertoár diverzitása kialakulásának egyik alapvető mozzanata, hogy a nem homológ végek összekapcsolása során nukleotidok épülnek be, vagy éppen eliminálódnak. A V(D)J-rekombináció során az Ig vagy a TCR lókuszon egy V- és egy J-szegmens (illetve ha jelen van, akkor egy D-szegmens) választódik ki véletlenszerűen minden egyes limfocitában, majd ezek a gének összekapcsolódnak, és kialakítják a V(D)J génszakaszt, ami az antigénkötő receptor variábilis szakaszát kódolja. A konstans (C) régiók ettől a már kialakult V(D)J szegmenstől távoli génszakaszon helyezkednek el, és nem kódoló szakaszok választják el, még a primer RNS-átiraton is. A primer RNS átszabása (*splicing*) következtében a szignál, a V(D)J és a C-régió exonjai összekapcsolódva létrehozzák a mRNS-t, amelyről megindulhat az antigénkötő receptorláncok transzlációja. *A limfociták különböző klónjaiban egyedi V-, D- és J-kombinációk jönnek létre, amik létrehozzák a csak az adott klónra jellemző receptort.* A diverzitás jelentősen tovább fokozódik a gének összekapcsolódásakor beépülő, vagy éppen törlődő nukleotidok (N/P nukleotidok) hatására (*11.8. ábra* és lásd később)

Az Ig- és TCR-gének átrendeződése egy sajátos, nem homológ DNS-rekombinációnak tekinthető, amelyet számos enzim összehangolt működése tesz lehetővé. Ezek közül az enzimek közül néhány kizárólag a fejlődő limfocitákban van jelen, mások viszont általánosan előforduló DNS duplaszáltörést javító (*double strand break repair, DSBR*) enzimek. A V(D)J-rekombináció során a limfocita-specifikus komponensek egyedi DNS-szakaszokat, az ún. *rekombinációs szignál szekvenciák*at (*R*ecombination *S*ignal *S*equences – RSS) ismerik fel. Ezek valamennyi V-gén 3'-végén, a J gének 5'-végén, illetve a D-génszakaszok mindkét oldalán találhatók. A rekombinációs szignálszekvenciák rendkívül konzervált, 7 és 9 bp hosszúságú (*heptamer* és *nonamer*) DNS-szekvenciákból állnak. A heptamer a kódoló génszakaszokhoz kapcsolódik, és attól 12 vagy 23 bp távolságban található a nonamer szekvencia (*11.9. ábra*). A 12 és a 23 bp hosszúságú szakasz (*„spacer"*) egy, illetve két csavart jelent a DNS kettősspiráljában, és feltehetően az a szerepe, hogy a heptamer és a nonamer szekvenciákat olyan pozícióba hozza, hogy azokhoz a rekombináz enzimek egyidejűleg hozzáférhessenek.



11.8. ábra. Az antigénkötő receptorok diverzitásának alapja. Ugyanabból a csírasejtgenomból a V(D)J-rekombináció révén többféle receptor keletkezhet. A bemutatott ábrán három különböző összetételű variábilis domén alakul ki a különböző V-, D- és J-gének rekombinációjával, valamint a gének összekapcsolódásakor beépülő vagy éppen törlődő nukleotidok (N/P nukleotidok) hatására.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



11.9. ábra. A V(D)J-rekombináció mechanizmusa. A V(D)J-rekombinázok limfocitaspecifikus komponensei egyedi DNS-szakaszokat, az ún. *rekombinációs szignálszekvenciákat* (RSS) ismerik fel. Ezek a konzerválódott heptamer (7 bp) és nonamer (9 bp) szekvenciák, amelyeket 12, ill. 23 bp hosszúságú szegmensek választanak el egymástól, a V- és a J-géneket (a κ- és λ-láncok esetében) ill. a V-, a D- és a J-géneket (nehézláncok esetében) határolják (A-panel). A V(D)J-rekombinázok itt hasítják a kettősszálú DNS-t, majd az egyes génszakaszokat egymás közelébe hozzák, és összekapcsolják azokat. A V- és J-gének rekombinációja delécióval, ill. inverzióval valósul meg. A piros nyilak az enzimatikus hasítás és az összekapcsolás pontjait jelölik (B- és C-panel).

A kihurkolódást követően a V(D)J rekombinázok mindkét DNS-szálban törést idéznek elő, és ezzel elhasítják a heptamer és a vele kapcsolatban lévő V-, D- és J-gének közötti szakaszt. A könnyűláncok esetében ez a törés a V-gén 3'- és a J-gén 5'-végén következik be. A köztes DNS-szakasz gyűrűvé záródik, és eltávolításra kerül. Ezt követi a két elvágott szál összekapcsolódása, így a V- és J-gének csatlakoznak (*delécios mechanizmus*). Az Ig-κ-lókuszon néhány V-gén irányultsága fordított, és ezáltal a V-gén 5'-vége azonos irányú, mint a J-gén 3' vége. Ezekben az esetekben a közbülső DNS-szakasz megfordítást követően olvad egybe a V- és a J-szegmentum (*inverziós mechanizmus*) (11.9. ábra).

A rekombináció csak akkor valósul meg két DNS-szegmens között, ha az egyikhez egy 12 bp, a másikhoz pedig egy 23 bp hosszúságú „spacer" csatlakozik. Ez az úgynevezett *12/23 bp szabály*. A *spacer* szekvenciák lokalizációja biztosítja azt, hogy a megfelelő génszakaszok kapcsolódjanak egymáshoz.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A V(D)J-rekombinációs folyamat négy jól elkülönülő eseményre tagolható, amelyek szigorú sorrendben követik egymást (*11.10. ábra*):

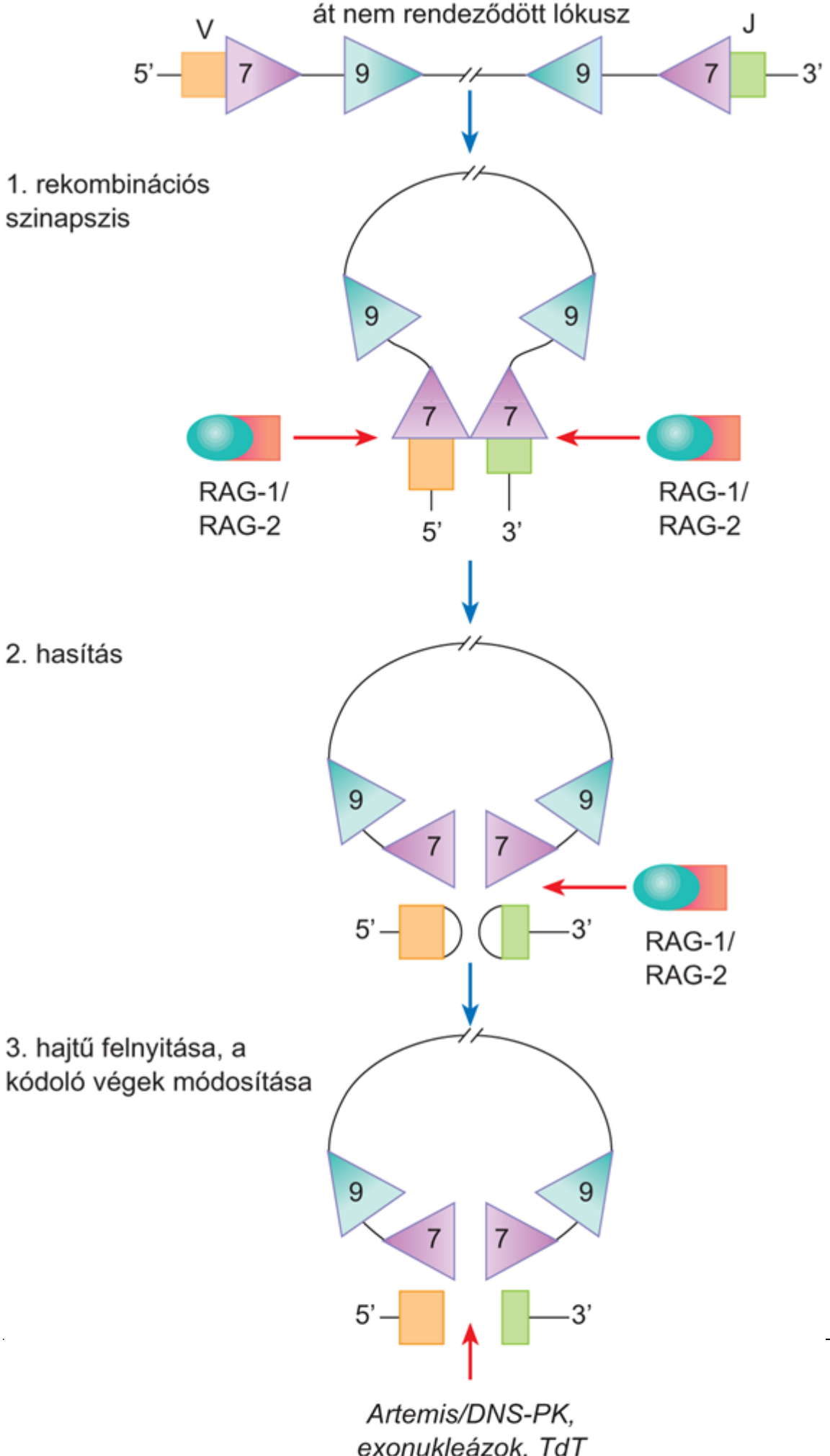
1. *Rekombinációs szinapszis* létrejötte – az antigénkötő receptort hordozó kromoszóma egyes részei a rekombinációs mechanizmus számára hozzáférhetővé válnak, majd a két kiválasztott szakasz az RSS-szekvenciákkal együtt egy kromoszómahurok révén egymás mellé kerül, és rögzítődik az ezután következő hasítás, majd összekapcsolás számára.

2. *Hasítás* – a DNS duplaszálú törését az RSS-szignálszekvenciát felismerő enzimek váltják ki (limfoidspecifikus folyamat).

3. *A kódoló végek módosítása* – az elhasított kódoló végek szekvenciáját a hozzáadott vagy törölt nukleotidok módosítják, és ezzel jelentősen fokozzák a diverzitást.

4. *Összekapcsolás* – az elhasított kódoló szakaszok, valamint a szignálszekvenciák összekapcsolódnak az általánosan előforduló DNS-duplaszáltörést javító (*DSBR*) enzimek révén.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.


át nem rendeződött lókusz
V
J
5'
7
9
9
7
3'
1. rekombinációs szinapszis
9
9
7
7
RAG-1/ RAG-2
5'
3'
RAG-1/ RAG-2
2. hasítás
9
9
7
7
5'
3'
RAG-1/ RAG-2
3. hajtű felnyitása, a kódoló végek módosítása
9
9
7
7
5'
3'
Artemis/DNS-PK, exonukleázok, TdT

11.10. ábra. A V(D)J-rekombináció egymást követő eseményei. A DNS-szinapszis kialakítását, majd a hasítást a Rag-1- és Rag-2-enzimek végzik. A kódoló végek hajtűszerű kapcsolatait az Artemis endonukleáz nyitja fel, míg a felhasadt végeket különböző együttműködő enzimek (Ku70, Ku80 stb.) kapcsolják össze.

A V(D)J rekombinázok limfocitaspecifikus komponense a *rekombinációaktiváló gén-1* (*R*ecombination *A*ctivating *G*ene-*1* - *RAG-1*), ill. a *rekombinációaktiváló gén-2 (RAG-2*) által kódolt enzimekből kialakuló tetramer komplex.

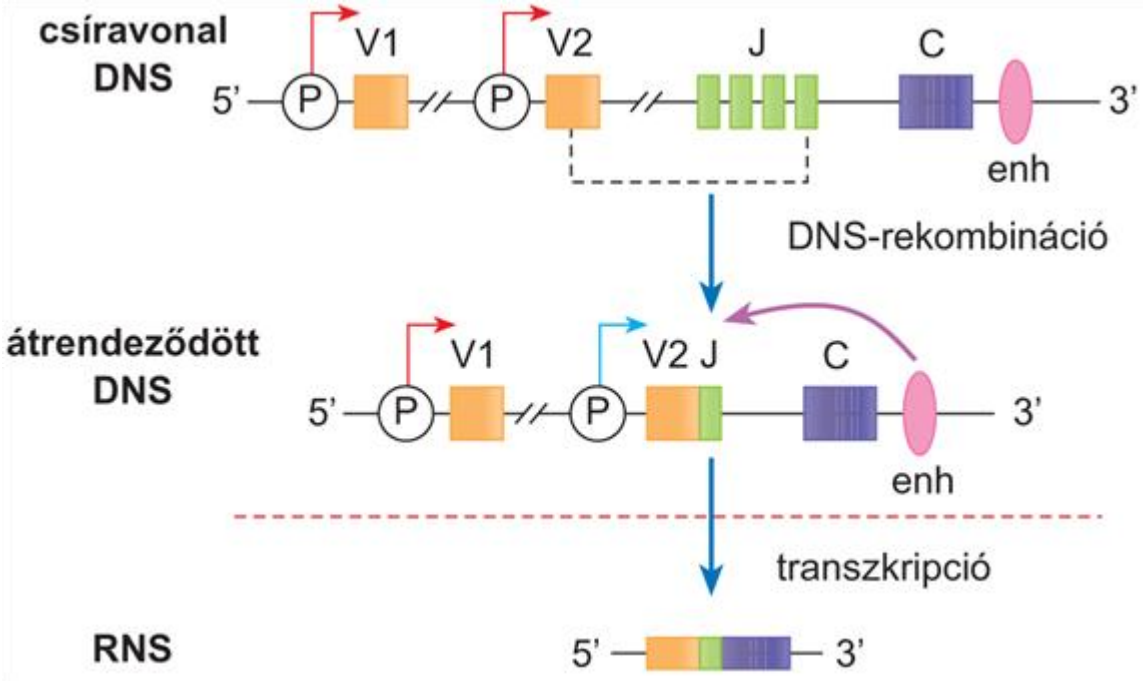
A Rag-1 és a Rag-2 együttesen vesz részt a kromoszóma megfelelő génszegmenseinek kihurkolásában és a szinapszis kialakításában. Ezt követően a Rag-1 elhasítja a DNS egyik szálát („*nick*") a heptamer és a kódoló szakasz között. A kódoló szakasz 3' végén felszabaduló OH csoport kovalens kötéssel hajtűszerű hurkot hoz létre a másik szállal. A szignálszekvencia végei (a heptamerrel és az RSS-szekvenciával együtt) nem képeznek hajtűszerű hurkot, hanem tompán végződnek, és a továbbiakban sem módosulnak. A Rag-1 és a Rag-2 komplex a hasítást követően is egyben tartja a hajtűkanyarvégeket, valamint a tompavégeket is, mielőtt az előbbin további módosulások következnének be.

A Rag-1 és Rag-2 enzimek csak az érés alatt lévő sejtekben (B-, T-sejtalakokban) fordulnak elő, és sosem expresszálódnak a már érett limfocitákban. Ez magyarázza azt, hogy azokban a sejtekben, amelyek már rendelkeznek BCR-, ill. TCR-struktúrákkal, nem jönnek létre további antigénkötő receptorok.

A kettősszálú DNS-töréseket követően a kódoló szakaszok végein kialakult hajtűkanyarhurkok felnyílnak, majd véletlenszerűen hozzáadott vagy lehasított nukleotidok módosítják a kódot. Ezután a szálak pontosan összekapcsolódnak egymással. A további folyamatok során mindössze egyetlen limfoidspecifikus enzim vesz részt a folyamatokban, a *terminális dezoxiribonukleotidil-transzferáz* (TdT), ami a felnyílt kódvégekhez, véletlenszerűen kapcsol nukleotidokat. A többi résztvevő általánosan előforduló hibajavító enzim, ami a nem homológ végek összekapcsolásában, azaz a limfoid sejtekben a V(D)J-rekombináció során keletkező törések összekapcsolásában vesz részt. Ide tartoznak a Ku70 és Ku80 fehérjék, amelyek a DNS szabad végeihez kötődnek, és odakapcsolják a DNS-függő protein-kináz (DNA-PK) katalitikus alegységét, mely egy kétszálú DNS-javító enzim. Ennek az enzimnek a hiánya fordul elő a SCID (*S*evere *C*ombined *I*mmunodeficiency *S*yndrome) egerek esetében is, amelyekben nem fejlődnek ki érett limfociták. A DNA-PK foszforilálja és aktiválja az Artemis nevű enzimet, ami felnyitja a kódoló végeken kialakult hajtűkanyarhurkot. (Ennek az enzimnek a hiánya vagy mutációja szintén a T- és B-sejtek hiányához vezet – lásd 20. fejezet.) A szabadon lévő szakaszok összekapcsolását a DNS ligáz IV enzim végzi (11.10. ábra).

A V(D)J-rekombináció egyik következménye, hogy V-gén 5' végén lévő promoter közel kerül a V- és C-gének közötti szakaszon, illetve a C-gének 3' végénél található *enhancer* régiókhoz. Mindez hozzájárul ahhoz, hogy a V gének promoter régióinak hatása maximális mértékben megvalósuljon és az antigénreceptorok transzkripciója hatékony legyen (*11.11. ábra*).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



11.11. ábra. Az immunglobulin gének transzkripciós szabályozása. A V(D)J-rekombináció egymás közelébe hozza a *promoter* szakaszt (P) és a konstans (C) régió közelében lévő *enhancer* (enh) régiókat, aminek hatására a transzkripció felerősödik.

2.4. A B- és a T-sejtek diverzitásának kialakulása

A B- és a T-sejtrepertoár hatalmas méretű diverzitásának elsődleges forrása az Ig- és a TCR-gének szomatikus rekombinációs mechanizmusa. A sokféleség kialakulásához ezen túl még több genetikai mechanizmus is hozzájárul, amelyek relatív jelentősége a különböző receptorlókuszok esetében eltérő.

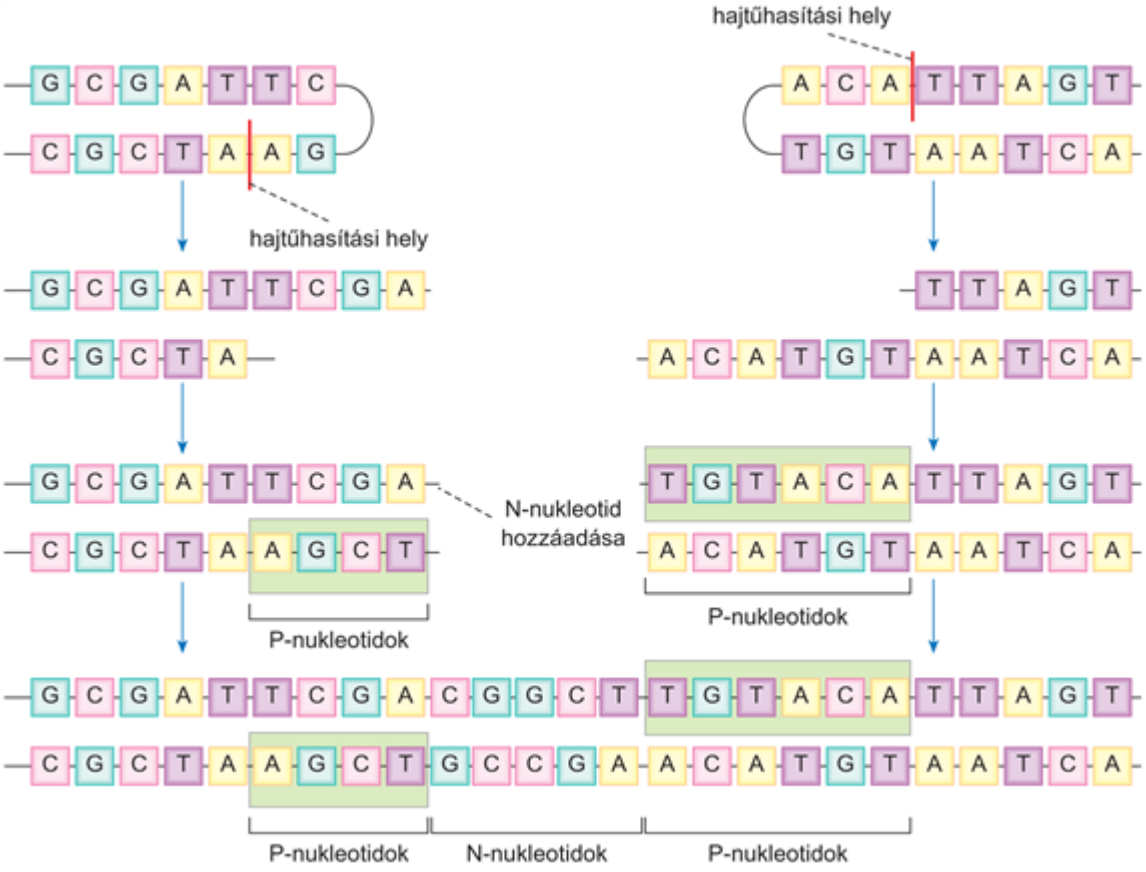
– *Rekombinációból eredő diverzitás.* A V(D)J-rekombinációs események számos csíravonal génszegmenst érintenek, amelyek a folyamat során véletlenszerűen rekombinálódnak. Ezen események során a maximálisan előforduló diverzitást a V-, a J- és ha jelen van, a D-szegmensek száma határozza meg. Miután a rekombináció lezajlik, és a receptor-alegységek kifejeződnek, a diverzitást tovább növeli az ugyanabban a sejtben keletkezett receptoralegységek (azaz az Ig esetén a V_H és a V_L, ill. a TCR esetén a Vα- és a Vβ-láncok) véletlenszerű kombinációjának lehetősége is. A valóságban kialakuló rekombinációból eredő diverzitás mértéke azonban jelentősen elmarad az elméleti maximumtól. Ennek oka, hogy nem minden génszegmens vesz részt egyforma eséllyel a rekombinációs folyamatokban, és nem minden V_H és a V_L, ill. a Vα- és a Vβ-lánc képes funkcionális receptort alkotni. Mindezek alapján *a rekombinációból eredő diverzitás mértéke több ezres nagyságrendű lehet,* ami messze elmarad a valódi repertoártól.

– *Összekapcsolódásból eredő diverzitás. A*z antigénkötő receptorok diverzitásához legnagyobb mértékben a V-, J- (és ha jelen van, a D-) szegmensek összekapcsolódásakor, a kódvégekhez adott, vagy onnan eliminált nukleotidok járulnak hozzá. *Ezzel olyan új szekvenciák keletkeznek, amelyek eredetileg nem voltak a jelen a csíravonalgenomban.* A kódoló végeken, a Rag-1 által létrehozott hurkokat az Artemis gyakran nem szimmetrikusan hasítja fel, így az egyik DNS-szál hosszabb lesz, mint a másik. A rövidebb szálnak komplementer módon kell kiegészülnie, hogy elérje a másik szál hosszát, még mielőtt a két szegmens összekapcsolódása bekövetkezik. *Az ún. P-nukleotidok hozzáadásával tehát új szekvencia keletkezik a kiegészülő szálon.* Egy másik mechanizmus során a felhasadt, kódoló DNS-szálakhoz randomszámban és összetételben ún. *N-nukleotidok*at épít be a TdT (*11.12. ábra*). Az N-diverzitás gyakrabban alakul ki az Ig nehézláncában, valamint a TCR β- és δ-láncaiban, mint az Ig κ- vagy λ-láncában. A P- vagy N-nukleotidok beépülése gyakran vezet a leolvasási keret módosulásához, ami hátrányos ugyan, de elkerülhetetlen velejárója ennek a nagyon hatékony folyamatnak, ami a diverzitásért leginkább felelős.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

– Az V(D)J-szegmensek rekombinációja és az összekapcsolódásból eredő diverzitás lényegesen jelentősebb, mint a V-génekben kódolt különbségek. Éppen ezért, a CDR3-régió diverzitása messze meghaladja a CDR1- és CDR2-régiókét, és az antigénreceptor specificitásért is leginkább a CDR3 felelős.

Mindezek alapján az Ig- és a TCR-diverzitás elméletileg szinte végtelennek adódik, ám ennek valódi értéke feltehetően 10^7 nagyságrendű (11.1. táblázat). Ez arra is rávilágít, hogy a random-szekvenciák által generált antigénreceptorok legtöbbször nem jutnak túl a szelekciós folyamatokon, amelyek a sejtek éréséhez nélkülözhetetlenek.



11.12. ábra. Az összekapcsolódásból eredő diverzitás mechanizmusa. A különböző génszegmensek kapcsolódásakor nukleotidok hozzáadása vagy elvétele történhet, ami a szekvencia megváltozásával jár. A P-nukleotidok hozzáadása aszimmetrikusan felhasadt hurkok esetében valósul meg, a hosszabb szálat mint templátot használva. Ezzel szemben az N-nukleotidok beépülése véletlenszerű, templát nélküli folyamat.

11.1. táblázat - 11.1. táblázat. A különböző mechanizmusok hatása az Ig- és TCR-repertoár kialakításában

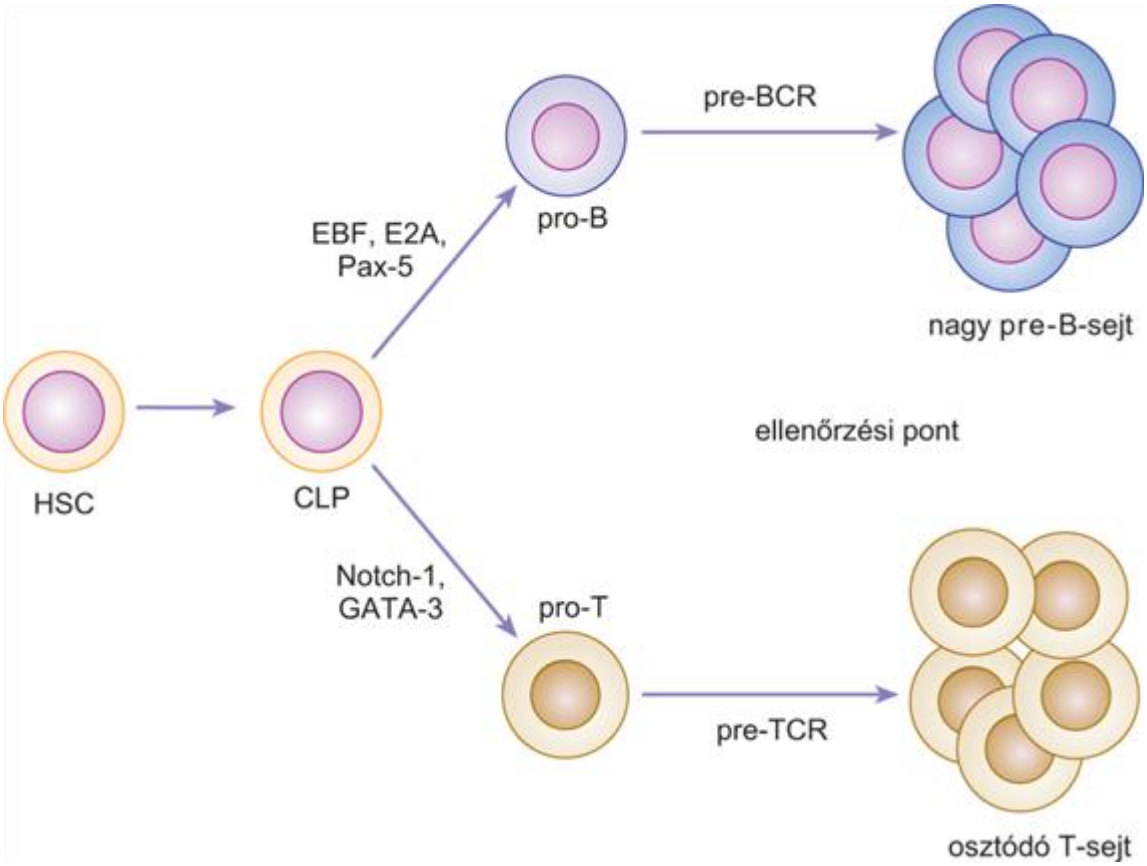
Mechanizmus	**Immunglobulin**		**TCR- α β**		**TCR- γ δ**	
	Nehézlánc	κ	α	β	γ	δ
Variábilis (V) szegmens	85	35	54	67	14	20-30
Diverzitás (D) szegmens	27	0	0	2	0	3

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

N-régiódiverzitás	V-D, D-J	Nincs	V-J	V-D, D-J	V-J	V-D1, D1-D2, D1-J
Kapcsolódási (J) szegmens	6	5	61	4	5	4
Teljes potenciális repertoár	~10^{11}		~10^{16}		~10^{18}	

2.5. A korai B- és T-sejtfejlődés transzkripciós szabályozása

A közös limfoid progenitor (CLP) sejtekből a csontvelőben a B-sejtek, míg a tímuszban a T-sejtek képződnek (11.5. ábra). A B- és T-sejtek elköteleződése számos transzkripciós faktor összehangolt szabályázásának tulajdonítható (*11.13. ábra*). A Notch-család tagjai olyan sejtmembránfehérjék, amelyek proteolitikusan lehasadnak, ha kapcsolatba kerülnek a szomszédos sejtek specifikus ligandumaival. A Notch levált citoplazmatikus doménje a sejtmagba kerül, ahol különféle gének átírását szabályozza. *E család tagja a Notch-1, amely a GATA-3 transzkripciós faktorral együtt a T-sejtelköteleződést irányítja. A B-sejtek esetében az EBF és az E2A transzkripciós faktorok hatására indukálódik a Pax-5, és e három szabályozó faktor együttes hatása vezet a progenitor sejtek B-limfocita irányú elköteleződéséhez.*



11.13. ábra. A B- és a T-sejtek elköteleződését irányító transzkripciós faktorok. A Notch-1 a GATA-3 transzkripciós faktorral együtt irányítja a T-sejtek elköteleződését. A B-limfociták esetében az EBF és az E2A transzkripciós faktorok hatására termelődik a Pax-5, és e három szabályozó faktor együttesen váltja ki a progenitor sejtek elköteleződését.

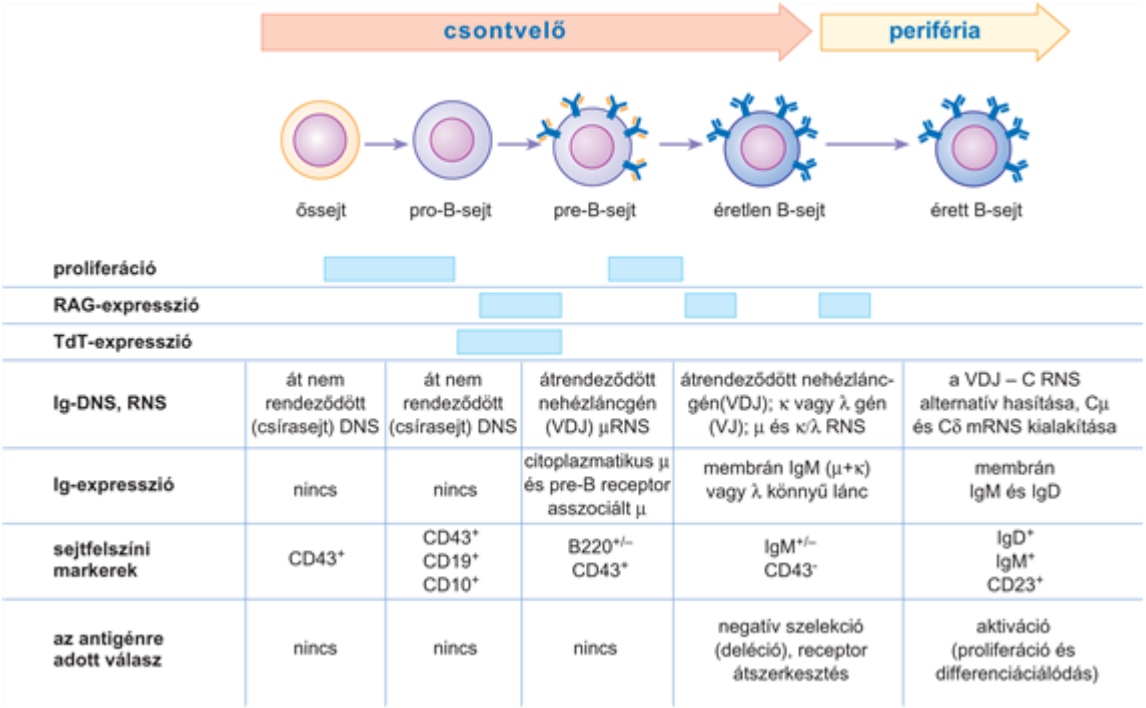
3. A B-limfociták fejlődése

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A B-limfociták érésének legfontosabb lépései az Ig-gének rekombinációja és kifejeződése, a fejlődő B-sejtek szelekciója és proliferációja a pre-B-sejtreceptor ellenőrzése alatt, végül az érett B-sejtrepertoár kiválasztódása. Születés előtt a B-limfociták a magzati máj elköteleződött prekurzor sejtjeiből fejlődnek, de a születést követően ez a folyamat a csontvelőben folytatódik. A B-limfociták többsége a felnőtt csontvelői progenitorokból származik, amelyek kezdetben Ig-negatívak, később éretlen B-sejtté fejlődnek, amelyek membránkötött IgM-molekulát fejeznek ki. Ezek a sejtek később elsősorban a lépben érnek tovább, ahol a follikuláris B-limfocitavonalhoz tartozó sejtek IgM- és IgD-molekulát fejeznek ki a felszínükön. Szintén a lépben nyerik el azt a képességüket, hogy a másodlagos nyirokszervek között vándoroljanak, illetve azokban megtelepedjenek. A másodlagos nyirokszervekben megtelepedett B-limfociták a specifikus antigén hatására aktiválódnak. Emberben ez a folyamat, azaz a progenitor sejtből az érett limfocita kialakulása mintegy két-három napig tart.

3.1. A B-limfociták fejlődésének állomásai

A B-limfociták érésük során jól azonosítható fejlődési szakaszokon mennek keresztül, amelyek megfelelő sejtfelszíni markerek és a sejtek gén-expressziós sajátosságainak kimutatásával nyomon követhetők, és egymástól megkülönböztethetők (11.14. ábra).

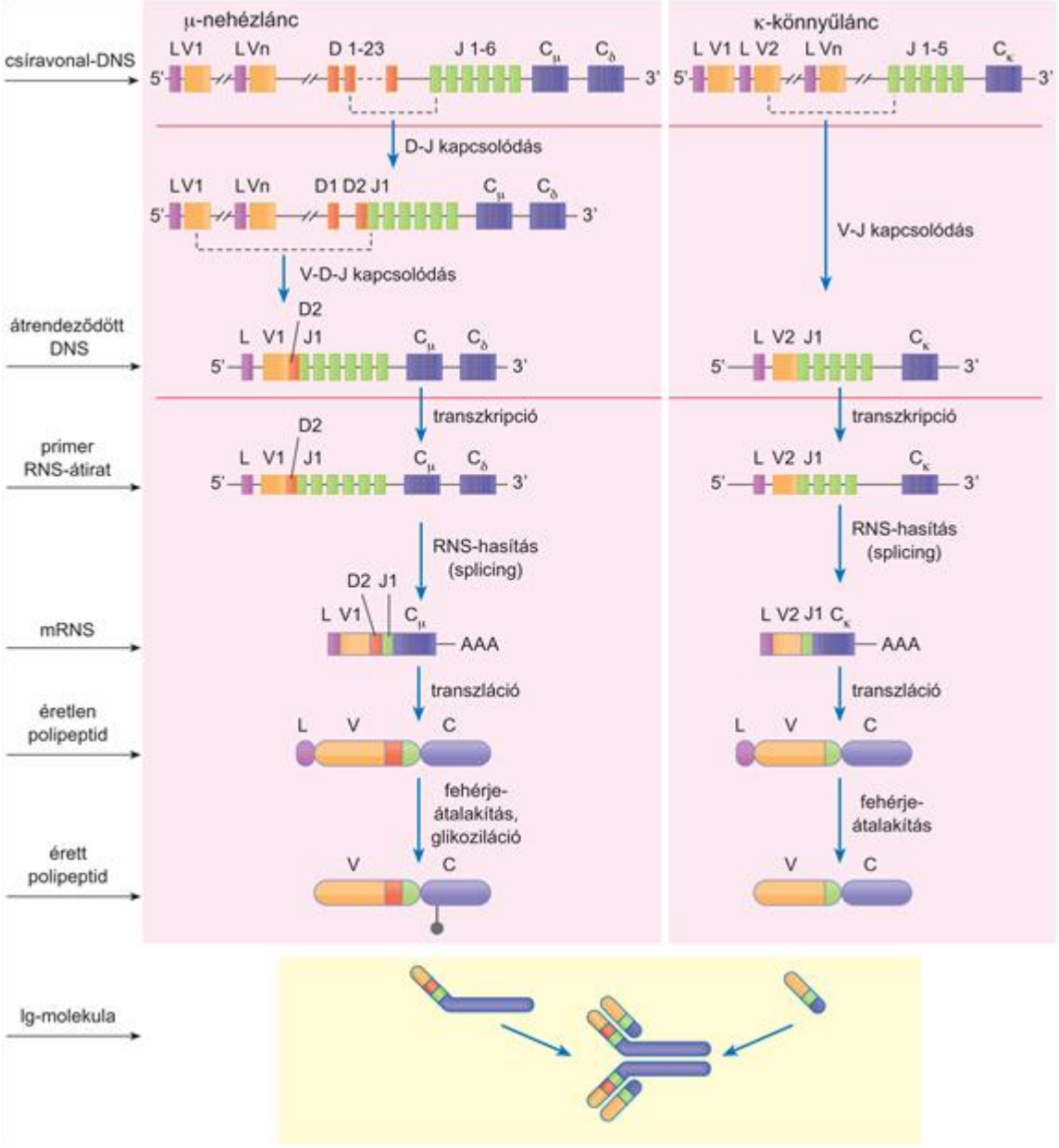


Ig-DNS, RNS	át nem rendeződött (csírasejt) DNS	át nem rendeződött (csírasejt) DNS	átrendeződött nehézláncgén (VDJ) μRNS	átrendeződött nehézlánc-gén(VDJ); κ vagy λ gén (VJ); μ és κ/λ RNS	a VDJ – C RNS alternatív hasítása, Cμ és Cδ mRNS kialakítása
Ig-expresszió	nincs	nincs	citoplazmatikus μ és pre-B receptor asszociált μ	membrán IgM (μ+κ) vagy λ könnyű lánc	membrán IgM és IgD
sejtfelszíni markerek	$CD43^+$	$CD43^+$ $CD19^+$ $CD10^+$	$B220^{+/-}$ $CD43^+$	$IgM^{+/-}$ $CD43^-$	IgD^+ IgM^+ $CD23^+$
az antigénre adott válasz	nincs	nincs	nincs	negatív szelekció (deléció), receptor átszerkesztés	aktiváció (proliferáció és differenciálódás)

11.14. ábra. A B-sejtérés fázisai. A B-sejtek érésük egyes szakaszaiban jellemző változásokon mennek keresztül. Az egyes érési formák jól karakterizálhatók az ábrán feltüntetett sejtfelszíni markerek kimutatásával, az Ig-gének átrendeződésének meghatározásával, továbbá egyes funkciók azonosításával.

A csontvelőben a legkorábbi B-sejtvonalhoz köthető sejttípus a *pro-B-sejt*. Ez a sejttípus nem fejez ki immunglobulint, de a többi sejttípustól a sejtfelszíni CD19- és CD10-markerek alapján jól elkülöníthető. A Rag-enzimek már ebben a fázisban megjelennek, és az első rekombinációs folyamatok is lezajlanak a nehéz láncon. Ennek során egy D- és egy J-szegmens kapcsolódik egymáshoz és a köztük lévő DNS-szakasz eliminálódik. Ez a folyamat a D-szegmens 5’ végét, valamint a J-szegmens 3’ végét nem érinti. A D-J rekombinációs folyamat lezajlását követően, a sok V-gén közül egy kapcsolódik ehhez a DJ-szegmenshez, és így kialakul az átrendeződött VDJ-exon. Ennek kapcsán az adott V-gén és az adott D-szegmens közti DNS-szakasz eliminálódik. A TdT-enzim expressziója, amely szabad nukleotidok beépítésben vesz részt, ebben a fázisban a legnagyobb mértékű, később a könnyűlánc rekombinációja során már jelentősen csökken. Ez az oka annak, hogy az N-diverzitás kifejezettebb a nehézláncban, mint a könnyűláncokban. A nehézlánc C-régió exonjai változatlan távolságban maradnak a VDJ-komplextől, azaz a két szegmenst elválasztja egymástól az átrendeződés után megmaradt J-gének csoportja és a J–C közötti DNS-szakasz *(11.15. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



11.15. ábra. Az immunglobulin nehéz- és könnyűláncát kódoló gének rekombinációja és expressziója. Az ábrán az Ig-μ-nehézláncot és az Ig-κ-könnyűláncot kódoló gének rekombinációja és expressziójának lépései láthatók.

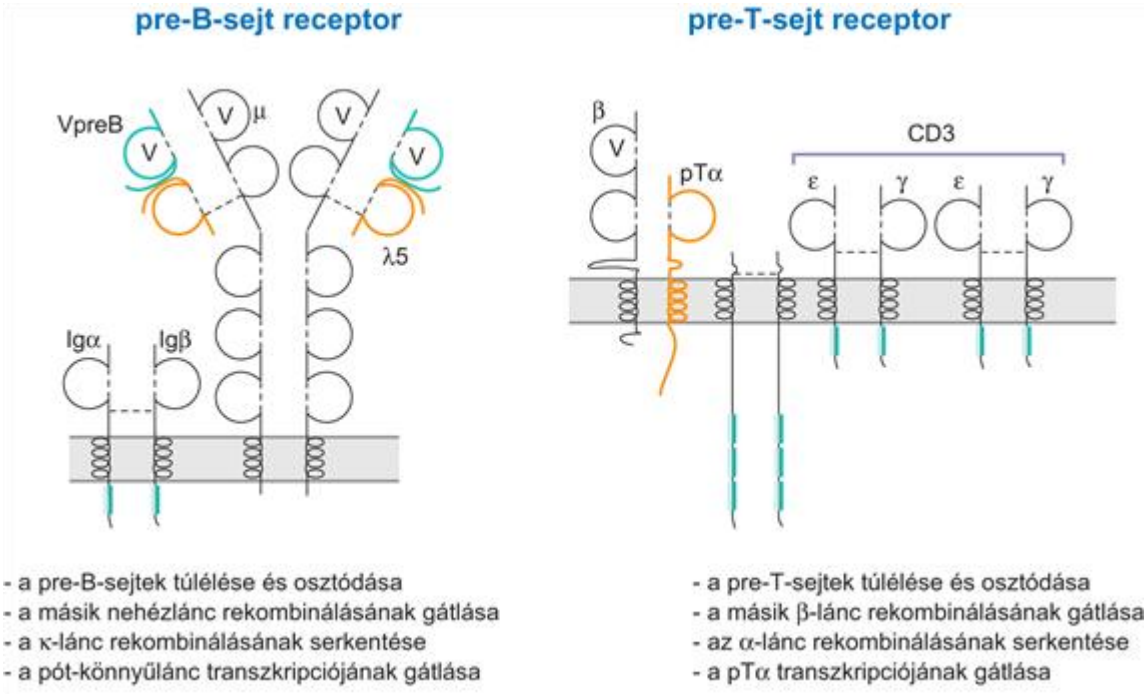
Ezt követően, a rekombinálódott Ig-nehézlánc a VDJ-génszakaszt és a Cμ-exonokat is tartalmazó primer RNS-molekulává íródik át, amelynek végén poli-A farok található. A primer RNS-ből ezt követően az RNS *splicing* hozza létre az IgM-nehézláncot kódoló mRNS-t. E folyamat során kivágódnak a szignál szekvencia és a VDJ közötti intronok, majd a VDJ és a Cμ első exonja közötti, illetve a Cμ exonjai közötti intronok, és a kódoló szakaszok egymáshoz kapcsolódnak. Amennyiben a mRNS egy olyan lókuszról származik, melynek átrendeződése sikeres volt, az IgM nehézláncának transzlációja megvalósul.

A rekombináció csak akkor sikeres, ha a kapcsolódás során beépülő vagy törlődő nukleotidok száma hárommal osztható marad; ebben az esetben ugyanis nem lesz a leolvasási keretben eltolódás. Mivel ez a folyamat esetleges, az átrendeződés hatására csak minden harmadik gén kódol megfelelő proteint. Ez jelentős választóvonal a B-sejtek érésében, és mivel a sejt túléléséhez nélkülözhetetlen a hibátlan Cμ megjelenése, a sejtek jelentős számban pusztulnak el ebben a fázisban.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A sikeres Cμ-szintézis a sejtet a következő – pre-B-sejt – fázisba juttatja. Ebben a fázisban tehát a sejt Igμ-láncot termel, de a könnyűlánc génjeinek átrendeződése még nem történt meg. Ebben az átmeneti állapotban a Cμ az ún. *pót-könnyűláncokkal,* azaz a λ5 vagy a VpreB fehérjével kapcsolódik. Ezeket a fehérjéket kizárólag a pro- és pre-B-sejtek állítják elő, és bár szerkezetileg a valódi könnyűlánchoz hasonlóak, *invariánsak*, azaz összetételük minden B-sejtben azonos.

A pre-B-sejtreceptort (pre-BCR) a μ-nehézlánc, a pót könnyűlánc és jeladó segédláncok (Igα és Igβ) alkotják (*11.16. ábra*).



11.16. ábra. A pre-B- és pre-T-sejtreceptor szerkezete és funkciói. A pre-B-sejtreceptor és a pre-T-sejtreceptor hasonló szerkezetű. A pre-B-sejtreceptort a μ-nehézlánc és a pót könnyűlánc alkotja. A pót könnyűlánc a VpreB és a λ5 proteinekből áll, amelyek diszulfid-híddal kapcsolódnak a μ-lánchoz. Ez a molekula az Igα- és Igβ-láncokhoz kapcsolódik, amelyek az érett B-sejtekben is kifejeződnek, és a jeladásban vesznek részt. A β-láncból és az invariáns pre-T-α-láncból álló alegység szintén kapcsolódik jelátvivő láncokhoz, a CD3- és ζ-proteinekhez, amelyek a TCR-komplex részei az érett T-sejtekben.

Bár nem ismert, hogy mit érzékel pontosan a pre-BCR, a szignalizációs folyamatban az egyik fő komponens a Bruton tirozinkináz (Btk), amely a túlélést, proliferációt és a sejtek pre-B-sejtállapotot követő érését biztosítja. Emberekben a Btk mutációja ún. X-kapcsolt agammaglobulinémiát (XLA) okoz (lásd 21. fejezet).

A pre-BCR az Ig-gének átrendeződését kétféle módon is befolyásolja. Az egyik hatása, hogy abban az esetben, ha az egyik kromoszómán sikeresen rendeződött át a μ-nehézláncot kódoló gén (és ez létrehozza a pre-BCR-t), akkor véglegesen meggátolja a másik kromoszóma nehézlánc génjeinek átrendeződését. Amennyiben az első átrendeződés sikertelen, akkor ezt követően a másik kromoszómán kezdődhet meg a nehézlánc VDJ rekombinációs folyamata. Tehát *bármely B-sejt klónban csak az egyik allél rekombinálódhat sikerrel, míg a másik allél megmarad a csírasejt konfigurációban, vagy éppen sikertelenül rekombinálódott.* Ezért egy B-sejt a két allélen kódolt nehézlánc közül csak az egyiket fejezheti ki. *Ezt a jelenséget allél-kizárásnak nevezzük, amelynek révén minden B-sejt (vagy abból keletkező klón) csak egyféle BCR-t fejez ki és a sejt (klón) antigén-specificitása azonos.* Amennyiben mindkét allélen sikertelen IgH rekombináció történik, a fejlődő sejt nem tud megfelelő nehézláncot kifejezni, a pre-BCR komplex kialakulása elmarad és a sejt programozott sejthalál révén (apoptózis) elpusztul. Ez gyakori esemény a B-sejt (és a T-sejt) érés kapcsán, és ennek eredménye, hogy a progenitor sejteknek csupán kis százaléka fejlődik érett B- vagy T-limfocitává (lásd 11.3. ábra). Az allél kizárás oka, hogy olyan változások történnek a kromatinon, amelyek megakadályozzák a V(D)J rekombinázok hozzáférését az adott génekhez.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A pre-BCR másik hatása *a könnyűlánc rekombinációjának beindítása*. Bár alkalmanként μ-lánc expressziója nélkül is kimutatható könnyűlánc rekombináció, a pre-BCR nehézlánc nélkül nem funkcióképes, és a B-sejt érés nem fejeződik be. A pre-BCR az érés további szakaszában a pót-könnyűláncok további kifejeződését is leállítja.

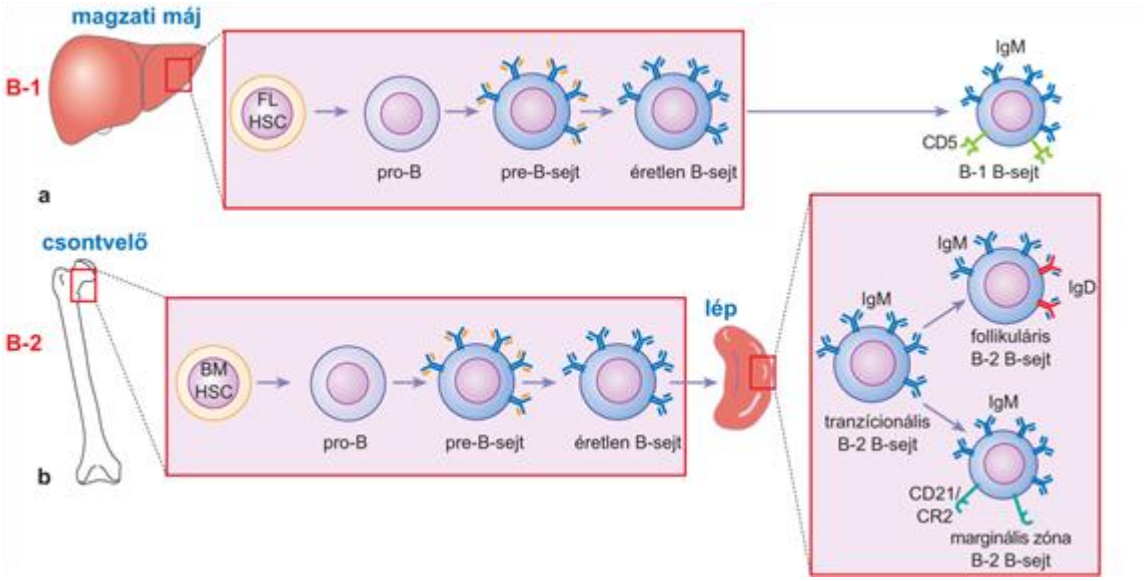
A következő érési fázisban minden fejlődő B-sejt kifejezi a κ- vagy a λ-könnyűláncot, amely a korábban megtermelt μ-nehézlánccal összekapcsolódva létrehozza a komplett IgM-molekulát. Az IgM-molekulát kifejező B-sejteket, *éretlen B-sejtek*nek nevezzük.

A κ- vagy λ- könnyűlánc rekombinációja az Ig-nehézlánclókuszához hasonló lépéseken keresztül történik (*11.15. ábra*). Tekintettel arra, hogy ebben az esetben hiányzik a D-szegmens, a rekombinációs események csupán a V- és a J-géneket érintik, kialakítva a VJ-exont. Ezt a VJ-exont ebben az állapotban egy intron választja el a C-régiótól, és ez a szeparálódás a primer (nukleáris) RNS-ben is megmarad. Az *RNS-splicing* hatására a VJ- és a C-exonok közötti intron kivágódik, és kialakul a κ- vagy a λ-könnyűláncot kódoló mRNS. (A λ-lókuszban négy funkcionális Cλ- gén van, melyek bármelyike funkcionális könnyűláncot eredményez.) A nehézlánc rekombinációját a κ-lókusz átrendeződése követi, és amennyiben sikeres, meggátolja a λ-lókusz átrendeződését. Ez alól a szabály alól kivétel az ún. *receptorátszerkesztés* (*editing*) folyamata, amelynek során a korábban kialakult, de autoreaktív könnyűlánc eliminálódik. Ennek következménye, hogy a B-sejtek csak egyféle könnyűláncot expresszálnak, amit *könnyűlánc izotípuskizárásnak* nevezünk. Hasonlóan a nehézlánchoz, ha az egyik allélen az átrendeződés sikertelen, akkor a másik allélen a folyamat megismétlődik. Mindazonáltal, ha mindkét allél átrendeződése sikertelen a κ- és a λ-lókusz esetében is, akkor a sejt elpusztul (11.3. ábra).

A funkcióképes könnyűlánc összekapcsolódik a korábbiakban termelődött μ-nehézlánccal, létrehozza az IgM-molekulát, mely a sejtmembránba ágyazódik az Igα- és Igβ-segédláncokhoz asszociáltan. Az így kialakult BCR-komplex ekkor válik képessé antigénfelismerésre.

Az éretlen B-sejtek nem aktiválódnak antigén hatására. Épp ellenkezőleg, azokban a B-sejtekben, amelyek nagyon erősen kapcsolódnak a csontvelőben jelen lévő multivalens saját antigénekhez, a receptorszerkesztés folyamata megáll, a sejt elpusztul, vagy éppen funkcionális reakcióképtelenség alakul ki. *Ez a folyamat – azaz a B-sejtek negatív szelekciója – biztosítja a központi toleranciát, azaz a saját antigénekkel szembeni válaszképtelenséget.* Az éretlen B-sejtek a csontvelőből a lépbe kerülnek, hogy ott fejlődésük befejeződjön, és ezt követően jutnak a perifériás nyirokszövetekbe.

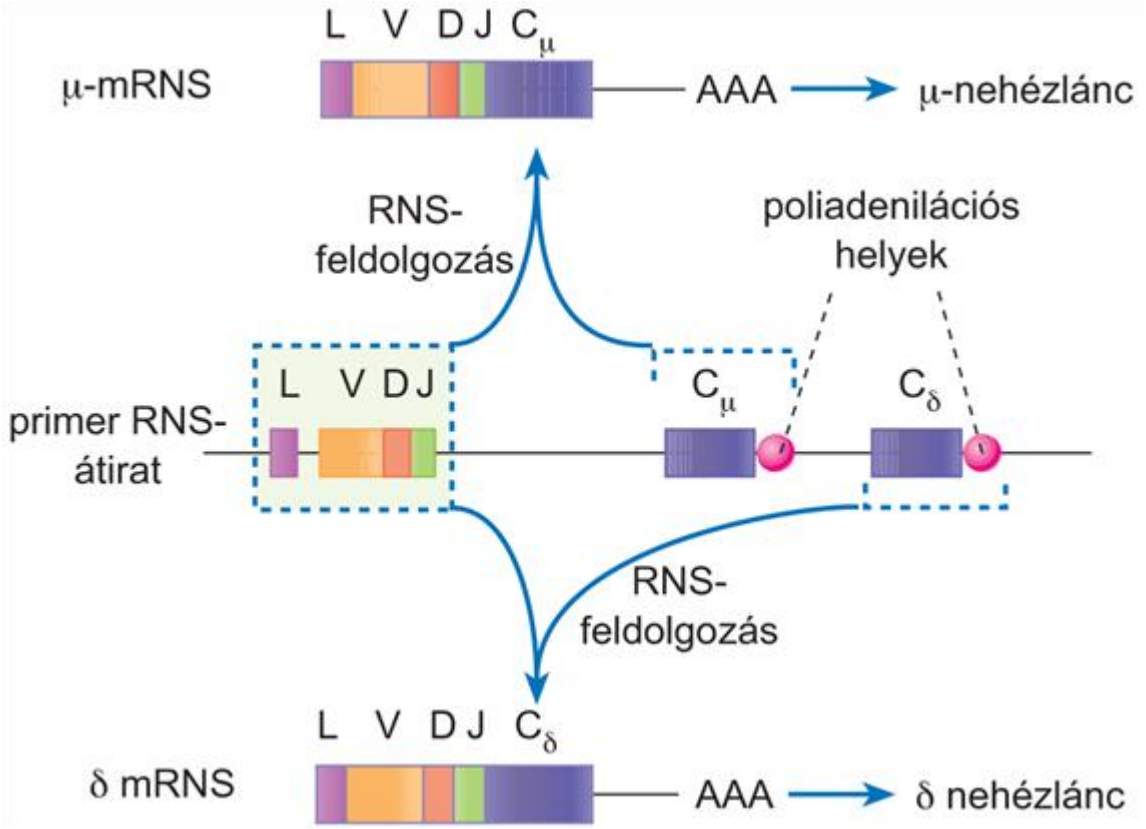
A különböző progenitor sejtekből a B-limfociták különböző típusai alakulnak ki (*11.17. ábra*).



11.17. ábra. B-limfocitapopulációk eredete és fejlődése. A magzati májból származó őssejtből (FL HSC – *F*etal *L*iver *H*emaopoetic *S*tem *C*ell) a B-1 típusú, CD5+ B-limfociták, míg a születést követően, a csontvelői progenitor sejtekből B-2 típusú sejtek alakulnak ki. Ez utóbbinak két alpopulációja jön létre: a follikuláris B-sejtek, melyek folyamatosan keringenek, és a marginális zóna B-sejtek, melyek elsődlegesen a lépben telepszenek meg.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A magzati máj őssejtjeiből B-1 B-sejtek fejlődnek. A csontvelői őssejtekből a B-sejtek többsége, az ún. B-2 B-sejtek alakulnak ki, amelyek vagy marginális zóna B-sejtekké (MZB), vagy pedig a follikuláris B-sejtekké (FO) alakulnak. A legtöbb érett B-limfocita follikuláris B-sejt. Ezek a sejtek μ- és δ- nehézláncot fejeznek ki, amelyek κ- vagy λ-könnyűlánccal kapcsolódva alkotják a membránkötött IgM- és IgD-molekulát. A két izotípus egy sejtben azért fejeződik ki, mert az adott VDJ kialakulását követő transzkripció során olyan hosszú primer RNS keletkezik, amelyen a Cμ- és a Cδ-exonok is megtalálhatók. Ebből a hosszú primer RNS-ből alternatív hasítással vagy a Cμ- vagy a Cδ-exonok kapcsolódnak ugyanahhoz a VDJ-exonhoz, ezáltal létrehozva a μ-mRNS és a δ-mRNS-molekulát, majd az ezt követő transzláció során a μ-, illetve a δ-nehézláncot (*11.18. ábra*). Az IgM és IgD egyidejű kifejeződésével (*koexpresszió*) a sejtek elérik funkcionális kompetenciájukat és azt a képességüket, hogy a szervezetben recirkuláljanak. Az érett FB-sejtek a vérkeringés útján a perifériás limfoid szervekbe jutnak, ahol a *B-sejt follikulusokban* telepednek le. Itt életképességüket a tumor nekrózis faktor (TNF) citokin családhoz tartozó B-sejt aktiváló faktor (BAFF vagy BlyS) tartja fenn (részletesen lásd a 4. és a 14. fejezetben).



11.18. ábra. Az IgM és IgD koexpressziója. A primer RNS alternatív hasításával létrejön a μ-mRNS, illetve a δ-mRNS, ugyanabban a B-sejtben. Az ábrán látható, hogy mindkét esetben azonos a VDJ-exon, azaz a sejtfelszínen megjelenő kétféle izotípusú ellenanyag (IgM és IgD) specificitása azonos.

Az érett B-limfociták a BCR-ük specificitásának megfelelő antigén hatására aktiválódhatnak (lásd 14. fejezet), de ha ez a kapcsolódás nem történik meg, akkor néhány hónap elmúltával elpusztulnak.

3.2. Az érett B-sejtrepertoár szelekciója

Amennyire jól definiált a fejlődő T-sejtek pozitív szelekciója (lásd később), annyira keveset tudunk a megfelelő BCR-rel rendelkező B-sejtek pozitív kiválasztásáról. Az érett B-sejtek legfontosabb paramétere a funkcionális immunoglobulin létrehozása, azaz emberi B-sejtek esetében az IgM és az IgD molekulák sejtmembránon történő kifejeződése. A *pozitív szelekció* során működő faktorok a BCR komplexen keresztül hatva biztosítják a sejtek túlélését. Ennek során az éretlen B-sejtek kapcsolatba kerülnek környezetükkel, illetve az ún. saját antigénekkel. Amennyiben a BCR és a saját antigén közötti kapcsolat erős (nagy affinitás, nagy aviditás), akkor a sejtek egy részében a *receptor átszerkesztése* indukálódik. Ennek lényege, hogy az antigén-felismerés hatására újra aktiválódnak a RAG-gének, és egy újabb könnyűlánc rekombinációs eseménysor indul meg, azaz egy új VJ-exon jön létre. A folyamat eredményeként termelődő új könnyűlánc kapcsolódik az eredeti nehézlánchoz, és

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

ezzel egy új, eltérő specificitású BCR jön létre, ami nagy valószínűséggel nem lesz képes a saját antigénnel erősen kapcsolódni. A *receptor editing* elsődlegesen a κ-lánc esetében fordul elő. E folyamat során az autoreaktív BCR képzésében részt vevő VJκ-exonok eliminálódnak a genomból, és egy új VJκ- vagy egy, a λ-lánc rekombinációjából létrejövő VJλ-exonnal helyettesítődnek. Az új VJκ-exon kialakításában az eredeti V-régiót megelőző V-szegmens, illetve az eredeti J-régiót követő J-szegmens vehet részt, a korábbi rekombinációs események géndelécios mechanizmusai miatt. Egerekben a sejtek legalább 25%-ban lehet a κ-lánc átszerkesztését kimutatni.

Az autoreaktív BCR-t expresszáló éretlen B-sejtek másik része elpusztul, vagy nem lép a következő fejlődési fázisba. E sejtek eliminálását *negatív szelekciónak* nevezzük, aminek alapvető szerepe van a B-sejt *tolerancia* kialakításában (lásd 19. fejezet). Természetesen ez a tolerancia csak azokra a saját antigénekre vonatkozik, amelyek kifejeződnek a csontvelőben. Ezen *a negatív szelekciós lépésen túljutott sejteket érett, IgM+IgD+ B-limfocitáknak nevezzük, amelyek, ha antigénnel találkoznak, osztódnak és differenciálódnak. Ez a folyamat a humorális immunválasz alapvető mechanizmusa a periférián.*

3.3. A B-limfociták B-1 és marginális zóna (MZ) populációja

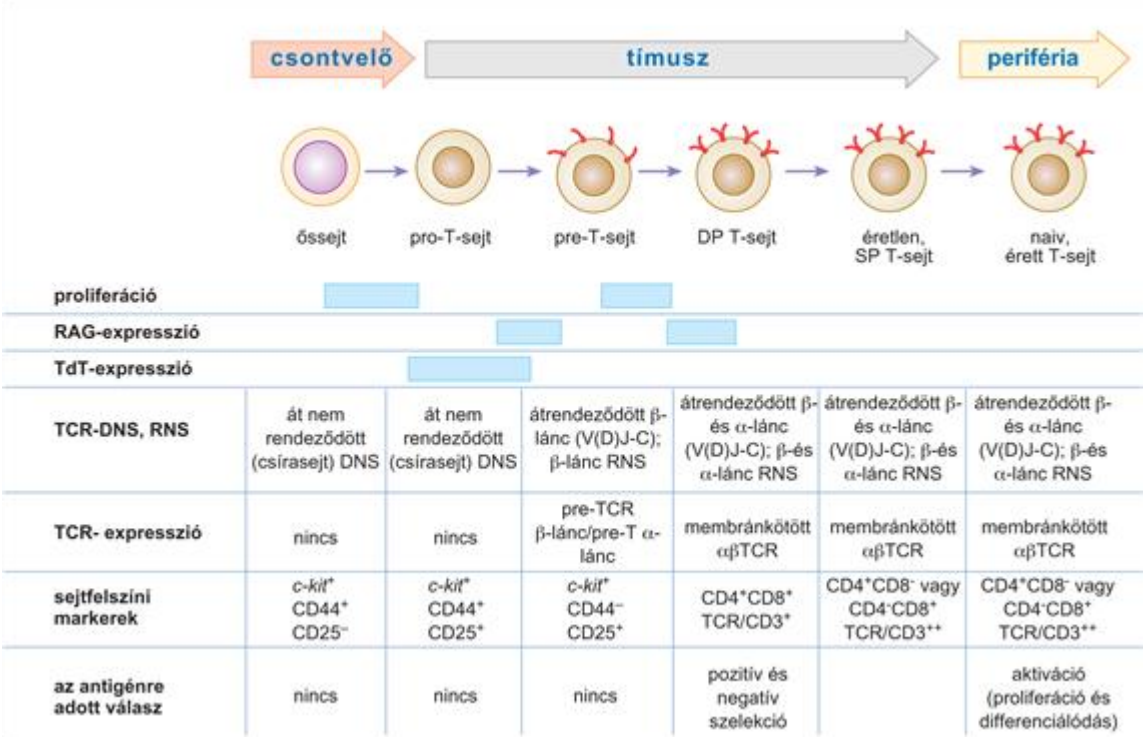
A B-limfociták többségét jelentő B-2 sejtek mellett megtalálhatók a szervezetben a magzati májból fejlődő B-1 B-sejtek, amelyeknek a többsége CD5 (egérben Ly-1) molekulát fejez ki. Ezek a sejtek a B-2 sejtekhez képest az ontogenezis korábbi szakaszában fejlődnek, és viszonylag korlátozott V-repertoárral, valamint sokkal kisebb kapcsolódási diverzitással jellemezhetők. (A TdT nem fejeződik ki a magzati májban). Felnőttekben a B-1-sejtek jelentős önmegújító populációi találhatók a nyálkahártyákban és a hashártyában. A B-1-sejtek csakúgy, mint a marginális zóna B-sejtek, spontán szekretálnak IgM-molekulákat, amelyek általában mikrobiális poliszacharidokat és lipideket ismernek fel. Ezeket az ellenanyagokat sokszor *természetes ellenanyagok*nak is nevezik, mivel az egyén nyilvánvaló immunizálódása nélkül is megjelennek. Nem zárható ugyanakkor az sem ki, hogy a bél mikrobiális flórája jelenti ebben az esetben az antigéningert és az immunizáló hatást. A B-1-sejtek fontos szerepe, hogy nagyon gyorsan termelnek ellenanyagot olyan kórokozókkal szemben, amelyek pl. a hasüregben jelennek meg. A nyálkahártya lamina propria rétegében lévő, IgA-termelő B-limfociták közel fele B-1 eredetű. A B-1-sejtek és a γδ-T-sejtek analógoknak is felfoghatók, abban az értelemben, hogy mindkét sejttípus korlátozott variabilitású antigén-felismerő receptorokat fejez ki, és bizonyos kórokozók ellen védelmet biztosít az immunválasz korai fázisában.

A *marginális zóna B-sejt*ek (MZB) elsődlegesen a lép marginális szinuszának közelében találhatók, és számos vonatkozásban nagyon hasonló szerepet töltenek be, mint a B-1-sejtek (korlátozott diverzitás, poliszacharid-specifikus, természetes ellenanyagok). A marginális zóna B-sejtek IgM- és CD21-molekulákat fejeznek ki. Ezek a sejtek nagyon gyorsan képesek reagálni a vérbe került mikrobákkal és ún. *rövid életű, IgM-szekretáló plazmasejtekké* differenciálódnak. Bár általában T-sejtfüggetlen (TI) immunválaszt alakítanak ki a keringő patogénekkel szemben, esetlegesen T-sejtfüggő (TD) immunválaszban is részt vesznek (részletesen lásd a 14. fejezetben).

4. A T-limfociták fejlődése

Az elkötelezett progenitor sejtekből kiinduló T-sejtérés folyamatának fontos eleme a TCR rekombinációja, a sejtosztódás, az antigénindukált szelekció és a teljes funkcióképesség elnyerése (*11.19. ábra*). A folyamat hasonlít a B-sejt éréséhez, ugyanakkor eltérő is abban az értelemben, hogy *a T-sejtek antigén-felismerése MHC-korlátozott folyamat, azaz a TCR az MHC-peptid komplexét ismeri fel, és az antigén-bemutatás sajátos mikrokörnyezetben zajlik (lásd 12. fejezet).*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



TCR-DNS, RNS	át nem rendeződött (csírasejt) DNS	át nem rendeződött (csírasejt) DNS	átrendeződött β-lánc (V(D)J-C); β-lánc RNS	átrendeződött β- és α-lánc (V(D)J-C); β-és α-lánc RNS	átrendeződött β- és α-lánc (V(D)J-C); β-és α-lánc RNS	átrendeződött β- és α-lánc (V(D)J-C); β-és α-lánc RNS
TCR- expresszió	nincs	nincs	pre-TCR β-lánc/pre-T α-lánc	membránkötött αβTCR	membránkötött αβTCR	membránkötött αβTCR
sejtfelszíni markerek	*c-kit*$^+$ CD44$^+$ CD25$^-$	*c-kit*$^+$ CD44$^+$ CD25$^+$	*c-kit*$^+$ CD44$^-$ CD25$^+$	CD4$^+$CD8$^+$ TCR/CD3$^+$	CD4$^+$CD8$^-$ vagy CD4$^-$CD8$^+$ TCR/CD3^{++}	CD4$^+$CD8$^-$ vagy CD4$^-$CD8$^+$ TCR/CD3^{++}
az antigénre adott válasz	nincs	nincs	nincs	pozitív és negatív szelekció		aktiváció (proliferáció és differenciálódás)

11.19. ábra. A T-sejtérés fázisai. A T-limfociták fejlődése az ábrán látható, jól definiált lépések sorozatán keresztül vezet a funkcionálisan érett T-sejtek perifériás megjelenéséhez (DP – dupla pozitív, SP – szimpla pozitív).

4.1. A tímusz szerepe a T-limfociták fejlődésében

A T-sejtek érésében a tímusz kitüntetett szerepet játszik. Erre azok a korai vizsgálatok utaltak, amelyek során a tímusz mesterséges kiirtása kísérleti állatokban immunhiányos állapothoz vezetett. A tímusz kialakulásának genetikai okokra visszavezethető elmaradása emberben a DiGeorge-szindróma kialakulásához vezet (lásd 21. fejezet). Ennek a betegségnek immunológiai következménye, hogy csak nagyon kisszámú érett T-limfocita található a vérben és a perifériás szövetekben, és ennek természetes velejárója a T-sejtdependens immunfolyamatok nagymértékű károsodása.

A tímusz mérete és aktivitása az életkorral folyamatosan csökken, és a pubertás idejére gyakorlatilag kimutathatatlanná válik. Ennek ellenére a T-sejtek érése – bár kisebb mértékben – de a felnőttkorban is zajlik. E fejlődés színterei vélhetően a tímusz maradványszövetei. Feltételezések szerint felnőtt korban azért sincs szükség nagymértékű T-sejt érésre, illetve új T-sejtek kialakulására, mert a memória T-sejtek élettartama nagyon hosszú (akár a 20 évet is meghaladhatja), ezért az élet előrehaladtával felhalmozódnak.

A T-limfociták előalakjai, progenitor sejtjei a magzati májból, illetve később a felnőtt csontvelőből származnak. Ember esetében a magzati fejlődés 7-8. hetében jelennek meg a tímuszban először a T-sejtek kezdeményei (ez a fázis egérben a 21 napos magzati fejlődés 11. napjára tehető). A fejlődő T-sejteket *timocitáknak* nevezzük, amelyek sem TCR, sem pedig CD4, ill. CD8 koreceptor molekulákat nem fejeznek ki, és a tímusz kéreg alatti zónájában és a külső kéregállományban találhatók. A sejtek innen a kéregállományba vándorolnak, ahol a legtöbb éréssel összefüggő folyamat zajlik. Először a TCR γδ- vagy αβ-molekulák fejeződnek ki, majd az αβ-T-sejtek MHC-II korlátozott, CD4$^+$ pozitív, vagy pedig MHC-I korlátozott, CD8+ pozitív sejtekké fejlődnek. Az érés végső fázisában a sejtek a tímusz velőállományába (medulla) migrálnak, majd onnan a perifériára kerülnek.

A tímuszban a T-sejtek érését a tímusz epitélsejtjei, makrofágok és dendritikus sejtek biztosítják. A kéregállományban az epitélsejtek hosszú citoplazmikus nyúlványai háromdimenziós hálózatot alkotnak, amelyek között a timociták a velőállomány felé vándorolnak. A kéreg-velő határon, valamint a velőállományban csontvelői eredetű dendritikus sejtek találhatók. A velőállományban epitélsejtek és makrofágok is jelen vannak. A timociták vándorlása ebben a sajátos környezetben lehetővé teszi, hogy közvetlen sejt-sejt interakciók alakuljanak ki, amelyek a T-sejtek éréshez nélkülözhetetlenek.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

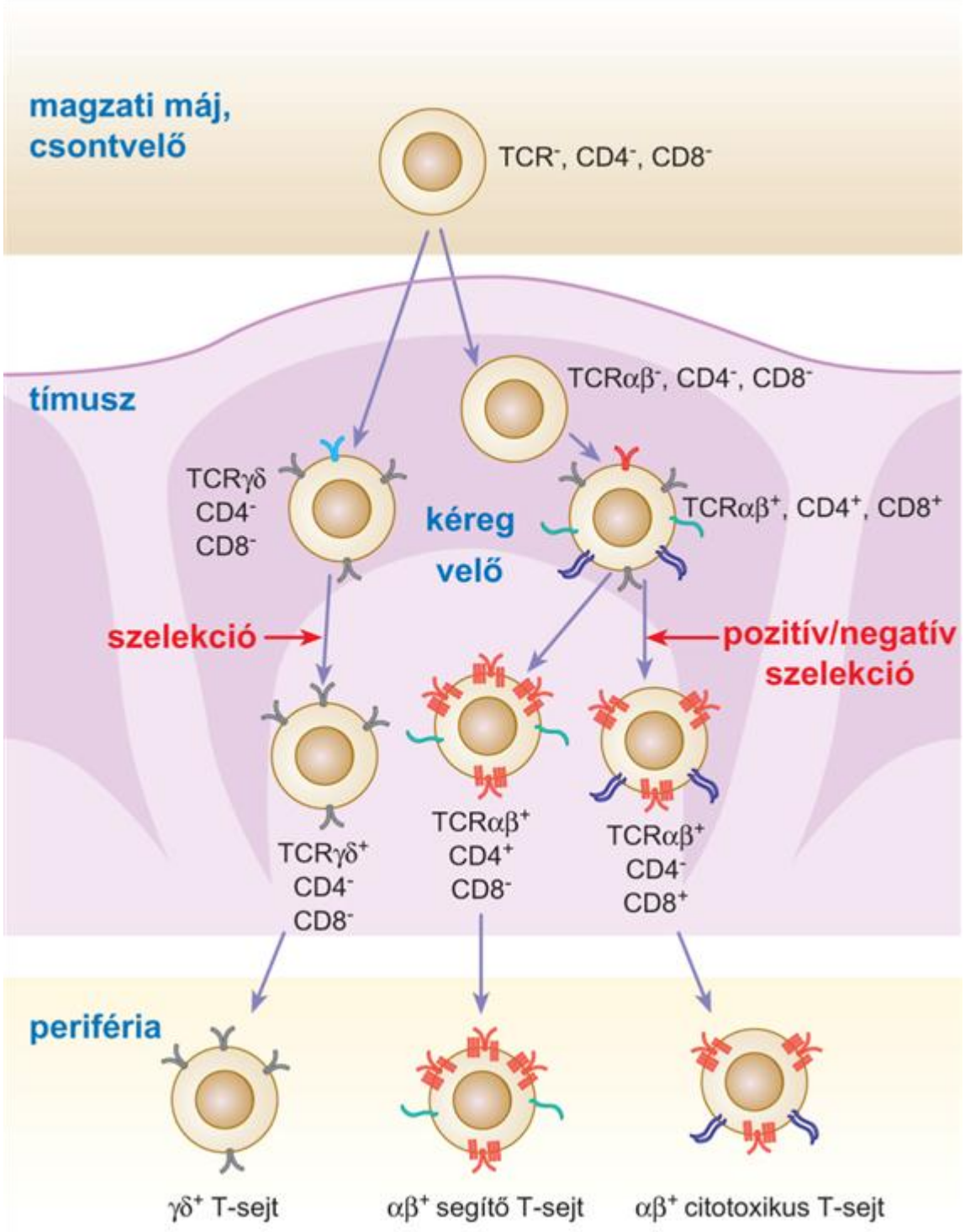
A nem limfoid tímuszsejtek két alapvető molekulatípust fejeznek ki, amelyek az éréshez szükségesek. Az egyik csoportba az MHC-I és MHC-II molekulák tartoznak, amelyeket az epitélsejtek, dendritikus sejtek és makrofágok expresszálnak. A másik típusba a tímusz strómasejtjei (köztük az epitélsejtek) által termelt citokinek és kemokinek tartoznak, amelyek az éretlen T-sejtek proliferációját (IL-7) és az αβ-T-sejtek kéregből velőállományba irányuló vándorlását (a CCL19 és CCL21) szabályozzák. Ez utóbbiak a timocitákon kifejeződő CCR7 receptorral kapcsolódnak.

A tímusz kéregállományában a timociták rendkívül nagymértékben pusztulnak, a progenitor sejtek apoptózisa akár a 95%-ot is elérheti. Ennek oka egyfelől a rekombináció során kialakuló hibás TCR β-lánc, ami miatt a fejlődő T-sejt nem tud az MHC-molekulákhoz kapcsolódni, és a pozitív szelekciós folyamaton túljutni. A kéregállományban érő timociták nagyon érzékenyek a besugárzásra, valamint a glükokortikoid-kezelésre; ezek a hatások szintén jelentős apoptózist okozhatnak.

4.2. A T-sejt fejlődésének fázisai

A T-sejt érése során szigorúan meghatározott az egyes TCR-gének átrendeződésének sorrendje, valamint a CD4 és CD8 koreceptorok kifejeződése (*11.19. ábra*). Emberi magzatban a γδ TCR expressziója a 9 héten, míg az αβ TCR kifejeződése a 10. héten kezdődik. (Egérmagzatban a 14, illetve a 16. napon mutathatók ki ezek a folyamatok.) A legtöbb kéregállománybeli timocita TCR génjei a csíravonalra jellemző állapotban vannak, a sejtek nem expresszálnak sem TCR-t, sem CD3 vagy ζ-láncokat, Mivel CD4-, ill. CD8-koreceptorokat sem fejeznek ki, ezeket a limfocitákat *duplanegatív (DN) sejt*eknek, vagy *pro-T-sejt*eknek nevezik. Ezek többségéből (> 90%) αβ TCR-t expresszáló, MHC-korlátozással működő $CD4^+$ és $CD8^+$ sejtek válnak (*11.20. ábra*).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

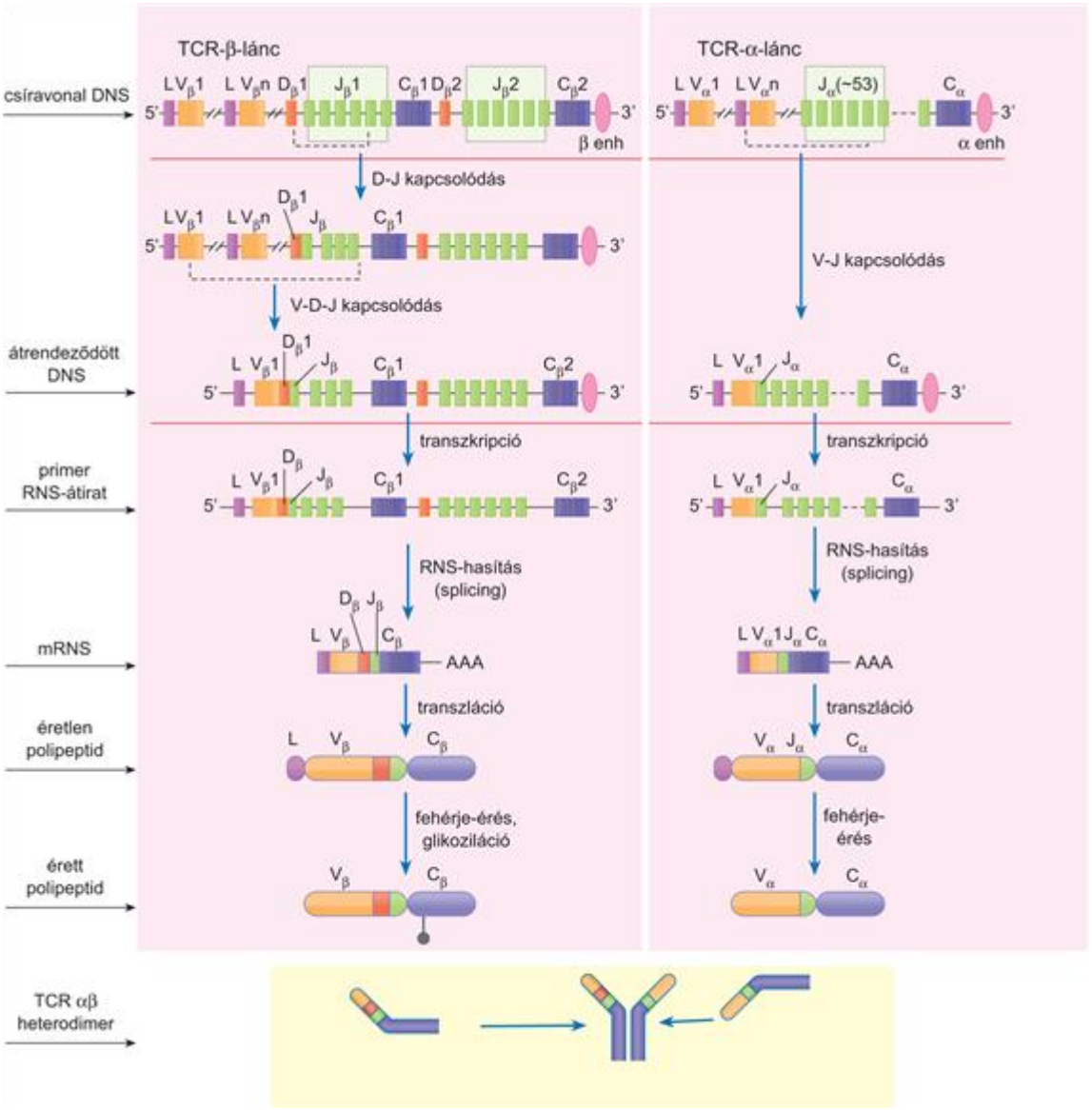


11.20. ábra. A T-sejtérés főbb fázisai a tímuszban. A T-limfociták prekurzorai a csontvelőből a vérárammal a tímuszba jutnak. A tímusz kéregállományában a TCR αβ-láncot, CD4-et és CD8-at nem expresszáló sejtek tripla pozitívvá válnak, azaz megjelenik rajtuk mindhárom struktúra. Ezek közül a sejtek közül az autoreaktív sejtek elpusztulnak, és csak azok maradnak életben, amelyek a saját MHC-molekulákhoz kis affinitással kapcsolódnak. Funkcionális és fenotípusos jellemzéssel a fejlődő sejtek két csoportja különíthető el a velőállományban: a $CD4^+CD8^-$, ill. $CD4^-CD8^+$ T-sejtek. Az ezekből kialakuló érett T-limfociták – Th, Tc – a perifériára kerülnek. A T-sejtek másik populációja, a γδ-T-sejtek, szintén a csontvelőből származnak, és a tímuszban érnek.

A Rag-1 és Rag-2 enzimek először ebben az állapotban expresszálódnak és ezzel kezdetét veszi a TCR-gének rekombinációja. Először a TCR β-láncának D_β–J_β átrendeződése következik be, amelynek során vagy a D_β-

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

szegmens kapcsolódik össze a hat J_β-szegmens egyikével, vagy pedig a $D_\beta 1$-szegmens kapcsolódik össze a hat $J_\beta 1$-szegmens valamelyikével. A V_β és a DJ_β átrendeződés a pro-T és a pre-T érési fázisok között történik meg. Az átrendeződési folyamat során a rekombinációban részt vevő szegmensek közti DNS-elemek törlődnek a genomból. A primer RNS tartalmazza a rekombinálódott VDJ_β-exont, az azt követő intront, a megfelelő C_β-gént, majd a poli-A szakaszt. Az RNS-feldolgozás során kihasítódnak az intron szekvenciák, és a mRNS a VDJ exont, valamint a két C_β-exon egyikét tartalmazza – attól függően, hogy melyik J-szegmens került kiválasztásra a rekombináció során (*11.21. ábra* (Megjegyezzük, hogy a két exon funkcionálisan nem különbözik egymástól). A transzlációt követően a sejtben kifejeződik a TCR β-lánca. Fontos továbbá, hogy *a TCR esetében – ellentétben a B-limfocitákkal – nincs izotípus-váltás.* Az átrendeződés során a V-gének előtti promoter a $C_\beta 2$ génszakaszt követő enhancer régió közelébe kerül, ami nagyfokú génkifejeződést eredményez.



11.21. ábra. A TCR- β és α - lánc génjeinek rekombinációja és kifejeződése. A β-lánc esetében az ábrán bemutatott folyamat első lépéseként a Dβ1-génszakasz a Jβ1-szegmens harmadik eleméhez kacsolódik, amelyek ezt követően a Vβ1-génszegmenssel rekombinálódnak. A konstans régiót a Cβ1-génszakasz adja. A TCR-α-lánc esetében Vα1-gén és a Jα-elemek második szegmense kapcsolódik össze. A génrekombinációs folyamatokat követő transzkripciós és transzlációs lépések mindkét TCR-lánc kialakulása esetében az Ig kialakulásánál megismert folyamatokhoz hasonlatosak.

Amennyiben az adott pro-T-sejtben bekövetkezik a TCR β-lánc produktív átrendeződése (in-frame), akkor a TCR *β-láncfehérje megjelenik a sejtfelszínen, és az ún. pre-T α-lánccal (egy invariáns fehérjével), a CDR3-komplexszel és a ζ-láncdimerrel együtt a pre-TCR-talkotja* (11.16. ábra). A pre-TCR ligandumtól függetlenül

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

közvetíti az első szelekciós lépést, amit a fejlődő sejteknek csupán egyharmada él túl; e sejtekre azonban erős proliferációs készség jellemző. A nagymértékű pusztulás oka az, hogy a rekombináció során, a csatlakozó génszegmensek közötti nukleotidok beépülése vagy törlése leolvasási kereteltolódást okozhat. A funkcionálisan intakt pre-TCR másik jelentős szerepe a TCR α-lánc rekombinációjának beindítása, aminek hatására a dupla negatív sejtek dupla *pozitív (DP)* sejtekké válnak. A B-sejt éréséhez hasonlóan, a pre-TCR gátolja a másik allél β-lánc rekombinációját (allélkizárás).

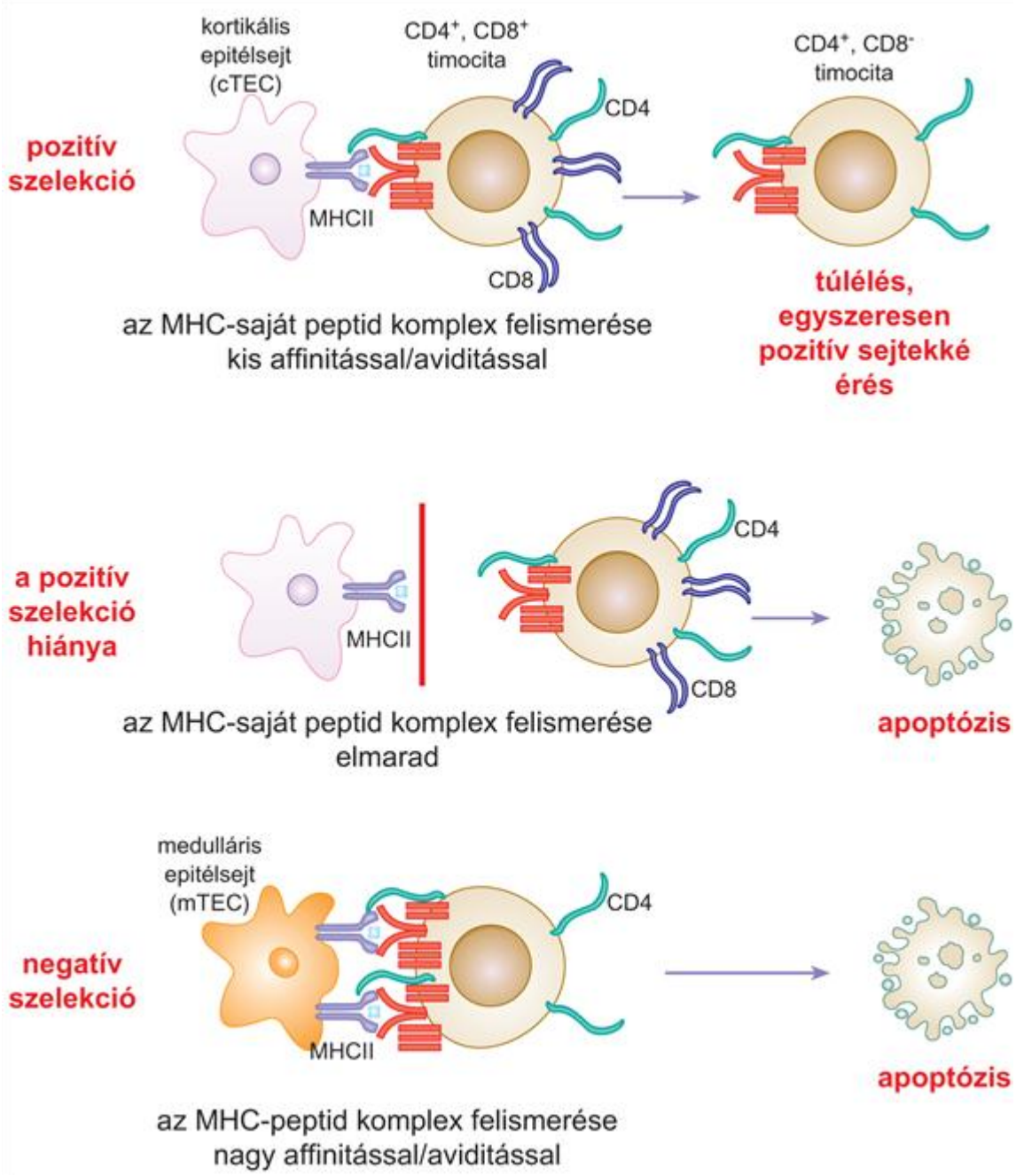
A DP T-sejtek a CCR7 kemokinreceptort is kifejezik, aminek segítségével a kéregből a velőállományba vándorolnak, mivel a receptor ligandumai, a CCL19 és CCL21 citokinek szekretálódnak. A TCR α-láncának rekombinációja (szintén Rag1 és Rag2 által közvetített folyamat), ill. a TCR αβ-heterodimer kifejeződése a $CD4^+CD8^+$ dupla pozitív sejtekben zajlik le, a velőállományba történő vándorlást közvetlenül megelőzve, vagy éppen azzal egyidejűleg. *A TCR α-lánc rekombinációs lépései alapvetően megegyeznek a TCR β-lánc átrendeződésével, de mivel ebben az esetben nincs D-szegmens, a V- és J-gének közvetlenül kapcsolódnak* (11.21. ábra). *A másik jellemző eltérés, hogy ebben az esetben nincs allélkizárás, ezért nem ritka, hogy egy adott T-sejt kétféle TCR-t expresszál* (azonos β- lánc kombinálódik a két allélen átrendeződött α-lánc egyikével). Ez a periférián keringő T-sejtek mintegy 30%-ban kimutatható. E jelenség funkcionális következménye nem ismert. Tekintettel azonban arra, hogy a pozitív szelekció során a saját MHC-molekulával csak az egyik TCR képes kapcsolódni, előfordulhat, hogy a másik TCR αβ-heterodimer nem tölt be semmiféle szerepet az immunválaszban. Amennyiben egyik lánc átrendeződése sem vezet funkciót betölteni képes TCR-komplex létrejöttéhez, a sejt a pozitív szelekciós lépésen nem jut túl, és apoptózis során elpusztul. A TCR-α-gének átrendeződése a TCR-δ-lókusz deléciójához vezet, mivel az a Vα- és a Jα-gének között található (11.15. ábra). Ennek következménye, hogy ezek a sejtek a későbbiekben már nem alakulhatnak γδ-T-sejtekké. E fázis végén a Rag-enzimek kifejeződése csökken, majd megszűnik.

A dupla pozitív sejtek képesek MHC-peptidkomplexekhez kapcsolódni, és ez által a pozitív és negatív szelekciós folyamatokban részt venni. E szelekciós lépéseket követően a dupla pozitív sejtek vagy CD4- vagy CD8-koreceptort fejeznek ki, és ezért *egyszeresen pozitív* (Sigle *P*ositive – SP) *sejteknek* is nevezzük. Ezzel a T-sejtek érésének különböző fázisai jól elkülöníthetők egymástól. A fenotípusos különbségek mellett jellemző funkcionális sajátosságok is megjelennek az így létrejött T-sejtpopulációkban. *A CD4+-sejtek antigén stimulus hatására citokineket termelnek, és többek között CD40-ligandumot fejeznek ki a sejtmembránon, amelyekkel B-limfocitákat és makrofágokat aktiválnak. A CD8+ T-sejtek olyan molekulákat termelnek, amelyekkel más sejteket képesek elpusztítani.* Az érett T-sejtek a tímusz velőállományából a keringésbe, ill. a szekunder limfoid szervekbe kerülnek.

4.3. Az MHC-elkötelezett αβ-T-sejtek érése során lezajló szelekciós lépések

Az éretlen, és a szelekciós folyamatokon még át nem esett T-sejtek TCR-molekulakomplexei bármilyen antigén (saját vagy nem saját) MHC (saját vagy nem saját) komplex felismerésére képesek, sőt akár egyáltalán nem képesek peptid-MHC komplex felismerésére. *Az immunvédelem során azok a T-sejtek „hasznosak", amelyek képesek kapcsolódni az idegen peptidek saját MHC-vel alkotott komplexével.* Tudjuk, hogy az emberi populációban számos MHC-allél létezik (lásd 9. fejezet), de az adott egyén ezek közül csak egy-egy allélpárt örököl a szüleitől. Ez az MHC „garnitúra" az egyén sajátja, ami az egyén T-sejtkorlátozottságát is jellemzi. Ismert, hogy *azok a T-sejtek, amelyek a saját MHC-vel kapcsolt saját peptiddel erősen képesek kapcsolódni, autoimmunitást idézhetnek elő.* A fejlődő T-sejtek szelekciója az antigén (MHC-peptid) felismerés alapján történik, és ennek során az immunválaszban hasznos sejtek megmaradnak, míg a potenciálisan károsak (autoreaktívak) elpusztulnak *(11.22. ábra*).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



11.22. ábra. A tímuszban zajló szelekciós folyamatok. Pozitív szelekció akkor történik, ha a fejlődő T-sejt kis affinitással/aviditással kötődik a környezetében levő kortikális epitélsejteken (cTEC) megjelenő saját peptid-MHC komplexéhez. Ekkor a sejt érése folytatódik. Ellenkező esetben, vagyis ha egyáltalán nem képes kapcsolódni az MHC-peptidkomplexhez, akkor a T-sejt apoptózis következtében elpusztul. Negatív szelekció akkor történik, ha a fejlődő T-sejt nagy affinitással/aviditással kötődik a tímuszban levő medulláris epitélsejtek (mTEC) saját peptid-MHC-komplexéhez. Ilyenkor a fejlődő T-sejt apoptózis következtében elpusztul.

A dupla pozitív, αβ-TCR-t kifejező timociták először saját peptiddel kapcsolódhatnak (fiziológiás körülmények között csak ilyenek vannak a tímuszban), amelyek saját MHC-molekulákkal alkotnak komplexet. Ezeket a tímusz kéregállományának epitélsejtjei (*c*ortical *T*hymic *E*pitehelial *C*ell – cTEC) és az itt lévő dendritikus sejtek jelenítik meg. A *pozitív szelekció* során a kapcsolat gyenge (kis affinitás/aviditás), ami a sejtek túlélését biztosítja. Ha a timociták receptora egyáltalán nem kapcsolódik az antigén-MHC komplexhez, akkor a sejt apoptózis révén elpusztul. Ez a folyamat biztosítja az érett T-sejtek saját MHC által korlátozott aktivitását. A pozitív szelekció során a T-sejteket MHC-I- és MHC-II-molekulákat kifejező sejtek veszik körül. Amennyiben a T-sejt az antigén-MHC-I-komplexhez kötődik, és ezzel egyidejűleg a CD8 koreceptor is kapcsolódik az MHC-I-

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

molekulához, a sejt túléli ezt a szelekciót. Ahhoz, hogy a sejt életben maradjon, az adott TCR-t és a CD8-koreceptort folyamatosan ki kell, hogy fejezze, de közben a CD4-koreceptor expressziója elmarad. Ennek eredménye a $CD8^+CD4^-$, MHC-I-korlátozott sejt létrejötte. Abban az esetben, ha a kezdetben dupla pozitív sejt az antigén-MHC-II-komplexszel kapcsolódik, és egyidejűleg a T-sejt CD4 koreceptora is kötődik az MHC-II-molekulához, a sejt túléli ezt a szelekciót. Ebben az esetben a CD8-koreceptor expressziója szűnik meg, és az eredménye a $CD4^+CD8^-$, MHC-II korlátozott sejt kialakulása.

A *negatív szelekció* során azok a fejlődő T-sejtek, amelyek nagy affinitással/aviditással kötődnek a tímuszban levő epitélsejtek, dendritikus sejtek vagy makrofágok saját antigén-MHC-komplexszéhez, apoptózis következtében elpusztulnak. *Fontos kiemelni, hogy a tímuszban az MHC-molekulákhoz kapcsolódó peptidek mindig a saját szervezet fehérjéiből származnak.* A tímusz medulláris epitélsejtjei a szervezet csaknem minden szöveti antigénjét bemutatják (*promiszkuis génexpresszió,* lásd 13. fejezet), aminek következtében a kialakult T-sejtek nem reagálnak a saját antigénekkel, és létrejön a *centrális tolerancia.* Kimutatták, hogy a CCR-7 kemokinreceptort expresszáló T-sejtek a tímusz velőállományába vándorolnak, ahol az epitélsejtek az AIRE (*A*uto*I*mmune *RE*gulator) elnevezésű sejtmagfehérjét is expresszálják. Ez a fehérje számos szövetspecifikus protein kifejeződését aktiválja a tímuszban, és így a fejlődő T-sejtek a negatív szelekciós lépés során a lehető legtöbb féle saját peptid-MHC komplexszel találkozhatnak. A saját antigének felismerése a tímuszban a regulátor T-sejteket is létrehozhatja, amelyek az autoimmun folyamatok megakadályozását szolgálják (lásd 13. és 19. fejezet).

A pozitív és a negatív szelekciós folyamatok eredményeként tehát olyan T-sejtek kerülnek a perifériára, amelyek a saját MHC-molekulához kötött idegen antigénekkel képesek erősen kapcsolódni, és ezt követően aktiválódni, de a legtöbb saját peptid-MHC-komplexszel nem kerülnek erős kölcsönhatásba, és nem aktiválódnak (11.20. és *22. ábra*).

5. Az érett B- és T-limfociták antigén-felismerő receptora és a sejtek aktiválódása

A BCR és TCR komplexek jellemző sajátsága, hogy két funkcionális egységből állanak:

– a klonálisan megjelenő, variábilis, antigén-felismerő láncokból

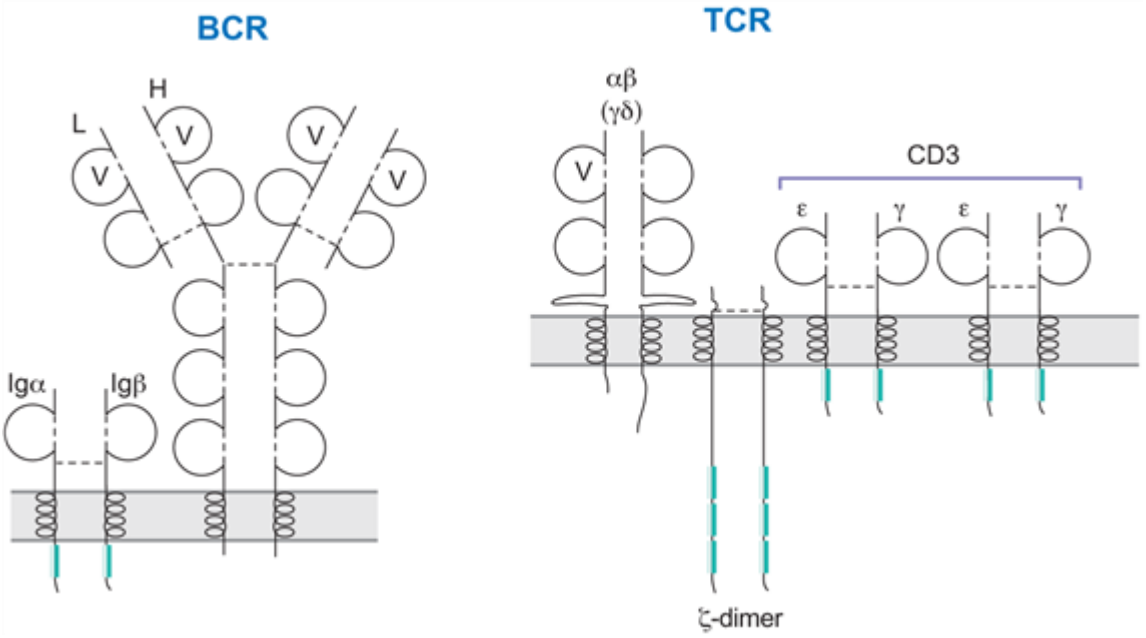
– az azokhoz szorosan kapcsolódó jelátvivő egységekből *(11.23. ábra).*

Az ilyen receptorokat a MIRR-nek *(M*ultisubunit *I*mmune *R*ecognition *R*eceptors) nevezett receptorcsaládba soroljuk. A jelátvivő komponensek minden esetben jellegzetes intracelluláris jelátvivő motívummal, az aktiváló ITAM-mal (lásd 6. fejezet) rendelkeznek.

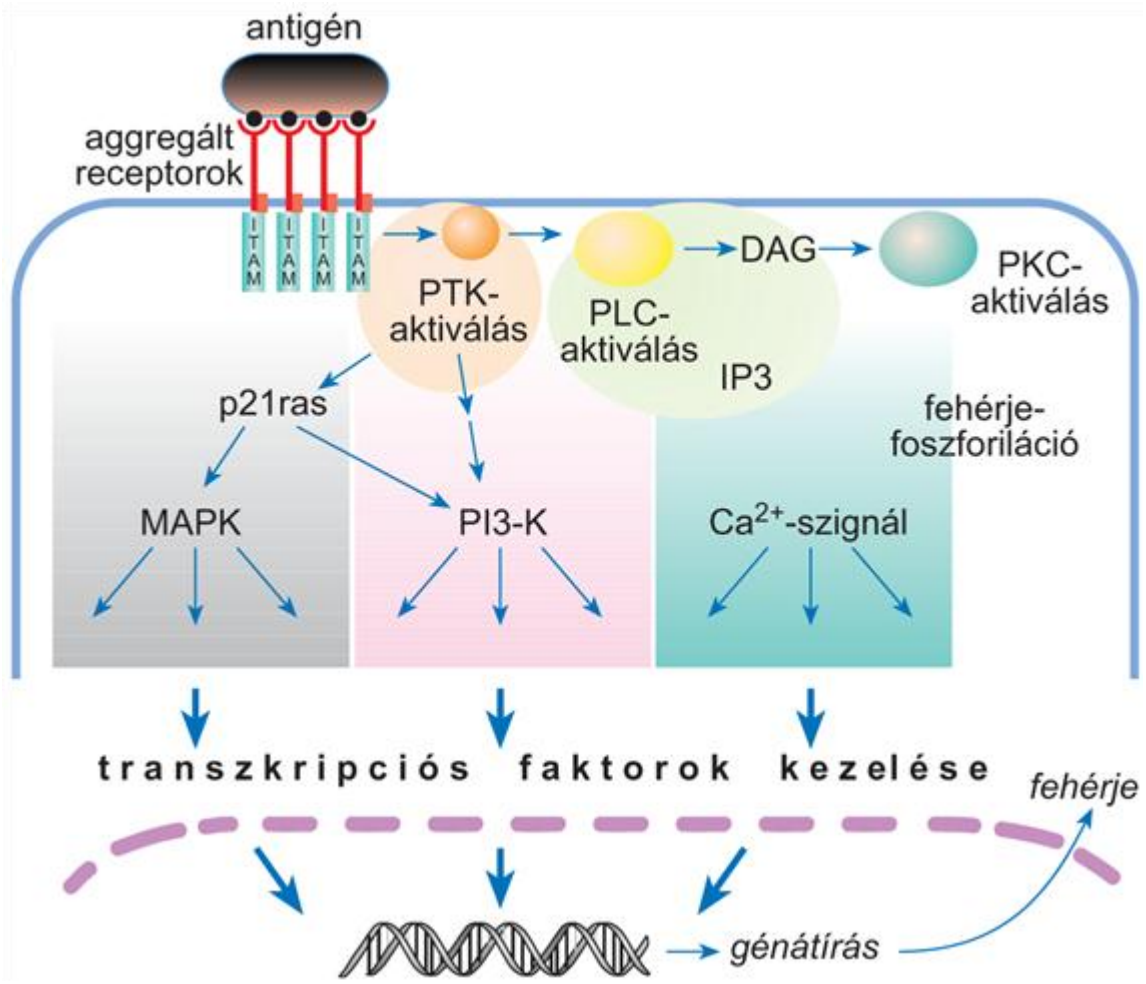
A BCR, ill. a TCR az antigénnel történő kölcsönhatás után jeleket továbbít a sejtbe (a jelátviteli folyamatok részletezését lásd a 6. fejezetben).

A receptorok keresztkötése biokémiai események és morfológiai változások sorozatát indítja el a T- és a B-sejtekben egyaránt *(11.24. ábra*). A legkoraibb és egyik legjellemzőbb jelenség számos sejten belüli fehérjekomponens foszforilációja és aktivációja. Az ezt követően aktiválódó foszfolipáz C (PLC) hidrolizálja az foszfatidil-inozitol-difoszfátot, ami másodlagos hírvivő (*messenger*) molekulák képződéséhez vezet: a DAG a PKC-t aktiválja, míg a keletkező IP3 az intracelluláris, szabad Ca^{2+}-okat szabadítja fel. A sejtmembrán felől kiinduló bonyolult jelátviteli mechanizmusok eredményeképpen *transzkripciós faktorok képződnek*, melyek a sejtmagba jutva gének átírását serkentik vagy gátolják.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



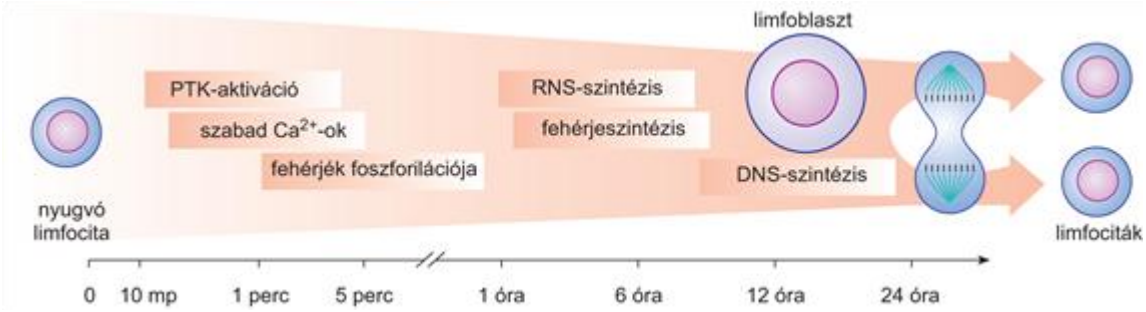
11.23. ábra. A B- és a T-sejtreceptor szerkezete. Mindkét receptor molekulakomplexe tartalmaz antigén-felismerő és jelátvivő alegységeket. A BCR-ben a mIg-, a TCR-ben az αβ- vagy a γδ-polipeptid láncok variábilis doménjei kötik az antigént. A BCR jelátvivő ITAM-okat tartalmazó membránfehérjéi az Igα és az Igβ, míg a TCR esetében a CD3-komplex a ζ-dimerrel képezi a szignalizációs alegységet.



Created by XMLmind XSL-FO Converter.

11.24. ábra. A T-és a B-sejtek aktiválásának közös lépései. Az antigén által keresztkötött receptorok ITAM-ot tartalmazó jelátvivő láncai PTK-kat foszforilálnak. Ezt követően egyrészt a PLC aktiválódik, ami az IP3 és a DAG másodlagos hírvivő molekulák képződését indukálja. Az előbbi a sejten belüli kalcium-felszabadulást, az utóbbi pedig PKC-aktiválást, majd számos fehérje foszforilációját váltja ki. A PTK-aktiválás ugyanakkor elindítja a MAPK-, valamint a PI3-K-függő jelpályákat. Mindez különböző transzkripciós faktorok keletkezéséhez, majd gének átírásához, és így a sejtek funkciójának megváltozásához vezet.

A BCR, ill. a TCR antigénnel való kölcsönhatásának eredménye a sejtek osztódása. A kb. 24 óra alatt lejátszódó eseménysorozat eredményeként két azonos fajlagosságú receptort kifejező limfocita keletkezik (11.25. ábra), melyek tovább osztódva létrehozzák a sejtklónokat. A különböző oldékony faktorok és sejtkooperációk hatására a keletkező limfociták egy része a továbbiakban effektor sejtté differenciálódik, míg másik része azonos fajlagosságú antigén-felismerő receptort hordozó memóriasejtté alakul. Ezeket a folyamatokat részletesen a 13. és 14. fejezetben tárgyaljuk.



11.25. ábra. A limfociták aktiválódása során végbemenő események időrendje. A nyugvó limfocita antigénnel való találkozását követően a legkorábban kimutatható változás a PTK-aktiváció. Ezt követi a jelátvitelben szerepet játszó PTK-szubsztrát fehérjék foszforilációja, ami néhány percen belül eléri maximumát. A PTK aktiválódását követően a PLC is foszforilálódik, ami szabad Ca-ionok keletkezéséhez vezet. A beinduló intenzív RNS- és fehérjeszintézis eredményeként a limfocita limfoblaszttá alakul. A DNS megduplázódását a sejt osztódása követi, melynek eredményeként két azonos specificitású antigénkötő receptorral rendelkező limfocita jön létre *(klonális osztódás*).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

12. fejezet - 12. fejezet – Az antigén bemutatásának folyamata

(Rajnavölgyi Éva)

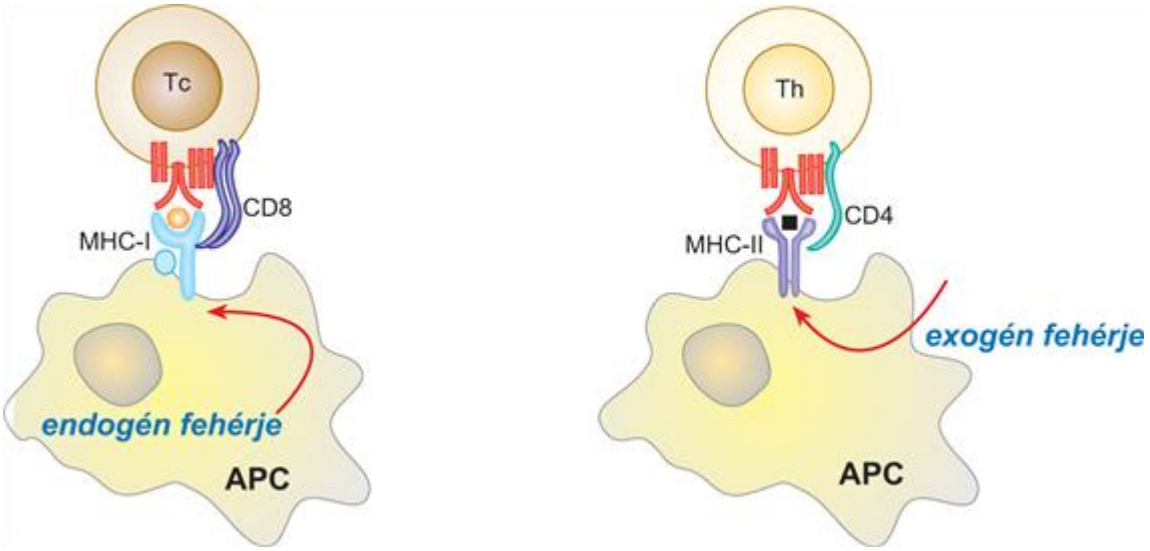
A fehérjékből származó peptidek T-limfociták számára történő bemutatását az MHC-I és MHC-II sejtfelszíni fehérjék végzik, míg a lipidtermészetű molekulák prezentációja az MHC-I-hez hasonló szerkezetű CD1-molekulák által valósul meg. (Az MHC- és az MHC-szerű molekulák leírása a 9. fejezetben található.)

Az antigén bemutatását megelőző *antigén-feldolgozás többlépéses folyamata filogenetikailag ősi*, az adaptív immunválasz létrejötte előtt már kialakult *lebontási folyamatokon alapul,* melyek elsődleges szerepe – a legtöbb sejttípusban – az anyagcsere egyensúlyának fenntartása. *Az antigén-prezentációt biztosító intracelluláris lépések különböző sejtkompartmentumokban mehetnek végbe,* ami meghatározza a klasszikus MHC-I és MHC-II, valamint a CD1-molekulák által bemutatható degradációs termékek körét is. *Ennek eredményeként az antigén-bemutatás három rokon, de eltérő egyedi sajátságokkal rendelkező prezentáló molekula révén (MHC-I, MHC-II és CD1), különböző intracelluláris transzportfolyamatok közvetítésével, eltérő útvonalakon és más segítő fehérjék (chaperonok – lásd box) részvételével megy végbe.*

Chaperonok (dajkafehérjék)

A *molekuláris chaperonok* olyan intracelluláris kísérő (védő) fehérjék, amelyek alapvető szerepet játszanak más fehérjék harmadlagos szerkezetének kialakításában, megőrzésében. A chaperonfunkciónak kitüntetett jelentősége van a sejtet érő sokkhatások – pl. a hő, károsító anyagok, patogének bejutása – kivédésében.

A sejten belüli fehérjelebontás két helyszínen zajló folyamatra épül. Az egyik a *citoplazma,* ahol elsődlegesen a rövid életidejű és károsodott citoszolikus fehérjék szabályozott degradációja zajlik, a másik pedig az *endo- és lizoszómák vezikuláris rendszere,* ahol a savas környezetben aktiválódó proteázok hasítják a fehérjéket. *Az MHC-I-fehérjék elsődlegesen a citoplazmatikus lebontási folyamatok eredményeként képződő endogén, míg az MHC-II-fehérjék az endo- és lizoszomális környezetbe bejutó exogén fehérjék fragmentumait mutatják be a T-limfociták két eltérő funkciójú típusának, a CD8+ és a CD4+ T-sejteknek (12.1. ábra 12.1. táblázat). Így minden MHC-I-et kifejező magvas sejt – akár nem hivatásos, akár hivatásos antigén-bemutató sejtként (APC – Antigen Presenting Cell) működik – képes az endogén fehérjékből származó peptideket az effektor CD8+ sejtek számára bemutatni. Az MHC-II-molekulák – ellentétben az MHC-I-fehérjékkel – csak a hivatásos APC-k felszínén jelennek meg, és közös sajátságuk a hatékony endocitózis és fagocitózis.*



12.1. ábra. Az endogén és az exogén fehérjék bemutatása eltérő funkciójú T-limfocitáknak. A citotoxikus aktivitással rendelkező CD8+ effektor T-sejtek (Tc) az *endogén* saját fehérjék és az APC-ben szintetizálódó vírális, intracelluláris baktériumból vagy tumorsejtekből származó proteinek lebomlása során képződő peptidek MHC-I-molekulákkal alkotott komplexeit ismerik fel. A két sejt kapcsolatát az MHC-I-membránfehérjéhez kötődő, kostimuláló CD8-molekula stabilizálja. A CD4+, citokintermelő segítő T-limfociták (Th) a hivatásos

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

antigén-prezentáló sejtek által felvett *exogén,* oldott saját és idegen fehérjék (bakteriális toxinok, allergének) és részecskék (apoptótikus sejtek, pollenek, mikróbák) lebomlása során képződő peptidek MHC-II-molekulákkal alkotott komplexeit ismerik fel. A két sejt kapcsolatát az MHC-II-membránfehérjéhez kötődő, kostimuláló CD4-molekula stabilizálja.

A hivatásos APC-k (B-limfociták, makrofágok és dendritikus sejtek – DC) között kiemelt szerepet játszanak az egyedi antigén-prezentáló képességgel rendelkező DC-k, mivel csak ezek a sejtek képesek a naiv CD8+ T-limfociták elsődleges aktiválására, továbbá a külső környezetből felvett antigénekből származó peptidek MHC-I-molekulák általi bemutatására (keresztprezentáció – lásd később). A DC-k alapvető szerepet játszanak a nem fehérje eredetű lebomlási termékek prezentálásában is, mivel a CD1 fehérjék szintén a DC-k különböző altípusainak felszínén fejeződnek ki.

Az antigén-prezentáció folyamata magában foglalja a bemutatásra kerülő endogén molekulák szintézisét, az exogén fehérjék, glikoproteinek és glikolipidek felvételét a külső térből, a sejten belüli enzimatikus lebontást, az MHC- és CD1-fehérjék ligandumkötő helyének „feltöltését" a képződő peptidekkel vagy lipidekkel, valamint az MHC– peptid vagy CD1–lipidkomplexek sejtfelszíni megjelenését biztosító transzport lépéseit. Ezek a folyamatok eltérő molekuláris mechanizmusok révén, egymástól elkülönülő intracelluláris környezetben mennek végbe az APC-ben, dajkafehérjék és járulékos molekulák részvételével. A T-sejtek jelenlététől függetlenül zajló antigén-feldolgozás és -bemutatás teszi lehetővé a citotoxikus (Tc) és a segítő (Th) T-limfociták antigén-felismerő működését, valamint a nem fehérje természetű molekulák bemutatását.

1. Az endogén antigének prezentációjának útja

A citotoxikus effektor-sejtekké differenciálódó CD8+ T-limfociták – melyek képesek meggátolni az intracelluláris patogének terjedését – MHC-I-korlátozással működnek, és elsődlegesen endogén, azaz az APC-ben szintetizálódó fehérjék – pl. tumor- vagy vírusantigének, intracelluláris bakteriális fehérjék – felismerésére szakosodtak. Az endogén antigének prezentációja során a citoplazmatikus fehérjék szintézise, feldolgozása és bemutatása ugyanabban a sejtben megy végbe, ezért *direkt* antigén-prezentációnak is nevezzük. Fontos kiemelni, hogy a folyamat során *lehetőség nyílik a sejtmag fehérjéinek bemutatására is*, mivel a citoplazma a sejtmagot körülvevő membrán pórusain keresztül közvetlen kapcsolatban van a nukleusszal is.

A kísérletes körülmények között ismert peptidekkel feltöltött, valamint az „üres" MHC-I-fehérjék szerkezetvizsgálata igazolta azt, hogy a két molekula konformációja jelentősen eltér egymástól. Ugyanakkor nem derült fény arra, hogy a megfelelő méretű és horgonyzó aminosavakat tartalmazó peptidek hol és hogyan képződnek, ill. mikor és hol foglalják el a peptidkötő helyet: a fehérjeképződés helyén az ER-ban, a sejten belüli szállítás valamelyik lépése során, vagy pedig a sejtfelszínen? Ezekre a kérdésekre a sejtbiológiai kutatások adtak választ.

Emberi és egérsejtvonalak vizsgálatával igazolták, hogy egyes mutáns sejtekben az MHC-I-molekulák a sejtfelszínen nem mutathatók ki – annak ellenére, hogy intracellulárisan nagy mennyiségben megjelenik a fehérje –, de az expresszió az MHC-I-molekulákhoz kötődni képes peptidek hozzáadásával visszaállítható. Ez arra utalt, hogy *az MHC-I-fehérjék sejtfelszínre jutásához a kötőhelybe illeszkedő peptidek szükségesek*. Mivel az MHC-I-molekulák bioszintézise – hasonlóan más membránfehérjékhez – a membránhoz kötött riboszómákon történik, ezek a vizsgálatok felvetették azt a lehetőséget is, hogy *az MHC-I-molekulák már képződésük helyén, az ER-ben képesek peptideket kötni,* és amennyiben ez nem történik meg, nem is juthatnak ki a sejtfelszínre. Ezek az eredmények vezettek a TAP (*T*ransporter Associated with *A*ntigen *P*rocessing) fehérjék azonosításához. Mivel az ER nem a fehérje lebontásának, hanem szintézisének helye, következő kérdésként felmerült, hogy milyen enzimek vesznek részt az MHC-I-molekulákhoz kötődni képes peptidek képződésében. Különböző enzimgátlók segítségével igazolták, hogy *az MHC-I-molekulák általi antigén-prezentáció a citoplazmatikus proteaszóma gátlásával megakadályozható*.

Mindezek alapján az endogén antigén-prezentációs útvonal legfontosabb lépései a következők (12.2. ábra, 12.1. táblázat):

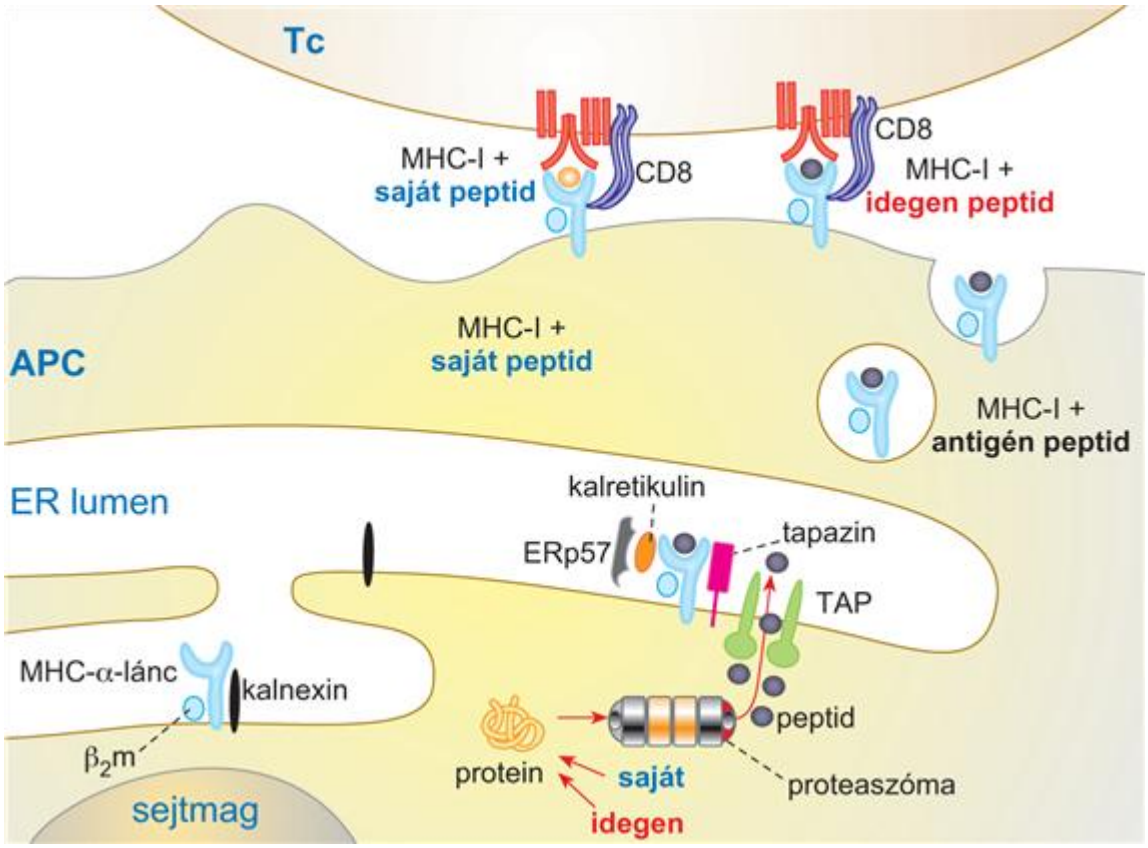
– az endogén fehérjeantigének szintézise az ubquitinált fehérjék lebontása a citoplazmában a proteaszóma enzimkomplex által

– a képződő peptidek szállítása az ER-be a TAP segítségével

– az MHC-I-molekulák peptiddel való feltöltése az ER-ben

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

– az MHC-peptidkomplexek sejtfelszínre szállítása



12.2. ábra. Endogén antigének prezentációja. A citoplazmatikus fehérjéket a proteaszóma enzimkomplex 8–12 aminosavból álló peptidekre hasítja, melyeket a TAP az ER lumenébe szállít. Az ER-ben szintetizálódó MHC-I α-lánc a *kalnexin* dajkafehérjével és a β2m-mel társulva peptidek megkötésére alkalmas konformációban van. A megkötött peptid által stabilizált MHC-I-fehérjék a Golgi-rendszeren át a membránfehérjékre jellemző szekretoros úton a sejtfelszínre kerülnek. A proteaszóma, a TAP és az MHC-I-fehérje nem tesz különbséget a sejt saját fehérjéiből vagy a sejtben képződő antigénekből (pl. vírusfehérjékből) származó peptidek között. Ezért saját és idegen peptidek MHC-I-gyel alkotott komplexei egyaránt megjelennek a sejtmembránon.

12.1. táblázat - 12. 1. táblázat. Antigén-bemutatás MHC-I és MHC-II fehérjék által

		MHC-I	**MHC-II**
Kötött peptid	*Forrás:*	Saját vagy idegen fehérje	saját vagy idegen fehérje
	Méret:	8–10 aminosav	13–25 aminosav
	Heterogenitás:	korlátozott	átfedő szekvenciák
	Természetes:	Citoplazmatikus és sejtmagból származó fehérjék	membrán- és extracelluláris fehérjék ~70% MHC eredetű
Peptidképződés	*Helye:*	Citoplazma	endo/lizoszóma
	Enzimek:	Proteaszóma LMP-2/LMP-7 szabályozó	savas proteázok katepszinek

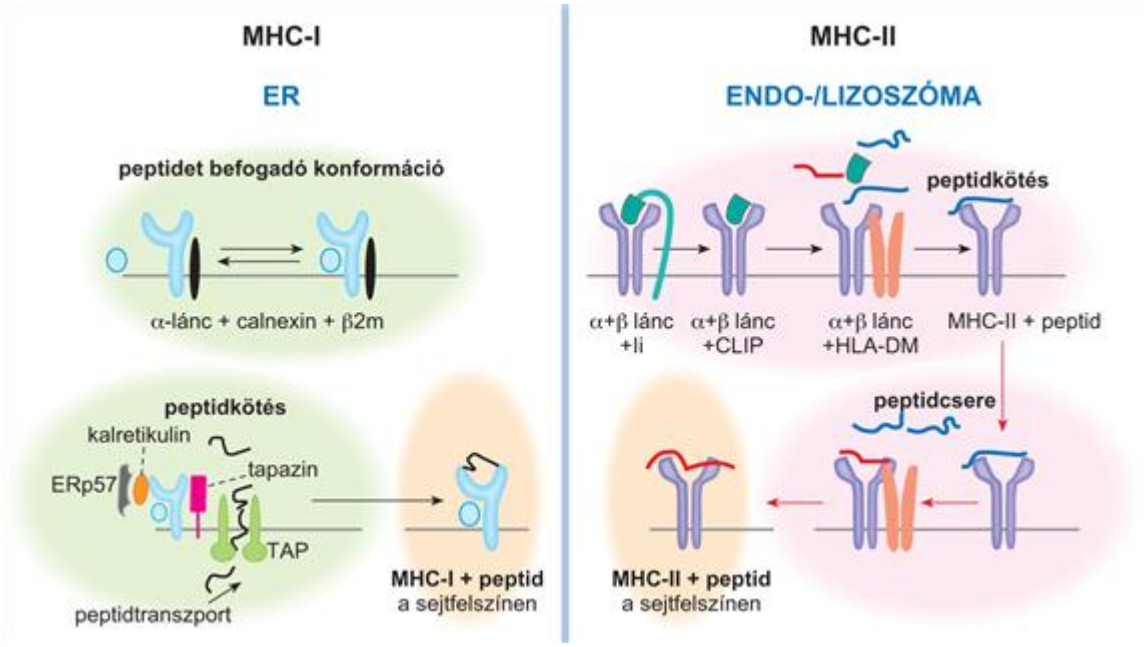
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

		egységek	
Peptid	*Transzport:*	TAP – adott peptidméret C-terminális citoplazma → ER	nincs
MHC	*Transzport:*	nincs	Ii - irányít, visszatart ER → vezikuláris rendszer, MVB MIIC/CIIV
Peptid feltöltés	*Helye:*	ER	Speciális vezikulum, MIIC/CIIV
	Chaperonok:	kalnexin, tapazin, kalretukulin	Ii, DMA/B
MHC-peptid komplexek a sejtfelszínen		stabil komplexek, a sejt belső környezetét tükrözik, kevés nem stabil üres molekula, nincs peptiddisszociáció, peptidcsere	stabil komplexek, a sejt belső/külső környezetét tükrözik, kis mértékű recirkuláló, CLIP-peptidet kötő molekula kismértékű peptidcsere

Mai ismereteink szerint ezeket a lépéseket számos dajkafehérje és egyéb járulékos molekula segíti, aminek hatására a fiziológiásan működő sejtekben folyamatosan szintetizálódó MHC-I-fehérjék a saját fehérjékből származó peptidekkel komplexet alkotva kerülnek a sejt felszínére (12.2. és *12.3. ábra).* Ezáltal *az MHC-I-molekulák folyamatosan bemutatják a T-limfociták számára a sejt belső környezetét.* Amennyiben egy adott sejtben valamilyen *fertőzés* (vírus, intracelluláris baktérium) vagy elváltozás (malignus transzformáció) *hatására idegen vagy kóros fehérjék szintetizálódnak, az ezekből származó peptideket is bemutatják a sejtfelszíni MHC-I-fehérjék közvetítésével*.

Mivel MHC-I-molekula minden magvas sejten kifejeződik (vagyis a folyamat sejttípustól független), ez a mechanizmus alapvető fontosságú a vírussal fertőzött vagy tumorossá fajult sejtek eliminálásában. A T-limfociták a saját fehérjéből származó peptidek MHC-I-molekulákkal alkotott komplexeivel szemben toleránsak, míg az MHC-I-molekulákhoz kötött kórokozó vagy tumor eredetű fehérjékből származó peptideket idegenként ismerik fel. *Tehát az MHC-I-fehérjék biológiai szerepe a sejt belső környezetének folyamatos bemutatása, de nem feladata a saját és idegen fehérjék közti megkülönböztetés.*

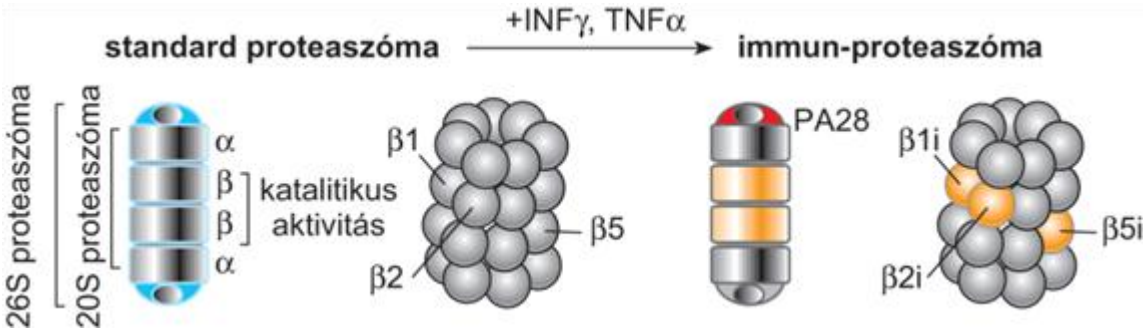
Created by XMLmind XSL-FO Converter.



12.3. ábra. Az MHC-peptidkomplexek kialakulása; dajkafehérjék (chaperonok) szerepe. Az ER membránjában az MHC-I α-lánca szénhidrátcsoportján keresztül a *kalnexin* chaperonhozkapcsolódik, ami elősegíti a β2m lánccal való kapcsolódást. Humán sejtekben a kalnexin gyorsan leválik a komplexről, helyére a homológ szerkezetű, oldott *kalretikulin* kötődik, ami kapcsolatba lép a tiol-oxidoreduktáz enzimmel (ERp57), és így elősegíti a megfelelő fehérjekonformáció kialakulását. A kalretikulinhoz és a TAP-hoz is kötődő membránfehérje, a *tapazin* az ER-be szállított peptidek kötődését segíti elő úgy, hogy továbbra is a peptidkötésre alkalmas konformációban tartja az MHC-I-fehérjét. Az illeszkedő peptidek – akár saját, akár idegen fehérjéből származnak – részt vesznek a sejtfelszínen megjelenő MHC-I-molekula stabil konformációjának stabilizálásában. Az MHC-II-molekulák α- és β-láncának párosodását az ER-ben az *invariáns lánc* (Ii) segíti elő, ami egyúttal gátolja a környezetben lévő peptidek kötődését. Az endo-/lizoszóma enyhén savas közegében az Ii fokozatosan lehasad, és a peptidkötő hely szabaddá válik a saját vagy idegen fehérjékből származó peptidek számára. Az endoszóma membránjában található nem polimorf MHC-II-szerű HLA-DM-fehérjék elősegítik az invariáns lánc lehasadásakor keletkező CLIP-peptid (az Ii fragmentuma) és más, az exogén fehérjékből származó peptidek kicserélődését.

1.1. Az endogén fehérjék lebontása

A vírussal vagy intracelluláris baktériummal fertőzött sejtekben a kórokozók fehérjéinek szintézisét a gazdasejt biztosítja, és a malignus sejtek citoplazmájában zajló fehérjeszintézis a tumorsejtekre jellemző fehérjék képződését eredményezheti. Ezeknek az antigéneknek a feldolgozását ugyanaz a citoplazmatikus enzimrendszer, a *proteaszóma* végzi *(12.4. ábra),* amely a nem megfelelő konformációval rendelkező, vagy már nem szükséges, ill. károsodott saját fehérjék lebontásáért felelős. Ezeknek a nemkívánatos fehérjéknek a degradációját az ubiquitin-fehérjéhez kapcsolódó citoplazmatikus eltávolító rendszer (*ubiquitin-rendszer*) közvetíti. A lizin ε-NH_2 csoportokhoz kötődött ubiquitin-láncokkal megjelölt (*poli-ubiquitinált*) fehérjék sorsa a gyors lebontás, ami a proteaszóma-enzimkomplex közreműködésével megy végbe. A többféle specificitással jellemezhető proteaszóma kritikus szerepet játszik az MHC-I-molekulákhoz kötődni képes peptidek előállításában is.



Created by XMLmind XSL-FO Converter.

12.4. ábra. A standard és az immunproteaszóma szerkezete. A *standard* (vagy *konstitutív)* proteaszóma minden sejt citoplazmájában jelen van, és a citoszol szükségtelenné vált vagy sérült fehérjéinek lebontását végzi. A 20S proteaszóma katalitikus magja 4 gyűrűbe rendeződő polipeptid-alegységekből épül fel. Az α-alegységekből álló külső gyűrűk a komplex konformációját stabilizálják, míg a belső gyűrűk β-alegységei katalitikus aktivitással rendelkeznek. Az α- és a β-egységekhez reguláló komplexek kapcsolódnak, amelyek fontos szerepet játszanak az enzimkomplexaktivitásának szabályozásában. Gyulladás (IFNγ, TNFα) hatására a hivatásos APC-kben megjelenik az *immunproteaszóma*, amelynek regulátor egysége (PA28) különbözik a konstitutív proteaszómáétól. A PA28 hatására a standard β-alegységek kicserélődnek, és három új katalitikus alegység, a β1i, β5i és β2i épül a komplexbe. Ez megváltoztatja az enzimkomplex specificitását, aminek eredményeként az MHC-I-molekulák kötőhelyének megfelelő méretű, elsősorban hidrofób vagy bázikus C-terminális aminosavval végződő peptidek képződnek.

A minden sejt citoplazmájában kb. 1%-ban előforduló, 700 kDa molekulatömegű ún. *standard* vagy *konstitutív* proteaszóma a citoszol szükségtelenné vált vagy sérült fehérjéinek lebontását végzi. A jellegzetes, hordó formájú komplex katalitikus magja 20–30 kDa molekulatömegű polipeptid-alegységekből épül fel, melyek 4 gyűrűbe rendeződnek (12.4. ábra). Az α-alegységekből álló külső gyűrűk a komplex konformációját stabilizálják, míg a belső gyűrűk β-alegységei tripszin- és kimotripszinszerű, valamint peptid–glutamil–peptid kötések bontására alkalmas katalitikus aktivitással rendelkeznek, és a komplex belső terében fejtik ki hatásukat. A belső „csatorna” átmérője meghatározza a belépő fehérjék és a kilépő peptidek méretét, az α- és β-egységekhez kapcsolódó reguláló komplexek pedig fontos szerepet játszanak az enzimkomplexaktivitásának szabályozásában. A reguláló egységek ATP-áz, ubiquitint konjugáló és ligázaktivitással is rendelkeznek, valamint fehérjedenaturációt és -transzlokációt elősegítő dajkafehérjéket is tartalmaznak.

A standard proteaszóma enzimjeinek aktivitása 3–22 aminosavból álló peptidek képződését eredményezi, melyeknek csak kis hányada (~20%) felel meg az MHC-I-molekulák kötőhelyébe illeszkedő ideális (8–10 aminosav) méretnek (9.9. ábra). Gyulladás hatására azonban a hivatásos APC-kben megjelenik az *immunproteaszóma*, amelynek regulátor egysége (PA28) különbözik a konstitutív proteaszómáétól, és a standard β-alegységek helyett három új katalitikus alegység; az MHC-ben kódolt LMP-2 és LMP-7 (*L*ow *M*olecular Weight *P*rotein-2 és -7), valamint az MHC-n kívül kódolt MECL-1 (Multicatalytic Endopeptidase Complex subunit) fehérje beépülését teszi lehetővé. Ezek a „kicserélt” elemek a β_{1i}, β_{5i} és β_{21} alegységek (12.4. ábra). Ennek hatására megváltozik az enzimkomplex specificitása, aminek eredményeként *az MHC-I-fehérjék kötőhelyének megfelelő méretű, elsősorban hidrofób vagy bázikus C-terminális aminosavval végződő peptidek képződnek*. Nem aktivált hivatásos APC-kben a proteaszómák mintegy felét az immunproteaszóma teszi ki, míg a gyulladási citokinek (IFNγ vagy a TNFα) hatására aktiválódó APC-k már csak immunproteaszómával rendelkeznek.

A bemutatásra kerülő endogén peptidek eredete

Az intracelluláris fehérjék koncentrációja a sejtben rendkívül magas (mintegy 300–400 mg/ml-re becsülhető), és e molekulák között – a chaperonok segédlete ellenére is – sok a nem megfelelő konformációval rendelkező, vagy szükségtelenné vált fehérje, amelyeket a standard (26S) proteaszóma bont le. A proteaszóma célfehérjéi azonban származhatnak rejtett génátírási termékekből is, mint pl. az 5’ vagy 3’ régiókban található alternatív ORF (*O*pen *R*eading *F*rame) régiók, intronok és intron-exon határok átírásából, vagy poszttranszlációs módosulásából is, ami a sejt által szintetizált saját vagy virális eredetű endogén fehérjék nagy választékát eredményezi. Továbbá a nem rendezett konformációjú fehérjék – megfelelő molekuláris kölcsönhatások hiányában – szintén gyorsan lebomlanak, vagy aggregálódva az ubiquitin-közvetítette autofágia sorsára jutnak. A standard proteaszóma a hosszú élettartamú fehérjék N-terminális ubiquitinálását követő lebontásában játszik elsősorban szerepet, és így a „minőségi kontrol” által nem megfelelőnek értékelt fehérjék zöme (~75%) az enzimatikus degradáció sorsára jut. Ezzel ellentétben a 20S proteaszóma a hibás fehérjék kisebb hányadát (~25%) bontja le. Vírusfertőzés hatására azonban a 26S proteaszóma túlterheltsége miatt feltételezhetően nagyobb szerep jut a 20S proteaszómának. Azok a megfigyelések, miszerint vírusfertőzés után röviddel az érintett sejtek már felismerhetővé válnak az effektor CD8+ T-sejtek számára, arra utalnak, hogy az MHC-I által kötött peptidek a vírusfehérjék szintézisét követő azonnali lebontásából származnak. Más vizsgálatok azt is igazolták, hogy az újonnan szintetizálódó fehérjék mintegy 30%-a – a nem megfelelő génátírás, mRNS hasítás vagy fehérje képződés miatt – egy órán belül lebomlik. Ezek az ún. *defektív riboszomális termékek* (DriP – *D*efective *ri*bosomal *P*roducts) tehát a fehérjeszintézis ellenőrző mechanizmusainak köszönhetően szintén a gyors degradáció irányába terelődnek. A DRiP-modell értelmében a nem hibás intracelluláris fehérjék lebontása – a defektív riboszomális termékekkel szemben – olyan lassú, hogy a vírusok gyors szaporodásával nem mérhető össze. Hivatásos APC-kben egy másik lehetséges lebontási útvonalat is feltételeznek, ami a 20S proteaszóma ubiquitinálást nem igénylő aktivitásán alapszik. Ebben a folyamatban az ún. *immunriboszóma* is részt vesz, amennyiben a naszcens mRNS kötése mellett az újonnan képződő fehérjék konformációját is védi,

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

míg a hibás fehérjéket közvetlenül a 20S proteaszóma egyes α-alegységeinek hősokkfehérjékhez hasonló aktivitása révén a TAP-hoz irányítja.

A citoplazmatikus fehérjékkel ellentétben a membránhoz kötött riboszómákon szintetizálódó és a szekretoros útvonalra kerülő fehérjék, valamint a sejtorganellumokban (sejtmag, mitokondrium, ER) lokalizálódó fehérjék általában nem hozzáférhetők a klasszikus proteaszóma-útvonal számára. A szecernált és membránfehérjék azonban – még nem teljesen ismert folyamatok révén – bizonyos körülmények között visszakerülhetnek az ER-be, és ott transzmembránszakaszaik vagy szignálpeptidjeik kötődhetnek az MHC-I-molekulákhoz.

1.2. Az MHC-I-molekulákhoz kötődő peptidek szállítása

Ahhoz, hogy a proteaszóma általi fehérjelebontás során képződő peptidek kölcsönhatásba kerülhessenek az újonnan képződő MHC-I-molekulákkal, a citoplazmából be kell jutniuk az ER-be. Ezt az ER membránjában elhelyezkedő, a TAP-1 és TAP-2 rokon fehérjékből álló dimer felépítésű transzporter végzi (12.2. ábra). *A TAP* (*T*ransporter Associated with *A*ntigen *P*rocessing) *a régóta ismert ABC (ATP Binding Casette) fehérjék családjába tartozik,* alegységei az MHC-ben kódolt *tap-1* és *tap-2* gének termékei. A TAP-membránfehérje az ER membránját többször átszelő hidrofób szakaszokból, egy ATP-t kötő katalitikus alegységből és egy citoplazmába nyúló peptidkötőhelyből épül fel. A TAP-dimer elsődleges szerepe a citoplazmában lebontott fehérjékből származó peptidek „bepumpálása" az ER-be, ami az újonnan képződő MHC-I-molekulák számára hozzáférhető peptidkészletet biztosítja. A citoplazmába bekerülő kisméretű peptidek hősokk-fehérjékhez (HSP70, HSP90, HSP110) kötődve jutnak el a citoplazmából az ER-membránba ágyazott TAP-molekulák citoplazmatikus peptidkötő helyéhez. Ez a folyamat nem igényel ATP-hidrolízist, de a peptidek átemelése az ER lumenébe energiaigényes folyamat. A proteaszóma által lebontott peptidek egy része az MHC-I kötőhelyébe csak további N-terminális hasítást követően képes illeszkedni. A citoplazmatikus peptidázok nem szabályozott működése egyes T-sejtepitópok teljes lebomlását is eredményezheti, amit a chaperonok védőhatása ellensúlyoz.

A TAP elsődlegesen 8–12 aminosavból álló peptideket továbbít az ER-be. Mivel a transzporter fehérjéhez csak a C-terminális pozícióban alifás vagy aromás, illetve pozitív töltésű aminosavakat tartalmazó szekvenciák kötődnek, a TAP mintegy „kiválogatja és feldúsítja" az MHC-I-molekulák kötőhelyébe potenciálisan illeszkedő peptideket. Annak ellenére, hogy a TAP csak kis affinitással köt peptideket, a hősokkfehérjék közreműködésével percenként mintegy 10–100 molekula kerül az ER lumenébe, ahol ezáltal magas peptid-koncentráció alakulhat ki. A TAP által az ER-lumenbe szállított fehérjék védelmét ER-rezidens dajkafehérjék (gp96, grp170, BiP) biztosítják, melyek az MHC-I–peptid kapcsolat kialakulását is elősegítik. A jól koordinált peptidellátás ellenére azonban feltételezhető, hogy a TAP-fehérjék által az ER lumenébe szállított peptidek zöme mégsem kötődik sikeresen az újonnan képződő MHC-molekulákhoz, így azok rövid időn belül lebomlanak. Ennek egyik oka, hogy a transzportált peptidek mérete nagyobb, mint ami az MHC-I-kötőhely számára ideális (lásd 9. fejezet). Az ER-be transzportált peptidek további „méretre szabásában" az aminopeptidáz aktivitással rendelkező ER-rezidens gp96 fehérje és az ERAP1 (*ER-A*ssociated *E*ndopeptidase) enzim vesz részt, amelyek azonban az ideálisnál rövidebb peptidek kialakításával akadályozhatják is az antigén-prezentáció folyamatát.

Amennyiben az ER-be nem jutnak el olyan peptidek, amelyek képesek stabilizálni az MHC-fehérjéket, a sejtfelszínre szállítás elmarad, és az MHC-molekulák gyorsan lebomlanak. Így a sejtmembránban csak ritkán fordulnak elő „üres" MHC-molekulák, melyek további peptidkötésre képesek. Egyes, az MHC-I-fehérjék sejtfelszíni expressziójára nem képes mutáns sejtvonalakról az derült ki, hogy a genetikai hibát a TAP-transzporter hiánya vagy nem megfelelő működése okozza, amit funkcionális TAP-gének bevitelével korrigálni lehetett. A TAP funkcionális jelentőségét az is igazolja, hogy egyes vírusok, így pl. a herpeszvírus-1 és -2, valamint a citomegalovírus, olyan fehérjéket kódolnak, amelyek gátolják a TAP működését (9. fejezet, 9.5. táblázat). Daganatsejtekben, különösen az áttétet képző ráksejtekben szintén gyakoriak a TAP működését vagy kifejeződését érintő mutációk. Mivel a mutáns TAP géneket hordozó sejtekben találtak az MHC-I-molekulákhoz kötött hosszabb peptideket is, feltételezhető, hogy a fiziológiásan működő sejtekben a TAP-transzporter és a citoplazmatikus fehérje lebontásban résztvevő proteázaktivitás funkcionálisan kapcsolt.

1.3. Az MHC-I-peptidkomplexek kialakulása az ER-ben

Az ER membránjában az újonnan szintetizálódó, kalnexinnel kapcsolt MHC-I-α-láncok laza komplexet alkotnak a β2-mikroglobulinnal (β2m), és konformációjuk nyitott a peptidek befogadására (12.3. ábra). A peptidek kötésére képes konformációval rendelkező MHC-I-molekulák mintegy 45–70%-a az ER-ben lokalizálódik, ahol a 48 kDa molekulatömegű, prolinban gazdag, az Ig-molekulacsaládba tartozó *tapazin* fehérjével teremtenek kapcsolatot. A tapazin kötődik az MHC-I- és a TAP-molekulához is, és a rövid, intracelluláris szakasz lizin

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

aminosavakból alkotott mintázata az ER-ben való visszatartásért felelős. *A tapazin elsődleges feladata tehát az MHC-I-molekulák és az ER-membránba ágyazott TAP fizikai kapcsolatának biztosítása,* amelyben egy TAP-dimer négy tapazin és négy, kalretikulinhoz és ERp60/ERp75 tiol-oxidoreduktáz enzimhez kapcsolt MHC-I-molekulával alkot molekuláris komplexet. Ez jelentősen növeli annak a valószínűségét, hogy legalább egy TAP által bejuttatott peptid valamelyik közeli MHC-I-fehérje kötőhelyébe illeszkedhessen. A multimolekuláris komplexben a TAP – ATP-függő működése során – az ER membránjában „flip-flop"-szerűen ki-be fordítja az MHC-I-molekulákat, és ezáltal lehetővé teszi azt, hogy a citoplazmatikus oldalon található peptidek közvetlenül „hozzáférjenek" a még nem stabilizált MHC-I-molekulák peptidkötő helyéhez (12.3. ábra).

A tapazin és kalretikulin által összetartott ún. „peptidfeltöltő" multimolekuláris komplex a peptidek számára hozzáférhető konformációban tartja az MHC-I-molekula peptidkötésben résztvevő α1 és α2 doménjeit, stabilizálja a TAP1/TAP2-dimereket és így jelentősen fokozza a hatékony peptidfeltöltést, azaz a sejtmembránba szállítható stabil MHC-I–peptidkomplexek kialakulását. Az ERp60/ERp75 tiol-oxidoreduktáz enzim szerepe ebben a folyamatban feltehetőleg az MHC-I-molekulán belüli diszulfid-hidak átmeneti redukciójával és átrendeződésével kapcsolatos. E bonyolult kölcsönhatások eredményeként az MHC-I-fehérjék az ER-ben mintegy csapdába ejtik a legjobban illeszkedő peptidet, ami stabilizálja konformációjukat. Ekkor a dajkafehérjék leválnak az MHC-I-fehérjéről, és azok a Golgi-apparátuson át a plazmamembránba jutnak. A sejtfelszínen már nincs lehetőség a további „peptidcserére"; a stabil szerkezetű MHC-I-molekula kötőhelye nem hozzáférhető az extracelluláris peptidek számára (12.3. ábra).

Mivel az MHC-I-molekulák és a peptidek kölcsönhatása a sejten belül zajlik le, az APC által bemutatott peptidek mintázata elsődlegesen a sejt belső környezetét mutatja be a T-limfociták számára. Fiziológiás körülmények között az MHC-I-molekulák kötőhelyét az adott sejtre jellemző saját fehérjékből származó peptidek „töltik fel", ezért ezeket az MHC-I – peptid komplexeket a T-limfociták sajátként fogadják el. Az ER-ben a peptidek kötésére alkalmas konformációban lévő MHC-I-molekulák a peptidekhez képest feleslegben vannak jelen, hiszen az APC-kben zajló fehérjelebontási folyamatok fiziológiás körülmények között csak a szintetizálódó fehérjék kis hányadát érintik. *Vírusos vagy intracelluláris baktériumfertőzés következtében azonban nagy mennyiségű idegen fehérje szintézise és egyidejű lebontása indul el, ami jelentősen fokozza a patogénből származó peptidekkel komplexet képző MHC-I-molekulák sejtfelszíni megjelenését.Mivel az MHC-I-fehérjék kisebb-nagyobb mértékben minden magvas sejtben szintetizálódnak, a fenti folyamatok elvileg bármely típusú sejtben végbemehetnek, aminek következtében az MHC-I-fehérjéket kifejező sejtek toleranciát vagy immunválaszt kiváltani képes APC-ként működnek.*

Az MHC-I és a TAP között kialakuló, tapazin közvetítette molekuláris kapcsolat az ER membránjában, valamint az endogén peptidek képződésében (LMP-2/7) és szállításában (TAP1/2) résztvevő fehérjék génjeinek közeli elhelyezkedése az MHC-II régiójában (9.1. ábra) arra utal, hogy az endogén antigén-prezentációs útvonal működését biztosító molekulák gén- és fehérjeszinten is koordináltan működnek. Ezt támasztja alá, hogy a gyulladást jelző IFNγ citokin hatására a TAP, az LMP2/7 proteaszóma alegységek és az MHC-gének által kódolt fehérjék szintézise egyaránt fokozódik, aminek eredményeként nő az antigén-prezentáció hatásfoka (9.5. fejezet). Az MHC-régióban kódolt LMP- és a TAP-alegységekre – az MHC fehérjékhez hasonlóan – genetikai polimorfizmus jellemző, de hogy sokféleségük mennyiben érinti az antigén-prezentációt, még nem tisztázott. Amennyiben azonban a citoplazmában keletkező és az ER-be jutó peptidek összetétele változik, ez a genetikai poliformizmus is befolyásolhatja az immunológiai toleranciát, a különböző antigénekkel szemben kialakuló immunválaszt és az autoimmun betegségekre való hajlamot.

2. Az exogén antigének prezentációjának útja

A segítő (Th) effektor sejtekké differenciálódó CD4+ T-limfociták fontos szerepet játszanak a citotoxikus T-sejtek aktiválásában és az ellenanyag-termelés szabályozásában (lásd 13. és 14. fejezet). *Az CD4+ T-limfociták MHC-II korlátozással működnek, és elsődlegesen a hivatásos APC-k környezetéből felvett, oldott fehérjék, baktériumok, vírusok felismerésére szakosodtak (12.1. ábra).A pinocitózissal, fagocitózissal vagy receptorközvetített endocitózissal bejutó anyagokat a különböző típusú felvevő sejtek a vezikuláris rendszerben elkülönítve kezelik.* Az exogén antigének bemutatása során ennek megfelelően a külső térből felvett anyagok a sejt belső membránjaival határolt endo- és lizoszómarendszerbe kerülnek, ami kapcsolatban van a külső térrel, az ER-rel és a Golgi készülékkel is. Az eltérő pH értékű endo- és lizoszómákban nagy koncentrációban jelen lévő savas proteázok fehérjebontó működésének eredményeként a felvett fehérjék peptidfragmentumokra, majd aminosavakra bomlanak. *Az endo- és lizoszómákban képződő peptidek nem jutnak el az MHC-II-molekulák szintézisének helyére, az ER-be, ezért ahhoz, hogy az exogén fehérjékből származó peptidek és az MHC-II-molekulák kölcsönhatásba kerülhessenek, az utóbbiaknak a peptidek befogadására alkalmas konformációban kell a vezikuláris rendszerbe eljutniuk.* Ezt az ER-ben az MHC-II heterodimerekhez kapcsolódó invariáns lánc

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

(Ii) biztosítja, amely emellett megvédi az MHC-II-molekulát az ER peptidekben gazdag környezetében attól, hogy endogén peptidek kötődjenek hozzá (12.3. ábra). Így az MHC-II-fehérjék exogén peptidekkel való feltöltése később, a vezikuláris rendszerben történik meg, ahol az MHC-II kötőhelyeket védő Ii – a savas proteázok működésének eredményeként – szintén lebomlik, és az így szabaddá vált peptidkötő hely képessé válik az exogén fehérjék peptidjeinek befogadására.

Mindezek alapján az exogén antigének prezentációjának legfontosabb lépései a következők (12.5. ábra, 12.1. táblázat):

– az exogén fehérjék felvétele és feldolgozása az endo- és lizoszomális rendszerben

– az ER-ben szintetizálódó MHC-II-heterodimerek peptidkötő helyének védelme és a vezikuláris rendszerbe való irányítása

– az MHC-II-molekulák peptiddel való feltöltése az endo- és lizoszóma környezetben;

– az MHC-II-peptidkomplexek sejtfelszínre szállítása.

Ezeket a lépéseket – hasonlóan az MHC-I peptidkomplexének kialakulásához – speciális fehérjék és járulékos molekulák segítik elő. Ellentétben azonban a MHC-I-molekulákkal, *az MHC-II-fehérjék kifejeződése korlátozott, és csak az immunrendszer bizonyos sejttípusain jelennek meg (lásd 9. fejezet). Így az exogén antigén-prezentációs út csak az ún. hivatásos APC-kben működik,* amelyek közé a B-limfociták, a monocita- és makrofág rendszer sejtjei, a dendritikus sejtek (DC) tartoznak. Fontos kiemelni, hogy a tímusz epitélsejtek (TEC) is képesek MHC-II általi bemutatásra, azonban az általuk prezentált antigén nem exogén eredetű (lásd később és Autofágia-box). Bizonyos körülmények között – pl. gyulladás hatására – más sejttípusok (köztük endotélsejtek, asztrociták) is képesek MHC-II-molekulákat kifejezni és ezáltal exogén antigéneket bemutatni. *A hivatásos APC-kben a két antigén-prezentációs útvonal lépései egymással párhuzamosan mennek végbe, aminek eredményeként együtt kerül bemutatásra a sejtek felszínén a belső és a külső környezet. Az MHC – peptid komplexet a T-limfociták sajátként vagy idegenként ismerik fel, és ennek megfelelően válaszolnak (lásd 13.fejezet).*

Az MHC-II-molekulák számára hozzáférhető peptidek tehát elsősorban a külső térből felvett exogén fehérjékből származnak. Bizonyos esetekben azonban az endo/lizoszóma rendszerbe kerülő endogén fehérjék is bemutatásra kerülhetnek MHC-II-molekulákon. Ez utóbbi esetben a citoplazmából és a sejtmagból származó fehérjék lebontási termékei az apoptotikus sejtek felvételét követően (12.3. fejezet) autofágia (lásd box) vagy speciális transzportfolyamatok révén juthatnak el az endo/lizoszómákba. *Az endogén, citoplazmatikus fehérjékből származó peptidek MHC-II-molekulák általi bemutatásának nagy jelentősége van a tolerancia fenntartásában, valamint a plazmamembránnal fuzionáló vírusok – melyek fehérjéiket közvetlenül a citoplazmába juttatják – hatékony bemutatásában.*

Autofágia

Az autofágia evolúciósan konzervált lebontási folyamat, melynek során a citoplazma kb. 1 μm átmérőjű részecskéi kettős membránnal körülvett organellumként kebeleződnek be a sejten belül. Az így kialakuló *autofagoszómák* tartalmazhatnak más organellumokat is, pl. mitokondriumot, vagy a nukleusz fragmentumait. Az endoszómákkal és a lizoszómákkal való fúzió az autofagoszóma tartalmának proteolítikus degradációjához és reciklizálásához vezet. *Bár az autofágiát eredetileg a sejt éhezéshez való metabolikus adaptációjaként írták le, ma már bizonyított, hogy folyamatnak szerepe van fehérje-aggreátumok eltávolításában, különböző fejlődési folyamatokban és az immunrendszer működésében egyaránt.*

Már korábban leírták, hogy az autofágia gátlásával felfüggeszthető a citoplazmatikus antigének MHC-II-molekulán való prezentációja, majd később bizonyították ugyanezt tumorantigének és virális epitopok esetében is. Újabb kísérleti eredmények arra utalnak, hogy *autofágia útján citoplazma-eredetű antigének kerülnek az MHC-II-molekulákra*, és kiderült, hogy a *konstitutív autofágia kitüntetett helyszíne a tímusz.* A strómasejtek közül a *kortikális tímusz-epitélsejtek* (cTEC) 60%-ában, míg a *medulláris tímusz-epitélsejtek* (mTEC) 10%-ban találtak autofagoszómákat. Fontos kiemelni, hogy *ezek a sejtek exogén antigének endocitikus úton való prezentációjára nem képesek* – annak ellenére, hogy nagy sűrűségben jelenik meg a felszínükön MHC-II-fehérje.

2.1. Az exogén anyagok és részecskék felvétele

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Bizonyos mértékű felvevőképességgel sokféle sejttípus rendelkezik, de *a hivatásos APC-k speciális receptoraik és mechanizmusaik közvetítésével nagyon hatékonyan kebeleznek be oldott anyagokat és részecskéket*. A partikulumok méretétől és a felvétel módjától függően elkülöníthető a *fagocitózis, a makropinocitózis, a klatrinfüggő, receptor által közvetített endocitózis és a kaveola által közvetített endocitózis* (lásd 3. fejezet). A sejtbe jutó anyagok a hidrolázokban gazdag lizoszómába, egyes esetekben a Golgi vagy az ER lumenébe kerülnek.

Makropinocitózissal a DC-k és a makrofágok nagy mennyiségű oldott anyagot képesek felvenni. A sejtek aktivációja ezt a folyamatot gátolja, de nem befolyásolja a klatrinközvetített felvételt, így az aktivált DC-k receptormediált internalizációval továbbra is vehetnek fel oldott anyagokat. Az intravénás, intraperitoneális vagy intradermális injekcióval *in vivo* bejuttatott oldott anyagokat elsősorban a nagy számban előforduló szöveti makrofágok és a szervezetben ritkábban előforduló DC-k veszik fel, míg a B-limfociták csak nagyon kis makropinocitotikus aktivitással rendelkeznek.

Receptor közvetítette endocitózissal az immunrendszer egyes sejtjei gyorsan és hatékonyan vesznek fel oldott molekulákat és részecskéket. *A B-limfociták antigénfelvevő működését elsődlegesen az antigénkötő receptor (BCR) által közvetített endocitózis biztosítja*, melynek fontos funkcionális következménye az antigén nagymértékű koncentrálása. A BCR antigén általi keresztkötése elősegíti az endoszómák átrendeződését, és a BCR nagy funkcionális aviditása és a peptidfeltöltésben szerepet játszó HLA-DM és HLA-DO fehérjék jelentősen hozzájárulnak az antigén-specifikus B- és T-limfociták együttműködésének szabályozásához.

A DC-k és makrofágok antigén-szelektáló és koncentráló képességét az egyedi sejttípusokra jellemző receptorkészlet határozza meg, amely a fehérjék, szénhidrátok, lipidek, apoptotikus sejtek és kórokozók felvételét egyaránt lehetővé teszi (lásd 3. és 4. fejezet, *12.2. táblázat*). A komplement-, scavenger- és lektin-receptorok többféle molekula és részecske megkötésére is képesek, ezáltal fontos szerepet játszanak az összetett felépítésű mikrobák internalizációjában. Ezek a folyamatok azonban nem minden esetben kedveznek az antigén hatékony prezentációjának. A veleszületett immunrendszerhez tartozó *monocita/makrofág-rendszer sejtjei hatékony fagociták, Fcγ és komplement (C3) receptoraik* a legkülönbözőbb antigén-ellenanyag komplexek és opszonizált részecskék felvételét teszik lehetővé (lásd 4. és 7. fejezet). *A DC-k általi antigénfelvétel során kiemelkedő fontosságúak* az egyes DC-altípusokon eltérő kombinációban kifejeződő szénhidrátkötő *lektinreceptorok*, melyek elsősorban a kórokozók felszíni glikoproteinjein keresztüli biztosítják az internalizációt (l2. 2. táblázat). Így pl. a DEC-205 lektinreceptoron át történő célzott, klatrinmediált antigénfelvétel 2–3 nagyságrenddel hatékonyabb, mint az oldott antigén pinocitózissal való felvétele, és lehetővé teszi az MHC-I- és az MHC-II-molekulák általi antigén-prezentációt is. Ezzel ellentétben a DC-SIGN megköti a HIV-et (*H*uman *I*mmunodeficiency *V*irus), de internalizálni nem tudja. A receptorhoz kötődő vírus elősegíti a DC-vel kapcsolatot teremtő, aktivált T-limfociták HIV általi fertőzését, de mivel az antigén-bemutatás elmarad, ez a folyamat a kórokozó terjedésének kedvez.

12.2. táblázat - 12. 2. táblázat A dendritikus sejtek internalizáló receptorai

Elnevezés	**Ligandum**	**Kifejeződés**	**Funkció**
C-típusú lektinek			
DEC-205 (CD205)	Oligoszacharid, glikoprotein	DC, Langerhans-sejt	antigénfelvétel
Mannóz receptor (CD206)	mannóz, fukóz	makrofág, imDC, Langerhans-sejt	antigénfelvétel
Langerin (CD207)	glikoproteinek	Langerhans-sejt	Birbeck-granulum formáció
DC-SIGN (CD209)	mannóz, *M. tuberculosis,* HIV (gp120)	DC	T-sejt kölcsönhatás, adhézió, antigénfelvétel

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Dectin-1	β-glukán	DC, Langerhans-sejt	antigénfelvétel, T-sejt kölcsönhatás
Fc-receptorok			
FcγRI (CD64)	IgG, IgG-IC[4]	vér DC	Nagy affinitású IgG kötés
FcγRIIA/B (CD32)	IgG-IC	DC-alpopulációk	DC aktiváció, gátlás
FcγRIII (CD16)	IgG-IC	moDC	ADCC
FcαR (CD89)	IgA-IC	moDC, interstitiális DC	aktiváció
FcεRI	IgE	DC	nagy affinitású IgE-kötés, aktiváció
FcεRII (CD23)	IgE-IC	DC-alpopulációk	kis affinitású IgE-kötés, aktiváció
Komplementreceptorok			
CR3 (CD11b/CD18)	iC3b	makrofág, DC	opszonizált Ag fagocitózisa
CR4 (CD11c/CD18)	iC3b	makrofág, DC	opszonizált Ag fagocitózisa
C1qR (CD91/CRT)	C1q	makrofág, DC	opszonizált apoptotikus sejt fagocitózisa
Scavenger receptorok			
SR-A I/II	LPS (lipid-A), LTA	makrofág, DC	baktériumok és apoptotikus sejtek fagocitózisa
MARCO	LPS, acetilált-LDL	makrofág	baktériumok fagocitózisa
CD36	PS, oxidált lipoproteinek	makrofág, DC	fagocitózis, lipid homeosztázis

Az *Fcγ-receptorok* jellegzetes, sejttípustól függő megoszlása szintén szabályozó funkciót tölt be (4. és 13. fejezet). A makrofágokon és DC-ken megjelenő IgG-t kötő receptor, az FcγRIIa hatékony antigén-felvételt és antigén-prezentációt biztosít, míg az internalizációt nem közvetítő FcγRIIb gátolja a B-limfociták funkcióit (4. és 14. fejezet). A follikuláris dendritikus sejteken (FDC) megjelenő Fcγ-receptor az antigén sejtfelszíni bemutatásának kedvez (lásd 3. és 14. fejezet). A szintén IgG-t kötő *neonatális Fc-receptor* (FcRn) az epitélsejtek felszínén expresszálódik, és az immunkomplexeket transzcitózissal juttatja az epitélium környezetében található rezidens DC-k számára is hozzáférhető lamina propriába (lásd 4. fejezet). A lipidek felvételében elsősorban a *scavenger receptorok* (SR) vesznek részt, de lipidkötő és internalizáló sajátsággal egyes *C-típusú lektinek* is rendelkeznek *(12.2. táblázat,* 4. fejezet). Az antigén-feldolgozás során képződő, endogén hősokk-fehérjékhez kapcsolt peptidek a HSP-receptorként is működő CD91/LPR1-hoz (LDL-Receptor related protein) kötődve is bejuthatnak a hivatásos APC-kbe.

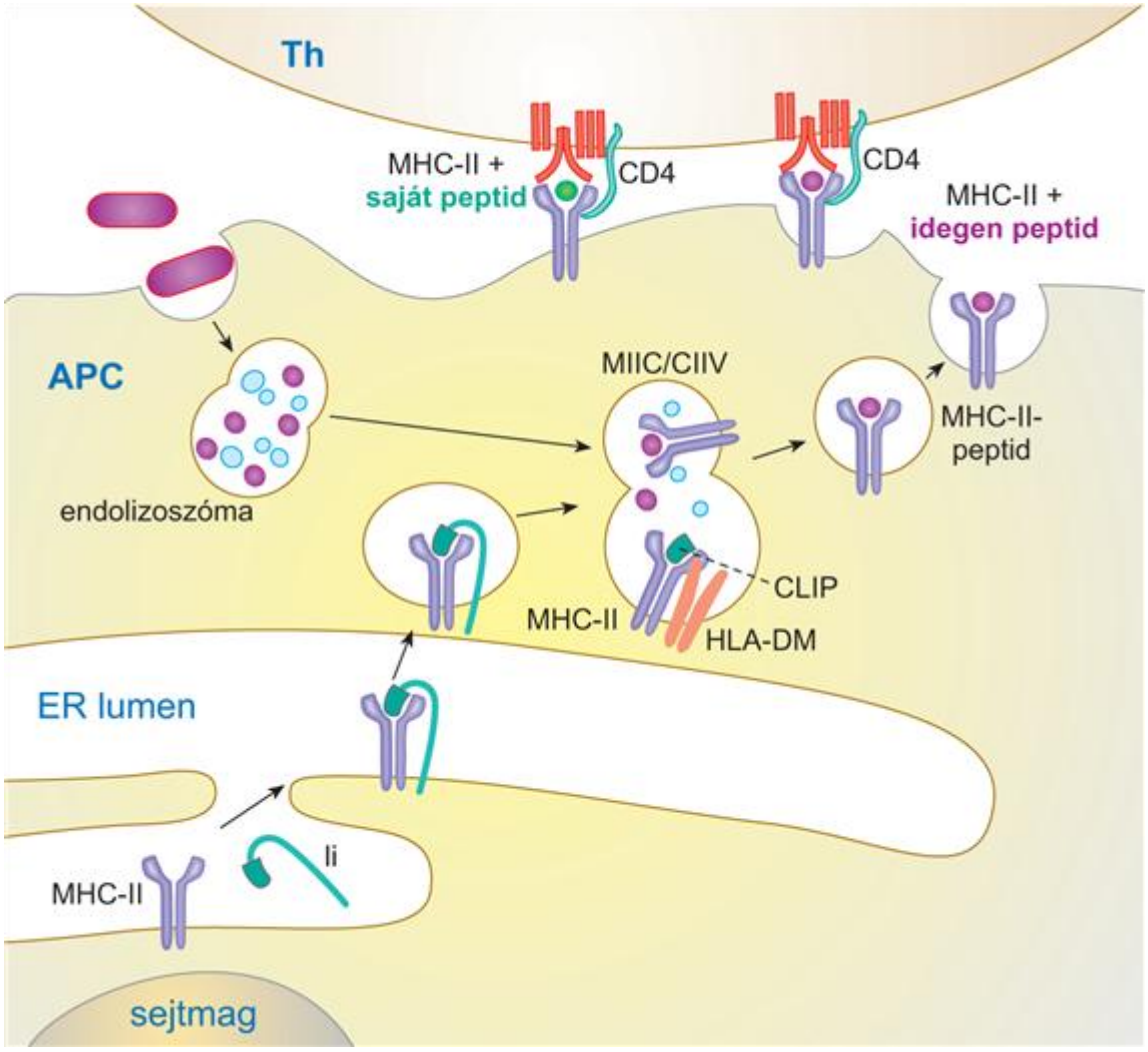
A hivatásos APC-k fagocitáló képességükben jelentősen eltérnek egymástól. A B-sejtekkel ellentétben *a monociták, makrofágok és DC-k hivatásos fagocitaként* működnek, és képesek apoptotikus szöveti sejteket, mikrobákat, vagy inert részecskéket is felvenni. Az apoptotikus sejten bekövetkező membránváltozások

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

elősegítik a makrofágok és DC-k általi felismerést és internalizációt, majd a bekerülő sejttartalom feldolgozását és bemutatását. Az apoptózis és a bekebelezés szinkronizált lépésekben zajlik le, és a fiziológiás sejthalállal elpusztult sejtek folyamatos felvétele fontos szerepet játszik a saját szövetekkel szembeni immunológiai tolerancia kialakításában és fenntartásában. Ezzel szemben a vírussal vagy intracelluláris baktériumokkal fertőzött sejtek pusztulása, majd fagociták általi internalizációja a patogén eredetű peptidek bemutatásának, és az adaptív immunválasz kiváltásának leghatékonyabb módja (lásd később). *Az élő sejtek által kibocsátott exoszómák bekebelezése az antigénfelvétel speciális módja.* A DC-k és a B-limfociták arra is képesek, hogy a szomszédos élő sejtekből membránfragmentumokat „szakítsanak le”, ami elősegítheti a fertőzőképes vírusok élő sejtekbe történő átvitelét.

2.2. A peptidek megkötésére alkalmas MHC-II-molekulák sejten belüli szállítása

A HLA-DR, -DQ és -DP molekulák α- és β-láncai a membránhoz kötött riboszómákon szintetizálódnak és ezzel egyidejűleg az ER-membránjába ágyazva dimereket képeznek. Az α- és β-láncokkal együtt koordináltan szintetizálódó harmadik polipeptidlánc, az immunglobulin szupergéncsaládba tartozó invariáns lánc (Ii, CD74) is kötődik a dimérhez az ER-ben (12.3. és *12. 5. ábra)*.



12.5. ábra. Exogén antigének prezentációja. Az MHC-II-membránfehérjék polimorf α- és β-láncai az ER-ben szintetizálódnak. A két lánc megfelelő párosodását a szintén az ER-ben képződő Ii biztosítja. Az Ii chaperonként működve a peptidkötő helyet az ER-ben előforduló peptidek számára nem hozzáférhető konformációban tartja. Az Ii másik fontos funkciója, hogy az α- és β-láncból álló MHC-II-dimereket az endolizoszóma-rendszer vezikulumaiba irányítja. Itt az Ii-t a savas proteázok fokozatosan hasítják, de végső hasítási terméke, a CLIP mindaddig az MHC-II peptidkötő helyén marad, amíg azt egy jobban illeszkedő peptid le nem szorítja. A CLIP-peptidcserében fontos chaperonszerepet töltenek be az endo-/lizoszóma rendszer vezikulumainak (CIIV/MIIC)

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

membránjában megjelenő MHC-szerű nem polimorf HLA-DM-fehérjék. Az MHC-II- és a HLA-DM-molekulák nem tesznek különbséget az APC által felvett saját és idegen fehérjékből származó peptidek között, így ezek MHC-II-vel alkotottt komplexei egyaránt megjelennek a sejtmembránban.

A nem polimorf Ii-lánc 3 fontos funkciót lát el:

– chaperonként működve elősegíti az α- és β-láncból álló dimerek képződését

– kapcsolódása úgy módosítja az újonnan képződő MHC-II-molekulák peptidkötő helyét, hogy az nem alkalmas az ER-ben jelen lévő peptidek megkötésére

– az Ii N-terminális, citoplazmatikus doménjének kettős, leucin típusú irányító szekvenciája az MHC-Ii komplexeket az endocitotikus út felé irányítja, és ott időlegesen visszatartja azokat, ezáltal megakadályozva a peptidet még nem tartalmazó MHC-II-molekulák sejtfelszínre jutását

Az endo/lizoszóma közegében az Ii-lánc a savas proteázok hatására több lépésben lehasad, és így az MHC-II-molekula kötőhelye szabaddá válik az exogén antigénekből ugyanitt keletkező peptidek befogadására. Az MHC-fehérjék az endo/lizoszóma rendszer vezikulumaiban halmozódnak fel, és ez lehetővé teszi, hogy minél több, a külső környezetből bekerült, exogén fehérjékből származó peptiddel találkozzanak. Ezt követően a kötőhelybe jól illeszkedő, saját vagy idegen peptidek által stabilizált MHC-II-molekulák a sejtfelszínre jutnak, és a megkötött peptideket bemutatják a Th-sejtek számára.

Az Ii minden hivatásos APC-ben előforduló fehérje, amelynek több lépéses enzimatikus lebontása végül a közös MHC-II ligandumként viselkedő CLIP-et (*CL*ass II-associated *I*nvariant-chain *P*eptide) eredményezi. Az Ii emésztését az intakt fehérjéket is bontani képes aszparagin-specifikus endopeptidáz és más enzimek indítják el, míg a további hasítási lépéseket B-sejtekben és DC-kben az S-, a tímuszban az L-katepszin végzi. Makrofágokban ezen enzimek részvétele nélkül is végbegy az Ii degradációja. A sejttípustól függő különbségek mellett az MHC-II-molekula haplotípusa is befolyásolhatja az Ii lebontásának folyamatát.

2.3. Az exogén fehérjék lebontása

Az exogén antigén-prezentációs út során a felvett fehérjék lebontása a korai és késői endoszomáktól a lizoszomák felé haladva egyre kedvezőbb körülmények között zajlik le. A fagoszómák először a korai és késői endoszómákkal, majd a lizoszómával fuzionálnak. Itt az erősen redukáló közeg a diszulfid-hidak hasításához, a savas környezet (pH=4,5–6.0) pedig a fehérjék denaturációjához vezet. Az ily módon módosult fehérjék a magas koncentrációban jelenlévő savas cisztein- és aszparaginsav-proteázok hatására fragmentumokra, majd aminosavakra hasadnak. Az antigén-feldolgozás szempontjából az endo- és lizoszómákban található legfontosabb enzimek a *katepszinek*, melyek közül az endoproteinázként működő katepszin-D, -L és -S, valamint az exopeptidáz-B kitüntetett szerepét igazolták.

Az MHC-II-molekulákhoz kötődni képes peptidek képződésének pontos helye még ma sem ismert. Bár a fehérjelebontás elsődleges helyszíne a késői endoszóma és a lizoszóma, itt a legtöbb sejttípusban a fehérjék gyorsan aminosavakra bomlanak, és a membránfehérjék csak kis hatékonysággal és lassan jutnak a sejtfelszínre. Ezzel ellentétben a korai endoszómák folytonos és dinamikus kapcsolatban állnak a sejtmembránnal, viszont az MHC-II-molekulák nem itt halmozódnak fel. *B-limfocitákban és makrofágokban* először speciálisnak hitt *multivezikuláris, MHC-II-molekulákban gazdag kompartmentumokat* (MCII) *mutattak ki,* de ezek a késői endoszomáktól és a lizoszomáktól nehezen voltak elkülöníthetők. DC-kben ezektől eltérő felépítésű és funkciójú, endoszómaszerű vezikulumok (CIIV – *C*lass *II*Vesiculum) jelenlétét igazolták, amelyek invariáns láncot már nem hordozó MHC-II-molekulákat tartalmaztak. A BCR által internalizált antigének egy kis hányada szintén ilyen típusú vezikulumokba jut, és jelentősen elősegíti a B-sejtek általi antigén-prezentáció hatékonyságát.

Makrofágokban a fagoszóma savanyodása gyors folyamat, ami a lizoszomális enzimek aktivációjához, antimikrobiális toxicitáshoz és a fehérjék teljes lebomlásához vezet. Ezt elsődlegesen a vakuoláris ATP-áz közvetíti, amely a citoplazmából protonokat emel át a vezikuláris rendszerbe, de a folyamatban feszültség-kapuzott proton csatornák is részt vesznek. *Dendritikus sejtekben a savanyodási folyamat kisebb mértékű,* és a reaktív oxigén gyökök (ROS) képződése csupán 2-5 %-a a makrofágokban mérhetőnek. *Ezáltal DC-kben – a makrofágokkal ellentétben – limitált fehérjelebontás történik,* ami a CD8+ T-limfociták számára történő keresztprezentáció során elengedhetetlen. E folyamat esetében ugyanis a kívülről felvett antigéneknek úgy kell átjutniuk az endo/fagoszóma rendszeren, hogy a részleges lebontást követően a proteaszómában a T-sejtek által felismerhető peptidek képződjenek.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

2.4. Az MHC-II – peptid komplexek kialakulása az endo/lizoszómában

Az MHC-II-molekulák peptidekkel való feltöltésének alapvető kérdése, hogy a fehérje degradáció és a peptidek kötődése az endo/lizoszómában egymást követően vagy egyidőben zajló folyamatok-e. A kötőhelybe illeszkedő, leggyakrabban 13–21 aminosavból álló átfedő peptidek nem mutathatók ki az MHC-II-molekulákban gazdag vezikulumokban, hiszen a nagy mennyiségben jelenlévő savas proteázok aktivitása miatt életidejük feltételezhetően rövid. Az is lehetséges, hogy az MHC-II nyitott kötőhelye elsősorban nagy fehérje fragmentumokat fogad be, és a kis specificitású endo- és exopeptidázok szerepe nem elsősorban a lebontás, hanem a „kilógó" végek levágása. Ez összhangban van azzal a megfigyeléssel, miszerint az endo/lizoszóma proteázok összetétele nem sejttípus-specifikus, és a lebontás és peptidkötés aránya feltehetőleg az egyedi fehérjék sajátságaitól függ. Egyes fehérjék esetében a savas közegben végbemenő konformációváltozás, másoknál a diszulfidhidak redukciója, vagy az N-glikozilált aszparagin hozzáférhetősége játszik elsődleges szerepet a fehérje lebontásában. Igazolt, hogy a különböző típusú APC-kben a lizoszomális degradáció mértéke jelentősen eltér egymástól. *A makrofágok gazdag lizoszomális enzimkészlettel rendelkeznek, ami elősegíti a bekebelezett patogének gyors lebomlását. Ezzel ellentétben az erős MHC-II-kifejeződéssel jellemezhető B-limfocitákban és DC-kben lényegesen alacsonyabb a lizoszomális enzimek mennyisége. Ennek biológiai jelentősége abban áll, hogy a korlátozott lizoszomális enzimaktivitás elősegítheti az MHC–peptidkomplexek pH-függő képződését.*

A CLIP leválását, az MHC-II peptidkötő helyének szabaddá válását és az exogén fehérjékből származó peptidek kötődését a chaperonként is működő humán HLA-DM (egérben H2-M) katalizálja, mely nem polimorf MHC-II-szerű fehérje. Az MHC-II-molekulák peptiddel történő feltöltése során a HLA-DM molekulák katalizáló, chaperon, és peptidet módosító hatással is rendelkeznek. Jelenlétük és működésük fokozza a CLIP leválását az MHC-II-molekulák peptidkötő zsebéből, és elősegíti a savas vezikulumokban képződő peptidek illeszkedését. Mivel *a HLA-DM-fehérjék nem képesek peptidek kötésére,* nem peptidszállítóként működnek, hanem katalitikus aktivitással rendelkeznek, ahogy ezt a peptid csere enzimreakciókhoz hasonló kinetikája is igazolja. A folyamat 4,5–5,0 pH-s közegben a leghatékonyabb, aminek során a HLA-DM/H2-M-molekulák átmenetileg stabilizálják az üressé vált MHC-II peptidkötő helyét, és a molekulát megvédik a denaturációtól és aggregációtól.

A hivatásos APC-kben az Ii-láncot és a HLA-DM-fehérjét kódoló gének transzkipciójának szabályozását az MHC-I- és MHC-II-gének regulációjában is kulcsszerepet játszó CIITA transzaktivátor fehérje irányítja (9. fejezet). A koordinált szabályozás eredményeként ezek a fehérjék az aktivált hivatásos APC-kben az MHC-II-molekulákkal együttesen biztosítják a hatékony antigén-bemutatást.

Érett DC-kben az alacsony pH elősegíti a fehérjefragmentumok kötődését, az Ii degradációját, a HLA-DM által katalizált peptidcserét és a diszulfidhidak felbomlását az IFNγ által indukált lizoszomális tiol-reduktáz hatására. Az IFNγ által indukált katepszin-S kedvez a CLIP képződésének és az MHC-II-molekulák sejtfelszínre szállításának. A sejtfelszíni MHC-II-molekulák kis hányada (10–20%) a sejtmembránból újra visszajut az endoszómákba, ahol a fenti mechanizmusok révén ismét lehetőség nyílik a már kötött peptidek kicserélésére. Bizonyos kórokozók (*Helicobacter, Mycobacterium*) a pH növelése révén gátolják az endoszomális proteolízist és ez által az antigén-bemutatás folyamatát is. Mindemellett az MHC-II-peptidkomplexek képződését a poszttranszlációs módosítások is befolyásolják.

Érett DC-ekben az MHC-II-molekulákban gazdag belső vezikulumokból képződő transzport tubulusokon (CIIV) át – a sejtmembránnal való fúziót követően – az MHC-II-fehérjék a sejtfelszínre jutnak. A DC-k érését a klatrin-mediált útvonal további működése mellett az endocitózis gátlása és a további antigénfelvétel leállítása kíséri, miközben előtérbe kerül az MHC-II-molekulák sejtfelszíni kifejeződése. Az MHC-II-peptidkomplexeket tartalmazó MVB a sejtmembránnal is fuzionálhat, aminek eredményeként a belső vezikulumok „exoszómák" formájában („lizoszomális exocitózis") leválnak a sejtről. Ezek a membránnal határolt kisméretű részecskék a T-limfocita aktiválást biztosító komponenseket is hordoznak, és így képesek az immunválasz elindítására is. Az exoszómákat vagy az elhaló, antigént, illetve patogéneket szállító DC-ket a közeli nyirokcsomókban más DC-k is felvehetik, tovább növelve az antigéntranszport hatékonyságát.

Összefoglalva megállapítható, hogy az MHC-I és az MHC-II-molekulák által közvetített antigén-bemutatást biztosító útvonalak potenciálisan bármely fehérje számára hozzáférhetők. Az antigén-bemutatás hatásfoka elsősorban a kétféle MHC molekula eltérő peptidkötő sajátságainak, az antigén egyedi tulajdonságainak és az antigén bemutatásban résztvevő APC-k funkcionális képességeinek a függvénye. *Az endogén vagy exogén antigénekből keletkező peptidek MHC-molekulákhoz való kötődése mindig kompetitív körülmények között történik, hiszen a saját fehérjék lebontása és a saját peptidek képződése állandó folyamat. Így az antigén-*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

prezentáció során az antigénből származó peptidek bemutatása – az antigén viszonylagos mennyiségétől függően – mindig a saját fehérjékből származó peptidek sejtfelszíni megjelenítésével együtt történik. Becslések szerint *ha egy MHC-I-molekulákat kifejező sejt mintegy 10 – 100 ezer MHC-fehérjéje közül csupán minden ezredik mutatja be ugyanazt az antigén-eredetű peptidet, akkor azt a T-limfociták már képesek érzékelni.* A *sejtfelszíni MHC-molekulák* – a kötött peptid által stabilizált konformációjuknak köszönhetően – *rendkívül stabilak, és a ligandum disszociációja nagyon lassú.* A peptidet „elereszt" sejtfelszíni MHC-I-molekulák azonnal szétesnek, a β2m leválását követően az α-lánc gyorsan internalizálódik, és az endo/lizoszóma környezetben lebomlik. Ezek a mechanizmusok funkcionális szempontból azért fontosak, mert megakadályozzák azt, hogy az extracelluláris fehérjelebontási lépések, vagy a sejtfelszíni MHC-peptid komplexek disszociációja során folyamatosan képződő peptidek visszakötődhessenek és zavarják az antigén-bemutatás folyamatát. Intracelluláris kórokozók esetében ez a mechanizmus azt is biztosítja, hogy a nem fertőzött APC-k a T-limfociták célpontjaivá váljanak.

3. Keresztprezentáció

A térbeli elhatárolódás miatt az exogén fehérjeantigénekből képződő peptidek általában nem kerülnek a citoplazmába, és így az ER-be sem, ezáltal nem hozzáférhetők az MHC-I-molekulák számára. Ennek igen fontos funkcionális következménye, hogy a külső környezetből a sejtbe átmeneteileg bekerülő anyagok degradációs termékei a legtöbb esetben nem jelennek meg a fagociták felszínén a Tc-sejtek számára felismerhető módon, így ezeket a hivatásos APC-ket az immunrendszer nem pusztítja el. *Bizonyos sejtekben és mikrokörnyezeti feltételek mellett azonban az exogén antigénekből származó peptideket az MHC-I-molekulák is bemutathatják az immunrendszer számára; ezt a folyamatot az angol „cross presentation" alapján keresztprezentációnak vagy indirekt prezentációnak nevezzük.* A folyamat során az endogén antigénprezentációs útvonallal ellentétben – ahol a sejtfelszíni MHC-I-fehérjék által prezentált peptidek a sejt által termelt fehérjékből származnak – az antigén a külső környezetből, különböző formában kerülhet be a hivatásos APC-be, ahol az antigén átalakítása, feldolgozása és bemutatása lezajlik, és a képződő peptidek az MHC-I-fehérjékhez kötött formában kerülnek bemutatásra. A más sejtek által szintetizált fehérjék, mint pl. a tumorsejtekről leváló antigének, vagy a hivtásos APC-k fertőzésére nem képes mikrobák fehérjéi, fontos és hatékony antigénforrást jelenthetnek mind az MHC-II, mind pedig az MHC-I-molekulákon bemutatásra kerülő peptidek előállításához, és egyúttal lehetőséget nyújtanak az ugyanabból a forrásból származó CD1-ligandumok képződésére és bemutatására is. Az exogén fehérjékből, patogénekből vagy elhalt sejtekből származó peptidek a citoplazmából a TAP közreműködésével, vagy attól függetlenül a vezikuláris rendszeren átjutva kerülhetnek kapcsolatba az MHC-I-molekulákkal.

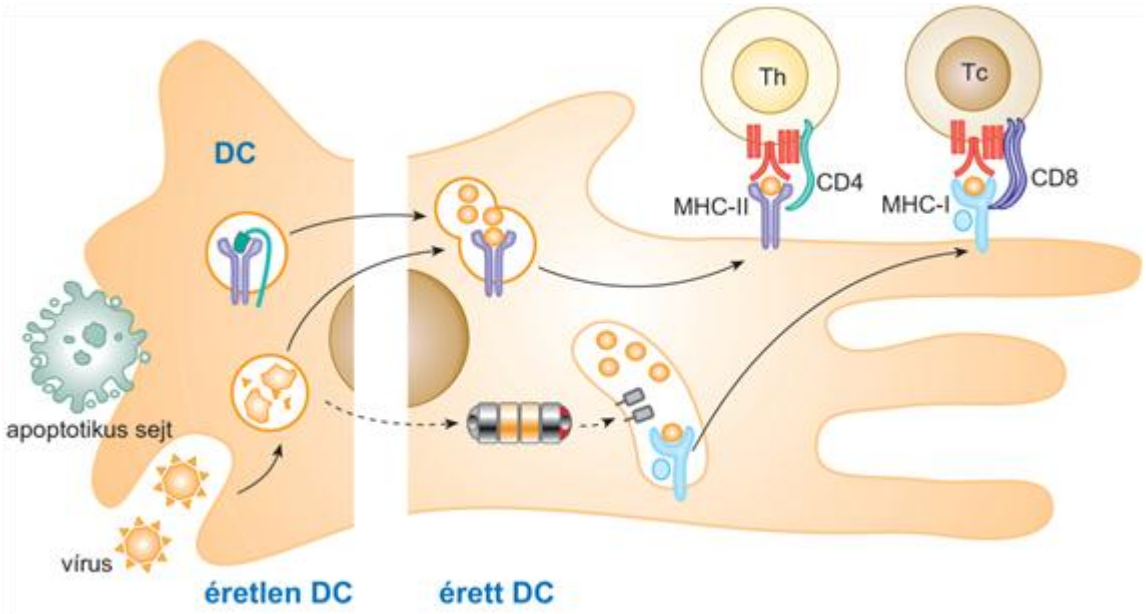
Az exogén útvonal és a proteaszóma általi lebontási folyamat külcsönhatásának kialakulása azonban különleges mechanizmusokat feltételez, amelyek elsősorban a DC-kben mennek végbe. Az antigén bejutása az éretlen DC-kbe többféle úton, így pl. FcγR-mediált endocitózissal, klatrinnal fedett vezikulák révén, C-típusú lektinreceptorok (DEC-205) által közvetített internalizációval, makropinocitózissal vagy fagocitózissal is történhet. A felvevő sejt keresztprezentáló képességét azonban a bejutás módjától független, az érési folyamat későbbi szakaszában ható tényezők befolyásolják. Bizonyos bakteriális toxinokról és a kaveolák révén bejutó vírusokról igazolták, hogy az endo/lizoszóma rendszerből átjuthatnak az ER-be. Annak pontos mechanizmusa azonban, hogy az endo/lizoszóma üregébe kerülő fehérjék vagy peptidek hogyan juthatnak el az ER-ba, még nem ismert. Más oldott fehérjék és peptidek esetében mérettől függően működő transzlokátorok és membráncsatornák, valamint az ER és a Golgi-apparátus közötti fehérjeközlekedésben szereplő Cop-1-membránfehérje részvételét feltételezik. További lehetőség, hogy az ER és a fagoszóma membránjának fúziója olyan „hibrid" vezikulumokat eredményez, melyekben az exogén antigénekkel együtt kalretikulin, TAP és tapazin is jelen van, miközben a proteaszóma a külső membránhoz kapcsolódik. Ez a folyamat szintén a fehérjefragmentumok citoszolba jutását, majd a peptidek TAP általi visszapumpálását feltételezi a „hibrid" vezikulumba. *Bármely intracelluláris mechanizmus vesz is részt a keresztprezentáció folyamatában, ennek során – ellentétben az endogén antigén prezentációs útvonallal – az alternatív genomi átiratok a kódoló szekvenciák hiányában nem jelenhetnek meg, így bizonyos vírus-, tumor-, vagy autoantigének felismerésére sincs mód.*

A keresztprezentáló képesség egyes makrofágtípusok és a konvencionális DC-k sajátossága. Ennek során vagy az MHC-I-fehérjéknek kell bekerülni az endo/lizoszóma környezetbe, vagy az ott képződő peptideknek kell átjutniuk a citoplazmába *(12.6. ábra).* Igazolták, hogy a polimorf MHC-I-fehérjék citoplazmatikus régiójának konzervált tirozinmotívuma a nem megfelelő szerkezetű molekulákat az endo/lizoszóma környezetbe irányítja, ahol a peptiddel történő feltöltés a TAP részvétele nélkül történik, az alacsony pH pedig elősegíti a külső térben kötött peptidek cseréjét. Az apoptotikus sejtek vagy patogének fagocitózisa a fagolizoszóma és az ER membrán fúzióját eredményezheti, aminek következményeként a teljes feltöltő komplex – ami magában foglalja az újonnan szintetizált MHC-I, TAP és tapazin fehérjéket – átkerül a fagolizoszómába. Az itt folyó korlátozott

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

fehérjelebontással együtt így a DC-k fagolizoszómája speciális keresztprezentációs sejtorganellumként működik, amiben a képződő peptidek védettek a citoplazmatikus proteázokkal szemben.

Az apoptózissal elhaló, a vírus vagy intracelluláris baktérium által elpusztított sejtek, illetve a nekrózissal elhalt tumorsejtek receptormediált internalizációja fontos lépése és rendkívül hatékony módja a más sejtek által termelt fehérjék bemutatásának. A keresztprezentációnak fontos szerepet tulajdonítanak a saját szöveti sejtek szerkezeti fehérjéi és anyagcseretermékei ellen kialakuló perifériás tolerancia kialakulásában és fenntartásában, valamint azon patogénekből származó peptidek bemutatásában, amelyek közvetlenül nem fertőzik meg a hivatásos APC-ket. Ennek a mechanizmusnak köszönhető az is, hogy olyan esetekben is létrejöhet az antigén-bemutatás, amikor a hivatásos APC-k a patogén bejutása következtében elpusztulnak. Így pl. az influenzavírus általi fertőzés a makrofágok, a kanyaróvírussal való fertőzés pedig a DC-k pusztulását idézi elő, de a nem fertőzött hivatásos APC-k, felvéve az elpusztult fertőzött sejteket, a keresztprezentáció által képessé válnak a T-limfociták elsődleges aktivációjára és az immunválasz elindítására *(12.6. ábra)*.



12.6. ábra. Keresztprezentáció. A keresztprezentáció során a DC-k által bekebelezett apoptotikus sejtek vagy vírusok fehérjekomponensei a fagolizoszómákba kerülnek, ahol részlegesen lebomlanak. A képződő peptidek az MHC-II, valamint a citoplazmatikus antigénprezentációs útvonalon keresztül haladva, az MHC-I-membránfehérjék révén is bemutatásra kerülnek.

4. A dendritikus sejtek, mint specializálódott hivatásos antigén-prezentáló sejtek

Hivatásos APC-nek nevezzük azokat a sejteket, amelyek felszínükön a MHC-I, MHC-II-fehérjéket és a T-sejtek számára fontos kostimuláló jeleket továbbító molekulákat egyaránt hordoznak. A hivatásos APC-k szöveti megoszlásukban, az antigén felvételében, az átalakítás és bemutatás szabályozásában és a CD1-molekulák kifejeződésében jelentősen eltérnek a nem hivatásos APC-ktől, továbbá különbségek vannak az eltérő sejt- és alpopulációk között is (3. 3. és 12.3. táblázat). Míg a makrofágok számos effektorfunkciójuk (3. fejezet) mellett vesznek részt az antigén-bemutatásban, addig a DC-k elsődlegesen erre a funkcióra szakosodtak.

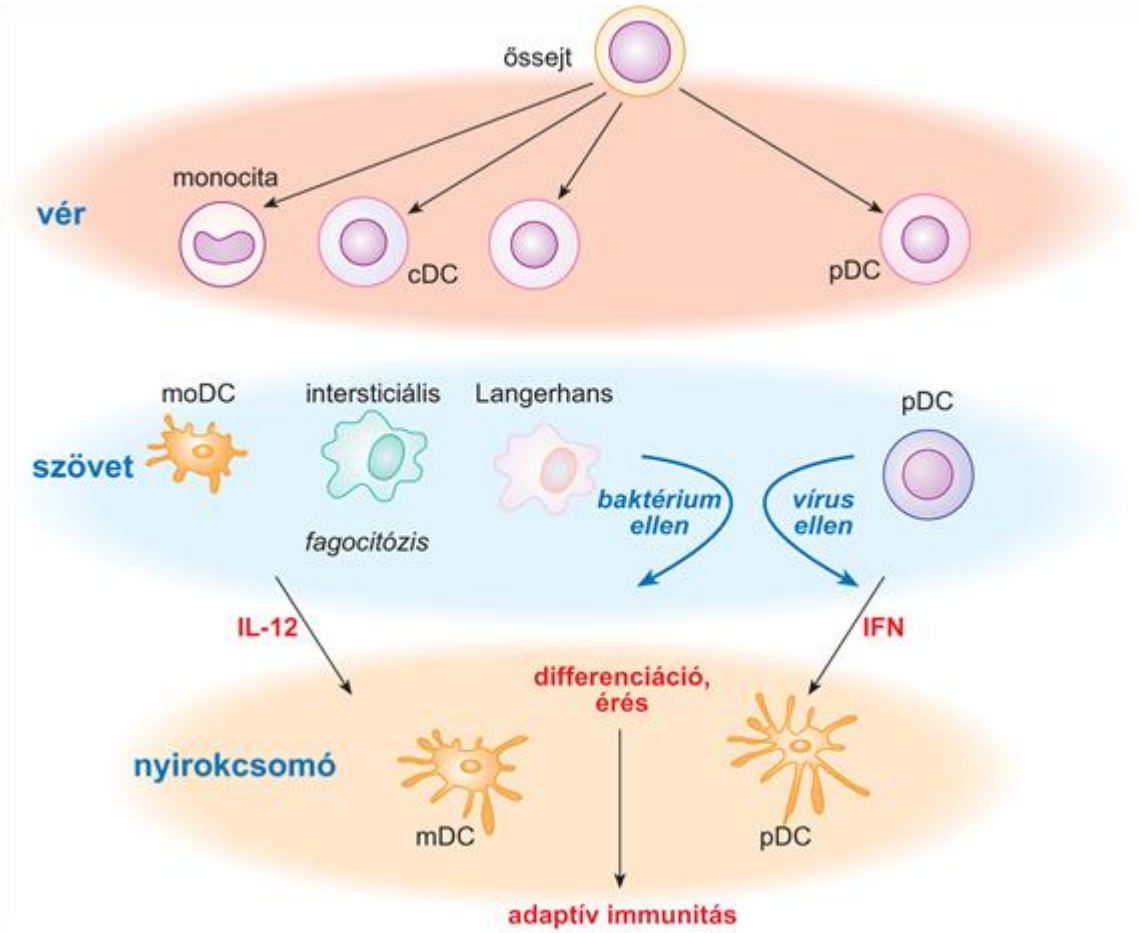
A DC-k abban is eltérnek a többi hivatásos APC-től, hogy egyedül ez a sejttípus képes a pusztító képességgel rendelkező CD8+ sejtek elsődleges aktiválására, és a hosszan tartó, citotoxikus Tc-sejtek által közvetített celluláris immunológiai memória kiváltására. Ezért a DC-k kiemelt szerepet játszanak a vírussal és intracelluláris baktériumokkal és parazitákkal fertőzött, valamint a malignus sejtek eliminálásában.

A konvencionális DC-knek (cDC) eredetük, szöveti lokalizációjuk és funkcionális sajátságaik alapján számos altípusa ismert (lásd 3. fejezet). A DC-k – a vérképzőrendszer többi sejtjéhez hasonlóan – életünk során a csontvelői előalakokból folyamatosan újraképződnek, onnan a vérkeringésbe jutnak, majd a perifériás szövetekben és nyirokszervekben telepednek le. Ezek a ritkán előforduló sejtek (az összes fehérvérsejt ~ 1%-a) minden szervben és szövetben megtalálhatók, de legnagyobb számban a bőr és nyálkahártya felületek közelében

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

fordulnak elő, ahol a környezeti hatások – köztük az antigének, allergének, kórokozók és stresszhatások – egyik legfontosabb érzékelői.

Eredetük, fenotípusos és funkcionális sajátságaik alapján a DC-knek – elsősorban egerekkel végzett vizsgálatok alapján – két fő altípusát, a *konvencionális* és a *plazmacitoid* DC-ket különítjük el. A konvencionális DC-knek további altípusai vannak, melyek jellegzetes egyedi sajátságokkal jellemezhetők. (3. fejezet és *12.7. ábra*). A DC-k rendkívüli működésbeli rugalmassággal jellemezhetők, így folytonos kölcsönhatásuk a környező szövetekkel, és annak esetleges változásai különböző aktivitású sejtek kialakulását eredményezheti.



12.7. ábra. A dendritikus sejtek altípusainak kialakulása. A csontvelői hematopoetikus őssejtekből differenciálódó közös mieloid előalakokból a vérben keringő DC-előalakok (monocita, konvencionális DC – cDC) képződnek, melyekből szöveti DC-k (monocita eredetű és intersticiális DC, Langerhans-sejt) fejlődnek. Ezek a fagociták fiziológiás körülmények között toleranciát indukálnak, gyulladási ingerek hatására azonban aktiválódnak, a környéki nyirokcsomókba vándorolnak, ahol érett DC-ként (mDC), hivatásos APC-ként működnek, és IL-12 citokin termelésére válnak képessé. A plazmacitoid DC-k (pDC) vírusfertőzés hatására nagy mennyiségű I-es típusú interferon termelésére válnak képessé, és elsődlegesen a vírusellenes immunválaszban vesznek részt.

12.3. táblázat - 12.3. táblázat A hivatásos antigén bemutatósejtek jellegzetességei

Sejt-típus	Lokalizáció	Antigénfelvétel módja	MHC-lokalizáció	Antigénprezentáció	Antigén/kórokozó
B-sejt	Nyirokszövet, perifériás vér	BCR-közvetített endocitózis, pinocitózis	MC-II Sejtfelszín Aktiváció-függő	Kis antigéndózis, Kostimuláció	Bármely fehérje, toxinok, vírusok, baktériumok

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Makrofág	Nyirokszövet, kötőszövet, testüregek	Fagocitózis FcγR, CR	MC-II Sejtfelszín Aktiváció függő	Nagy antigén dózis, Kostimuláció	Intracelluláris baktériumok, patogének, részecskék
Éretlen DC	Epitélium, bőr, szövetek	Pino-, makropinocitózis fagocitózis, receptor-mediált	Intracelluláris CIIV	Kis mértékű	Bármely fehérje vírusok, allergének, baktériumok, lipidek
Érő DC	Afferens nyirok	nem jelentős	Intracelluláris CIIV	Kis mértékű	-
Érett DC	Nyirokcsomó T-sejtes terület	nincs	Sejtfelszín	Nagyon hatékony, kostimuláció	-

4.1. Prezentáció konvencionális dendritikus sejtek által

A konvencionális DC-k a makrofágokkal közös mieloid előalakokból fejlődnek (lásd 3. fejezet és 12.8. ábra), és éretlen alakjaik a vérkeringés közvetítésével eltérő szövetekbe jutnak el. A Langerhans-sejtek (LC) a bőrben és kis számban a légzőszervi nyálkahártyában fordulnak elő, míg az intersticiális DC-k az emésztőrendszeri nyálkahártyák közelében, a Peyer-plakkokban, az M-sejtek közelében helyezkednek el. *A monocita eredetű DC-k feltehetőleg minden szövetbe eljutnak. Ezek a sejtek – nagymértékű fagocitáló képességüknek köszönhetően – fiziológiás körülmények között folyamatosan internalizálják környezetük anyagait, és telítődés után az így felhalmozott saját oldott molekulákat, apoptotikus sejteket, szöveti törmeléket a környező nyirokcsomókba szállítják. Ez a folyamat alapvető fontosságú a perifériás tolerancia kiváltásában és fenntartásában.* Gyulladási stimulusok és patogének hatására felszíni és intracelluláris veszélyt érzékelő receptoraik (TLR, NLR, citokin receptorok – l., 3. és 5. fejezet) közvetítésével aktiválódnak, mobilizálódnak, és a megváltozott szöveti környezetre jellemző bekebelezett anyagokat szintén a környező nyirokcsomókba szállítják. *Az aktivált DC-k a másodlagos nyirokszervekben válnak hatékony antigénbemutató sejtekké.* A különböző szövetekben a DC-ket érő molekuláris kölcsönhatások meghatározzák a sejtek aktivációs állapotát, funkcionális sajátságait és az immunrendszer egyéb sejtjeivel való kommunikáció lehetőségeit.

A konvencionális DC-k ezeknek az összetett funkcióknak a szolgálatában nem fehérjelebontásra, hanem antigén-bemutatásra specializálódtak. Ennek megfelelően

– az endocitotikus útvonal módosult működése a sejtfelszíni MHC-II-molekulák szabályozott megjelenését irányítja,

– az antigének endo/fagoszómából a citoplazmába történő szállítása, valamint az ER fehérjék fagoszomális megjelenése a keresztprezentáció lehetőségét teremti meg.

Az *éretlen konvencionális DC-k* makropinocitózisra és fagocitózisra is képesek. A felvett anyagok a nyugvó sejtekben a multivezikuláris testekben (MVB, Multi-Vesicular Bodies) az MHC-II-molekulákkal együtt halmozódnak fel. Bakteriális termékek (pl. LPS) és/vagy gyulladásos citokinek (pl. TNF-α) hatására ezek a sejtek a perifériás szövetekből az afferens nyirokerekbe vándorolnak, és az ez alatt lezajló érési folyamat eredményeként lizoszomáik a mag köré csoportosulnak. Ugyanekkor az MHC-II-molekulák elsősorban a perifériás CIIV vezikulumokban halmozódnak fel, ahol optimálisak a peptidcsere körülményei. Az éretté vált DC-k felszínén megjelenik az MHC-II-molekulák zöme, a sejtek nyúlványossá válnak, és a sejtmembránban megjelennek a kostimulációs molekulák. *Mindezek eredményeként a DC-k hatékony APC-ként működnek, és képesek a nyirokcsomókon áthaladó naiv T-limfocitákat aktiválni.*

A DC-knek nincsenek speciális endocitotikus kompartmentumai, de a hagyományos organellumok tulajdonságait – sejttípustól függően – képesek módosítani. Az MHC-II-molekulák lizoszómából a sejtmembránra történő transzportját számos tényező szabályozza, ami a különböző DC-típusokban eltérő lehett.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Egér csontvelői DC-kben az újonnan szintetizálódó, MHC-αβ-Ii trimerkomplex – a Golgit elhagyva – a szekrotoros útvonalon át az endocitotikus organellumokba jut. Éretlen DC-kben a korai endoszómákból az MHC-II-molekulák zöme (75%) a késői endo/lizoszómákba (más néven multivezikuláris testekbe – MVB) jut, ahol a fehérjék és az Ii-lánc lebontását a cisztatin-C gátolja. Így az éretlen DC-kben nagy mennyiségű antigén felhalmozására és lassú lebontására nyílik lehetőség, ami kedvez a sokféle stabil MHC-II-peptidkomplex kialakulásának.

4.2. Prezentáció plazmacitoid dendritikus sejtek által

A plazmacitoid dendritikus sejtek (pDC) vérben keringő előalakjai (pre-pDC) morfológiai és fenotípusos sajátságaik alapján megkülönböztethetők a vérben található konvencionális DC-ktől (lásd 3. fejezet). Ellentétben a mieloid eredetű DC-kkel, a pDC-k aktiváltsági állapotuktól függetlenül elsődlegesen a perifériás limfoid szövetekben koncentrálódnak, de megtalálhatók a tímuszban és a peritoneális folyadékban is. Aktiváció hatására a gyulladás vagy a vírusfertőzés helyére vándorolnak, ahol nagy mennyiségű I. típusú interferon (IFN-α és IFN-β) termelésére válnak képessé, így a pre-pDC-kből kialakuló effektor sejteknek tekinthetők. A pDC-k számos internalizáló receptort fejeznek ki, így pl. nagy mennyiségben található meg felszínükön a dectin-1, valamint a pDC-kre jellemző BDCA2 C-típusú lektin. *A pDC-k azonban fagocitózisra nem képesek, szerepük elsősorban az endogén, virális peptidek bemutatása,* de exogén peptidek prezentálására is alkalmasak. A pDC-k a TLR-ek kifejeződésében is különböznek a konvencionális DC-ktől, amennyiben endoszómáik membránjában a virális és bakteriális nukleotidok felismerésére képes TLR7 és TLR9 jelenik meg. A TLR7-hez kötődő egyszálú RNS, ill. módosított virális oligonukleotidok hatására fokozódik a sejtek IFN-α és IFN-β termelése. A virális és a bakteriális kettősszálú DNS-t, illetve a nem metilált CpG-elemeket felismerő TLR9 általi aktiváció fokozza a pDC-k életképességét, elősegíti érésüket, a nyirokcsomóba történő vándorlást irányító CCR7 kemokin receptor kifejeződését, valamint IFN-α termelést vált ki.

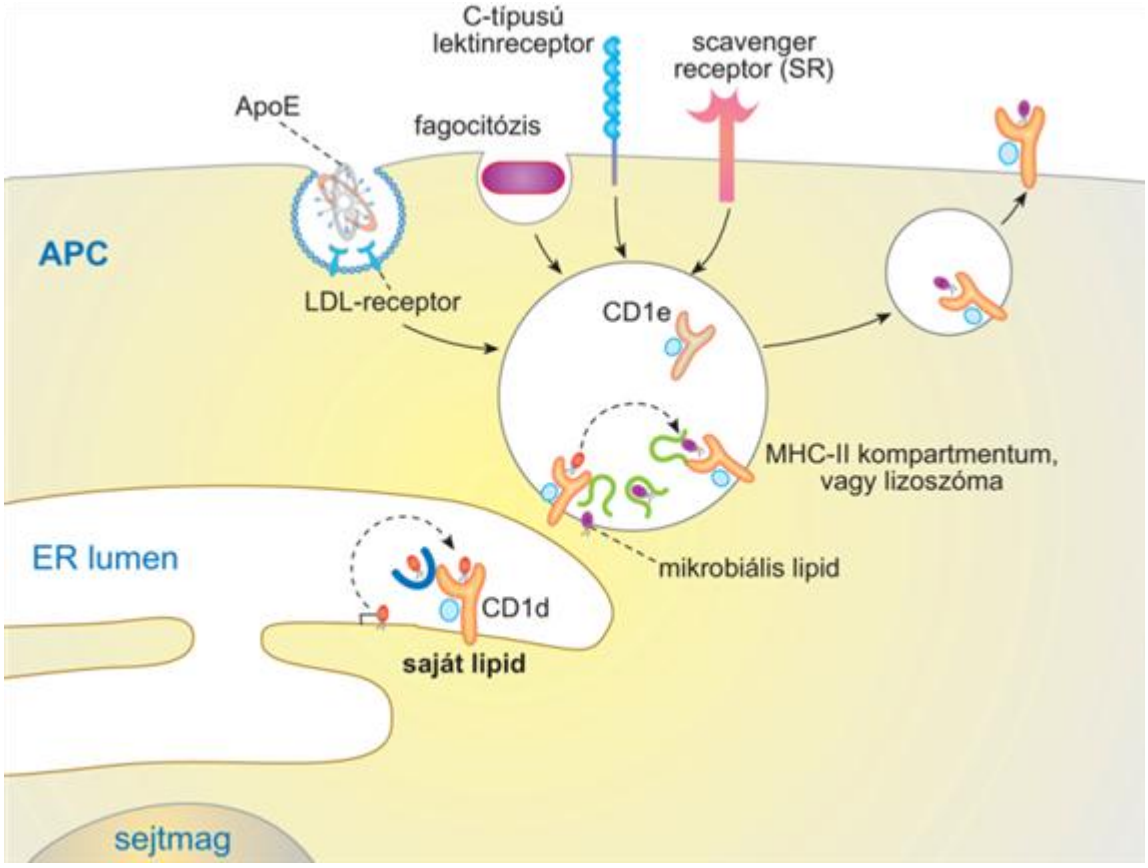
Az aktivált pDC-k más sejtekhez képest százszor, ezerszer nagyobb mennyiségű citokin szekréciójára képesek. A nagy mennyiségű IFN-α számos sejttípus osztódását gátolja, de befolyásolja a konvencionális DC-k differenciálódását, fokozza keresztprezentáló aktivitásukat, és ez által a citotoxikus T-limfociták aktivációját is. A pDC-k által termelt IFN-α jelentősen növeli az ellenanyag-termelést, aktiválja a γδ-T-limfocitákat, és fokozza az NK-sejtek ölőképességét. A pDC-k csak kis mennyiségben képesek a mDC-k által nagy mennyiségben termelt gyulladási citokinek (IL-6 és TNF-α) szekréciójára, és ellentétben az mDC-kkel, nem képesek biológiailag aktív IL-12p70 citokin szekréciójára. A pDC-k granzim-B-enzimet is termelnek, amely más perforint termelő sejttel együtt citolitikus aktivitást fejt ki. Az I. típusú interferonok antivirális aktivitásuk mellett fontos szerepet játszanak a vírusspecifikus immunválasz szabályozásában, és a veleszületett és az adaptív immunitás között funkcionális hidat képezve szabályozzák az immunsejtek funkcióit. Kulcsszerepük van a vírusok és más patogének, valamint a tumorok elleni immunválasz szabályozásában, emellett szerepet játszanak egyes betegségek (SLE, MS) patogenezisében is.

5. Antigén-bemutatás CD1-molekulák által

Régóta ismert, hogy *nem protein antigéneket is felismernek a T-sejtek – így pl. a Mycobacterium tuberculosis glikolipid antigénjével a γδT-sejtek reagálnak. A prezentáló molekulák azonban nem MHC-fehérjék, hanem az MHC-szerű molekulák közé tartozó CD1-molekula* (lásd 9. fejezet).

A CD1 antigén-prezentáló molekulák módosított lipidek megkötésére és bemutatására képesek (12.8. ábra). A glikolipid természetű antigének származhatnak a sejt belső környezetéből, a sejtmembránból vagy a külső térből is, és lebontásuk, átalakításuk a lipid és/vagy a szénhidrátrész módosítását jelentheti. Ezért *a CD1-molekulák antigén-prezentáló funkciója elsősorban a hidrolázok és lipázok aktivitásától függ.* Az átalakítást nem igénylő lipidek internalizáció és lebontás nélkül, közvetlenül is kötődhetnek a CD1-molekulákhoz. Hasonlóan az MHC-peptidkomplexek kialakulásához, a CD1-módosított lipidkomplexek kialakulását is különböző járulékos molekulák segítik.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

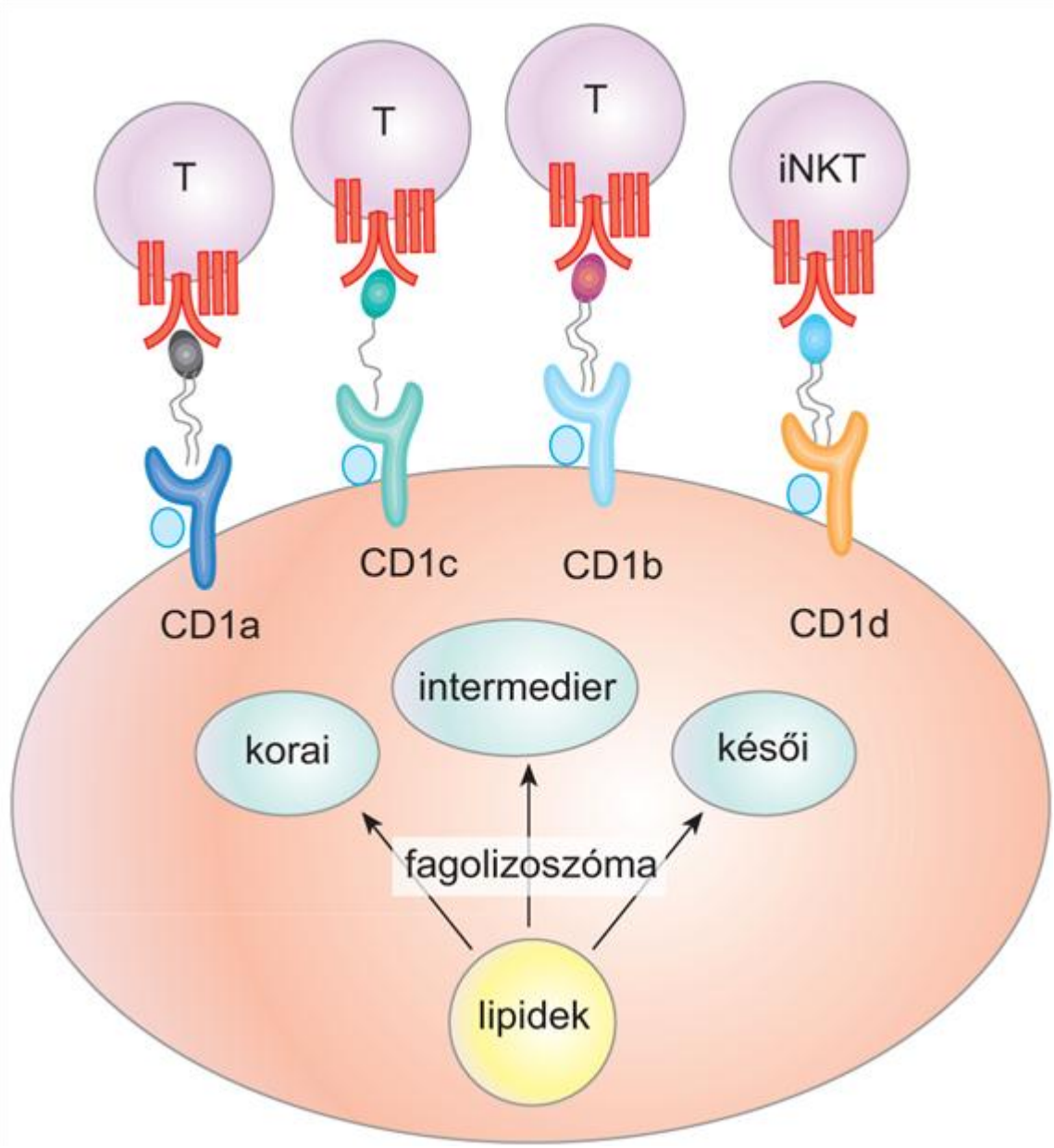


12.8. ábra. A CD1d szerkezete és lipidantigén-bemutató funkciója. A CD1 lipidligandumai szerkezetüktől függően, előzetes átalakítás után intracellulárisan vagy a külső térből, módosítás nélkül kötődhetnek az MHC-I-szerű molekula kötőzsebébe. A saját lipidek (narancssárga) az endoplazmás retikulumban kerülnek a CD1-molekulákra és az MHC-II-kompartmentumban vagy a lizoszómában cserélődnek ki a mikrobiális eredetű lipidekkel. A lipidek bejuthatnak a sejtbe klatrinfüggő endocitózissal, például az LDL-receptor segítségével, fagocitózissal, C-típusú lektin-receptorok révén, a glikolipidek cukormolekuláinak kötődése által, valamint scavenger-receptorhoz kötődést követően.

5.1. A lipidek felvétele és enzimatikus átalakítása

A lipidek az extracelluláris térben aggregálódnak, így csak vízoldékony hordozók, mint pl. lipoprotein-részecskék közvetítésével vagy különböző fehérjékhez (pl. albumin) kötött formában kerülhetnek be a sejtbe. Az apolipoprotein-E (ApoE) a HDL (*H*igh *D*ensity *L*ipoprotein) és a VLDL (*V*ery *L*ow *D*ensity *L*ipoprotein) fontos komponense; jelenléte jelentősen növeli az immunogén lipidek hivatásos APC-kbe történő bevitelét. A lipoproteinekhez kötött lipidek az LDL-receptor (*L*ow *D*ensity *L*ipoprotein), az LRP1/CD91 és a scavenger receptorok közvetítésével kerülhetnek be az APC-kbe. A lipoprotein-LDL-receptor komplexek klatrin közvetített internalizációval az endoszómába jutnak, majd az alacsony pH hatására a receptor leválik a komplexről, és visszajut a sejtmembránba, miközben a lipoprotein részecskék a lizoszómába jutva degradálódnak. Más lipidek, mint pl. a gangliozidok, klatrintól független módon, egyes esetekben a kaveolák közvetítésével internalizálódnak, majd a korai endoszómákba kerülve eltérő hatékonysággal léphetnek kapcsolatba a különböző vezikulumokba eljutó CD1-izotípusokkal *(12.9. ábra)*. A lizoszómákban halmozódó CD1d feltöltése átalakítást igénylő lipidligandummal ApoE hiányába csak kis hatásfokkal megy végbe, az ApoE-hez való lipidasszociáció azonban jelentősen fokozza a CD1d sejtfelszíni kifejeződését és az invariáns NKT-sejtek (iNKT) aktivációját. Hasonló fokozó hatást mutattak ki *Mycobacterium* eredetű lipidek CD1b általi prezentációja során is. A hivatásos APC-kbe nagy mennyiségű lipid juthat a mikrobák és/vagy az apoptotikus sejtek bekebelezésével is.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



12.9. ábra. CD1-lipidkomplexek bemutatása különböző T-sejt populációknak. A különböző CD1-molekulák (a,b,c,d) más-más kompartmentumból származó, eltérő szerkezetű lipideket prezentálnak. A CD1a-, CD1b- és CD1c-molekulákhoz kötött lipideket a variábilis αβ-TCR-ral rendelkező T-limfociták, míg a CD1d által bemutatott ceramidokat és más glikolipideket az invariáns αβ-TCR-ral rendelkező természetes T-sejtek (iNKT) ismerik fel.

A CD1-molekulák szerkezetvizsgálata igazolta, hogy a TCR a CD1 α-hélixekkel és a glikolipid antigén poláris csoportjaival teremt kapcsolatot. *Ellentétben a klasszikus MHC-molekulákkal, a CD1-molekulák bizonyos ligandumokat a sejtfelszínen is képesek megkötni.* Így pl. a 8 szénhidrátegységet tartalmazó GQ1b gangliozid átalakítás nélkül is képes a CD1b molekulához kötődni. Azonban a nagyméretű szénhidrát-oldalláncokat tartalmazó lipidek megkötése csak megfelelő antigén-átalakítási folyamatok után lehetséges, amit a lizoszomákban található, a Galα1-2Gal-ceramid hasítására képes *α-galaktozidáz enzim* végez. Az immunogén glikolipidek képződésében a *hexozaminidáz és a savas mannozidáz,* valamint más *lizoszomális hidrolázok* részvétele is fontosnak bizonyult.

A CD1e-molekula éretlen DC-kben a Golgi és a transz-Golgi-organellumokban található, de a DC-k aktivációjának hatására gyorsan a korai, majd a késői endoszómákba kerül, ahol oldott formában jelenik meg, és a membránlipidek kiemelésében és az összetett szerkezetű lipidek átalakításában játszik szerepet. A CD1e –

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

ellentétben a többi CD1-molekulával – kismértékű genetikai polimorfizmussal is rendelkezik, ami funkcionális aktivitását is befolyásolhatja.

5.2. A lipid transzfer fehérjék szerepe a lipidantigének prezentációjában

A lipidek extra- és intracelluláris előfordulását, mozgását és megfelelő beépülését a lipidtranszfer proteinek (LTP) tartják egyensúlyban. *Az LTP-k az eukarióta sejtek lipidanyagcsere szabályozásának elengedhetetlen résztvevői; nem megfelelő működésük befolyásolja a sejtmembrán integritását és a lizoszomális transzportfolyamatokat, míg egyes komponensei a lipidantigének átalakításában és bemutatásában is szerepet játszanak.* Ezek a transzferfehérjék az endo/lizoszóma környezetben is jelen vannak, ahol a multivezikuláris membránba ágyazott glikoszfingolipidek hidrolázok számára hozzáférhető formában történő kiemelését végzik. Emellett az LTP-k fontos szerepet játszanak a CD1-molekulák endogén lipidekkel való feltöltésében is.

A CD1d molekula α-láncának kapcsolódását a β2-mikroglobulinnal az ER-ben – az MHC-I-molekulákhoz hasonlóan – a kalnexin, a kalretikulin és a tiol-oxidoreduktáz aktivitással rendelkező Erp60/57 dajkafehérjék segítik elő, de a CD1d sejtfelszínre szállításában a mikroszomális triglicerid transzfer protein (MTP) közreműködése is fontos.

A CD1-lipidkomplexek kristályszerkezetének vizsgálata azt igazolta, hogy a CD1-korlátozással működő T-limfociták antigén-felismerő receptora a lipidligandumok kötőhelyből kifelé irányuló poláros résszel, valamint az CD1-α-hélixek egyes aminosavaival létesít kapcsolatot. Ezzel ellentétben a CD1d-molekula a saját vagy patogén eredetű lipideket egy speciális T-limfocitapopuláció, az invariáns TCR-t kifejező iNKT-sejtek számára mutatja be.

Fontos kiemelni, hogy a CD1-hez való kötődés nem függ a HLA-DM-molekulák jelenlététől, és a CD1-molekulák által prezentált antigének felismerése nem igényli a CD4- vagy CD8-koreceptorok közreműködését sem.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

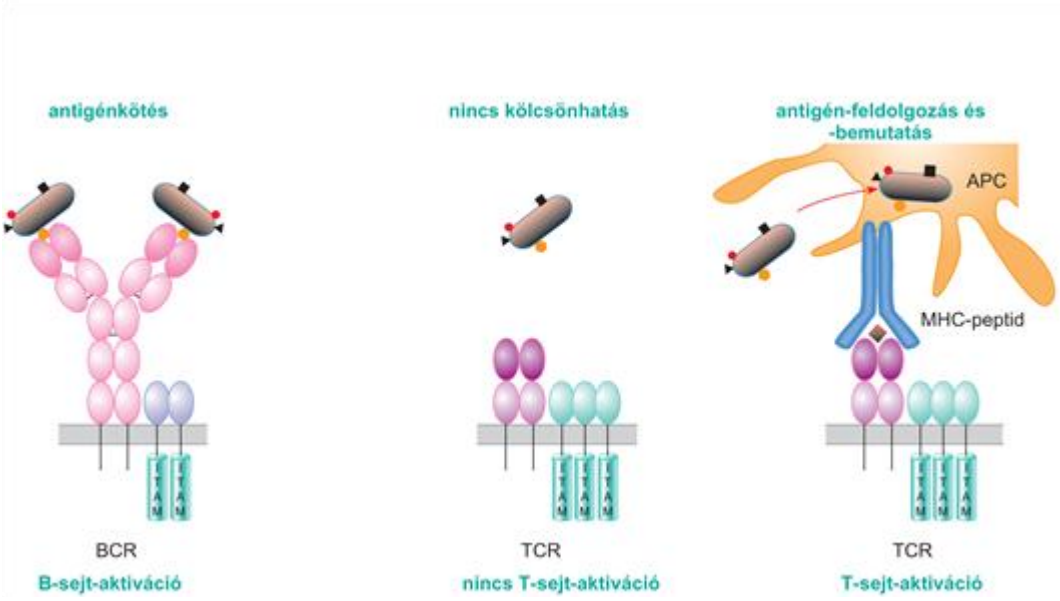
13. fejezet - 13. fejezet – A celluláris immunválasz és effektor folyamatai

(Rajnavölgyi Éva, Matkó János)

A T-sejt-közvetített, celluláris immunválasz abban tér el a humorális immunválasztól, hogy nemcsak a fajlagos felismerés során, hanem az effektor fázisban is szükséges a specifikus kölcsönhatásért felelős T-limfociták közreműködése. Így az antigén felismerését és eltávolítását is a T-limfociták végzik. Működésük során azonban a veleszületett és a szerzett immunitás számos egyéb sejttípusával is kapcsolatba lépnek. A T-limfociták a csontvelői eredetű őssejtekből származó limfoid progenitor sejtekből fejlődnek ki. Ezek az előalakok a vérkeringés útján jutnak el a tímuszba, ahol a γδ- és αβ-génszegmentumok rekombinációjával kialakulnak a TCR-rel rendelkező T-limfociták. A nagyszámú, klonálisan eltérő TCR-t kifejező sejtek hozzák létre a potenciális T-limfocitakészletet (lásd 3. és 10. fejezet). Számos hasonlóság van az adaptív immunitás fajlagosságát biztosító receptorok – vagyis a BCR és a TCR – kialakulása között. Így például hasonló az ilyen receptorok kódolásáért felelős génszegmentumok elrendeződése a csíravonalban, a szomatikus rekombinációjukat biztosító genetikai mechanizmusok, továbbá a kialakult antigén-felismerő láncok szerkezete – vagyis a TCR β- és α-lánca valamint a BCR H- és L-lánca – is. Funkcionális szempontból azonban a két receptor működése jelentősen eltér egymástól, aminek eredményeként a B- és a T-limfociták az antigén-specifikus felismerés két különböző szintjét biztosítják.

1. A T limfociták antigén-felismerő képességének jellegzetességei

Régi megfigyelések szerint a vírusfertőzések vagy a fehérjékkel történő immunizálás az ellenanyagok képződése mellett T-sejt-közvetített celluláris immunválaszt is kiváltanak. A T-limfociták aktiválódását azonban a vírusrészecskék vagy a fehérjeantigének hozzáadását követően csak akkor lehet kimutatni, ha ugyanabból az egyedből származó ún. "járulékos", vagy "antigén-bemutató" sejtek is jelen vannak. Noha a T-sejtek funkcionális elkülönítésének módszerei (vírusspecifikus sejtpusztító képesség vagy antigén-specifikus sejtosztódás vizsgálata) az 1960-as évekre ismertté váltak, a T-sejtek antigén-felismerő működésének molekuláris hátteréről és mechanizmusáról akkor még csak annyit tudtak, hogy az lényegesen eltér a B-sejtekétől. A két sejttípus antigén-felismerő képessége között a legfontosabb különbség az, hogy a T-sejtek nem képesek közvetlen kapcsolatba lépni az oldott vagy sejtfelszíni fehérjeantigénekkel *(13.1. ábra)*. A T limfociták antigén-felismerő működésének pontos mechanizmusát az MHC-fehérjék tényleges biológiai funkcióinak felismerése (l. 9. fejezet) és az antigén-feldolgozás és bemutatás folyamatát tisztázó sejtbiológiai vizsgálatok (l. 12. fejezet) tárták fel.



Created by XMLmind XSL-FO Converter.

13.1. ábra. Antigén-felismerés B- és T-limfociták által. Az érett B-sejtek membránjában kifejeződő bivalens BCR közvetlen kapcsolatba lép az oldott vagy részecsketermészetű antigénekkel. Az érett T-sejtek membránján megjelenő, hasonló szerkezetű, de egy ligandumkötő hellyel rendelkező monovalens TCR nem tudja közvetlenül megkötni az antigént. A T-sejtek antigénfelismerő működéséhez olyan APC-k részvétele szükséges, melyek MHC-molekulákat fejeznek ki.

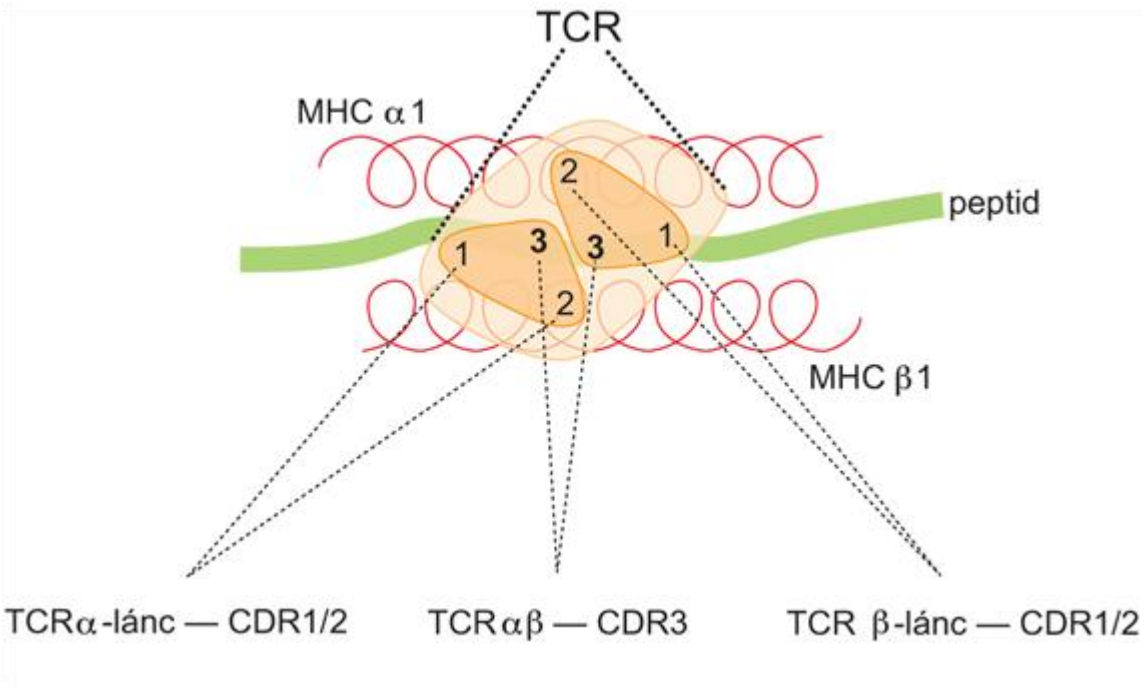
Történeti áttekintés – az MHC restrikció felismerése

A T limfociták MHC által korlátozott antigén-felismerő képességét, azaz az *MHC restrikció* jelenségét elsőként *Zinkernagel* és *Doherty* 1974-ben igazolta; felfedezésüket 1996-ban Nobel-díjjal ismerték el. Kísérleteikben ismert MHC-géneket hordozó homozigóta beltenyésztett egerek vizsgálatával megállapították, hogy vírusfertőzés hatására T-sejt-közvetített immunválasz alakul ki, és a vírussal fertőzött állatokból izolált citotoxikus T-limfociták csak a fertőzést okozó vírussal előkezelt sejteket pusztítják el, vagyis működésük vírus-specifikus. Ha ugyanazzal a vírussal az MHC-gének tekintetében eltérő beltenyésztett egértörzsből származó sejteket fertőztek meg, akkor a citolitikus hatás elmaradt, mert a vírusspecifikus T-limfociták csak olyan vírussal fertőzött sejteket pusztítottak el, amelyek a T-sejtekkel azonos MHC-molekulákat hordoznak (ilyenek az autológ vagy szingén állatból származó sejtek). Így a vírusspecifikus T-sejtek működése az antigén-specificitás mellett MHC-specifikusnak is bizonyult. E megfigyelésekből arra következtettek, hogy a vírusantigének T-sejtek általi felismerésében a "saját", vagy "kompatibilis" MHC-molekulák is részt vesznek. A T-limfociták ún. "kettős specificitásának", vagyis a vírusantigén és a "saját MHC" együttes felismerésének molekuláris hátterét csak jóval később, a TCR-gének által kódolt fehérjék szerkezetének megismerésével és az MHC-molekulák peptidkötő funkciójának igazolásával sikerült felderíteni.

Mai tudásunk szerint a T-limfociták – ellentétben a B-limfocitákkal, melyek elsősorban az eltérő kémiai szerkezetű molekulák *konformációs determinánsaival* reagálnak – a fehérjék lebontása során képződő peptidek MHC-molekulákkal képzett molekuláris komplexeit (pMHC – *p*eptid MHC) ismerik fel. Így a T-limfociták antigén-felismerő receptorának "kettős specificitása" abból adódik, hogy az MHC-peptid komplexek szerkezete és térbeli megjelenése a sejtmembránon az MHC-molekula szerkezetétől (MHC-allotípus), valamint a megkötött antigénből származó peptid méretétől és aminosav-szekvenciájától egyaránt függ. Tehát a TCR által felismert "ligandum" az APC felszínén megjelenő, már korábban kialakult pMHC komplex (lásd 9. fejezet). Amennyiben a TCR egy adott peptiddel egy más szerkezetű MHC-molekulával alkotott komplex formájában találkozik, a kapcsolat nem jön létre. Akkor sincs felismerés, ha az MHC fehérje egy másik peptiddel alkotott komplexe szembesül a TCR-rel (lásd 10.18. ábra).

A TCR oldott állapotban nem fordul elő, csak membránfehérjeként, és szerkezetéből adódóan csak egyetlen ligandumkötő hellyel rendelkezik. Így egy adott specificitású (egyedi TCR Vα és Vβ variábilis doménnel rendelkező) T-sejt-receptor az egyed egy adott típusú MHC-molekulájának peptiddel alkotott komplexét képes felismerni, de nem tud kapcsolatba lépni sem a szabad peptiddel, sem az "üres" MHC-molekulával. A molekuláris biológiai vizsgálatok eredményeivel összhangban a TCR-pMHC komplexek szerkezetvizsgálata egyértelműen igazolta, hogy a T-sejtek "kettős felismerő" funkcióját, azaz a saját MHC és az antigénből származó peptid felismerését egyaránt az α- és β-láncból felépülő TCR közvetíti. A szerkezetvizsgálatok azt is igazolták, hogy *az α- és a β-láncok variábilis doménjei által kialakított egyetlen kötőhely az MHC-molekula, és az ahhoz kötődő peptid által kialakított molekuláris felszínnel létesít kapcsolatot.* Az MHC-fehérjék bizonyos szerkezeti sajátságoktól függően intracellulárisan kötnek peptideket, és nem tesznek különbséget a szervezetben fiziológiásan képződő "saját", valamint az antigénekből származó "idegen" fehérjékből való peptidek között (l. 9. fejezet). A TCR mintegy "felülnézetből" érzékeli az APC felszínén megjelenő pMHC-komplexeket *(13.2. ábra).* Az MHC-I-molekulák által megkötött peptideknek csupán a kötőhelyből kitüremkedő középső szakasza képes kapcsolatot teremteni a TCR-rel (9.5. ábra), míg az MHC-II-molekula kötőhelyébe illeszkedő peptid több oldallánca is hozzáférhető a TCR számára (9.6. ábra). A TCR azonban a peptidet körülvevő, MHC-eredetű aminosav-oldalláncokkal is kapcsolatba lép, vagyis *a TCR átlósan illeszkedik az MHC-kötőhely jellegzetes helikális szakaszaihoz úgy, hogy a TCR α- és β-láncainak CDR3-régiói a felszíni peptid-oldalláncokkal, míg a CDR1- és CDR2-hurkok az MHC-felszínnel kerülnek kapcsolatba (13.2. ábra).*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



13.2. ábra A TCR és az MHC-peptidkomplex molekuláris kapcsolata. A TCR az MHC-molekula α-helixekkel határolt peptidkötő helye, és az illeszkedő peptid által kialakított molekuláris felszínre átlósan kötődik. Így a TCR α- és β-láncainak CDR3-régiói az illeszkedő peptid kitüremkedő oldalláncaival, míg a CDR1- és CDR2-régiók felszíni szakaszai az MHC-molekula aminosav-oldalláncaival teremtenek kapcsolatot. Mivel a TCR antigén-felismerő láncainak CDR1- és CDR2-régiói a szomatikus hipermutáció hiánya miatt viszonylag konzervatívak, a molekuláris kapcsolat többféle TCR- és MHC-allotípus között is kialakulhat.

Így a peptidfelismerés és az MHC-korlátozás magyarázatára a TCR egy kötőhelyes modellje igazolódott, és tisztázódott e folyamat molekuláris háttere is. *A TCR tehát az antigén fajlagos felismerése során kettős funkcióval rendelkezik: egyidejűleg ismeri fel a genetikailag meghatározott "sajátot", valamint a szervezetbe bejutó vagy ott képződő "idegen" fehérjékből származó fragmentumokat.* A T-sejt klónok által kifejezett sokféle, egyedi specificitású TCR-ek feladata az egyedi pMHC-komplexek ellenőrzése annak alapján, hogy az adott sejt által bemutatott pMHC-felszínek elfogadhatóak-e az immunrendszer számára. Ennek értelmében a T-limfociták a B-sejtek antigén-felismerő funkcióját kiegészítve, a fehérjelebontás során képződő fragmentumok szintjén – a sajátot meghatározó MHC-molekulák felismerésével egyidejűleg – megkülönböztetik a tolerálható és az idegenként minősített sejteket. Így *a T-sejtek aktivációját, a celluláris immunválasz mértékét és irányultságát a rendkívüli genetikai sokféleséggel rendelkező MHC-allotípusok egyedre jellemző kombinációja, peptidkötő képessége, sejtfelszíni megjelenése és a pMHC-komplexek TCR-rel kialakuló kapcsolata határozza meg.*

Hasonlóan a B-limfocitákhoz, a T-sejtek elsődleges aktiválása is igényel kostimulációt a specifikus antigén felismerés mellett. Mivel a T-sejtek antigén-felismerő funkciója az APC-vel kialakított stabil kapcsolat függvénye, a T-sejtek számára a kostimulációs jeleket is a megfelelő APC biztosítja. Így *a sejtfelszínen bemutatott pMHC-komplexek összetétele mellett az APC aktiváltsági állapota, sejtfelszíni receptorainak és adhéziós molekuláinak mintázata és citokin/kemokin termelő képessége is lényegesen befolyásolhatja a T-sejt-aktiváció mértékét és minőségét.* A celluláris immunválasz kimenetele a képződő effektor T-sejtek típusainak arányától függ.

1.1. A hivatásos antigénprezentáló sejtek szerepe a T-sejt-aktiváció folyamatában

Ahhoz, hogy a TCR általi antigén-felismerés létrejöhessen, olyan sejtek közreműködése is szükséges, amelyek a fehérjeantigéneket előzetesen "feldolgozzák", azaz peptidfragmentumokra hasítják, majd a képződő peptideket az adott szervezetre jellemző MHC-fehérjék segítségével a sejtfelszínen bemutatják a T-limfociták számára (lásd 12.fejezet). A peptidbemutató funkcióval rendelkező membránfehérjéket a fő hisztokompatibilitási génkomplex (MHC) ún. "klasszikus" szerkezeti génjei kódolják (9. fejezet). Így *az MHC-fehérjék kifejeződése, peptidkötő képessége és sejtfelszíni megjelenése alapvető előfeltétele a TCR antigén-specifikus felismerésének.*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Bár a magvas sejtekben zajló sejtbiológiai folyamatok az MHCI membránfehérjék révén sokféle sejttípusban biztosítják az endogén antigénekből származó peptidek bemutatását, a naiv T-limfociták elsődleges aktiválását a szöveti sejtek nem tudják elindítani. Ennek hátterében az áll, hogy a szöveti sejtek felszínén nem jelennek meg olyan adhéziós molekulák, melyek biztosítják az APC és a T-sejt hosszan tartó kapcsolatát, és nem fejeznek ki olyan kostimuláló molekulákat és citokineket sem, melyek elősegítenék a T-sejt-aktivációt. Ezeket a szükséges feltételeket csak az előzetesen már stimulált hivatásos APC-k, az aktivált B-limfociták, makrofágok, és elsősorban a dendritikus sejtek (DC – *D*endritic *C*ell, lásd 3. és 12. fejezet) tudják biztosítani. *Ezek a sejttípusok jól szervezett kapcsolatok létrehozása révén a T-limfociták eltérő mértékű aktivációját és különböző irányultságú effektor sejtté való differenciálódását váltják ki.* Így a hivatásos APC-k szerepe a T-sejt-aktivációban lényegesen sokrétűbb, mint csupán a megfelelő pMHC komplexek bemutatása.

A naiv antigén-specifikus T-limfociták *in vivo* aktivációja térben és időben jól szervezett, egymást követő folyamatok sorozata, melynek fő lépései a következők:

– az antigén bejutása fertőzés, sérülés vagy gyulladás révén;

– a leukociták kemokinek általi toborzása az antigén bejutási helyére;

– a szöveti APC-k – elsősorban a DC-k – aktivációja és migrációja a helyi nyirokszervekbe;

– a cirkuláló, naiv, antigén-specifikus T-limfociták toborzása és “csapdába ejtése” a nyirokszervekbe vándorló DC-k által bemutatott MHC-peptid-komplexek és adhéziós molekulák révén;

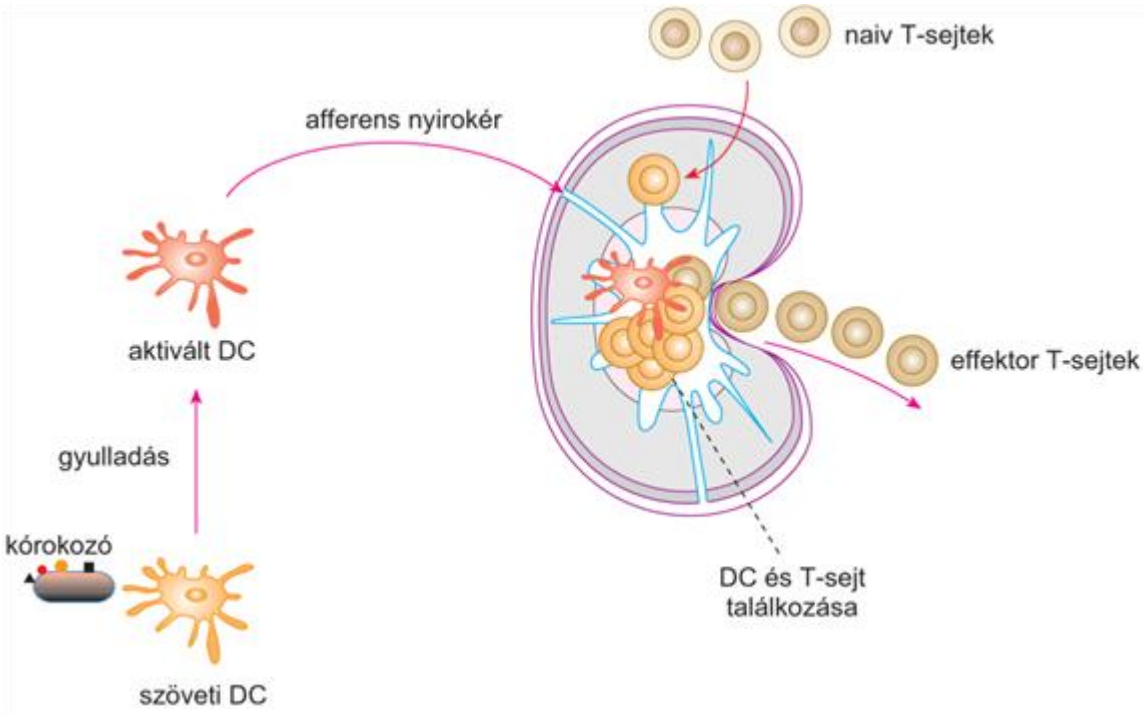
– a T-limfociták polarizációja és az immunológiai szinapszis kialakulása;

– a DC-k és a T-limfociták kétirányú kölcsönhatásától függő T-sejt-aktiváció és differenciáció;

– az effektor T-sejtek kialakulása és migrációja.

A szervezetbe kerülő antigéneket és/vagy patogéneket a konvencionális szöveti DC-k kebelezik be. A fertőzés és/vagy gyulladás hatására a veleszületett immunitás sejtjei (neutrofil granulociták, makrofágok, NK-, NKT-, γδ-T-sejtek) feldúsulnak az érintett szövetben, gyorsan aktiválódnak, közvetlen kapcsolatot teremtenek a DC-kel, és citokineket/kemokineket termelnek. Ezek a szöveti változások aktiválják a DC-ket, aminek hatására a sejtfelszínen nő a kostimuláló molekulák és a kemokinreceptorok kifejeződése. Az aktivált DC-k a felvett antigéneket a közeli perifériás nyirokszervekbe szállítják, miközben a sejten belüli vezikuláris rendszer átrendeződik és fokozódik az antigén-prezentáció. Így a T-sejtes területeken letelepedő érett DC-k jó hatásfokkal és folyamatosan mutatják be a perifériás szövetekben felvett antigénből származó peptideket, miközben adhéziós molekuláik segítségével kapcsolatot létesítenek a naiv T-sejtekkel *(13.3. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

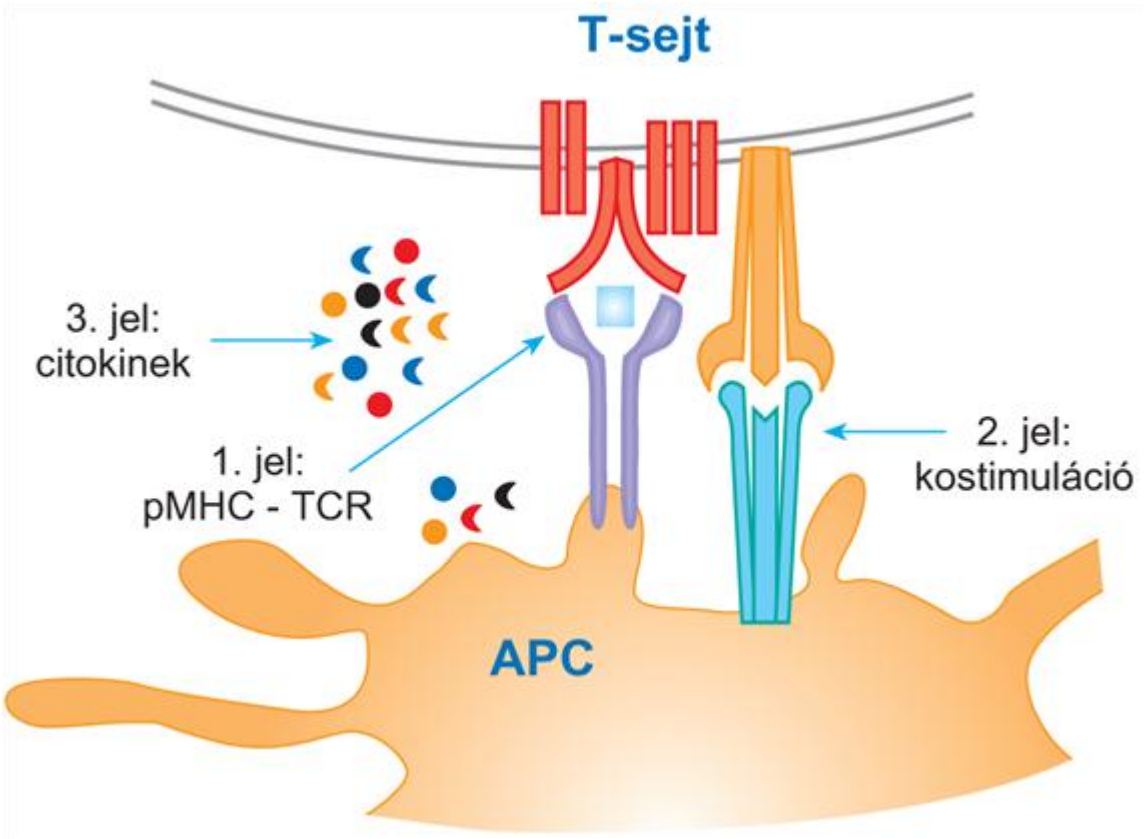


13.3. ábra. Az aktivált DC-k és a naiv T-limfociták kölcsönhatása a perifériás nyirokszervekben. A véráram útján a nyirokszerveket átjáró naiv T-limfociták a nyirokcsomóban "fennakadnak" az aktivált, kórokozókból származó antigéneket bemutató DC-ken. A hosszan tartó DC-T-sejtkapcsolat és a kostimulációs ingerek hatására a T-sejtek osztódnak, és effektor sejtekké differenciálódnak, és a sejtmembránon megjelenő kemokinreceptorok közreműködésével a végrehajtó T-sejtek az antigén bejutásának helyére vándorolnak, ahol kifejtik effektor funkcióikat.

A gyulladási citokinek hatására a véráram útján a nyirokszervekbe jutó naiv T-limfociták felszínén fokozódik a járulékos és adhéziós molekulák kifejeződése, ami kedvez a migrációnak és a sejtkapcsolatok kialakulásának. Az L-szelektin/CD62L magas szintje elősegíti a HEV-eken való átjutást. Az LFA-1 integrin (CD11a/CD18) az ICAM-1/2/3 partnermolekulák révén az APC-T-sejt kölcsönhatást stabilizálja, míg a CD44-molekula a nyirokszervekben való letelepedést segíti elő. A T-sejt membránon megnövekedett LFA-2/CD2 expresszió kedvez a sejtkölcsönhatások kialakulásának, fokozza a CD40L-expressziót és a kostimuláció hatásfokát. Az ún. *másodlagos limfoidszöveti kemokin* (SLC – *S*econdary *L*ymphoid Tissue *C*hemokine) *a naiv T-sejtekben gyors miozin-aktivációt és aktin-polimerizációt vált ki, ami az adhéziós molekulákban és TCR-ekben gazdag aktin-nyúlványokkal rendelkező polarizált T-sejtek kialakulásához vezet.* Ezek a változások elősegítik a T-sejtek célzott migrációját és az APC-vel való stabil kapcsolat kialakulását.

A T-limfocita aktiválásához szükséges első jelet a specifikus pMHC komplex TCR-hoz való kötődése váltja ki. Egyetlen TCR stimulálása azonban nem vezet T-sejt aktiváláshoz és az átmeneti APC-T-sejt kapcsolatok válaszképtelenséget (*anergiát*) indukálnak. *A naiv T-sejtek aktivációja a két sejt hosszú ideig (akár 30 órán át) tartó kontaktusát igényli. Ennek kialakulásához és fenntartásához második jelis szükséges, amit az aktivált hivatásos APC-k felszínén kifejeződő adhéziós és kostimuláló molekulák közvetítenek.Az aktivált APC és a T-limfocita stabil kölcsönhatása mindkét sejtben citokinek termelését váltja ki, ami harmadik jelként tovább erősíti a T-sejt-aktiváció hatékonyságát.* Ezeknek a kölcsönhatásoknak az eredményeként a T-sejtek túlélését, osztódását és differenciálódását biztosító új gének átírása indul el *(13.4. ábra).*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



13.4. ábra. Az adaptív immunválasz sejtjeinek aktiválódását több jel együttes hatása váltja ki. A naiv T-limfociták elsődleges antigén-specifikus aktivációjához három jel szükséges: 1. az antigén-felismerő receptor pMHC-komplexekhez való kötődését követő szignál, 2. a kostimuláló molekulák által közvetített jelek, és 3. a sejtosztódást és az effektor sejtté történő differenciálódást elősegítő citokinek által biztosított stimulusok.

Becslések alapján a T-sejt-aktiválás kiváltásához az APC felszínén 50 – 100 specifikus pMHC komplex jelenléte, és mintegy 8000 pMHC – TCR kapcsolat szükséges (lásd "sorozatos TCR-stimuláció elmélete", *box*). Az APC által lehorgonyzott polarizált T-limfociták aktív mozgással "tapogatják" körül az APC membránját, miközben sejtfelszíni receptorai és a citokin szekréciót biztosító sejtkomponensek az érintkező membránfelszínek közelében koncentrálódnak. Az APC és a T-limfocita membránjának érintkező részét, ahol a stabilizált raftok és a már aktiválódott TCR-ek gyűlnek össze, *immunológiai szinapszisnak* (IS) vagy *szupramolekuláris aktivációs komplexnek* (SMAC – *S*upra*M*ulecular *A*ctivation *C*omplex) nevezzük (lásd 4. fejezet). A T-sejt-aktivációt mintegy 60 percig tartó emelkedett intracelluláris Ca^{2+}-szint jellemzi, ami az NF-AT transzkripciós faktor aktivációját, majd 10–24 óra elteltével az IL-2 citokin termelését váltja ki.

A T-sejt-aktiválást magyarázó elméletek

A TCR és a pMHC között kialakuló molekuláris kapcsolat nem idéz elő kimutatható konformációs változást sem oldott állapotú, sem kristályosított TCR esetében, ugyanakkor azonban intracelluláris jelátviteli folyamatok jól detektálhatók. Az 1990-es évek közepén elvégzett vizsgálatok eredménye alapján kialakult *oligomerizációs modell* szerint néhány pMHC-TCR kapcsolat stabil struktúrákat hoz létre, amit az érintkező membránfelszínen a TCR-, pMHC-, CD3-komplexek közötti Vα–Vα kölcsönhatások tesznek lehetővé. Az aggregált receptorok elősegítik a citoplazmatikus jelátviteli molekulák lokális koncentrációjának növekedését és ezáltal a sejtaktivációt. Ezt az elméletet erősítik azok a vizsgálatok is, amelyek a kristályosított HLA-DR molekula dimerizációját, valamint a bivalens ellenanyagok T-sejt-aktiváló képességét igazolták, alátámasztva a TCR-ek közelségének szerepét. További modellvizsgálatok alapján 2-6 TCR oligomerizációját is kimutatták, de a TCR–pMHC kölcsönhatás kis affinitása miatt ezek T-sejt aktiváló képességét nem sikerült igazolni.

A *sorozatos TCR-stimuláció* elmélete a TCR–pMHC kölcsönhatás azon sajátságán alapul, hogy a TCR a sikeres kapcsolódás és az azt követően beinduló jelátvitel után néhány másodperccel leválik a pMHC-komplexről, és további TCR-ek kötődését teszi lehetővé. Így az APC felszínén megjelenő egyetlen pMHC-komplex mintegy 200 TCR-rel alakíthat ki kapcsolatot. *Vagyis egy adott APC-T-sejt kölcsönhatás eredményeként 100 pMHC-komplex összesen 20 000 TCR aktiválása révén váltja ki az aktivációt.* Az aktivált, intracelluláris jelátviteli

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

molekulákat is megkötő TCR-ek a membrán speciális, szignalizációs fehérjéket tartalmazó mikrodoménjeibe (*raft/membrán tutaj*) helyeződnek át, és további jelátviteli molekulákkal kapcsolódva ún. *immunoszómává,* a sejtaktiváció molekuláris helyszínévé válnak.

1.2. Az immunológiai szinapszisok szerepe a celluláris immunválasz kialakulása során

Az idegrendszeri és az immunológiai szinapszis

Az idegrendszeri szinapszis struktúrájához nagyon hasonló, jelentős molekuláris szervezettségű kontaktstruktúrák, az ún. *immunológiai szinapszisok* (IS), melyek a hivatásos antigén-bemutató sejtek (B-sejt, makrofág és DC) és limfociták (T- vagy B-sejtek) között jönnek létre *(13.5.ábra).* Az idegrendszeri és az immunológiai szinapszisokat létrehozó sejtek ontogenezisében, morfológiájában és funkcionális tulajdonságaiban azonban számos lényegi különbség van. Az idegsejtek az egyedfejlődés kezdetén egy viszonylag változatlan morfológiájú, dinamikus hálózatot alakítanak ki. Új neuronok az élet során nem nagyon keletkeznek, számuk egészséges egyénekben jelentősen nem változik, de kóros, degeneratív folyamatok esetén csökkenhet. Ezzel szemben az immunsejtek (különösen a limfociták) naponta milliós nagyságrendben pusztulnak el a szervezetben, illetve képződnek újra az elsődleges nyirokszervekben. Rövid, néhány napos élettartamuk alatt igen nagy távolságokat tesznek meg a keringési rendszerben. Az "immunsejtek hálózata" morfológiai szempontból is különbözik a neuronális hálózattól, hiszen mind az APC-k, mind a limfociták állandó mozgásban vannak. (Kivételt jelentenek a nyirokcsomókban kialakuló DC–hálózatok.) A szembetűnő hasonlóság a neuronok, illetve az immunsejtek között kialakuló szinapszist illetően, szerkezetükben és összetételükben lelhető fel, mivel azonos, vagy rokon lipid- és fehérjemolekulák alkotják mindkettőt. Kiemelendő, hogy az immunsejtek is csak akkor képesek a különböző sejtfunkciók ellátását lehetővé tevő kommunikációra, ha a specifikus molekuláris felismerést (pl. TCR-pMHC kölcsönhatás) követően kialakul az "érett szinaptikus kapcsolat", hasonlóan a központi idegrendszerben kialakuló dinamikus axodendritikus, axoszomatikus vagy axoaxonikus kapcsolatokhoz.

Az immunológai szinapszisok azonban nemcsak a különböző T-sejt-funkciók és a T-sejtek homeosztázisának szabályozásában fontosak. Kimutatták, hogy a B-limfociták is kialakítanak IS-t a sejtfelszínen kötött antigént hordozó fagocitákkal. Ismert továbbá az is, hogy az extracelluláris sejtpusztításban fontos szerepet játszó NK-sejtek is jellegzetes gátló vagy aktiváló szinapszisokat alakítanak ki a felismert célsejtekkel. Funkcionális szempontból az NK-sejtek szinapszisai "kétélű kardként" működnek, ugyanis gátló NK-IS esetén nincs sejtpusztítás a KIR által közvetített gátló jelek következtében, míg ha a szinapszisban az MHCI-KIR kapcsolat hiányzik, és megfelelő az aktiváló molekulapárok összekapcsolódása, megtörténhet a granulumszekréció és a kapcsolódó célsejt elpusztítása (lásd 13.3. fejezet).

Legrészletesebben eddig APC-k T-sejtekkel alkotott szinapszisait vizsgálták *in vitro* sejtmodellrendszerekben. Jelentős előrehaladást jelentett az IS megismerésében a közelmúltban kifejlesztett ún. "élősejtes képalkotó" eljárás, mely fluoreszcens konfokális, illetve multifoton mikroszkópiás módszeren alapul. Ezzel a technikával a nyirokszervekben lezajló folyamatokat *in vivo* körülmények között vagy frissen izolált, intakt nyirokszervekben lehet vizsgálni.

Az IS kialakulása komplex, több lépésből álló folyamat, mely az alábbi fázisokra bontható:

– *pásztázás:* a mozgékony T-limfociták "letapogatják" a környezetükben található potenciális partnersejteket, és amennyiben egymással kölcsönható adhéziós molekulapárok (pl. DC-SIGN a DC-ken és ICAM3 a T-sejten) kerülnek kapcsolatba, akkor a T-sejt mozgása leáll, és ezzel lehetőség nyílik a TCR-pMHC kapcsolatok létrehozására és így a szinapszis kialakulására *(13.5. ábra).* Megfelelő adhéziós kölcsönhatás hiányában a T-sejt gyorsan leválik az APC-ről.

– *információcsere; molekulák, molekulacsoportok (mikroklaszterek) átrendeződése a kölcsönható sejtek plazmamembránjában:* a megfelelő erősségű TCR-pMHC kölcsönhatás és a kostimulációs kapcsolatok olyan jelátviteli folyamatokat indítanak el (l. később), melyek hatására a T-sejtek felszínén megnő az adhéziós molekulák száma és affinitása, ennek eredményeként pedig erősödik a sejtek közötti kontaktus. A TCR a hozzá kapcsolódó MHC-peptid komplexszel együtt növekvő méretű klasztereket formál a szinapszis centrumában (cSMAC – *c*entral *S*upra*M*olecular *A*ctivation *C*luster), ahol lipid-raft mikrodoménekben koncentrálódik. A hosszabb adhéziós molekulapárok (pl. ICAM-1/LFA-1) a klaszter perifériájára szorulnak (pSMAC – *p*eripheral *S*upra*M*olecular *A*ctivation *C*luster, *13.6. ábra*). A rövidebb, az aktiváció szempontjából kritikus molekulák kapcsolatait gátló, igen hosszú extracelluláris doménnel rendelkező, és a T-sejteken nagy számban megtalálható

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

glikoproteinek (pl. CD43, CD45) átmenetileg kizáródnak a szinapszisok területéről. Ez a T-sejtek esetében jelentős alakváltozással is jár, amit a citoszkeleton aktív átrendeződése (ún. "membránfodrozódás") biztosít. Az "érett" immunológiai szinapszisok az elektronmikroszkópos képek alapján néhány μm^2-nyi, kb. 15–25 nm átmérőjű teret alakítanak ki az érintkező sejtek plazmamembránjai között. E struktúrán belül a szinapszis mindkét oldalán (az APC mint *pre*szinaptikus, a Th-sejt mint *poszt-szinaptikus* oldal) nagy a molekulasűrűség, hasonlóan a neuronális szinapszisokhoz, ahol pl. az ingert érzékelő acetilkolin-receptor (AchR) a szinapszis centrumában több ezer molekulából álló aggregátumokat képez. Az IS-t az idegi szinapszisokhoz hasonlóan a szélen elhelyezkedő adhéziós molekulagyűrű stabilizálja *(13.7. A ábra)*. További fontos molekuláris átrendeződés a sejtkontaktusban kritikus jelátvivő molekulák (ZAP70, PKCθ) illetve adaptorfehérjék (LAT, SLP76, CARMA-1, a neuronális PSD95 analógja) szinaptikus centrumban történő koncentrálódása, ami lehetővé teszi egy nagyméretű jelátviteli molekulacsoportosulás, az ún. "szignaloszóma" létrejöttét (lásd később és 6. fejezet).

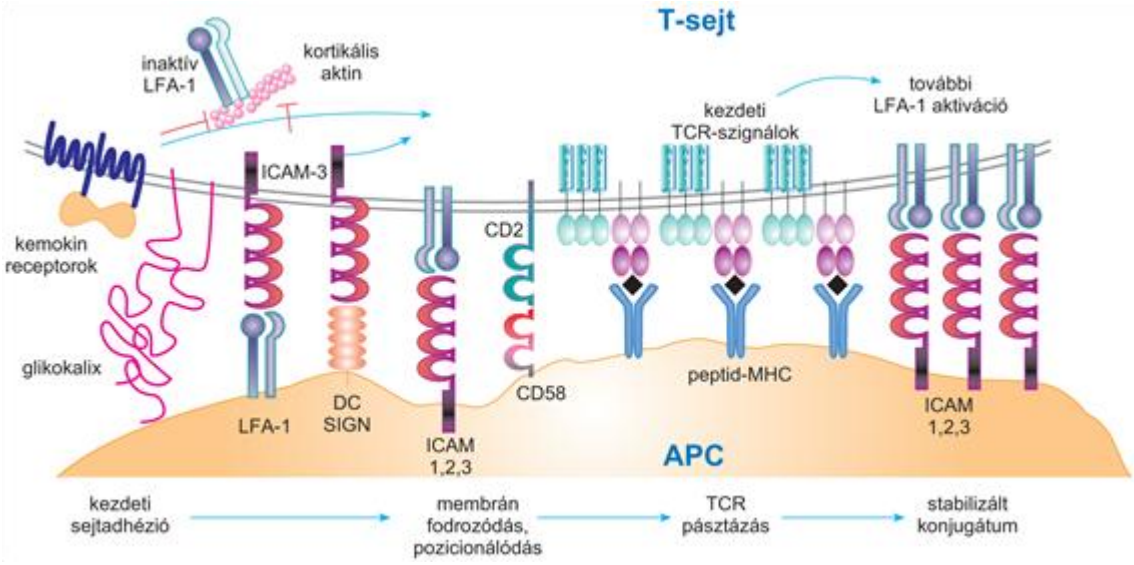
– receptor-internalizáció, jelátvitel, sorozatos jelek, jelintegráció:

Az antigén-specifikus receptorok ligandumkötése általában gyors foszforilációs enzimkaszkádot indít be a sejtekben, melyet több fehérje és lipid aktiválódása, a citoplazmatikus kalcium-szint gyors és átmeneti emelkedése és végül gének aktivációja követ. A T-sejtekre jellemző, hogy a TCR sejtfelszíni kifejeződése a ligandum (pMHC) kötését követően gyorsan csökken, míg az APC felszínén az pMHC átlagos élettartama jóval hosszabb (néhány óra). Ez lehetővé teszi, hogy ugyanazt az MHC-peptid-komplexet a sejtkontaktus során több TCR is érzékelje, és így a TCR-szignál hosszan fennmaradjon. Ez a sejtproliferáció (klonális expanzió) szempontjából esszenciális IL-2- és IL-2R-gének aktiválásához szükséges.

Fontos megemlíteni, hogy a T-sejtek hatékony aktivációjához szükséges az ún. második kostimulációs szignál (pl. B7-CD28 kapcsolat), mely a PI3-kináz-Vav-Rac tengely (lásd 4. fejezet) aktiválásával segíti elő az érett szinapszis kialakulásához szükséges receptorklaszterek létrejöttét az aktin-citoszkeleton átrendeződése által. Újabb kutatások rávilágítottak arra, hogy az adhéziós molekulakapcsolatok nemcsak a szinapszisok stabilizálásáért felelősek, de az integrinközvetített szignálok egyes sejtfelszíni receptorok expressziójának szabályozása révén is befolyásolják a szinapszis által kapcsolódó sejtek további sorsát és funkcióját.

– a jelátvitel leállítása, az osztódásra elkötelezett T-sejt leválása az APC-ről:

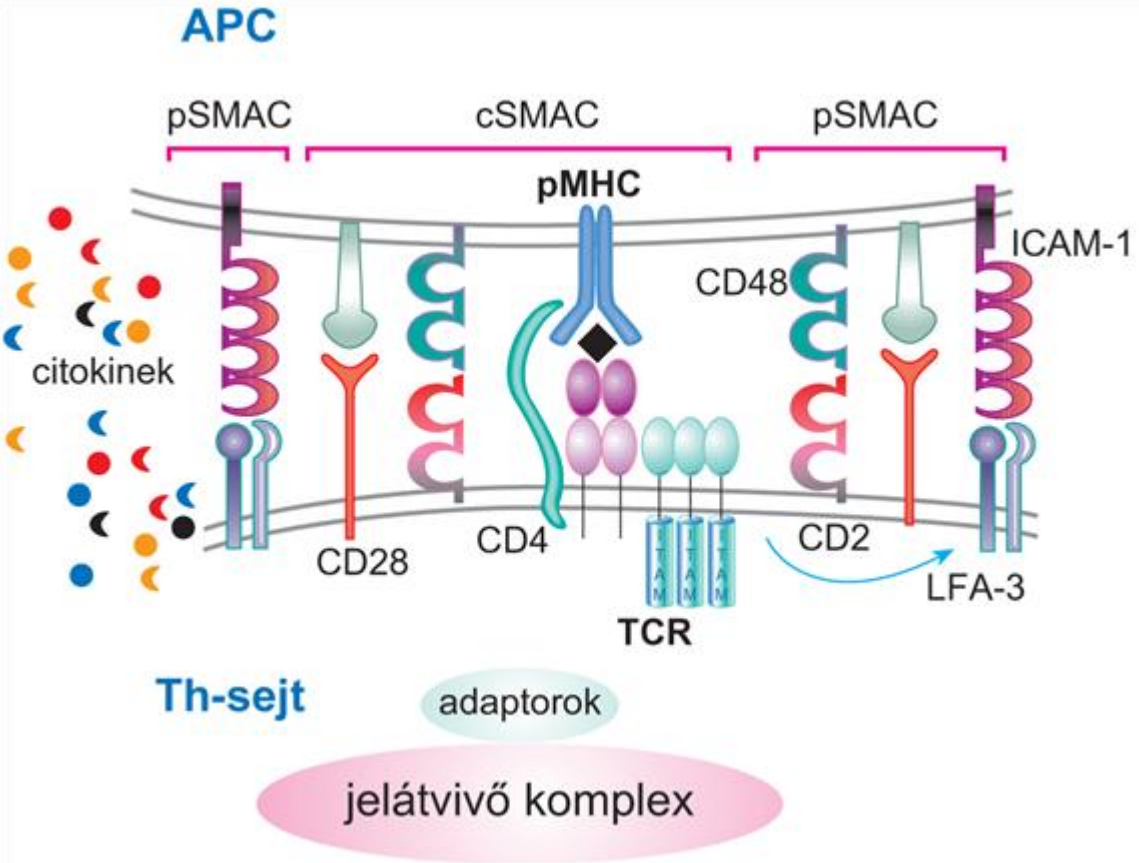
A T-sejtek aktivációját az APC-k felszínén kifejeződő B7 molekulacsalád és a T-sejtek CTLA-4 receptorainak kapcsolódása állítja le. A CTLA-4-molekulák az erős TCR-szignálok érzékelése után a citoszkeletális rendszer aktív közreműködésével rendeződnek át a sejtek uropodális részéről a szinapszis területére. Ezek a T-sejtek a későbbiek során még képesek osztódásra és effektor-, valamint memóriasejt funkciók ellátására. Nagyon erős antigén-specifikus TCR-szignálok esetében a BH3-domént tartalmazó Bim pro-apoptotikus fehérje is aktiválódhat, és a mitokondrium membránjába épülve aktiváció indukált programozott sejthalált (AICD) indíthat el, aminek eredményeként a T-sejtek az APC-ről leválva elpusztulnak.



13.5. ábra. Az APC-T-sejt immunológiai szinapszis kialakulása. A motilis és pásztázó T-sejt az ICAM-3 adhéziós molekula ligandumkötését követően tartósan kapcsolatban marad az APC-vel. Az aktivált LFA-1

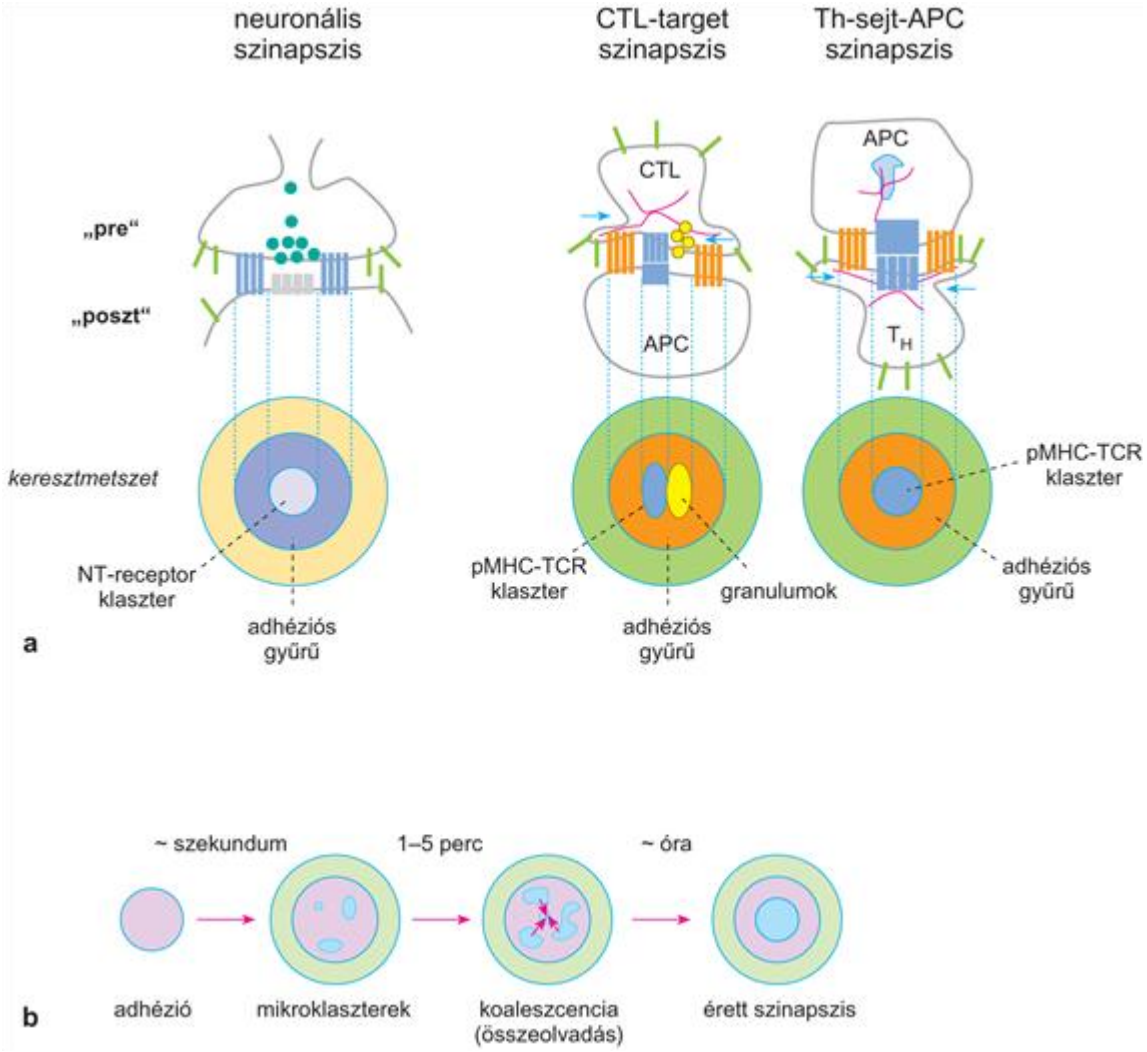
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

integrin által kiváltott jel fokozza a konjugátum stabilitását, és aktiválja a kortikális citoszkeleton átrendeződését (membránfodrozódás, "*ruffling*") is. A kezdeti TCR-szignálok elősegítik a szinapszis centrumában az antigén-receptorok és jelátvivő molekulák koncentrálódását, valamint a további integrinszignálokon keresztül a két T-sejt közötti kapcsolat stabilizálódását, mely az érett, funkcióképes szinapszis kialakulásához vezet.



13.6. ábra. A szupramolekuláris aktivációs komplex (SMAC) kialakulása a kölcsönható APC-k és Th-sejtek plazmamembránjában. A cSMAC tartalmazza a pMHC-komplexeket, a TCR-eket, a CD4/CD8 és a CD28 koreceptorokat, valamint különböző jelátviteli molekulákat és adaptorokat. A T-sejt-APC kölcsönhatást elősegítő adhéziós molekulák (LFA-1–ICAM1) a pSMAC külső rétegében találhatók. Ezek a kölcsönhatások az APC és a T-sejt megfelelő pozíciójú, hosszan tartó kapcsolatának biztosítása mellett a cSMAC-ban zajló jelátviteli folyamatokat is elősegítik. A kialakuló szinapszis elősegíti a citokinek sejtek közötti közvetlen átadását is.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



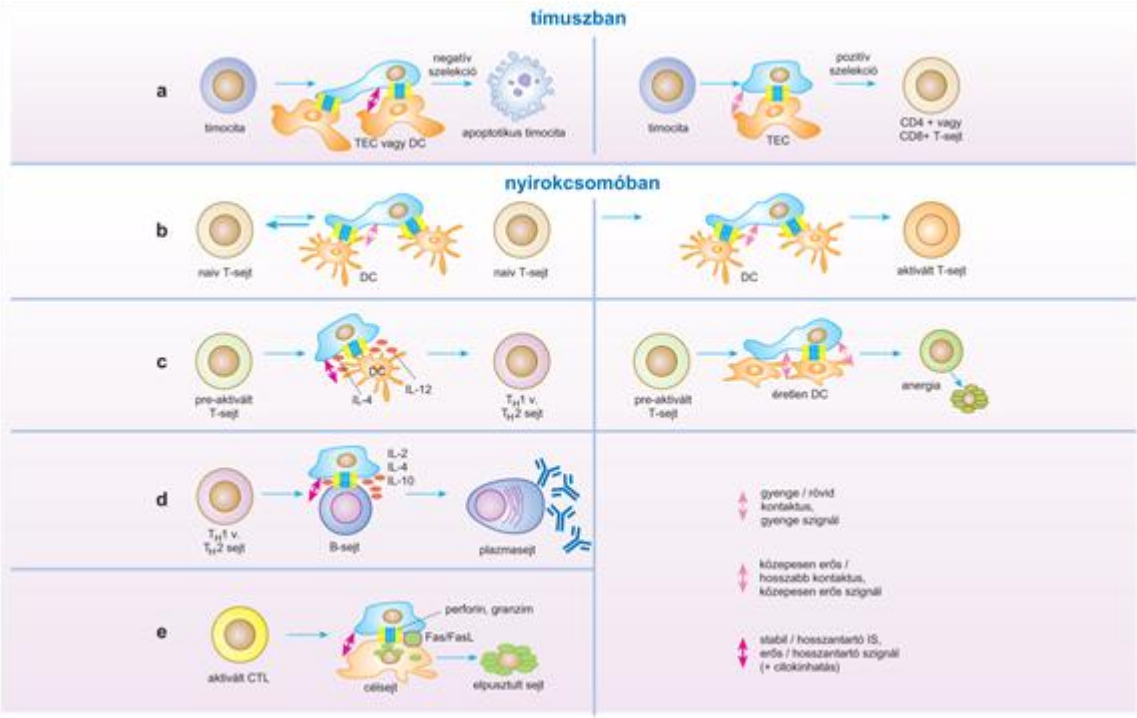
13.7. ábra. A neuronális és az immunológiai szinapszisok felépítése, típusai. a) A neuronális, APC-CTL és APC-Th-sejtszinapszisok pre- és posztszinaptikus oldalainak szerkezete. A neurotranszmitterek (NT) vektoriális szekréciója, a TCR (kék) és a granulumszekréciós domén (sárga), valamint az MHCII-peptid klaszterek erősen koncentráltak a preszinaptikus membránban. Az NT-receptor, az MHCI-peptid klaszterek (kék) és a TCR-klaszterek (kék) pedig a poszt-szinaptikus membránfelszín közepén dúsulnak fel. A vertikális szerkezet alatt a kialakult szinapszisok keresztmetszeti képei láthatók. **b)** Az immunológiai szinapszis kialakulásának időbeli lefolyása. **c)** Érett CTL-B sejt szinapszis mikroszkópos képe. *a*) A képen a piros fluoreszcencia a TCR-t, a zöld a granulumokban levő granzimet, míg a kék az LFA-1 integrint jelzi. Az alsó képen a szinapszis nagyított, keresztmetszeti képe látható. *b*) Érett B-sejt-Th limfocita szinapszis (jobb oldali felső kép) fluoreszcens képe, illetve alatta annak kesztmetszeti képe (piros: TCR, kék: LFA-1). *c*) Érett dendritikus sejtek T-limfocitákkal kialakított kontaktusa pásztázó elektronmikroszkópos felvételen (elektronikusan kontraszt-színkódolva). **A mikroszkópos felvételek forrása: a. baloldali felső és alsó image:** Stinchcombe JC, Bossi G, Booth S, Griffiths GM. Immunity. 2001. nov. 15;(5):751–61. PMID: 11728337 [PubMed - indexed for MEDLINE]. **b. középső alsó-felső és jobb felső képek (összetartoznak):** Lee KH, Holdorf AD, Dustin ML, Chan AC, Allen PM, Shaw AS. Science. 2002. febr. 22;295(5559):1539–42. PMID: 11859198 [PubMed - indexed for MEDLINE]**. c. jobb alsó image:** Oliver Schwartz, Virus and Immunity group, Institute Pasteur, Paris, France Nature Cell Biology Vol. 6, No. 3, march. 2004. *"Cell of the Month"

Az IS finomszerkezete igen változatos lehet az APC-k és mikrokörnyezetük (pl. az aktuális limfokin-miliő) jellegétől függően. Kialakulhatnak rövid, néhány másodpercig, ill. percig létező, erősen dinamikus, több ponton kisebb molekulaklasztereket tartalmazó multifokális szinapszisok, pl. DC- vagy tímuszepitélsejtek esetében. Ugyanakkor nagy aviditású, agonistapeptid vagy B-limfocita APC esetében előfordulhatnak stabilabb, hosszabb élettartamú (néhány perc, ill. óra) és a neuronális szinapszisokhoz hasonlóan egy pontban koncentrált szinapszisok is *(13.7. A, B ábra).* Jellegzetes, bifokális geometriájú a $CD8^+$ T-limfociták és az APC-k szinapszisa. Az egyik centrumban az antigénkötő receptorok és a jelátvivő molekulák, míg a másikban, a

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

szekréciós doménben, a kapcsolódó célsejt elpusztításához szükséges molekulákat (perforin, granzim) tartalmazó granulumok koncentrálódnak (lásd 13. fejezet).

Fontos megemlíteni, hogy a T-sejtek igen gyakori és változatos szinapszisokat alakíthatnak ki ontogenezisük során a tímuszban, ami nagymértékben befolyásolja sorsukat a szelekciós folyamatok során. A keringésbe kijutó naiv, érett T-sejtek differenciálódását is nagymértékben meghatározzák az APC-kel kialakított szinapszisok *(13.8. ábra*).



13. 8. ábra. Az immunológiai szinapszisok funkcionális jelentősége. a) A timociták tímuszepitél (TEC) vagy dendritikus (DC) sejtekkel kialakított szinapszisaiban az integrált jel erőssége és időtartama alapján dől el további sorsuk: negatív szelekció vagy pozitív szelekciót követő differenciálódás naiv CD4+ segítő, illetve CD8+ citotoxikus T-sejtekké. **b)** A naiv T-limfociták DC-kel való találkozása vagy a kapcsolat gyors megszűnését, vagy a T-sejt aktiválódását (*priming*) eredményezi, ugyancsak az integrált jel erőssége és időtartama függvényében. **c)** A már aktivált Th- sejtek szinapszist kialakítva a DC-kel (az azok által termelt citokinmiliőben) Th1- vagy Th2-sejtekké differenciálódhatnak, míg nem megfelelő APC-hez (pl. éretlen DC) kapcsolódva anergia révén elpusztulnak. **d)** Polarizált Th-limfociták B-sejtekkel kialakított szinapszisaiban történő aktiválódása és citokintermelése az integrált jel erőssége és időtartama függvényében, a B-sejtek ellenanyag-termelő plazmasejtekké történő differenciálódását segíti elő. **e)** Az aktivált citotoxikus T-limfociták célsejtekkel kialakított szinapszisai ez utóbbiak elpusztításához vezetnek, melyben a Fas-FasL (sejthalál receptor-ligandum) kölcsönhatás, valamint a perforin- és granzimközvetített mechanizmus vesz részt.

Az immunológai szinapszisok azonban nemcsak a különböző T-sejt-funkciók és a T-sejtek homeosztázisának szabályozásában fontosak. Kimutatták, hogy a B-limfociták is kialakítanak IS-t a sejtfelszínen kötött antigént hordozó fagocitákkal. Ismert továbbá az is, hogy az extracelluláris sejtpusztításban fontos szerepet játszó NK-sejtek is jellegzetes gátló vagy aktiváló szinapszisokat alakítanak ki a felismert célsejtekkel. Funkcionális szempontból az NK-sejtek szinapszisai "kétélű kardként" működnek, ugyanis gátló NK-IS esetén nincs sejtpusztítás a KIR által közvetített gátló jelek következtében, míg ha a szinapszisban az MHCI-KIR kapcsolat hiányzik, és megfelelő az aktiváló molekulapárok összekapcsolódása, megtörténhet a granulumszekréció és a kapcsolódó célsejt elpusztítása (lásd 13.3. fejezet).

Összefoglalva tehát, az immunológiai szinapszisok olyan komplex és dinamikus kontaktstruktúrák, melyek csak specifikus molekuláris kapcsolatok kialakulása esetében jönnek létre. Az IS térben és időben koordinált, reakciókinetikai szempontból igen előnyös felületet biztosít a kapcsolódó sejtek közötti információcsere és a jelátvitel számára. Emellett az IS-ben kialakuló szupramolekuláris csoportosulások alkalmasak a sejteket érő különböző jelek szelektálására és integrálására is. Így szerepük meghatározó mind a limfociták ontogenezise,

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

mind az érett sejtek által kifejtett effektorfunkciók során, valamint a perifériás limfocitakészlet finomszabályozásában is (13.8. ábra).

1.3. A T-sejt aktiválásának jelátviteli folyamatai

A TCR-ek pMHC-komplexek általi stimulációja a B-limfociták antigén-specifikus aktivációjához sok szempontból hasonló jelátviteli folyamatokat indít el (lásd 6. fejezet).

Ennek legfontosabb lépései a következők:

– Intracelluláris fehérjék enzimatikus módosítása kinázok, foszfatázok, proteázok közvetítésével (tirozin és szerin/treonin foszforiláció, defoszforiláció, ubiquitináció).

– A jelátvitelben résztvevő molekulák lokális koncentrációjának változása adaptor molekulák részvételével (összegyűjtés (“toborzás”) vagy elkülönítés).

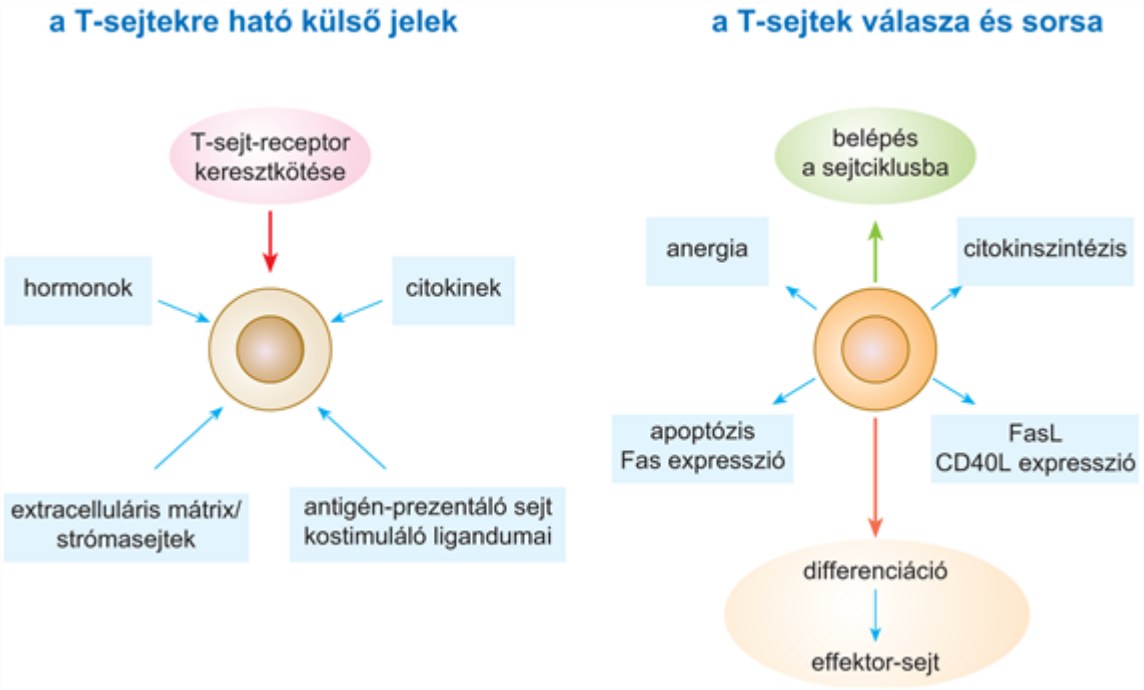
– Az események időzítése, a különböző jelátviteli útvonalak sorrendjének szabályozása.

– Allosztérikus változások, aminek hatására a molekuláris kölcsönhatások aktivációt vagy inaktivációt váltanak ki.

A T-sejt-aktiváció első lépése a kinázok által elindított foszforilációs kaszkád, amit a megfelelő membrán és citoplazmatikus adaptor molekulák toborzása követ. Ezután a jelátviteli pályákon a sejtmagig futó jelek új gének bekapcsolását és átírását indítják el. Amennyiben az APC felszínén bemutatott pMHC-komplexek elegendő számú TCR-rel reagálnak nagy aviditással, a T-sejt aktiválódik. A citoszkeleton átrendeződése a TCR–pMHC kontaktus helyén, az immunológiai szinapszisban a SMAC kialakulásához, a jelátviteli fehérjék klaszterekbe rendeződéséhez és az adaptor fehérjék specifikus doménjeinek aktiválódásához vezet. A jeltovábbítás párhuzamosan futó pályákon zajlik, melyek kölcsönhatásba lépnek a koreceptorok és a kostimulációs molekulák által kiváltott jelátviteli folyamatokkal is. A különböző utak átfedő komponensei együttműködhetnek (*cross-talk*) és visszajelző (*feedback*) mechanizmusok beindítására is lehetőséget adnak. E folyamatokban kiemelt szerep jut az enzimatikus aktivitással nem rendelkező adaptor molekuláknak/állvány (*scaffold)* fehérjéknek, melyek a különböző jeltovábbító molekulák és szubsztrátjaik közvetlen együttműködését teszik lehetővé. E jelátviteli folyamatokat a 6. fejezetben részletesen bemutattuk.

Összességében a TCR-ligandumok kötődésének erőssége és a sejtkölcsönhatás időtartama jelentősen befolyásolja a jelátvivő komplex kialakulását. A jelátviteli pályák és a szabályozó mechanizmusok együttműködésétől valamint a környezeti hatásoktól függően a T-sejtek differenciáltan válaszolnak a különböző stimulusokra. Így az antigéninger kiválthat proliferációt, vagy citokintermelésben megnyilvánuló aktivációt. A Ras/MAPK útvonal aktiválódása esetében vagy kostimulációs jelek hiányában viszont anergiás állapot alakulhat ki *(13.9. ábra)*. A T-sejt aktiválásának mértékétől, időtartamától és a cSMAC kialakulásától függően a TCR-ek sejtfelszíni megjelenése csökken. A nagymértékben foszforilált TCR-ek gyorsan internalizálódnak, de a részlegesen foszforilált TCR-ek visszakerülhetnek a sejtfelszínre. Ennek fiziológiás szerepe feltehetőleg a túlzott aktiváció megakadályozása és az aktiváció-indukált apoptózis (AICD) elkerülése.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



13.9. ábra. A T-limfocitákat érő tényezők hatása az antigén-specifikus aktivációra. A T-sejtek optimális aktivációja sejtosztódáshoz és effektor sejtté történő differenciációhoz vezet, de a citokintermelés mértéke és a sejtfelszíni aktivációs molekulák (FasL, CD40L) megjelenése függ a stimulációs jelek erősségétől. Kostimulációs ingerek hiányában a T-sejt-aktiváció funkcionális válaszképtelenséghez (anergia) vagy apoptózishoz vezet.

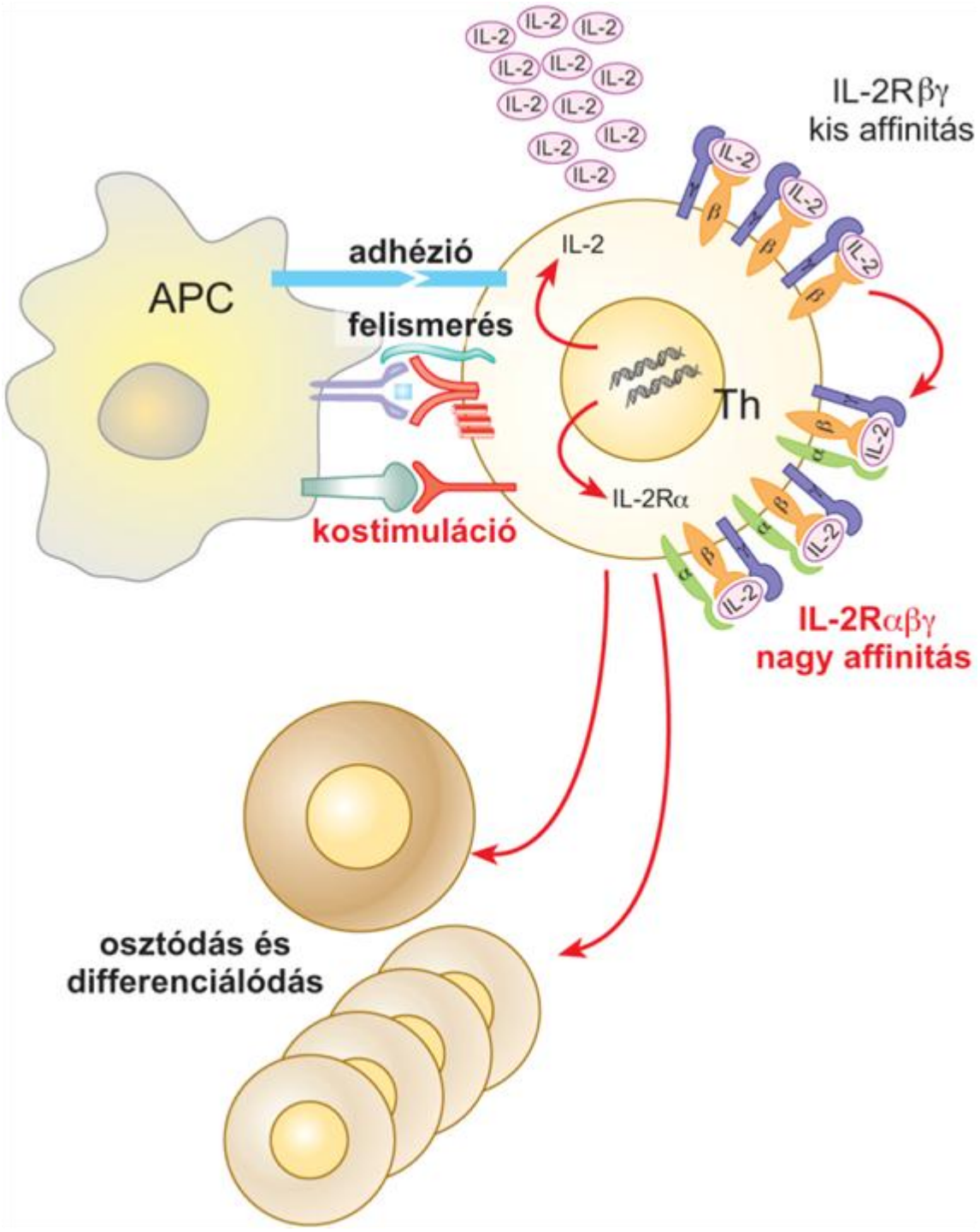
1.4. A kostimuláció szerepe a T-sejt-aktivációban

Fontos hangsúlyozni, hogy *a TCR – pMHC kapcsolat kialakulása önmagában nem elegendő feltétele a T-sejtek aktivációjának*. A B-limfocitákhoz hasonlóan az antigén-felismerő receptor által közvetített jel mellett a T-sejtek aktiválásához is szükséges a megfelelő kostimuláló molekulák részvétele.

A CD28 molekulacsalád

A T-sejt-aktiváció legfontosabb kostimuláló receptora a nyugvó T-sejteken is kifejeződő CD28 receptor, melynek ligandumai az aktivált APC-eken kifejeződő B7-1/CD80 és B7-2/CD86 molekulák (lásd 4. fejezet). Kölcsönhatásuk elősegíti a T-sejtek osztódását és az IL-2 citokin szekrécióját; hiányában anergia vagy apoptózis indukálódik *(13.1. táblázat)*. A CD28-általi jelátvitel a nyugvó sejteket osztódásra készteti, kromatin-átrendeződést, a DNS-metiláció változását, a nagy affinitású IL-2 receptor (IL-2Rαβγ) sejtfelszíni megjelenését és IL-2 termelését idézi elő *(13.10. ábra)*. Th sejtekben a kostimuláció hatására számos egyéb citokin ill. kemokin is termelődik, melyek receptora, valamint további kostimuláló és szabályozó molekulák jelennek meg a sejtmembránon.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



13.10. ábra. A kostimuláció és az IL-2-termelés szerepe a T-sejt-aktivációban. A kis affinitású IL-2Rβγ a legtöbb érett T-sejt membránjában kifejeződik. Az APC-k felszínén aktiváció hatására indukálódó B7-molekulák kölcsönhatása a T-sejtek felszínén konstitutívan megjelenő CD28 kostimuláló molekulával a T-sejtben az IL-2Rα és az IL-2 citokingénjeinek átírását váltja ki. A nagy affinitású IL-2Rαβγ megjelenése a sejtfelszínen az IL-2 citokin autokrin hatása révén a T-sejtek osztódását és differenciálódását segíti elő.

13.1. táblázat - 13.1. táblázat. A T-sejt-aktivációt elősegítő TNFR-TNF molekulapárok

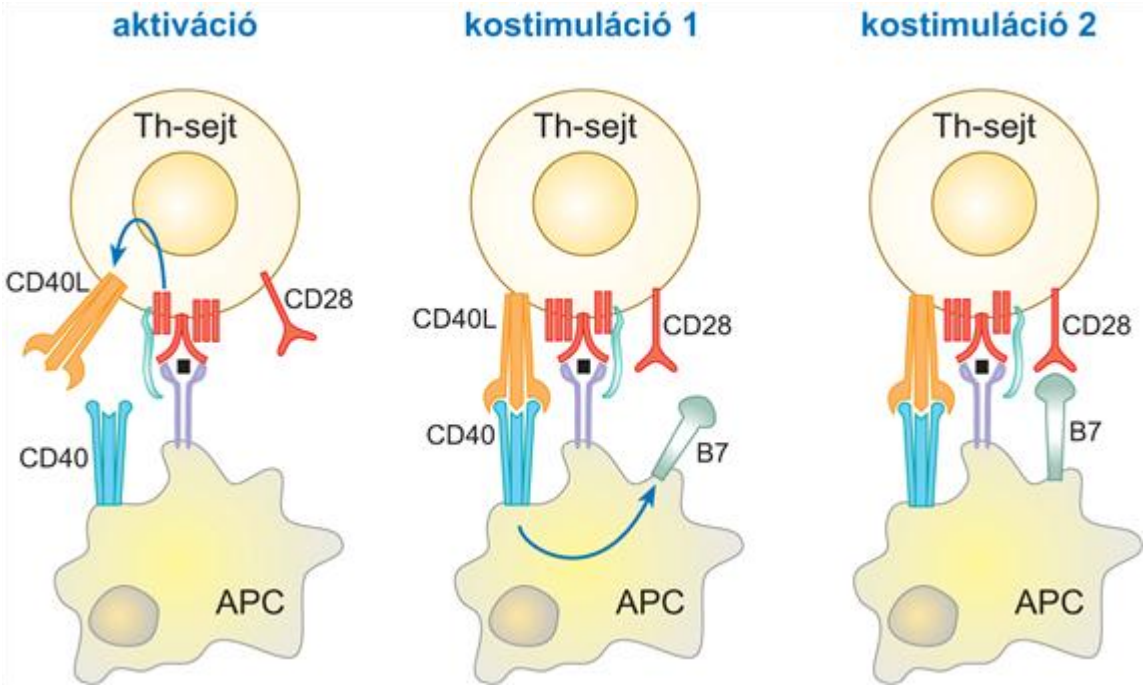
Receptor	Kifejeződés	Ligandum	KIFEJEZŐDÉS	Funkció
CD40L	T- és NK-sejt	CD40	B-sejt, DC,	APC-aktiváció

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

			Monocita	Naiv T-sejt-aktiváció, GC kialakulása, Izotípusváltás
4-1BB (CD137)	T-sejt	4-1BBL	B-sejt makrofág	$CD8^+$ T-sejt-aktiváció és IFNγ-termelés
OX40	T- és B–sejt	OX40L	Aktivált T- és B-sejt, DC Endotélsejt	Aktivált T-sejt adhéziója endotélsejtekhez T-sejt osztódás Citokintermelés Ellenanyagtermelés
CD27	T-, B- és NK-sejt	CD70	Aktivált T- és B-sejt	T-sejtosztódás, IgG-szintézis, T-sejt memória

A CD28 a B7 homodimer molekulákat kis affinitással köti. A T-sejttel való kapcsolat eredményeként a B7-2 kifejeződése az APC (B-sejt vagy DC) felszínén gyorsan fokozódik, és napokig fennmarad, míg a B7-1 átmeneti megjelenése a harmadik napra korlátozódik. Az aktivált T-sejteken megjelenő CD40L kapcsolódása az APC felszínén kifejeződő CD40 molekulához, a Th1 sejtek által termelt IFNγ, valamint a DC differenciálódást elősegítő GM-CSF jelentősen fokozza a CD28 – B7 kostimuláció hatásfokát *(13.11. ábra*). A kostimuláció csökkenti a TCR aktivációs küszöbértékét, azaz az aktivációhoz szükséges stimulált TCR-ek számát. Hatását a CD3ζ lánc foszforilációjának fokozása, valamint a már aktiválódott TCR-ek, raftok és jelátvivő molekulák összerendeződésének elősegítése révén fejti ki (lásd 6. fejezet). Hasonlóan a B-limfocitákhoz, a T-sejtek állapotát *gátló kölcsönhatások* is szabályozzák. A CD28 családba tartozó, de gátló funkcióval rendelkező CTLA4 (*C*ytotoxic *TL*ymphocyte *A*ssociated *M*olecule4, CD152 – lásd 4. fejezet) fehérje nyugvó T-sejtekben a Golgi-kompartimentumban lokalizálódik, de az antigén-specifikus stimuláció késői szakaszában (48–72 óra elteltével) megjelenik a T-sejt-membránon. A Th- és Tc-sejteken egyaránt kifejeződik, és kb. 10-szer nagyobb affinitással kötődik a B7-molekulákhoz, mint a CD28. A CTLA-4 kötődését a B7-molekulához a szintén gátló funkcióval rendelkező PD-1 (*P*rogrammed *D*eath – programozott sejthalál) és PDL közötti kölcsönhatás segíti elő. E kölcsönhatások a CD28 kiszorítását, a kostimulációs jelátviteli folyamatok gátlását (lásd 6. fejezet) és a sejtciklus G1-S-szakaszban történő megrekedését eredményezi. A CTLA-4 bizonyos típusú reguláló T-sejtek aktivitásának fenntartásában is szerepet játszik.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



13.11. ábra. A kostimuláló molekulák együttműködése. A hivatásos APC-k konstitutívan fejezik ki a CD40 kostimuláló molekulát. Az aktivált T-sejtek felszínén indukálódó CD40L kostimulációs jelet továbbít az APC-nek, és fokozza a B7 kostimuláló molekulák sejtfelszíni kifejeződését. A naiv T-sejteken konstitutívan kifejeződő CD28-molekula a B7-molekulával való kölcsönhatás eredményeként kostimuláló jelet továbbít a T-sejt felé.

A TNF – TNFR család

A TNF receptorok (TNFR) kölcsönhatása a membránhoz kötött TNF-hez hasonló fehérjékkel a TRAF-molekulák közvetítésével jelátviteli kaszkádot indít el, ami NF-κB-aktivációhoz és az aktivált sejtek életképességének fokozásához vezet (lásd 4. és 6. fejezet). A TNF családba tartozó CD40-fehérje a B-sejtek fontos kostimulátor molekulája, míg az aktivált T-sejteken megjelenő CD40L az APC-k stimulációja révén lehetővé teszi a naiv T-sejtek aktivációját (13.11. ábra). A 4-1BB és az OX40 az aktivált limfocitákon jelenik meg, TNF-szerű ligandumaik pedig az APC-k felszínén fejeződnek ki. A CD27 megjelenik a nyugvó $CD4^+$- és $CD8^+$-sejtek zömén, és antigén-specifikus aktiváció hatására kifejeződése növekszik. Liganduma, a CD70-fehérje aktiváció hatására a T- és a B-sejteken is megjelenik; jellemző korai markere a limfocitaaktivációnak. A CD27 alapvető szerepet játszik a memória-T-sejtek kialakulásában is (13. 1. táblázat).

2. A $CD4^+$ T-limfociták szerepe az adaptív immunválasz kiváltásában

A vérben és a szövetekben legnagyobb számban az αβ T-sejt-receptorral rendelkező T-limfociták vannak jelen. Fiziológiás körülmények között ezek mintegy kétharmada $CD4^+$-segítő (helper) T-sejt, míg egyharmada $CD8^+$ citotoxikus T-limfocita (lásd 4. fejezet). A $CD4^+$ és $CD8^+$ T-limfociták aránya a vérben állandó (CD4/CD8 = ~ 1,6), de egyes kórképekben, mint pl. a humán immundeficiencia vírus (HIV) által kiváltott szerzett immunhiányos állapotban jelentősen megváltozik (lásd 21. fejezet).

A tímuszban kialakuló CD4+ és CD8+ αβTCR-rel rendelkező T-limfociták a sejtközvetített adaptív immunitás legfontosabb, funkcionálisan jelentősen eltérő sejttípusai. Fiatal korban a perifériás T-sejt-készlet jelentős részét a tímuszból kikerülő *naiv*, érett $CD4^+$ és $CD8^+$ T-limfociták alkotják, serdülőkor után azonban arányuk folyamatosan csökken, és a perifériás T-sejtek zömét a *memória*sejtek teszik ki. A tímuszból a perifériára jutó érett, naiv T-limfociták a véráram útján jutnak el a másodlagos nyirokszervekbe, ahol az arteriolák körül, a B-sejtes tüszőktől elkülönülve telepednek le. További sorsukat a szöveti sejtekkel és a hivatásos APC-vel való találkozás következményei határozzák meg.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

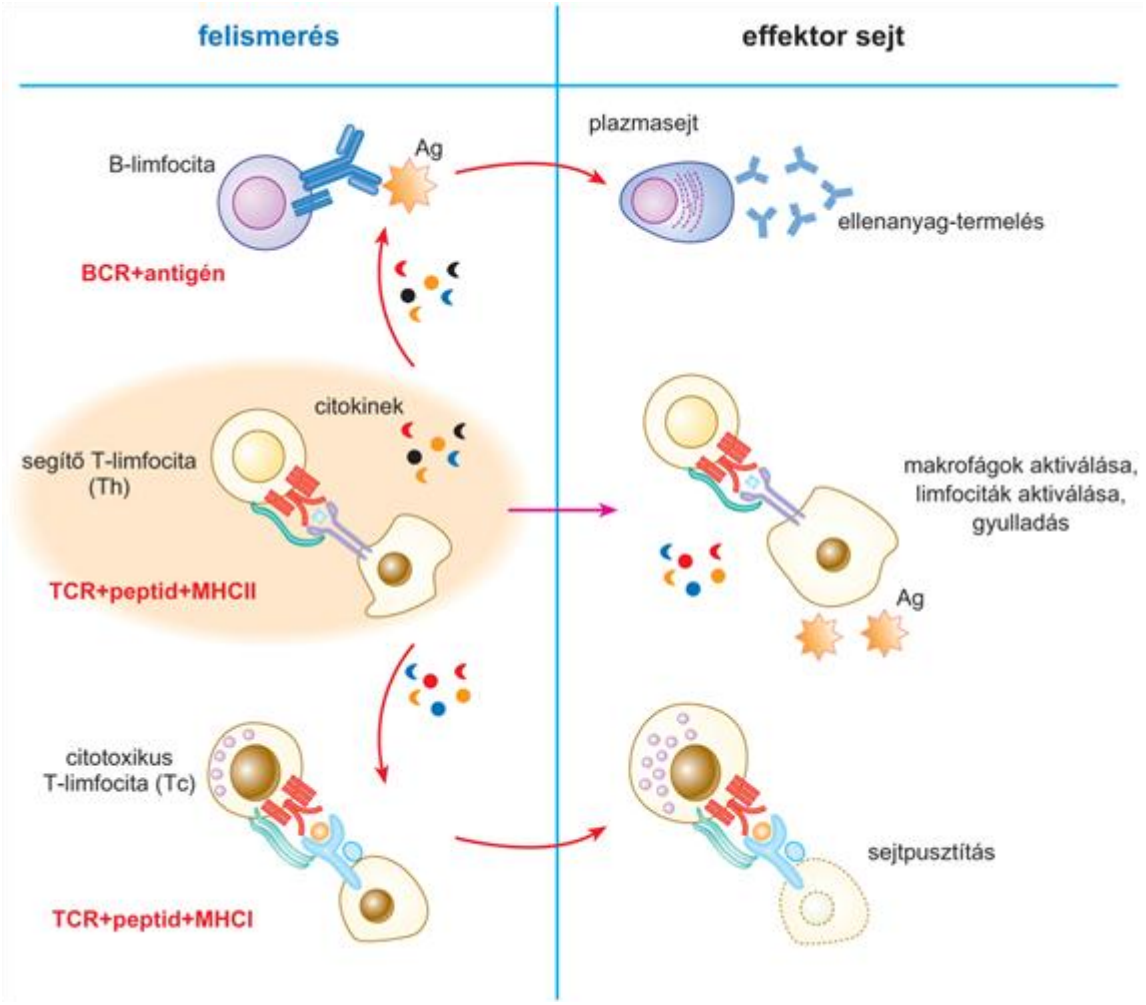
– Amennyiben az érett T-sejtek olyan nem aktivált APC-kkel kerülnek gyenge, átmeneti kapcsolatba, melyek az MHC-molekuláikon *saját* fehérjékből származó peptideket mutatnak be, a T-sejtek funkcionálisan inaktív állapotba kerülnek (anergia), és egy idő után passzív sejthalál révén elpusztulnak.

– Amennyiben a naiv T-limfociták *antigén*eredetű peptideket bemutató és kostimuláló molekulákat is kifejező, aktivált hivatásos APC-kkel találkoznak, aktiválódnak, klonálisan osztódnak, és különböző funkcionális sajátságokkal rendelkező effektor sejtekké fejlődnek.

– Magas antigén-koncentráció és erős kostimuláció hatására a T-limfociták aktivációindukált apoptózis (AICD) révén elpusztulnak.

A T limfociták az APC-kkel való kapcsolódást követően eltérő citokinreceptorokat, transzkripciós faktorokat és citokineket kifejező effektor T-limfocitákká differenciálódhatnak. A naiv $CD4^+$-sejtek Th1-, Th2- vagy Th17-effektor sejtekké, míg a naiv $CD8^+$ T-limfociták sejtpusztító képességgel rendelkező végrehajtó sejtekké fejlődnek.

Az αβ TCR-rel rendelkező $CD4^+$ T-sejtek fontos típusát képviselik a szabályozó funkcióval rendelkező, a tímuszban fejlődő természetes, valamint az antigéninger által indukált reguláló T-sejtek (Treg). A naiv $CD4^+$ Th-limfociták elsődleges, antigén-specifikus aktivációja elősegíti a B-limfociták aktiválódását és funkcióit, szükséges a $CD8^+$ Tc-sejtek kialakulásához, részt vesz a perifériás tolerancia fenntartásában és a gyulladási reakciók féken tartásában. *Így a Th-sejtek központi szerepet játszanak az adaptív immunválasz kiváltásában, irányításában és koordinálásában(13.12. ábra).*



13.12. ábra. A B és a T-limfociták effektor funkciói. Az adaptív immunválasz létrejöttében központi szerepet játszanak a segítő T-sejtek (Th), melyek antigénreceptora az MHC-II-peptidkomplexet ismeri fel az APC-n, és aktiválódásukat követően citokineket termelnek. Ezek a citokinek elősegítik a B-sejtek ellenanyag-termelő plazmasejtté érését és a citotoxikus T-sejtek (Tc) pusztító aktivitásának kialakulását. A Tc-sejtek a célsejten az

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

MHC-I-peptidkomplexet ismerik fel. Szintén a stimulált Th-sejtekből származó citokinek járulnak hozzá a gyulladás kialakulásához azáltal, hogy makrofágokat aktiválnak.

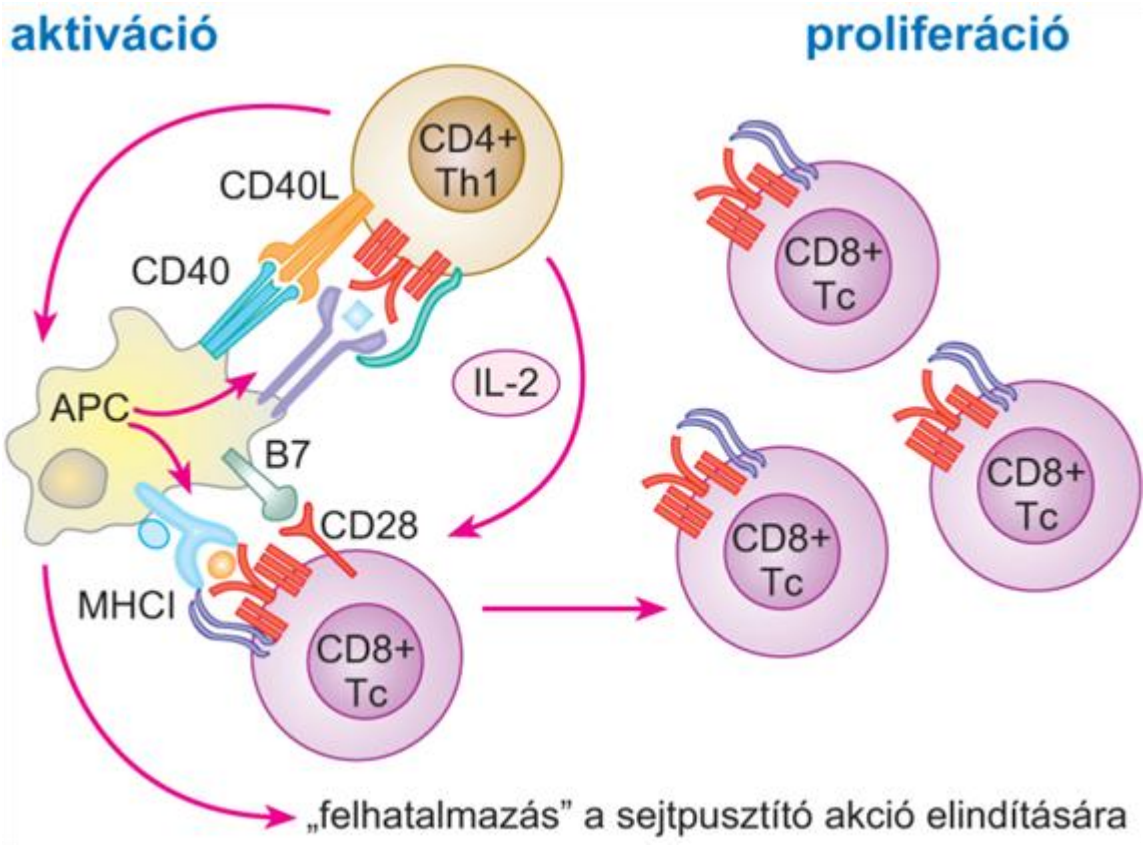
2.1. A naiv CD4+ T-sejtek aktiválódását biztosító sejtkölcsönhatások

A T-limfociták effektorfunkciói – ellentétben a humorális immunválasz effektor mechanizmusaival – az antigén-specifikus T-sejtek ellenőrzése alatt állnak. Az effektorfunkciók kiváltása az APC felszínén megjelenő pMHC komplexek jelenlététől, valamint az APC-ből érkező egyéb stimulusoktól függ. Így a sejtközvetített immunválasz során a T-limfociták a felismerő, a központi és az effektor fázisban egyaránt igénylik a veleszületett és a szerzett immunitás folyamataiban részt vevő antigénprezentáló és egyéb sejtek jelenlétét, az aktivált és effektor T-sejtek pedig visszahatnak a közreműködő sejtekre. Ezáltal a T-limfociták az immunfolyamatok számos lépésében szabályozó szerepet töltenek be, és emellett maguk is részt vesznek az antigén eliminációjában.

A naiv Th-sejtek stimulációjához az aktivált hivatásos APC-k és a Th-sejtek kölcsönhatása szükséges. A megfelelő pMHC-komplexek TCR általi specifikus felismerése a két sejttípus között kétirányú kapcsolat kialakulásához vezet, amit a kostimuláló és az adhéziós molekulák, valamint a résztvevő sejtek által termelt citokinek és kemokinek biztosítanak. Az APC-k természetétől és az aktivációjukat kiváltó patogének, antigének, ill. az előzetes ingerek jellegétől függően az APC által közvetített sejtkapcsolatok és kostimulációs jelek eltérőek lehetnek. Az "instrukciós" modell értelmében a leghatékonyabb APC-ként működő DC-k az aktivációjukat kiváltó intra- vagy extracelluláris patogének által közvetített stimulációs jelek összességétől függően "utasítják" a velük kapcsolatba lépő naiv Th-limfocitákat. Így az aktivált T-sejtekben végbemenő jelátviteli folyamatok eredményként új gének átírása indul el, ami a sejtek életben maradását, osztódását és differenciálódását segíti elő.

A naiv Tc-sejtek aktivációja összetettebb folyamat, mivel a pusztító képességű effektor sejtek képződéséhez három sejt együttműködésére van szükség (13. 13. ábra). Az aktivált hivatásos APC-k MHC-I- és MHC-II-molekuláik révén képesek mind a Tc-, mind a Th-sejtek számára bemutatni peptideket (lásd 12. fejezet). *A Tc-sejtek számára a megfelelő kostimuláció biztosításához azonban szükséges az APC-k Th-sejtek általi "felkészítése" és az ölő funkció jogosultságának "engedélyezése" (license), ami egyúttal a Tc-sejtek proliferációját és differenciálódását elősegítő citokinkörnyezetet is biztosítja.Az így kialakult citotoxikus effektor Tc-sejtek a memóriaválasz során már nem igénylik a hivatásos APC-k részvételét, hanem bármely szöveti sejt felszínén képesek a pMHC-I komplexeket felismerni, és a célsejteket elpusztítani.* Így az MHC-peptid-komplexek megjelenése a célsejteken elegendő feltétele annak, hogy a citoxikus granulumok tartalmát a sejt a célpont (a felismert APC) irányába bocsássa ki.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



13.13. ábra. A citotoxikus T-limfociták elsődleges aktiválásához ("priming") a Th- sejtek közreműködése szükséges. A B7-molekulát fokozott mértékben kifejező aktivált DC-k képesek közvetlenül stimulálni a CD8+ T-sejteket, aminek eredményeként rövid élettartamú effektor sejtek képződnek. Amennyiben a DC-k ezzel egy időben az antigén-specifikus CD4+ T-sejtekkel is kapcsolatba lépnek, az aktivált Th-sejtek felszínén megjelenik a CD40L, ami a CD40-molekulán keresztül elősegíti a DC aktiválódását. A DC és a Th1-sejtek által szecernált gyulladásos citokinek hatására a három sejttípus között funkcionális együttműködés alakul ki, aminek hatására fokozódik a DC-k kostimulációs aktivitása és az effektor Th1- és Tc-sejtek differenciálódása. A Th1 effektor sejtek által szecernált IL-2 elősegíti a CD8+ effektor T-sejtek proliferációját.

Antigén-specifikus stimuláció hatására az érett, naiv CD4 + T-sejtekből először aktivált Th0-sejtek képződnek, melyek mikrokörnyezeti hatásoktól, elsősorban a hozzáférhető citokinek mennyiségétől függően többféle irányba differenciálódhatnak, és végül Th1, Th2 vagy Th17 effektor T-sejtekké alakulhatnak. Ezek a végrehajtó sejtek különböző citokinek termelésére válnak képessé, és egyéb sejttípusok toborzását segítik elő. *A T-sejt-aktiváció eredményeként a rövid életű effektor sejtek differenciálódása mellett hosszú életű, antigén-specifikus memóriasejtek is kialakulnak, amelyek ismételt antigéninger hatására gyorsan és hatékonyan aktiválódnak.*

A naiv T-sejtek antigén-specifikus aktivációja és a kostimulációs jelek együttesen eredményezik a sejtosztódást és differenciálódást elősegítő több száz új gén kifejeződését, és számos sejtfelszíni receptor fokozott expresszióját. Mintegy 30 perc után elsőként a transzkripciós faktorok (c-fos, c-myc, NFAT, NF-κB) jelennek meg, majd az első 24 órában aktiválódó *korai gének* termékei, a citokinek, citokin- és kemokin-receptorok szintézise indul el. A *késői gének* aktiválódása adhéziós- és effektor molekulák megjelenéséhez vezet. Az immunológiai szinapszis kialakításában résztvevő sejtfelszíni és kostimuláló molekulák mellett a T-sejt-aktiváció során képződő citokinek – köztük a Th-sejtek által szecernált IL-2 – alapvető szerepet játszanak az aktivált T-sejtek klonális osztódásának biztosításában, harmadik jelet szolgáltatva a T-sejtek effektor sejtté történő differenciálódásához és a celluláris immunválasz kialakulásához.

Az autokrin és parakrin módon is ható, proliferációt kiváltó IL-2 citokin különböző funkcionális sajátságokkal rendelkező receptorai három polipeptidlánc (αβγ) kombinációjából alakulnak ki (lásd 5. fejezet, 5.6. ábra). A kis affinitású IL-2Rβγ a legtöbb érett T-sejt membránjában kifejeződik. A TCR és a CD28 általi jelátvitel hatására azonban megjelenik az IL-2Rα, és kialakul a három egységből felépülő, nagy affinitású IL-2Rαβγ-receptor (13.10. ábra). Bár a Tc-sejtek is képesek IL-2 termelésre, az általuk termelt citokin mennyisége nem elegendő a sejtproliferáció biztosításához, ezért osztódásukhoz és érésükhöz a Th-sejtek közreműködése is szükséges.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

2.2. A CD4+ effektor T-sejtek differenciálódása

A nyugvó, naiv Th-sejtek aktivációja sejtosztódáshoz és az utódsejtek különböző típusú effektor sejtekké történő differenciálódásához vezet. Mivel az elsődleges immunválasz során képződő effektor és memóriasejtek a szervezet saját sejtjeit és szöveteit is veszélyeztető végrehajtó funkciókkal rendelkeznek, e sejtek működésének szabályozása, ill. megfelelő időben történő eltávolítása fontos mozzanata a T-limfociták aktiválásának. Az elsődleges immunválasz kiváltása és az effektor sejtek képződése mellett a memóriasejtek kialakulása az adaptív celluláris immunválasz legjelentősebb folyamata, ami hosszan tartó védő mechanizmusokat biztosít az intracelluláris baktériumok, vírusok, valamint az egy- és többsejtes paraziták ellen.

A T-sejtek alpopulációi – történeti áttekintés

A B- és a T-limfociták felfedezése az 1960-as évekre nyúlik vissza, míg az eltérő fenotípusú T-sejtek markereit először 1975-ben *Harvey Cantor* és *Edward Boyse* közölte. A T-sejt-alpopulációk további elkülönítésében a fordulatot az 1980-as években felgyorsult citokinkutatások hozták, amelyek eredményeként sikerült a T-sejtek által termelt oldott faktorok hatásait a rekombináns technológiával előállított citokinekével összehasonlítani. A citokinspecifikus monoklonális ellenanyagok előállítása lehetővé tette a biológiai aktivitás mérésén alapuló funkcionális vizsgálatokban az egyes citokinek neutralizálását és így funkcionális sajátságaik azonosítását, valamint a nagy érzékenységű, monospecifikus citokin-kimutatási módszerek beállítását. A Th-sejtvonalak és klónok kifejlesztésével és összehasonlító vizsgálatokkal az 1980-as évek közepére sikerült tisztázni a Th1- és Th2-irányba differenciálódó effektor T-limfociták által termelt citokinek eltérő összetételét és funkcionális aktivitását, amely folyamat során *Tim Mossman* és *Robert Coffman* vizsgálatai úttörő jelentőségűek voltak. A kutatások rávilágítottak arra, hogy a Th1-sejtek elsődlegesen a celluláris immunválasz beindításában és az intracelluláris patogének elleni ellenanyagválasz kialakulásában játszanak meghatározó szerepet, míg a Th2-sejtek az extracelluláris kórokozók elleni ellenanyagválasz kialakulását segítik elő. A celluláris immunválasz effektor folyamatait gátló Treg-sejtek szerepét – bár létezésüket már jóval korábban feltételezték – az 1990-es évek végén kezdték tanulmányozni. A legújabban megismert Th-sejttípus, a Th17 effektor populáció azonosítása és biológiai szerepének tisztázása a 2000-es évek kutatásainak az eredménye.

Az effektor Th-sejtek differenciálódása az alábbi jól elkülöníthető fázisokra tagolható:

– A naiv CD4+ T limfociták antigén-specifikus aktiválódása;

– Az osztódó Th0-sejtek Th1, Th2 vagy Th17 irányú differenciálódása;

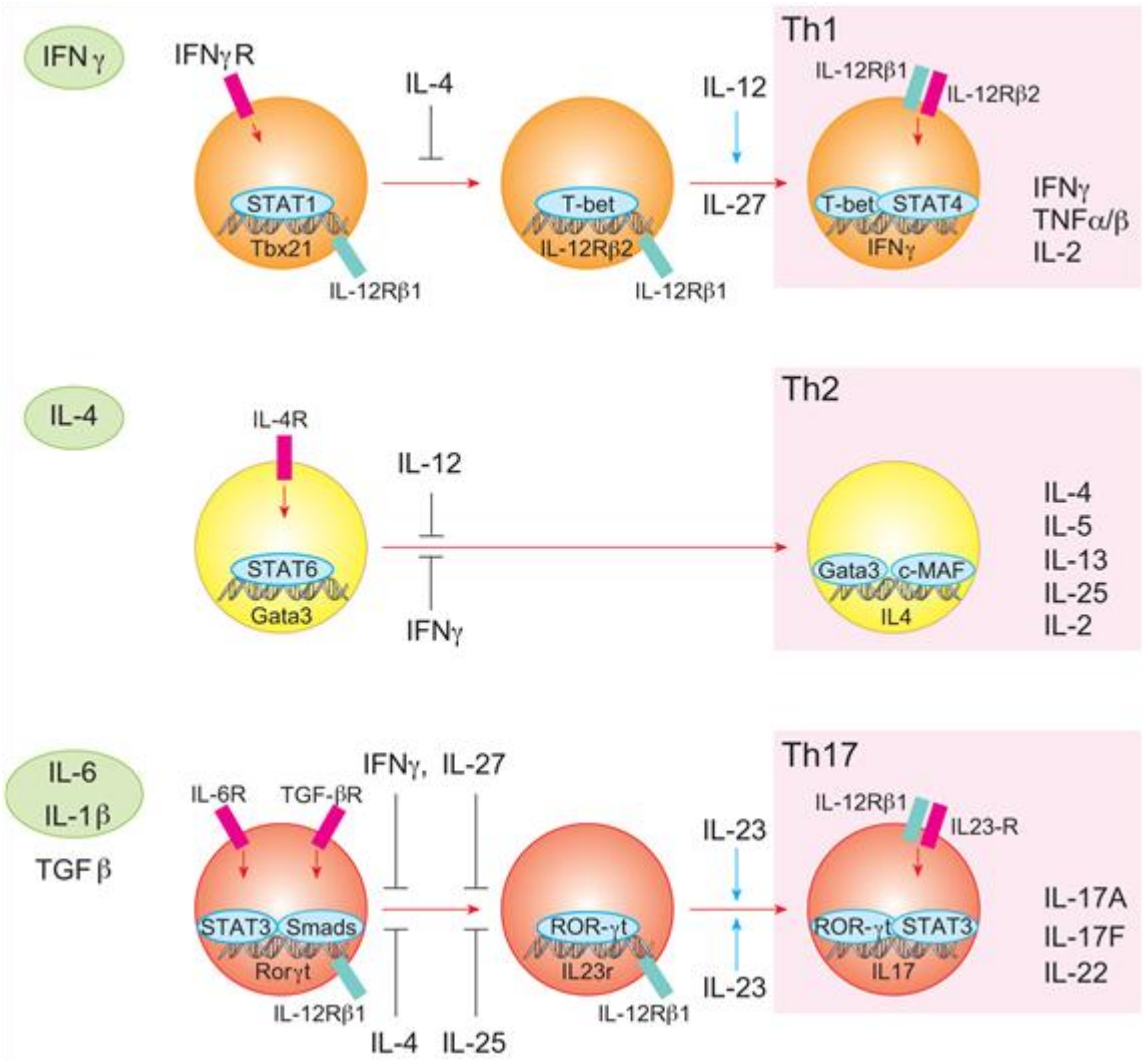
– A “helper” funkció közvetítése az antigén-specifikus B- és Tc-sejtek felé és további direkt és indirekt sejtkölcsönhatások kiváltása.

A naiv T-limfociták az aktiváció időtartamától és a kostimulációs jelektől függően válaszolnak az antigén-specifikus aktivációra, aminek eredményeként klonális osztódás indul el; számos utódsejt jön létre, sejtvonal-specifikus transzkripciós faktorok aktiválódnak, citokinreceptorok jelennek meg és tűnnek el, továbbá jellegzetes citokinek szecernálódnak.

Th0-sejtek képződése

Az osztódó Th0-sejtek termelnek ugyan IL-2, IL-4, IFNγ és egyéb (GM-CSF és TNF-α) citokineket, de ezek mennyisége nem elegendő a további differenciálódáshoz, csupán a Th0-állapot fenntartásához. *Az aktiváció után 48–72 órával kezdődő Th1- vagy Th2-sejtté való differenciálódás irányát a környező sejtek által létrehozott aktuális citokinkörnyezet határozza meg.* Az aktivált DC-k által termelt gyulladási citokinek, az IL-12 és az IL-27, valamint az NK- és a Th1-sejtek által termelt IFNγ jelenléte a Th1 irányba történő differenciálódást segíti elő *(13.14. ábra*). Ezek a citokinek részben autokrin módon, a T-sejtekre visszahatva, részben a környező sejteken keresztül irányítják a T-sejt differenciálódás további folyamatát. Az aktivált és differenciált Th1-effektor sejtek a hivatásos APC-k felszínén kifejeződő ligandumokkal kapcsolatba lépve kostimulációs jeleket kapnak, és az ennek hatására kialakuló közvetlen és/vagy citokinek/kemokinek által közvetített kapcsolatok révén visszahatnak az APC-kre is.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



13.14. ábra. Th1-, Th2- és Th17-limfociták effektor sejtté történő differenciálódása. A *Th1-differenciálódás* során az osztódó Th0-sejtek már hordozzák az IL-12Rβ1 alegységét. Az IFNγ-citokin hatására az aktiváció korai szakaszában még kifejeződő IFNγR közvetítésével aktiválódik a STAT1 és a T-bet transzkripciós faktor, és a sejtfelszínen megjelenik az IL-12Rβ2 alegysége. Ezzel párhuzamosan leáll az IL-4-itokin termelése, és csökken a proliferációt gátló IFNγR kifejeződése. A funkcionálisan aktív, β1- és β2-alegységekből álló IL-12R és a DC-k által termelt IL-12-citokin jelenlétében a T-bet, valamint a Jak2- és Tyk2-kinázok által aktivált Stat4 transzkripciós faktorok közreműködésével IFNγ szekretálódik. Az IL-12 család másik tagja, az IL-27, a T-bet indukciója révén szintén elősegíti az IFNγ-szekréciót, míg az IL-4-citokin gátolja azt. A *Th2-differenciálódás* akkor indulhat el, ha a Th0-sejtek környezetében alacsony az IFNγ és magas az IL-4 citokinek koncentrációja, az IL-12β2-alegység nem indukálódik, és az IL-4R közvetítésével a Jak1- és Jak3-kinázok valamint a STAT6, GATA-3 és c-Maf transzkripciós faktor közreműködésével IL-4-szintézis indul el. Az IL-4 autokrin faktorként tovább segíti a Th0-sejtek Th2 irányú differenciációját. A Th2-differenciáció folyamatát az IL-12- és az IFNγ-citokinek gátolják. A *Th17-differenciálódás* a Th1- és a Th2-sejtek képződését elősegítő citokinek jelenlétében – a gátló hatások miatt – nem jön létre. A Th17-sejtek képződését egérben az IL-6 és a TGFβ, emberben az IL-6 és IL-1β citokinek indítják el. Az IL-21 a sejtosztódást segíti, míg az IL-23 stabilizálja az effektor sejteket.

Az APC típusa és aktiváltsági foka meghatározó a T-sejt "polarizáció" irányításában, és ebben jelentős szerepük van a különböző mintázatfelismerő receptoroknak (lásd 4. fejezet). Egyes TLR-mediált jelek a Th1-differenciálódásnak kedveznek, míg más PRR-okon keresztül eltérő irányú polarizációt kiváltó jelek indulnak el. Az aktivált APC-k által közvetített kostimulációs kapcsolatok a Th0-sejtek differenciálódásának irányát is befolyásolják, így a CD28–B7-1 és a CD40–CD40L kapcsolat a Th1, míg a CD28–B7-2 és az ICOS–ICOSL kapcsolat a Th2-sejtek képződésének kedvez (13. fejezet).

Az, hogy az effektor Th-sejt milyen irányba differenciálódik, az adott sejt "döntésének" eredménye, amiben a környezeti citokinek és egyéb oldott faktorok mellett kiemelt szerepe van a T-sejttel kapcsolatot teremtő APC-

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

nek, a T-sejtek felszínén megjelenő citokinreceptorok és aktivációs molekulák által közvetített jelátviteli folyamatoknak, valamint az adott effektor sejttípusban kifejeződő sejtvonal-specifikus transzkripciós faktoroknak.

Th1-sejtek képződése

A Th1-sejtek differenciálódását az IL-12 citokin valamint a DC-k és az NK-sejtek által termelt I. és II. típusú IFN-ok váltják ki (l.5.4.1. fejezet). Az IFNγ receptor a STAT1/STAT4 jelátviteli pályán, valamint a T-bet transzkripciós faktor közreműködésével váltja ki a CCR5 kemokinreceptort kifejező Th1 effektor sejtek differenciálódását. A Th1-sejtek maguk is képessé válnak IFNγ termelésére, ami autokrin módon újabb naiv Th0-sejtek Th1 irányú polarizációját segíti elő. Az IL-27 citokin elősegíti, míg a Th2-sejtek által termelt IL-4 gátolja a Th1 irányú differenciálódást (13.14. ábra). A képződő effektor sejtek TNF-α, TNF-β/limfotoxin-α (LTα) és IL-2 termelésére is képessé válnak. A Th1-sejtek az APC-ként működő makrofágok aktivációját *és gyulladásos sejtes immunválaszt váltanak ki, ami a leghatékonyabb mechanizmus az intracelluláris patogének ellen.*

Th2-sejtek képződése

IL-12 citokin hiányában a nagyrészt *az NKT-sejtek által termelt IL-4 elősegíti a Th2-sejtek differenciálódását.* A folyamat során a STAT6, GATA3 és c-Maf transzkripciós faktorok közreműködésével CCR3 kemokinreceptort kifejező Th2 effektor sejtek képződnek. A Th2 sejtek IL-4 termelésre képesek, ami autokrin módon szabályozza a Th2 irányú differenciálódást (13.14. ábra). Emellett a Th2 effektor sejtek IL-13 és IL-25/IL-17E, IL-5, IL-6 és IL-10 citokinek termelésére is képesek. *A differenciáció folyamatát a Th1-sejtek által termelt IFNγ és IL-27 gátolja.A Th2-sejtek által szecernált citokinek elősegítik az ellenanyagtermelést és így az extracelluláris patogének eltávolítását, valamint fontos szerepük van a soksejtes paraziták (nematódák) elleni immunológiai védelemben.*

Th17-sejtek képződése

A Th17 effektor sejtek kialakulása három fejlődési szakaszra osztható – differenciáció, osztódás, stabilizáció –, melyek különböző citokinek jelenlététől függenek. *Ellentétben a Th1- és a Th2-sejtek képződésével és funkcióival, a Th17-sejtek eredete, kialakulása és immunpatológiai jelentősége eltér az emberi szervezetben és egérben.* Az egér Th17- és Treg-sejtek differenciálódása szorosan kapcsolt, amennyiben a TGFβ önmagában a FoxP3 transzkripciós faktort kifejező Treg-sejtek, míg a TGFβ és az IL-6 együttesen a STAT3 és RORγt transzkripciós faktorok részvételével Th17-sejtek differenciálódásához vezet. Így a gyulladási folyamatok során az IL-6 citokinnek meghatározó szerepe van a Treg vagy a Th17 irányú differenciáció szabályozásában.

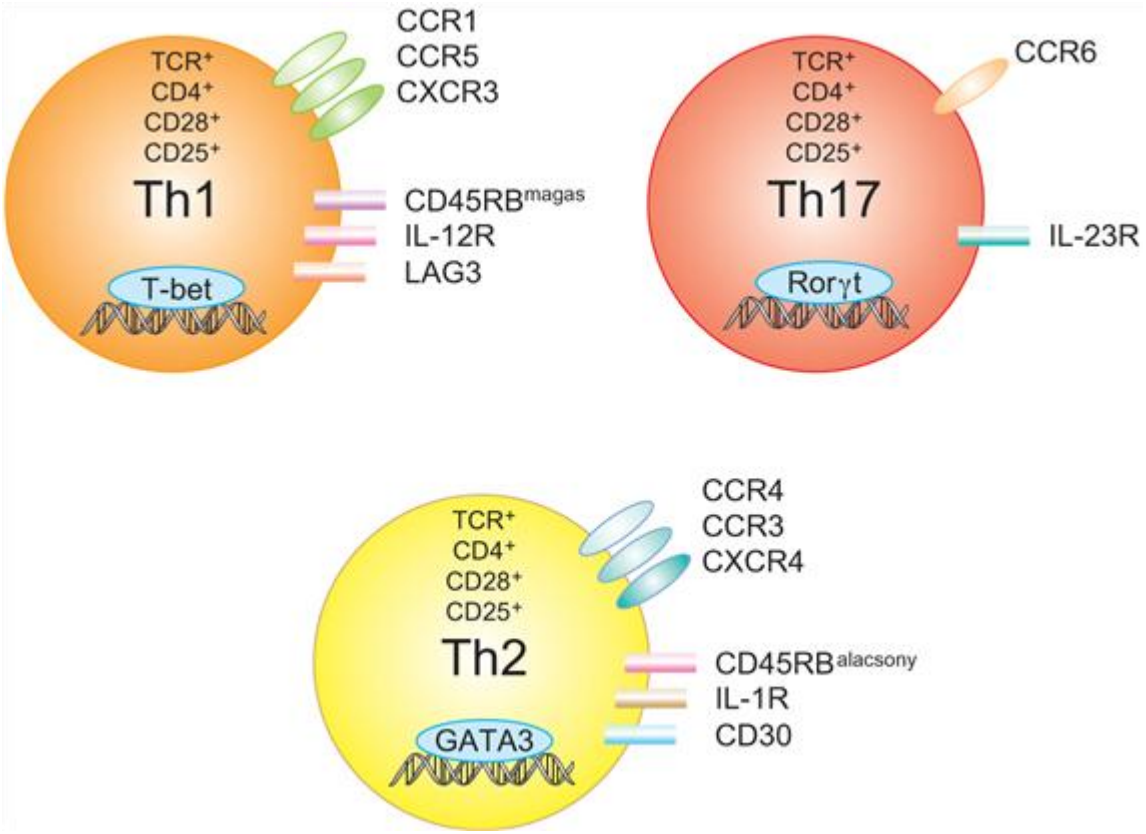
Az *egér Th17-sejtek* proliferációját és a STAT1/STAT3 útvonal aktivációját az IL-6 által indukált IL-21 citokin váltja ki az IL-21α- és γc-láncokból álló receptor közvetítésével. Az IL-21-citokint a Th17-sejtek mellett az NK-sejtek is termelik, és IL-6 jelenlétében a két citokin – a RORγt transzkripciós faktor és az IL-23R közreműködésével – elősegíti a Th17-sejtek képződését és elkötelezettségét, miközben gátolja a Treg-sejtek kialakulását. A RORγt transzkripciós faktor szabályozza az IL-17A és IL-17F gének átírását és citokinszekrécióját, míg az IL-23 a differenciálódó Th17-sejtek stabilitásában játszik szerepet. Az *IL17a/f* gén promoter régiójához kötődő STAT3 transzkripciós faktor kifejeződését az IL-6, az IL-21 és az IL-23 citokinek egyaránt fokozzák (13.14. ábra).

A *humán Th17-sejtek* kizárólag a $CD161^+$ (egér NK1.1 homológ) $CD4^+$ T-sejt-előalakokból fejlődnek ki, melyek a tímuszban és a köldökzsinórvérben mintegy 5%-ban vannak jelen; kialakulásukhoz IL-1β és IL-23 jelenléte szükséges. Ezek a sejtek kifejezik az RORγt transzkripciós faktort és az IL-23-receptort, de megfelelő citokinek jelenlétében Th1- és Th2-sejtekké is fejlődhetnek. A Th17 effektor sejtté történő differenciálódásához az IL-6 mellett az IL-1β-citokin jelenléte is szükséges, míg a TGFβ csak közvetve, a Th1-sejtek képződésének gátlása révén befolyásolja a folyamatot. Azt is igazolták, hogy a Th17-sejtek kevésbé érzékenyek a $Foxp3^+$ Treg-sejtek gátló hatására, mint a többi Th effektor sejt.

2.3. Az effektor T-limfociták aktivációja

A végső differenciáltsági állapotban levő T-limfociták a naiv T-sejtektől eltérő fenotípusos és funkcionális sajátságokkal rendelkeznek (13.15. ábra, 13.2. táblázat). Szöveti lokalizációjuk, aktiválódásuk feltételei és az általuk kifejezett sejtfelszíni molekulák, gének és oldott faktorok összetétele különbözik a naiv T-sejtekétől, és az egyes effektor sejttípusok között is jellegzetes különbségek vannak.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



13.15. ábra. A Th1, Th2 és Th17 effektor sejtek fenotípusos sajátságai. A nyirokcsomók follikulusaiba történő T-sejt-vándorlást mindhárom effektor sejttípus esetében a CCR7-kemokinreceptor kifejeződésétől függ (ezt a receptort nem tüntettük fel az ábrán). A Th1 effektor sejtekre jellemző CCR1, CCR5 és CXCR3 kemokinreceptorok a gyulladás helyére történő vándorlást teszik lehetővé, a LAG3 a CD4-molekulához hasonló szerkezetű, az MHC-II-molekulához kötődő fehérje. A Th2 effektor sejteken megjelenő CCR4-, CCR3- és CXCR4-kemokinreceptorok az érintett bőr vagy légúti mukozális felszín felé történő migrációt segítik. Az IL-1-receptor az autokrin IL-1-citokin révén proliferatív hatású. A CD30 a TNF-családba tartozó membránfehérje, ami szerepet játszik a T-sejtek tímuszban történő differenciálódásában, de a perifériás Th2-sejteken is kifejeződik. A Th17 effektor sejteket a sejtfelszíni CCR6 kemokinreceptor és az IL-23 citokinreceptor jellemzi.

13.2. táblázat - 13.2. táblázat. Az effektor T-limfociták funkcionális összehasonlítása

T-sejt alpopuláció: **APC:**	**Th1** **Dendritikus sejt**	**Th2** **B-sejt**	**Th17** **Makrofág**
Kostimuláció	CD28 – B7^{kevés} OX40 – OX40L, IL-18	CD28 – B7^{kevés} ICOS – ICOSL, IL-1	CD28 – B7^{sok}
Citokinszekréció	IFNγ, IL-2 TNF-β/LTα, GM-CSF^{sok}	IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, GM-CSF^{kevés}	IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26, IL-6, TNF-α
Ellenanyag izotípus	**Egér** IgG2a, IgG2b	**Egér** IgA, IgE, IgG1	

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

	Ember IgG1, IgG3	**Ember** IgA, IgE, IgG4	
Ellenanyag effektorfunkció	ADCC, komplementaktiváció, opszonizáció	Neutralizáció	
Hatás egyéb sejtekre	makrofág, DC-aktiválás naiv Tc Th2-gátlás	makrofág, DC, B, eozinofil, hízósejt Th1-gátlás	neutrofil granulociták toborzása, citokin- és kemokin-indukció

Aktiváció

Ellentétben a naiv T-limfocitákkal, melyek elsődleges letelepedési helye a perifériás nyirokszervek T-sejtes területe, *az effektor T-sejtek visszavándorolnak abba szöveti környezetbe, ahol a T-sejt stimuláció elkezdődött.* Itt az APC-kkel kapcsolatot teremtve ismerik fel a specificitásuknak megfelelő pMHC komplexeket, és a naiv T-sejtekhez hasonlóan elindul a T-sejt-aktiváció. Mivel az effektor T-sejtek a naiv T-sejteknél több adhéziós molekulát fejeznek ki, az APC–T-sejt kölcsönhatás erősebb. Ez növeli a T-sejt-aktiváció hatásfokát, és csökkenti az aktivációhoz szükséges antigén-koncentrációt, valamint a sejtkölcsönhatás időtartamát. *Szemben a naiv T-sejtek esetében szükséges 20–30 óráig tartó aktivációs idővel, az effektor sejtek esetében rövidebb, akár egyórás kapcsolat is elegendő lehet a T-sejt-osztódás kiváltásához.* A naiv T-sejtekhez hasonlóan a Th1-sejtek elsősorban a DC-k, a Th2-sejtek a B-limfociták, míg a Th17-sejtek főként a makrofágok által bemutatott pMHC-komplexeket ismerik fel.

Kostimuláció

Az alacsonyabb aktivációs küszöb és a kostimulációt kevéssé igénylő aktivációs feltételek miatt az effektor T-sejtek nem csak a hivatásos APC-k (DC, B-limfocita, makrofág), de egyéb, MHCII-molekulákat kifejező, általában aktivált sejttípusok, mint pl. keratinociták, endotél- vagy gliasejtek általi aktivációra is képesek. Az is ismert, hogy a Th2-sejtek aktivációs küszöbe alacsonyabb, mint a Th1-sejteké, és kevésbé igényelnek kostimulációs stimulusokat. Az effektor T-sejtek esetében a CD28-B7 kapcsolat elsősorban a túlzott aktiváció által kiváltott apoptózis (AICD) kivédésére szolgál, mivel a naiv sejtekhez hasonlóan fokozza az antiapoptotikus Bcl-xL kifejeződését. Ugyanekkor gátolja a kemokinreceptorok expresszióját, és így kedvez az effektor sejtek visszatartásában az antigén környezetében. Az effektor T-sejtek aktivációját és funkcióit további kostimulációs jelek is befolyásolják, így pl. az OX40 által közvetített jelek fokozzák a Th1-sejtek IFNγ termelését, míg az ICOS a Th2-sejteken jelenik meg, és elősegíti az IL-4 és IL-5 szekréciót.

Citokinek

Az IL-1 citokin nem hat a naiv T-sejtekre, de jelentősen fokozza a Th2-sejtek proliferációját és az IL-4 citokinre adott válaszát. A B-sejtek nem termelnek IL-1-et, de a Th2 – B-sejt kölcsönhatás során kialakuló CD28-mediált kostimuláció eredményeként a Th2-sejtek képessé válnak az IL-1-szekrécióra. A Th1-sejtek nem fejeznek ki IL-1R-t, és az általuk termelt IFNγ révén is gátolják az IL-1R általi jelátvitelt. Az aktivált makrofágok által termelt IL-18-citokin a Th1-sejtek fontos stimulátora. Bár nem képes kiváltani az Th1 irányú differenciálódást, az IL-12-vel szinergista hatást fejt ki, és fokozza a Th1-sejtek proliferációját, IL-2 és IFNγ termelését. Hatását az NFκB jelátviteli pályán keresztül fejti ki.

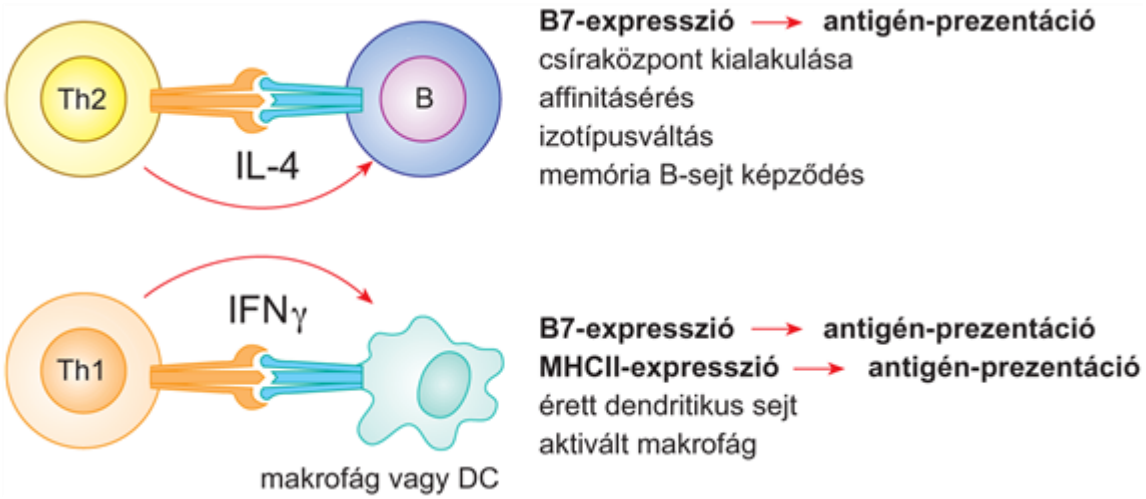
Mint ezt a kostimuláció tárgyalásánál említettük (lásd 13. fejezet) az IL-2-gén átírása több szinten szabályozott. A TCR kötődése a pMHC-komplexhez önmagában kiváltja az NF-AT aktivációt, de a c-jun és c-fos alegységek foszforilációjához és AP-1 transzkripciós faktorrá történő kapcsolódásukhoz szükség van a CD28 általi kostimulációra. Ha az IL-2 gén promoter 5’ szakaszán elhelyezkedő “enhancer” régióhoz nem kötődik transzkripciós faktor, akkor nincs IL-2-szekréció, míg az NF-AT és az AP-1 együttes kapcsolódása a megfelelő DNS-régióhoz (CD28RE) tovább fokozza az IL-2-citokin termelését.

2.4. A Th-sejtek effektor funkciói

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

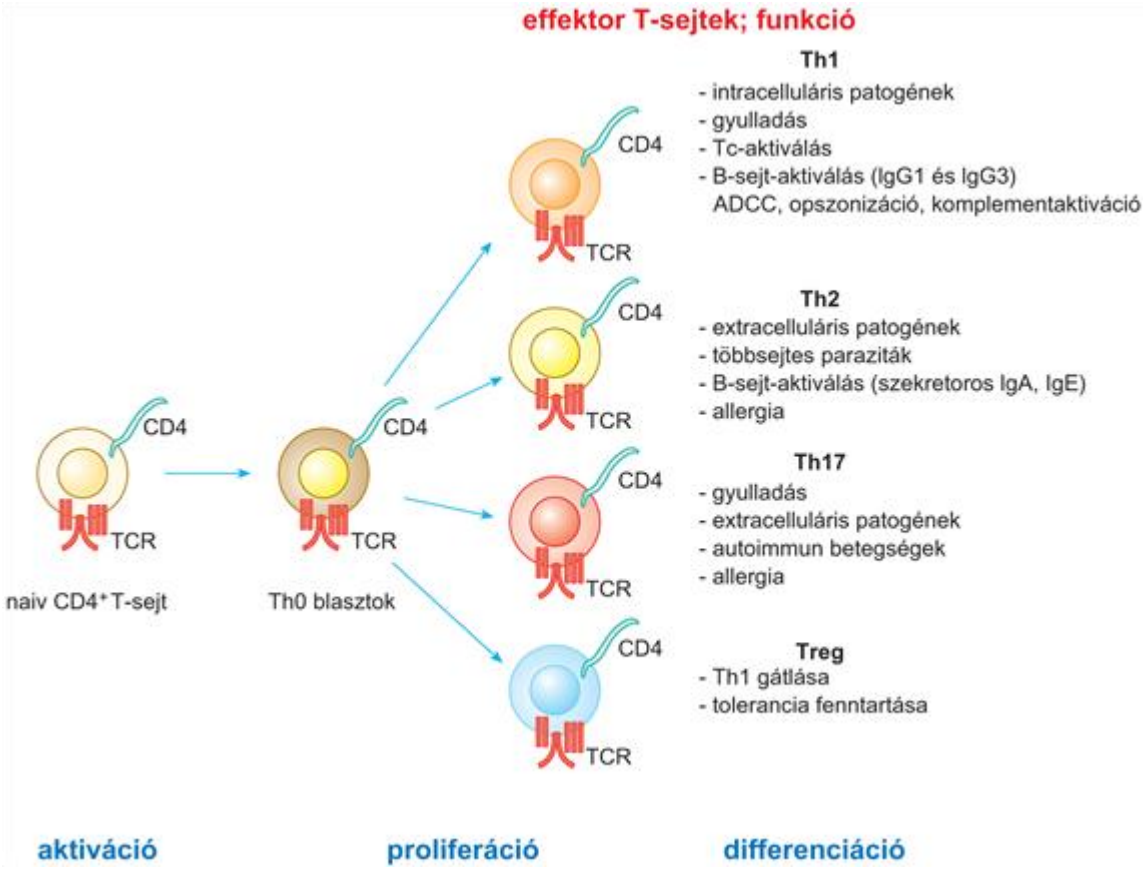
A Th1, Th2 vagy Th17 irányú differenciálódás egymással párhuzamosan kialakuló, különböző funkcionális sajátságokkal rendelkező effektor T-sejtek képződését eredményezi. *Attól függően, hogy egy adott antigénnel vagy patogénnel szemben kialakult celluláris immunválasz során a Th0-sejtek többsége milyen arányban differenciálódik, az immunválasz Th1, Th2 vagy Th17 irányultságú lehet. A létrejött választ a különböző funkcionális sajátságokkal rendelkező effektor sejtek egymáshoz viszonyított aránya határozza meg*.

A Th-sejtek legfontosabb effektor funkciója a termelt citokinek és a kostimulációs kapcsolatok révén kifejtett "segítségnyújtás". A Th-sejtekből származó citokinek részt vesznek az effektor sejtek differenciálódásában, hatnak az APC-re, és elősegítik azok aktivációját és effektor sejtté történő differenciálódását *(13.16. ábra)*. Ennek eredményeként a B-limfociták, a citotoxikus T-sejtek, a makrofágok és/vagy a neutrofil granulociták aktiválódnak, és új funkciók elvégzésére válnak képessé. A Th1-, Th2- és Th17-sejtek az általuk szecernált citokinek segítségével kölcsönösen hatnak egymás differenciálódására és effektor funkcióira is. Az így kialakuló citokinhálózatok fontos szabályozói a Th-sejtek képződésének és az általuk közvetített effektor folyamatoknak, ami jelentősen befolyásolja az immunválasz kimenetelét és irányultságát, valamint a különböző patogénekkel szembeni védelem kialakulását *(13.17. ábra)*.



13.16. ábra. A Th1 és a Th2 effektor sejtek antigénspecifikus kapcsolata mellett kialakuló CD40L-CD40 interakció eltérő módon aktiválja a különböző APC-ket. Az effektor *Th2-sejtek* felszínén kifejeződő CD40L kapcsolata a B-sejteken megjelenő CD40-nel elősegíti az antigén bemutatását és az ellenanyag-termelést. Az effektor *Th1-sejtek* felszínén kifejeződő, CD40L által közvetített kétirányú kapcsolata a makrofágok és DC-k aktivációját váltja ki, és fokozza e sejtek antigén-bemutató és kostimuláló képességét.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

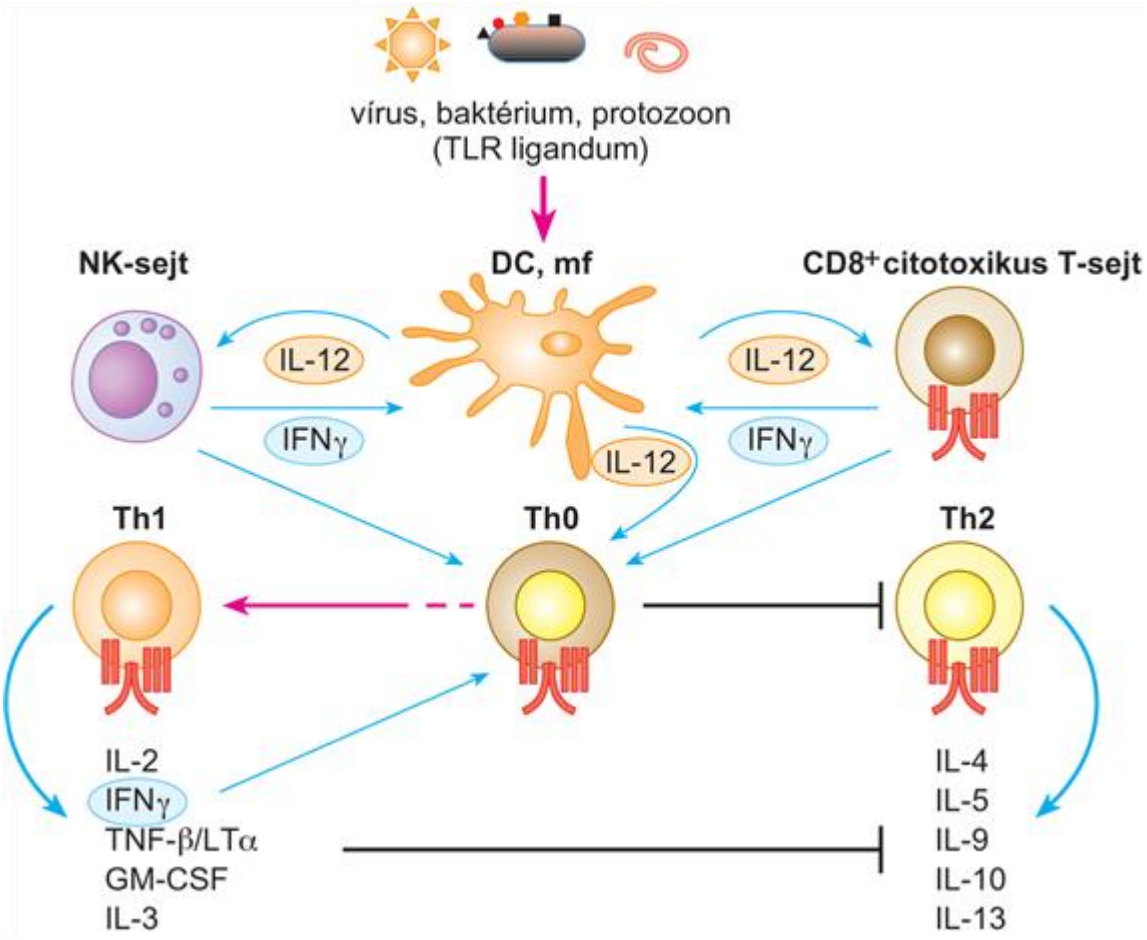


13.17. ábra. A Th-sejtek differenciálódása eltérő funkcionális aktivitással rendelkező effektor sejtek kialakulásához vezet. A Th1, a Th2, a Th17 és a Treg effektor sejtek funkcionális aktivitásuknak megfelelően különböző patogénekkel szemben működnek hatásosan, illetve különböző effektor folyamatokban vesznek részt.

Th1 effektor sejtek

E sejtek fő funkciója a gyulladást keltő citokinek termelése, a DC-k aktiválása és a makrofágok effektor funkcióinak beindítása. Szerepük alapvető fontosságú az intracelluláris kórokozók (vírusok, intracelluláris baktériumok) elleni hatékony immunválasz kialakulásában (13.18. ábra).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



13.18. ábra. A Th1 irányú differenciálódást az aktivált DC-k vagy a patogénnel fertőzött makrofágok által termelt IL-12-citokin váltja ki. Az IL-12-citokin aktiválja és IFNγ termelésre serkenti az NK-sejteket, ami a Th1 effektor sejtek által termelt IFNγ segítségével további Th0-sejtek Th1 irányú differenciálódását segíti elő. A Th1 effektor sejtek által termelt citokinek gátló hatásúak a Th2-differenciációra és az effektor Th2-sejtek citokintermelésére.

A Th1 effektor sejtek, illetve az általuk termelt citokinek szerepe különböző folyamatokban:

– Az IFNγ és az effektor Th1-sejtek felszínén megjelenő CD40L által közvetített kapcsolat aktiválja a makrofágokat, és a felszabaduló reaktív oxigén-gyökök (ROI) elpusztítják az intracelluláris baktériumokat.

– Az IFNγ és a TNF-β/LTα aktiválja a makrofágokat, fokozza fagocita-aktivitásukat, indukálja a NO és a gyulladási citokinek termelését, valamint a nagy affinitású FcγR-ok expressziójának fokozása révén javítja az ADCC hatásfokát.

– A Th1-sejtek jelentős mennyiségű IL-2-t termelnek, ami elősegíti a B- és a T-limfociták osztódását, és fokozza a makrofágok reaktív oxigéngyök-termelését.

– A Th1-sejtekből származó IFNγ az aktivált makrofágok által termelt TNF-α citokinnel együtt erős antivirális hatással rendelkezik.

– A TNF-β/LT-α és a FasL hatására a krónikusan fertőzött makrofágok apoptózist szenvednek, ami az intracelluláris baktériumok pusztulásához vezet.

– A TNF-α és TNF-β/LT-α hatására az endotél sejtek aktiválódnak, fokozódik a makrofágok és DC-ek migrációja.

– A Th1-sejtek felszínén kifejeződő CD40L és a B-limfociták CD40 molekulája közti kapcsolat IFNγ jelenlétében elősegíti a komplementaktiváló, opszonizáló és fagocitózist fokozó ellenanyagok termelését és az ADCC hatásfokát.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

– Az effektor Th1-sejteken megjelenő CD40L az MHCII és a TAP expresszió fokozása révén makrofágokban és DC-kben elősegíti az antigén-bemutatást, míg a Th1-sejtek által termelt IFNγ gátolja a B sejtek általi antigén-prezentációt és a Th2-sejtek osztódását és differenciálódását.

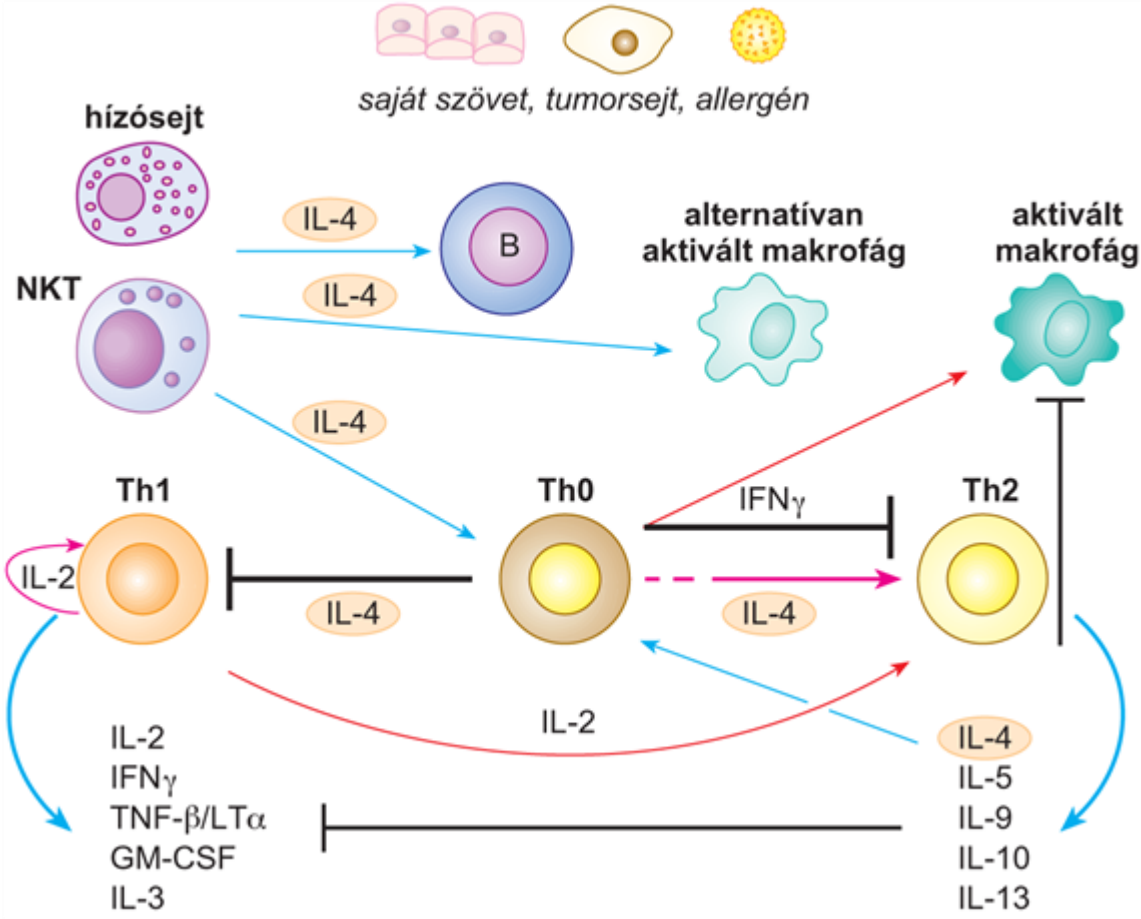
– Az IL-3 és a GM-CSF citokinek hatására a csontvelőben fokozódik a makrofágok és dendritikus sejtek differenciálódása.

– A CXCL2 kemokin hatására a makrofágok a gyulladt szövetben gyűlnek össze.

– A Tc-sejtek differenciálódását, osztódását és aktivitását az IL-2 és az IFNγ citokinek segítik, a CD40-CD40L kölcsönhatás pedig biztosítja a naiv Tc-sejtek aktiválásához szükséges "felhatalmazó jelet".

Th2 effektor sejtek

A Th2-sejtek legfontosabb funkciója a CD40-CD40L kölcsönhatás kialakítása az antigén-specifikus B-sejtekkel, a gyulladásos immunválasz gátlása (13.19. ábra) és az IL-4 és IL-5 szekréciója révén az izotípusváltás elősegítése (lásd 14.14. ábra). A neutralizáló ellenanyagok képződése, a Th2-sejtek által gátolt ADCC és a komplementrendszer aktiválódása kedvez a mukózális felszínek védelmében fontos szerepet játszó neutralizáló ellenanyagok képződésének.



13.19. ábra. A Th2 irányú differenciálódást az NKT és a hízósejtek által termelt IL-4 váltja ki. A Th2 irányú differenciálódásban elsősorban az aktivált hízósejtek, bazofilek és az NKT-sejtek által termelt IL-4-nek van szerepe. A Th1-sejtek által termelt IL-2 (kisebb mértékben IL-4) elősegíti a Th2-sejtek osztódását és differenciálódását, miközben az IL-4 gátolja a Th1 irányú effektor sejt differenciációt és a makrofágok aktivációját. Az IL-4 citokin a B-limfociták differenciálódását és osztódását, valamint a makrofágok alternatív aktivációját is kiváltja.

A Th2 effektor sejtek, illetve az általuk termelt citoknek szerepe különböző folyamatokban:

– Fokozzák az IgM típusú antitestek termelését és az IgG4 típusú ellenanyagok képződését.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

– Az Th2-sejtekből származó IL-5 elősegíti az eozinofil granulociták osztódását, differenciálódását és aktivációját és a féreg paraziták eltávolítását.

– A Th2 eredetű IL-3, IL-4 és IL-10 citokinek együttesen a hízósejtek aktivációját és differenciálódását segítik elő, ami IL-4 termelést is eredményez.

– Az IL-4 a makrofágok "alternatív" aktivációját váltja ki, ami fokozza az IL-10 citokin szekrécióját és gyulladáscsökkentő hatású.

– A Th2-sejtek fontos funkciója a makrofágok aktivációjának szabályozása a gyulladást csökkentő IL-4, IL-10 és IL-13 által.

– Az IL-10 gátolja a makrofágok MHC-II expresszióját, IL-12 termelését és effektor funkcióit, B sejteken pedig csökkenti a B7 expressziót.

– Az IL-4 fokozza a hivatásos APC-ek MHC-II expresszióját és B sejt proliferációt vált ki, az IL-13 citokinnel együtt azonban gátolja a makrofágok pro-inflammatórikus citokin és NO termelését, az FcγR expressziót, és így az ADCC-t.

Th17 sejtek

Az erős pro-inflammatórikus hatással rendelkező IL-17 sejtek legnagyobb számban a bélcsatorna lamina propria rétegében találhatók. Legfontosabb funkciójuk a helyi gyulladási folyamatok felerősítése *(13. 20. ábra)*. A Th17 sejtek által termelt, az IL-17 citokin családba tartozó IL-17A és IL-17F citokineket a γδ T-sejtek, NK sejtek és neutrofil granulociták is termelik. Együttes megjelenésük és dimerizációs képességük alapján feltételezhető, hogy bizonyos effektor funkcióikat együtt fejtik ki, de egyes sejttípusokban feltehetőleg saját funkcionális aktivitásuk is van.

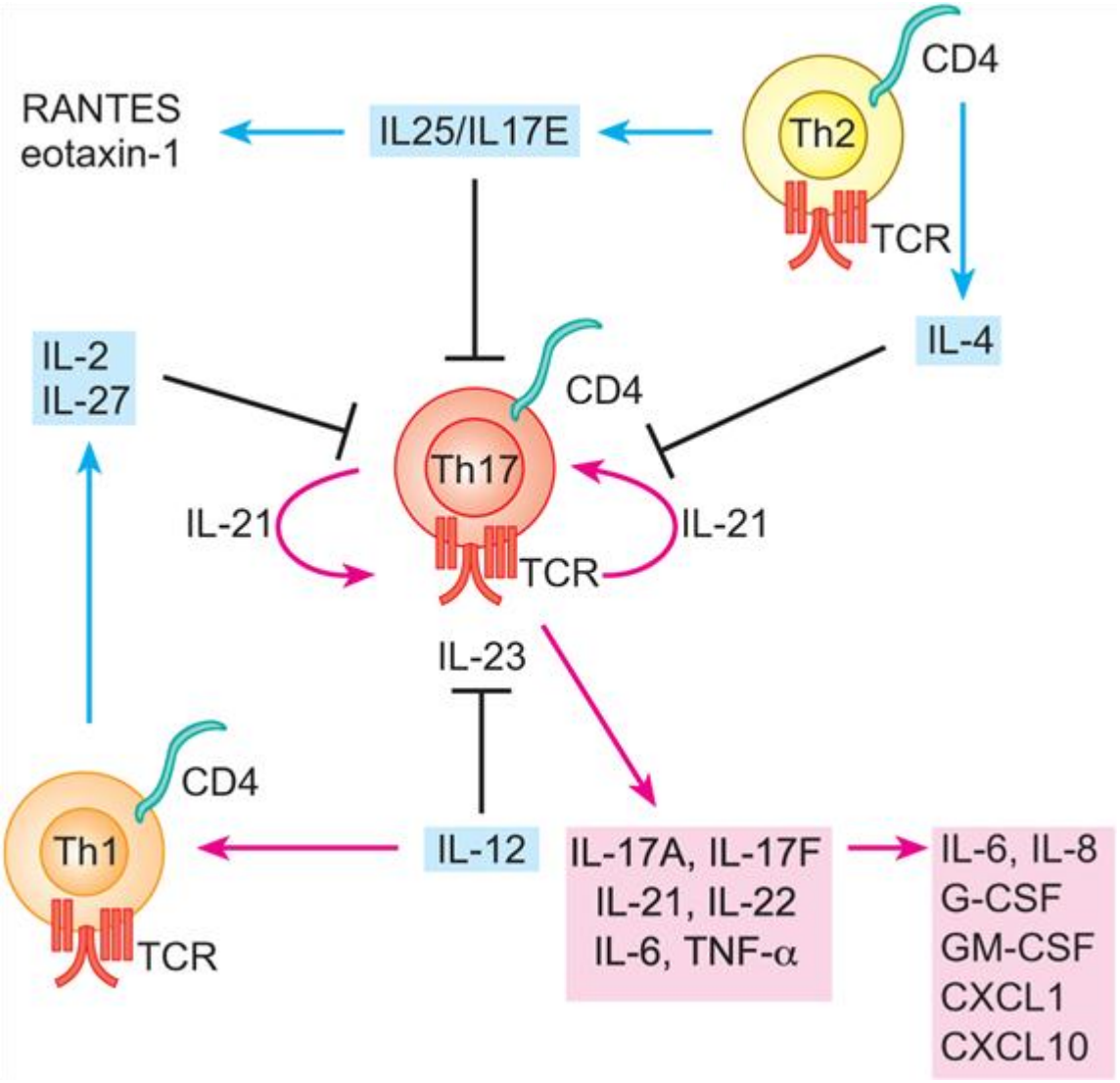
– Az IL-17A és IL-17F pro-inflammatórikus citokinek kemoatraktáns hatással is rendelkeznek. Számos sejttípusra hatva IL-6, IL-8, GM-CSF és G-CSF citokinek, CXCL1 és CXCL10 kemokinek és metalloproteinázok termelését váltják ki.

– Az IL-17A és IL-17F alapvető szerepet játszik a neutrofil granulociták toborzásában, aktiválásában és migrációjában és így jelentős szerepe van a Gram-baktériumok és a gombák elleni immunológiai védelemben.

– Az IL-17 citokin család tagjai mellett a Th17 sejtek IL-21 és IL-22, valamint nagy mennyiségű IL-6 és TNF-α citokineket is szecernálnak.

– A szervezet saját fehérjéit felismerő Th17 effektor sejtek gyulladást keltő képességük miatt súlyos autoimmun kórképek kiváltói lehetnek.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



13.20. ábra. A különböző Th-sejt alpopulációk által termelt citokinek kölcsönösen befolyásolják egymás képződését és működését. A Th17-sejtek fejlődését a Th1- és Th2-sejtek differenciálódását elősegítő, valamint a Th1 és Th2 effektor sejtek által termelt citokinek egyaránt gátolják.

2.5. A Th-sejtek szerepe az immunválasz szabályozásában

Egészséges szervezetben a három, különböző citokineket termelő és eltérő effektorfunkciójú Th-sejttípus – Th1, Th2, Th17 – aránya kiegyensúlyozott, de bizonyos betegségek esetében jelentős eltolódás történhet. Abban, hogy milyen útra terelődik az immunválasz, fontos szerepet játszanak az antigén tulajdonságai: szerkezete, dózisa, a szervezetbe kerülésének helye és módja, továbbá az APC-k típusa és a felszínükön megjelenő kostimuláló molekulák összetétele is. A folyamatban döntő szerepet játszanak az APC – T-sejt kölcsönhatás közvetlen környezetében aktuálisan jelen lévő metabolitok, citokinek és kemokinek, melyeket az APC-k és az antigénnel kapcsolatba kerülő, helyileg aktiválódó egyéb sejtek termelnek. Ezek között különös szerep jut a veleszületett immunrendszerhez tartozó hízósejteknek, valamint az NK-, NKT- és γδ T-sejteknek.

A vírusok és az intracelluláris baktériumok elleni immunválasz kezdeti szakaszában általában dominálnak a Th1 effektor sejtek, az extracelluláris baktériumokkal szemben kialakuló immunválaszra jellemző a Th17 effektorok képződése, míg a többsejtes parazitafertőzésekkel szemben a leghatékonyabb végrehajtó sejtek a Th2 irányba differenciálódott limfociták. Az allograft elleni immunválaszt a Th1-sejtek közvetítik, allergiás betegekben a Th2- és a Th17-sejtek jelenlétét, a terhesség során a Th2-sejtek magzatot védő hatását, míg a gyulladással járó autoimmun kórképekben a Th1 és Th17 effektor limfociták patogén hatását igazolták.

A különböző irányultságú effektor Th-sejtek relatív aránya a T-sejt-válasz során is változhat, ahogy ezt vírusfertőzések (HIV, kanyaró) esetében igazolták, amikor a kezdeti Th1-választ később az ellenanyag-termelést

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

elősegítő Th2-dominancia váltja fel. Azt is igazolták, hogy az antigén természete, mennyisége és a különböző antigén-determinánsok felismerése is befolyásolhatja a Th-sejtek differenciálódását. Így az összetett szerkezetű antigének, mint pl. egyes vírusok, olyan epitóp-kombinációkat is hordozhatnak, melyek egymástól eltérő irányultságú T-sejt-klónok felszaporodását válthatják ki. Ennek eredményeként az immunválasz során akár közel azonos mennyiségben is termelődhetnek Th1- és Th2-irányba differenciálódott limfocitákat, aminek hatására hatékony celluláris és humorális immunválasz is kialakulhat egyidejűleg. Ahogy ezt a beltenyésztett egerekkel végzett vizsgálatok igazolták, az immunválasz irányultságát az adott egyed genetikai sajátságai is befolyásolják, de a sejtes immunválasz jellege függhet az immunrendszer aktuális állapotától is. Egyes kórokozókkal szemben, mint pl. a *Mycobacterium leprae*, különböző tünetegyüttesekkel járó ún. *spektrális betegség* alakul ki, melynek megjelenését a különböző egyedekben eltérő Th1/Th2-arány határozza meg. Ennek hátterében az áll, hogy a makrofágok vezikulumaiban rejtőzködő intracelluláris kórokozók a Th1-limfociták aktiválódásának hiányában korlátlanul szaporodhatnak, ezért súlyos tünetekkel járó kórkép alakul ki. Amennyiben az antigén-specifikus Th1-sejtek *hiperaktiválják* a makrofágokat, fokozódik a makrofágok antimikrobiális aktivitása, ami elősegíti a fertőző ágens hatékony eliminálását, de súlyos szövetkárosodáshoz is vezet (lásd 17. fejezet). Bizonyos egyedekben ugyanez a kórokozó csupán enyhe tünetekkel járó betegséget okoz, amit a Th1- és Th2-sejtek kiegyensúlyozott aktiválódása tesz lehetővé.

2.6. A késői típusú túlérzékenységi reakció

A hiperaktivált makrofágok a celluláris immunválasz hatékony effektor sejtjei. Az antigén-specifikus Th1-sejtekkel kialakuló kölcsönhatás, valamint a gyulladási citokinek magas koncentrációjának következtében folyamatosan aktiválódó makrofágok antimikrobiális, parazita-ellenes és citolitikus aktivitás kifejtésére is képessé válnak. *Érzékenyített egyedekben ez a folyamat antigén-specifikus, T-sejt közvetített késői (IV) típusú túlérzékenységi reakcióhoz (Delayed Type Hypersensitivity – DTH) és immunpatológiai károsodáshoz vezet.* Az antigénnel való találkozás után 2–3 nappal fellépő lokális reakció során az érintett szöveti területen Th1-limfociták és makrofágok gyűlnek össze (lásd még 17. és 18. fejezet).

A specifikus immunitás más folyamataihoz hasonlóan, a DTH-reakció is az alábbi lépésekre osztható:

– Az *antigénfelismerés* szakasza, amikor a Th1-sejtek – vagy bizonyos vírusfertőzések esetén a Th-és a Tc-limfociták – felismerik az APC felszínén bemutatott pMHC komplexeket.

– Az *aktiváció* folyamata, amikor az antigén-specifikus Th1-limfociták stimulálása klonális sejtosztódáshoz és citokinek termelődéséhez vezet.

– Az *effektor* fázis, ami a DTH-reakció esetében a gyulladási folyamatra és az antigén eltávolításának lépéseire osztható.

- A gyulladási folyamat során az antigén-specifikus T-sejtek által termelt citokinek és az aktivált vaszkuláris endotélsejtek elősegítik a keringő leukociták bevándorlását az antigén bejutásának helyére.

- Az antigén eltávolítását a citokinek által aktivált makrofágok végzik. Ez a folyamat – a reakció mértékétől függően – szöveti károsodással majd ezt követő szövetregenerációval jár.

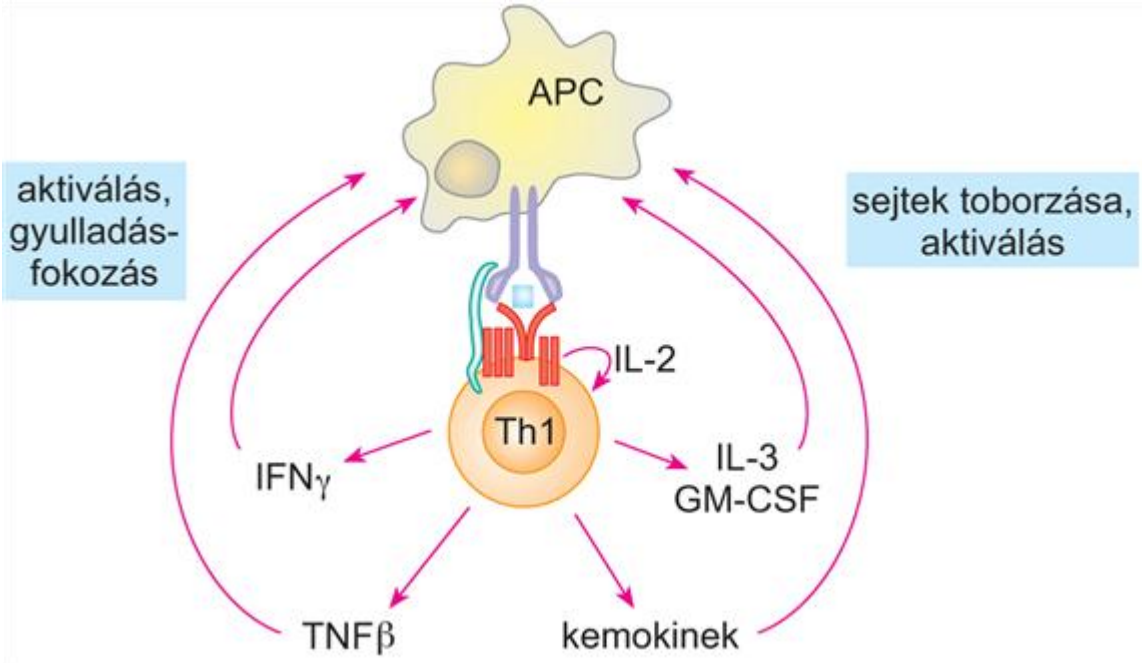
Az antigén bemutatása, felismerése

Az antigénnel való első találkozás, az *érzékenyítés (szenzitizálás)* során az antigén bejutásának helyszínén található APC-k, vagyis a bőr epidermiszében található Langerhans-sejtek vagy a dermális/mukózális DC-ek felveszik az antigént, és a környező nyirokcsomókba vándorolva bemutatják a naiv $CD4^+$ T-sejtek számára. A nyirokcsomók speciális mikrokörnyezete mintegy szűrőként szolgál a keringő, kis számban előforduló antigén-specifikus T-limfociták számára, aminek eredményeként azok a nyirokcsomóban a bevándorló APC-eken "fennakadnak", feldúsulnak és aktiválódnak. A sejtaktiváció osztódáshoz vezet, fokozza a T-sejtek áthatolási képességét az érfalon, ami tovább növeli az antigénnel való találkozás esélyeit.

Az antigénnel való ismételt találkozás, azaz *a memóriaválasz kiváltása* során a vérben keringő, $CD4^+$ memória-T-sejtek már nem igénylik a DC-k közreműködését, vagyis az antigént egyéb sejtek, így a szöveti makrofágok és a posztkapilláris venulák epitélsejtjei is bemutathatják, és a specifikus T-sejtek az antigéntől független toborzó mechanizmusok hatására is a megfelelő helyszínre vándorolnak. A Th1-sejtek aktiválódása IL-2, IFNγ, TNF-β/LT-α és különböző gyulladási kemokinek szekrécióját eredményezi *(13.21. ábra)*. Az IL-2 autokrin és parakrin növekedési faktorként hat, aminek eredményeként – a nagy helyi IL-2-koncentráció hatására – nemcsak az antigén-specifikus, de a környező (ún. *bystander*) T-sejtek is az antigén bejutásának helyszínére

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

vándorolnak. Az IL-2 fokozza a Th1-sejtek limfokintermelését, az IFNγ serkenti a helyi APC-k antigén-bemutató képességét, aktiválja a gyulladás helyére vándorló monocitákat, továbbá elősegíti a B-sejtek differenciálódását és az izotípusváltás folyamatát. Az aktivált makrofágok által szecernált TNF-α, a kemokinek és a LT-α fokozza az endotélsejtek adhéziós képességét és így a leukociták toborzását, valamint a gyulladási folyamatokat.



13.21. ábra. A Th1-sejtek és makrofágok által közvetített DTH-reakciót kiváltó folyamatok. A Th1-sejtek által termelt gyulladási citokinek és kemokinek különböző effektor sejteket toboroznak a gyulladás helyére, aktiválják a makrofágokat és a környező sejteket.

A gyulladási folyamatban a venulák endotélsejtjei fontos szerepet játszanak. Az antigén-bemutató szerep mellett szabályozzák a leukociták vándorlását és magát a gyulladást is. Aktiválódásuk során az alábbi funkciókat látják el:

– A TNF-α és az IFNγ hatására az endotélsejtekben fokozódik az értágító hatású prosztaciklin és NO szekréciója, ami a gyulladás helyén serkenti a vérkeringést.

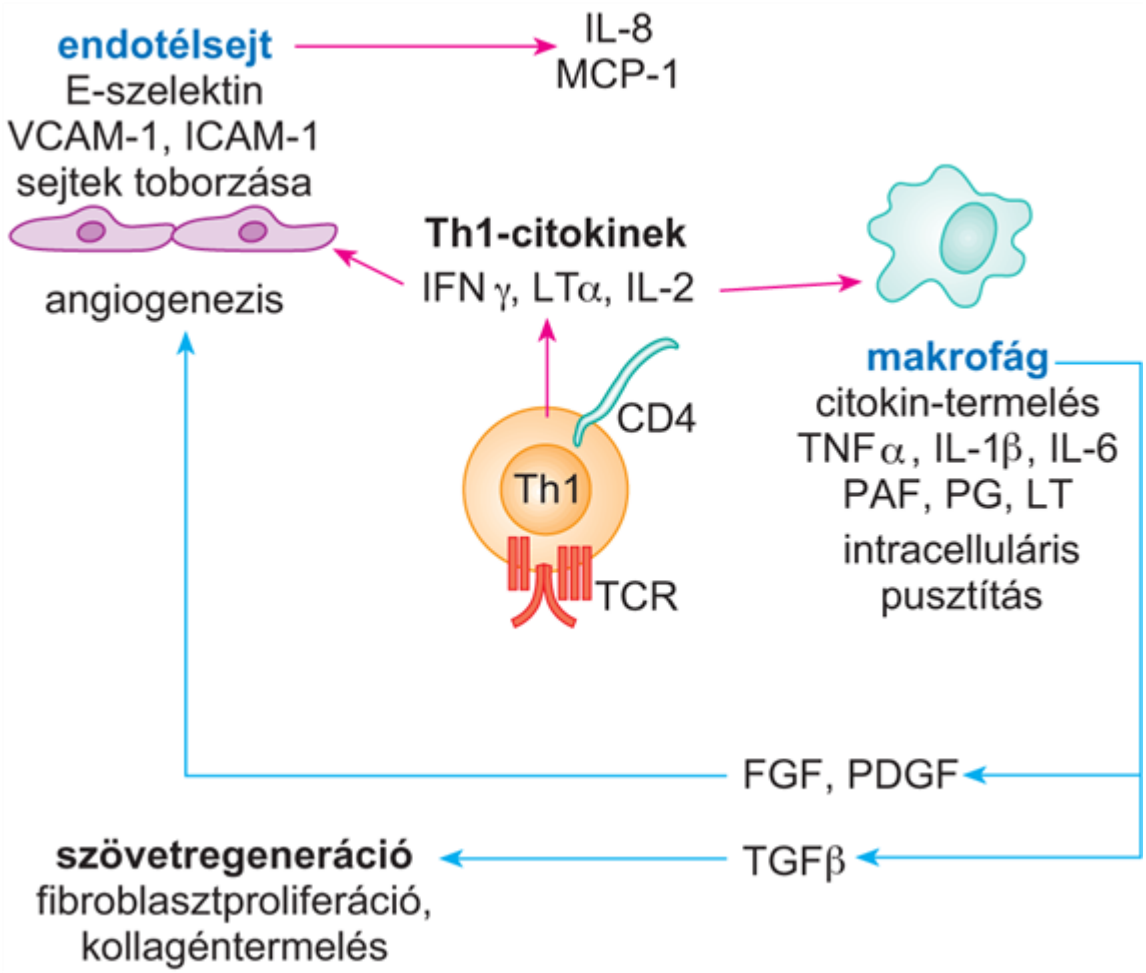
– Fokozódik az adhéziós molekulák sejtfelszíni megjelenése, ami növeli a leukociták letapadásának időtartamát és így az érfalon való átjutás valószínűségét.

– A TNF-α hatására először a neutrofil granulocitákat kötő E-szelektin jelenik meg, ezt követi a memória-T-sejtekkel kapcsolatot létesítő vaszkuláris adhéziós molekula, a VCAM-1, majd az ICAM-1. Ez utóbbi az LFA1 közvetítésével a T-sejtek érfalon való átjutását, a Mac-1-ligandum segítségével pedig a neutrofil granulociták átjutását biztosítja *(13.22. ábra).*

– A TNF-α hatására az endotélsejtek IL-8 és MCP-1 kemokineket termelnek. Ezek növelik az ICAM-1 affinitását az LFA1 és Mac-1 ligandumokhoz, elősegítik a leukociták alakváltozását, ami az érfalon való átjutás előfeltétele, végül fokozzák azok mozgását is.

– Az endotélsejtek limfokinek által kiváltott alak- és membránváltozása szintén elősegíti a limfociták érfalon való átjutását és a makromolekulák áthatolását. Az érfalon átjutó neutrofil granulociták az idegen anyag bekebelezése után hamarosan elpusztulnak, míg a T-limfociták aktiválódnak.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



13.22. ábra. A DTH-reakciót előidéző folyamatok egymást erősítő hatása. A Th1-sejtek által termelt gyulladási citokinek egyrészt a makrofágok hiperaktivációját váltják ki, másrészt aktiválják az endotélsejteket. A fagociták által termelt citokinek és egyéb gyulladási mediátorok fokozzák a Th1-limfociták aktiválódását és differenciálódását, míg a stimulált endotélsejtek gyulladási sejteket toboroznak. Ezeket a szövetkárosító folyamatokat szövetregeneráció és fibrózis kísérheti. A piros vonalak a gyulladás irányába ható, a kék vonalak a szöveti átrendeződést előidéző változásokat jelzik.

*Az effektor fázis*ban a makrofágok játsszák a fő szerepet. Az IFNγ által aktivált makrofágokban nő a reaktív oxigénszármazékok képződését elősegítő enzimek szintézise, és ennek következtében mikroorganizmusok elpusztítására válnak képessé. Az akut gyulladás kiváltásában az aktivált makrofágok által termelt rövid életidejű gyulladási mediátoroknak, mint pl. a vérlemezkét aktiváló faktornak (PAF), a prosztaglandinoknak, a leukotriéneknek és a lipideknek is szerepe van. Az aktivált makrofágok és a Th1-limfociták által termelt citokineknek a hatására a fibroblasztok proliferációja és kollagéntermelése is fokozódik.

A *krónikus DTH-reakció* az immunválasszal szemben rezisztens intracelluláris patogének általi fertőzések (pl. *Mycobacterium tuberculosis*) hatására is kialakulhat. Ebben az esetben a fent leírt folyamatok a fertőzés elhatárolását szolgáló *granuloma* képződéséhez vezetnek, amire a hiperaktivált makrofágok és az azokat körülvevő T-sejtek jellemzőek (lásd 18.14. ábra). A patogén kizárását követően is fennmaradó gyulladási citokintermelés és granulomaképződés a környező szövetek károsodását, majd a szövetregeneráció következtében kialakuló *fibrózis*t eredményezhet.

A fertőző ágensek mellett a DTH-reakciót bizonyos kémiailag reaktív haptének (pl. oxazolon, DNP) vagy fehérje antigének is kiválthatják (lásd 18. fejezet). Ebben az esetben a Th1-sejtek aktiválódását követő makrofág-aktiváció a jelentős szövetkárosító hatás mellett nem társul protektív hatással.

3. Az extracelluláris sejtpusztítás sejtjei, mechanizmusai

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

3.1. Az ölősejtek (NK-és CTL) kialakulása, vándorlása

Az extracelluláris sejtpusztítás elsődleges effektor sejtjei, a CD8 + citotoxikus T-limfociták (CTL – Cytotoxic T-Lymphocyte) és a természetes ölősejtek (NK – Natural Killer) a közös limfoid progenitorból alakulnak ki (lásd még 3. és 11. fejezet). Ezek az előalakok a csontvelőből a tímuszba történő migrációt követően többnyire a tímusz mikrokörnyezetében érnek hatékony ölősejtekké. Az NK-sejtek fejlődési vonala azonban már a γδ- és αβ-TCR-t kifejező timociták kialakulása, vagyis a TCR-gének átrendeződése előtt elválik a T-sejt irányba elkötelezetté váló progenitor sejtek ontogenezisének útvonalától. Ebben főként az Ets-1 transzkripciós faktornak van szerepe. Az érett NK-sejtek – az NK1-t és TCR-t egyaránt kifejező NK-T-sejtekkel együtt – a keringéssel jutnak a perifériára, ahol kifejthetik sejtölő funkcióikat.

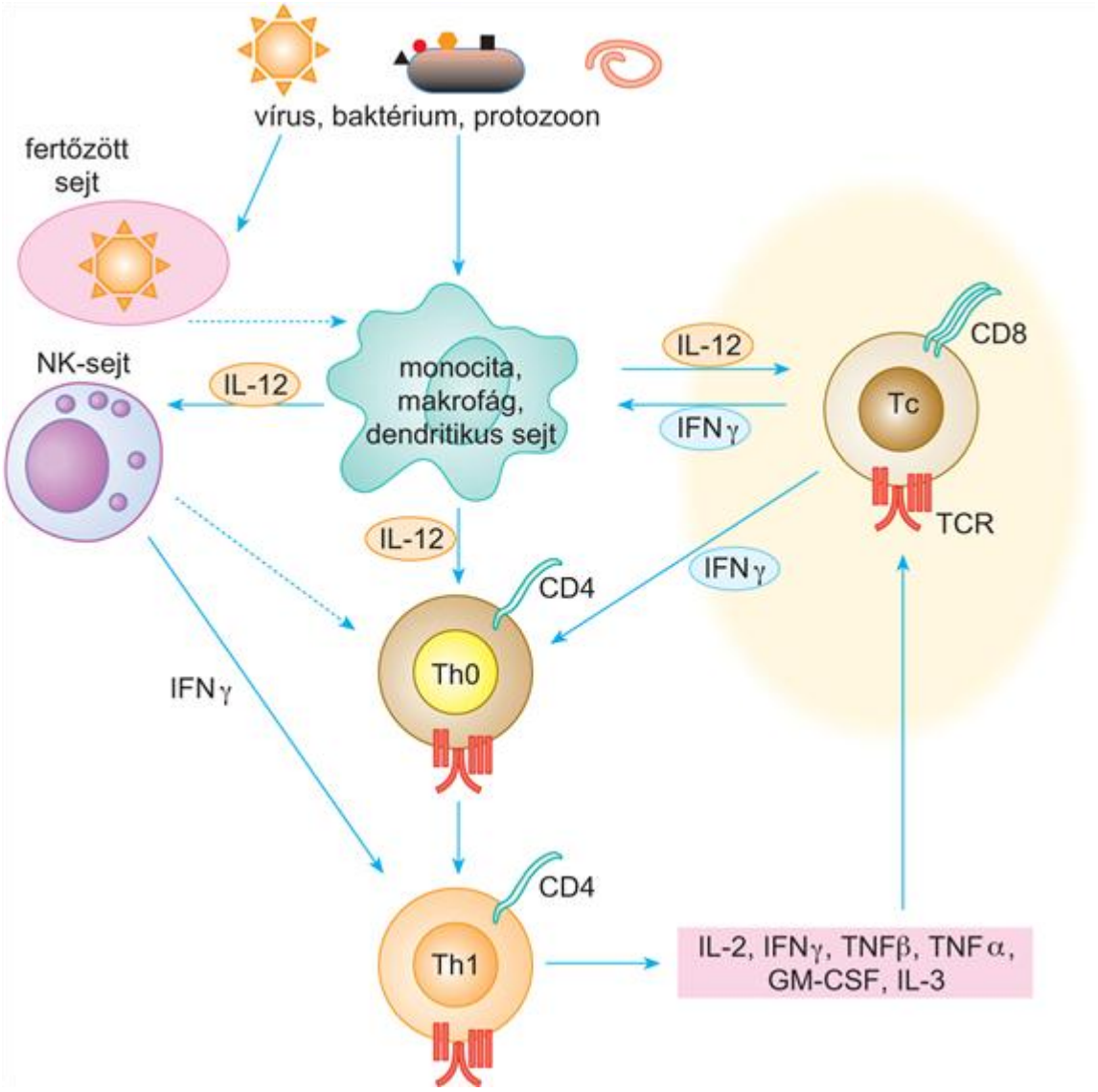
A CTL-ek a mindkét koreceptort (CD4 és CD8) kifejező, ún. *dupla pozitív* (DP) timocitákból alakulnak ki a tímusz velőállományában lezajló szelekciós folyamatok során. A szelekciót a DP-timocitát érő antigéninger erőssége és a TCR-közvetített szignál időtartama szabályozza, az antigén-bemutató sejteken (*T*hymus *E*pithel *C*ell – TEC, illetve dendritikus sejt, DC) kifejeződő Notch-ligandummal együttesen. Az így kialakuló érett, naiv CTL-ek elhagyják a tímuszt, és a keringésbe kerülve a periférián vagy a nyirokszervekben fejtik ki effektor funkcióikat.

3.2. A hatékony (*armed*) CD8$^+$ T-sejtek jellemzői és effektorfunkciói

3.2.1. A CD8$^+$ T-sejtek (CTL) főbb jellegzetességei, aktiválódásuk

A CD8 + T-limfociták az MHC-I molekulákkal asszociált, főként endogén eredetű fehérjékből származó peptideket ismerik fel (lásd 9. és 12. fejezet). Legfontosabb funkciójuk a vírussal fertőzött és a tumorosan elfajult sejtek elpusztítása. A tímuszból kijutó, adott specificitású TCR-rel rendelkező naiv CD8$^+$ T-sejtek még nem citotoxikusak. Hatékony effektor sejtté differenciálódásukhoz szükség van a célsejttel való kapcsolatra, vagyis a TCR specificitásának megfelelő MHC-peptid komplexeket és a megfelelő kostimuláló molekulákat (pl. B7 fehérjecsalád) kifejező, hatékony, hivatásos antigén-bemutató sejtekre, továbbá limfokinek jelenlétére. Bár differenciálódásuk a Th1-sejtektől függően vagy azoktól függetlenül is megtörténhet, a DC-k ún. "kondicionálása" révén a Th1-sejtek nagymértékben elősegítik ezt a folyamatot *(13.23. ábra)*. A Th1-sejteken megjelenő CD40L és a DC membránján lévő CD40 kapcsolata ugyanis mindkét sejtben citokintermelést, a DC-n pedig az antigénbemutatást elősegítő sejtfelszíni molekulák megjelenését és egyéb intracelluláris változásokat idéz elő.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



13.23. ábra. A citotoxikus T-limfociták differenciálódásának és effektor aktivitásának szabályozása egyéb sejtek által. A kórokozók felvétele aktiválja és IL-12 termelésre serkenti a hivatásos APC-ket. Az IL-12 az NK-sejtek növekedési faktoraként fokozza a sejtek IFNγ-termelését, és ezáltal segíti a Th1-limfociták képződését és aktiválódását is. A Th1-sejtek által termelt citokinek serkentik a CD8+ T-limfociták differenciálódását és effektor funkcióit. A folyamatot erősíti, hogy a Th1- és a Tc-sejtek által termelt IFNγ visszahat a fagocitákra, és fokozza IL-12 termelésüket.

A CTL-ek fő effektorfunkciója a *sejthalál (lízis/apoptózis) előidézése az pMHCI-TCR kapcsolat alapján fajlagosan felismert célsejteken*. Az effektor sejtté történő differenciálódás során a CTL citoplazmájában kialakuló, sejtpusztító hatású makromolekulákat tartalmazó granulumok a plazmamembránhoz vándorolnak. Ezt a folyamatot a TCR-szignálok hatására lezajló mikrotubulus-átrendeződések indítják el.

A CTL-ek granulumaiban található molekulák közül a legjelentősebbek a következők:

– a membránt "kilyukasztó" *perforin* (vagy citolizin), amely szerkezetét tekintve a komplementrendszer C9 komponenséhez hasonló fehérje (lásd 7. fejezet), és oligomerizálódva pórust képez a célsejt membránjában;

– az ún. *granzimek*, melyek fehérjebontásra képes szerin-észteráz enzimek;

– fehérjetermészetű toxinok, mint pl. a *limfotoxin* (LT);

– *kondroitinszulfát proteoglikánok*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Egy másik, a citotoxikus T-sejtek aktiválásával együtt járó fontos folyamat a különböző citokinek termelésének megindulása, így IFNγ, LT, TNF, és kis mennyiségben IL-2 szecernálása. A TNF és az aktivált CTL-ek membránján megjelenő sejthalálreceptor ligandum (FasL) szintén szerepet játszik a célsejt apoptózissal való elpusztulásában. *A CTL által felismert célsejt tehát egyidejűleg kétféle sejthalált kiváltó effektormechanizmus áldozatává is válhat.*

3.2.2. A CTL által közvetített sejtpusztítás

Ehhez a folyamathoz a cél- és az effektor sejt antigén-specifikus, közvetlen kapcsolata, vagyis immunszinapszis (IS) kialakulása szükséges (lásd 4. fejezet). Az effektor sejt eleinte nem károsodik a sejtölő funkció során, ezért több célsejt elpusztítására is képes. Az ismételt antigén-specifikus stimuláció azonban a CTL apoptózissal való pusztulásához vezethet.

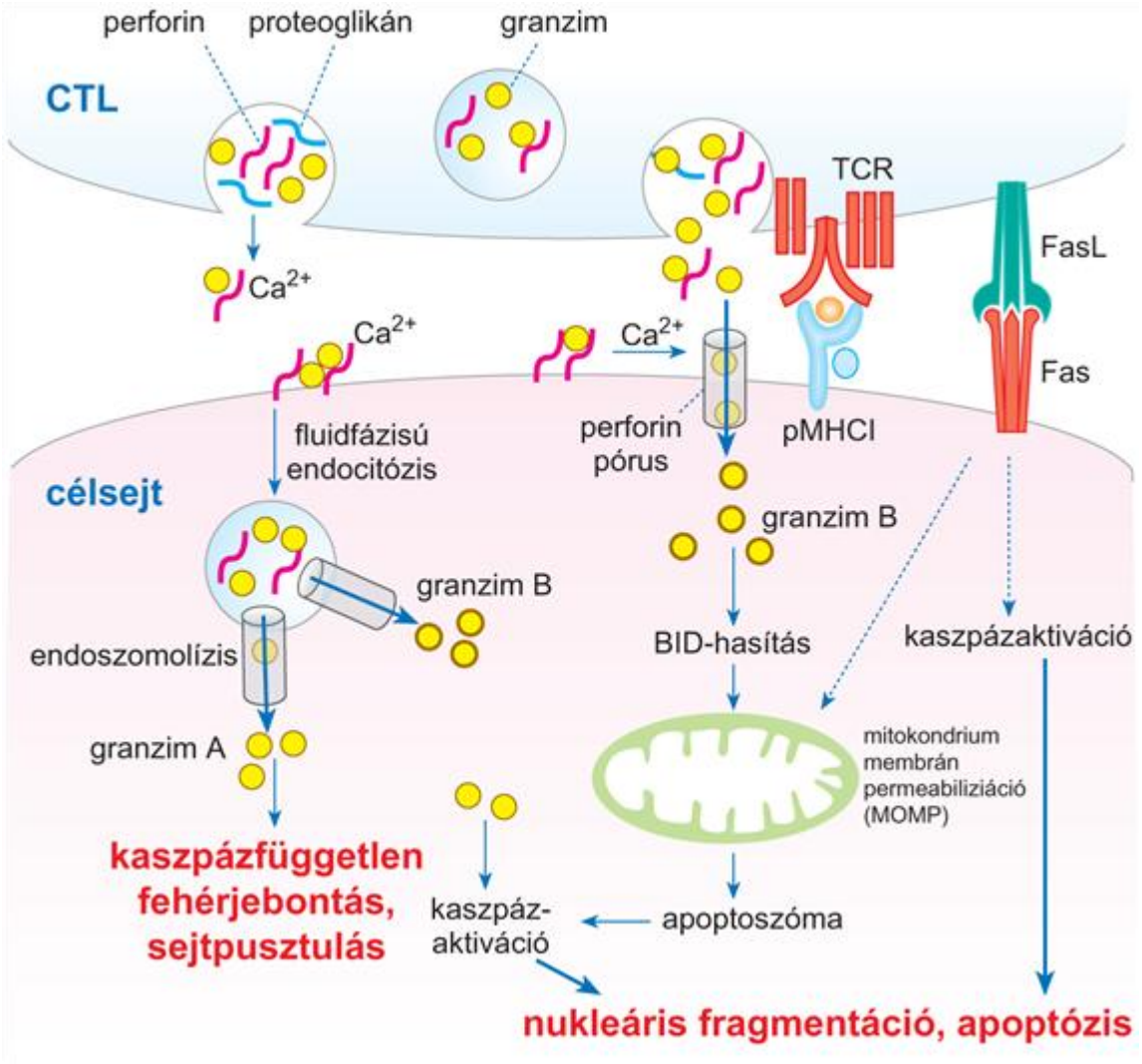
A CTL által közvetített sejtpusztítás az alábbi lépésekre bontható:

– *Az antigén felismerése és a két sejt kapcsolatának kialakulása*. A megváltozott saját sejten az antigént, vagyis a megfelelő MHC-I - peptid-komplexet a TCR ismeri fel, a sejtek közötti kapcsolatot a célsejt MHC-I molekuláihoz kötődő CD8, az LFA3 adhéziós molekula és a CD2, valamint az LFA1 és az ICAM-1 és ICAM-2 adhéziós molekulák között kialakuló kapcsolatok biztosítják (Tc-APC szinapszis, lásd 13.7. ábra). Azokat a célsejteket, amelyek nem hordozzák ezeket az adhéziós molekulákat (LFA-3, ICAM-1), a CTL-ek az antigén felismerése ellenére is csak nagyon rossz hatásfokkal képesek elpusztítani.

– *A CTL aktiválódása*. A Th-sejtekhez hasonlóan, a TCR-ek által közvetített jelek mellett a CTL-ek stimulálásában is fontos szerepet játszanak a CD8 koreceptor által közvetített és az egyéb kostimulációs jelek. Ezek a szignálok a transzkripciós folyamatok beindítása mellett a citoszkeleton átrendeződését is kiváltják. *A naiv T-limfociták aktiválása általában hosszú ideig történő aktivációt és erős kostimulációt igényel. Fontos kiemelni, hogy ugyanakkor a citotoxikus effektor T-sejtek esetében már kevés, akár csak egyetlen TCR-komplex által közvetített jel is kiválthatja a sejtben tárolt mediátorok felszabadulását.* Ezzel szemben a génátírást és fehérjeszintézist igénylő citokintermelés hosszabb ideig tartó folyamat. Hatékony sejtosztódásra tehát csak azok a CTL-ek képesek, amelyek kellő erősségű és hosszan tartó aktivációs jelet kaptak a célsejttel alkotott IS-ban. Ugyanakkor jellemző erre a reakcióra a nagyfokú fajlagosság, mivel a CTL-ek az APC felszínén bemutatott, esetenként többszázezer saját és idegen antigénből származó peptid közül is képesek szelektíven felismerni a TCR-ük specificitásának megfelelőt.

– *A "halálos csapás", azaz a célsejt membránjának kilyukasztása*. E folyamat során a TCR-szignálok, a membránbeli mozgások, valamint a citoszkeleton átrendeződésének eredményeként az intracelluláris granulumok a TCR-rel együtt a két sejt érintkezési felülete köré (IS centruma) csoportosulnak (13.7.C. ábra), és az aktivált T-sejt tartalma exocitózissal kiürül. A pusztító folyamat egyik kulcsszereplője egy ősi, az evolúció során megőrzött szerkezetű molekula, a *perforin*. Ez a fehérje a CTL granulumaiban az alacsony pH és az alacsony Ca^{2+} koncentráció miatt monomer, inaktív formában van jelen. Exocitózist követően, az extracelluláris térbeli magasabb Ca^{2+} koncentráció és pH hatására kötődik a célsejt membránjához, ahol oligomerizálódik, és 10–20 nm átmérőjű pórusokat formálva kilyukasztja a targetsejt membránját. Ez lehetővé teszi a granulumok egyéb enzimjeinek (*pl. granzim A, granzim B, limfotoxinok*) a célsejtbe történő bejutását is. Érdekesség, hogy a célsejtekbe fluid fázisú endocitózis révén bejutott, és endoszómákban lokalizált granzimek kiszabadulását is a perforin segíti elő, ún. *endoszomolízis* révén *(13.24. ábra)*. A létrejövő pórusok miatt a célsejt membránja átjárhatóvá válik az ionok és a víz számára, aminek eredményeként a sejt megduzzad és szétesik (*lízis* áldozata lesz).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



13.24. ábra. A citotoxikus T-limfociták (CTL) sejtpusztító effektor mechanizmusai. A célsejt specifikus felismerését követően aktiválódó CTL granulumai a szinapszis területén koncentrálódva kiürülnek. A perforin közvetlenül (Ca^{2+}-függő pórusképzés) illetve közvetve (endoszomolízis) segíti elő a különféle granzimek, limfotoxinok és proteoglikánok célsejtekbe való jutását. A granzim A kaszpázfüggetlen fehérjehasítás, míg a granzim B a mitokondriális apoptózis útvonalon keresztül idézi elő a célsejt fehérje-, illetve nukleinsav-állományának lebomlását, a sejt pusztulását. Ezt a folyamatot erősíti a Fas-FasL kapcsolódás által aktivált, kaszpázfüggő apoptózis.

A citolítikus aktivitás hiánya kóros állapot kialakulását idézi elő

A perforin génje (*PRF1*) által kódolt fehérje kiemelt jelentőségét a celluláris citotoxicitásban alátámasztja az a tény is, hogy egy viszonylag ritka (1:50 000), de súlyos humán születési rendellenesség, a familiáris haemofagocitikus limfohisztiocitózis (FHL) hátterében ennek a génnek a mutációi állnak. Ezt perforindeficiens egérmodelleken végzett vizsgálatok is megerősítették. A funkcionálisan aktív perforin hiánya ezen betegekben igen súlyos tüneket (pl. máj- és lépmegnagyobbodás, krónikus láz, kontrollálatlan T- és NK-sejt-aktiváció és proliferáció, a CTL és NK-sejtes citolitikus ölő funkciók hiánya, haemofagocitózis, nyirokcsomó-megnagyobbodás, fokozott tumorképződés stb.) okoz, és a beteg korai halálához (< 1 év, atipikus esetekben < 20 év) vezet.

Meg kell jegyezni, hogy nemcsak a perforingének mutációja, de egyéb, a citolitikus aktivitáshoz kapcsolódó funkciók kiesése (pl. genetikai eredetű mikrotubulus-abnormalitások, granulumtranszport-defektusok) is vezethetnek a fent említetthez hasonló tünetekkel járó, ritka humán immunhiányos állapotokhoz kapcsolható szindrómákhoz (pl. Chediak–Higashi- vagy Griscelli-szindróma). A perforin funkciója mellett ugyancsak fontos a granzim A enzim aktivitása is, mely a fehérjéket a bázikus aminosavakat követő reziduumnál képes hasítani, és ezáltal a kaszpázfüggetlen fehérjebontás a célsejt pusztulását eredményezheti.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

– *A CTL leválása a célsejtről* újabb célsejtek felismerését és elpusztítását teszi lehetővé. Ugyanekkor a CTL citokingénjeinek aktivációja az adott sejtklón osztódását is beindíthatja.

– A CTL - targetsejt kapcsolat nemcsak a fent leírt *citolízis* következtében vezethet a célsejt megsemmisítéséhez. Az aktivált CTL-sejteken megjelenő *Fas-Ligandum* (FasL) és a célsejten kifejeződő receptora, a *Fas* szintén kölcsönhatásba léphetnek, ami a célsejt apoptózis általi elpusztulását eredményezi. A sejtoldódással egyidejűleg DNS-bontó enzimek is aktiválódnak, és ez a magállomány fragmentálódásához vezet. Ugyanakkor a célsejtbe bejutott granzim B enzim pl. a proapoptotikus, BH3-domént tartalmazó BID-fehérje hasításával a mitokondriális sejthalálútvonalat is képes aktiválni.

Összességében tehát elmondható, hogy a CTL-ek citolízis és apoptózis-indukció révén igen hatékonyan képesek elpusztítani a szervezetben a felismert célpontot – vagyis a vírussal fertőzött és a tumorossá vált sejteket (13.24. ábra).

3.2.3. A $CD8^+$ T-sejtek működésének szabályozása Th-sejtek és citokinek által

A CTL-ek a komplex sejtpusztító folyamatok megvalósításához segítséget kapnak az immunválasz során egyéb sejtektől is, főként citokinek formájában. Igy pl. a segítő, Th1 limfociták által termelt citokinek közvetlenül serkentik a CTL-ek aktivációját, szaporodását ill. differenciálódását. Emellett a fertőzések során más sejtekből (pl. NK-sejtek, APC-k) felszabaduló citokinek (elsősorban IFNγ és IL-12) is hozzájárulhatnak a CTL-ek funkciójának fokozásához közvetlenül vagy közvetett módon, pl. a Th1-sejtek képződésének vagy az APC-k antigén-bemutatási hatékonyságának fokozása révén. Bizonyos mechanizmusok ugyanekkor negatívan befolyásolják a CTL működését. Ilyen pl. a sejthalálreceptorok, ill. ligandumainak – pl. Fas, FasL – expressziója következtében beinduló "öngyilkos" folyamat, ami korlátozza a targetsejt pusztításának a mértékét.

3.2.4. A citotoxikus T limfociták szerepe a celluláris immunválaszban

A citotoxikus T-limfociták alapvetően fontos szerepet játszanak a nem fagocitáló sejtekben szaporodó kórokozók, mint pl. a vírusok és bizonyos baktériumok elleni védelemben, az akut allograft-kilökődési reakcióban és a tumorsejtek eltávolításában.

A CTL-ek szerepe a vírusfertőzések leküzdése során igen sokoldalú. Nem csak a vírussal fertőzött gazdasejtek elpusztítására, és ezáltal a vírus további szaporodásának gátlására képesek, de a citolízis eredményeként aktiválódó enzimek a virális genomot is károsítják. A CTL által termelt IFNγ aktiválja a makrofágok antimikrobiális aktivitását, de maga is antivirális aktivitású, amit a TNF tovább erősít. Az IFNγ által előidézett Ig-izotípus-váltás hatására komplementaktiváló és Fcγ-receptorhoz kötődő vírusellenes ellenanyagok képződése indul el, melyek a vírusrészecskék opszonizálásával elősegítik azok fagociták által való eltávolítását is. A citotoxikus T limfociták különösen fontosak a perzisztáló és/vagy transzformáló vírusok szaporodásának fékentartásában és a szervezetben képződő tumoros sejtek elpusztításában, azaz az ún. "*immunosurveillance*" (immunológiai ellenőrző funkció) folyamatában.

3.3. A természetes ölő (NK) sejtek működése

3.3.1. Az NK-sejtek jellemző tulajdonságai, típusai

A természetes ölősejtek (*N*atural *K*iller – NK), a csontvelői eredetű limfoid őssejtből képződnek (lásd 3. fejezet). Az NK-sejtek a B- és T-limfocitáknál nagyobb méretű, citoplazmájukban granulumokat tartalmazó sejtek (erre utal másik elnevezésük: *L*arge *G*ranular *L*ymphocyte – LGL), amelyek a periférián és a nyirokszervekben (elsősorban a lépben) is megtalálhatók. Az NK-sejtek képesek bizonyos tumoros és vírussal fertőzött sejtek hatékony elpusztítására. *Lényeges különbség a CTL-ek és az NK-sejtek citotoxikus reakciója között, hogy az NK-sejtek nem antigén-specifikusak, így ezért a veleszületett immunitás résztvevőinek tekinthetők*. Fontos hangsúlyozni, hogy ezek a sejtek nem rendelkeznek sem αβ, sem γδ T-*sejt-receptorral*. Az NK-sejtek az evolúció során kb. 400 millió éve kialakult ősi gerinces állatok limfocitáiból fejlődhettek ki, melyekben még nem történt meg az antigén-felismerő receptorok génjeinek szomatikus átrendeződése. A ma élő gerincesek NK-sejtjei korlátozott mértékben képesek génjeik átrendezésére, de azt nemigen hasznosítják (vagy még nem ismerjük ennek jelentőségét). Ezek a sejtek feltehetően elsődleges célsejt-specificitásuknak (MHC-I vagy MHC-I-szerű molekulák, molekulamintázatok felismerése) megfelelően szelektálódtak a fejlődés során.

Az NK-sejtek számos, más limfoid sejten is megtalálható receptort és adhéziós molekulát fejeznek ki (lásd 3. fejezet). Megjelenik pl. a sejtfelszínen a CD2- és az immunglobulin kötésére alkalmas, kis affinitású FcγRIII (CD16) molekula. Emellett az NK-sejtek számos nemrég felfedezett aktiváló és gátló receptort is expresszálnak

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

(13.3. és 4. táblázatok). Bár az NK-sejteken nincs CD3 sem, a TCR-re jellemző, ζ–láncdimerek jelen vannak az FcγRIII-komplexben, és feltehetőleg szerepet játszanak a jelátviteli folyamatokban. A CD16-receptor-komplexhez társulhat a hízósejtekre és bazofil granulocitákra jellemző FcεRI jelátvivő γ-lánca is, szintén dimer formában. Az NK-sejteken nagy affinitású IL-2R sem található, de a receptorkomplex jelátvitelre alkalmas β- és γ-lánca jelen van. Ezért az NK-sejtek csak meglehetősen magas IL-2-koncentráció esetén osztódnak.

13.3. táblázat - 13.3. táblázat. Az NK-sejtek főbb jellemzői

Jellemző markerek	**MHC-korlátozás**	**Mediátorok (szekréció)**	**Funkció**	**Szöveti megoszlás**
NK1.1 FcγRIIIa (CD16) NCAM (CD56) NK-receptorok*	MHC-I **(-)**	perforin, granzimek	sejtölés	diffúz

*l. 13.IV. táblázat

13.4. táblázat - 13.4. táblázat. Az emberi NK-sejtek ölőfunkciójának szabályozásában résztvevő receptorok

Receptor	**Funkció**	**Fehérje család**	**Ligandum**
NKG2A/CD94	gátol	C-típusú lektin	HLA-E
NKG2A/ILT-2	gátol	Ig-család	HLA-A, B, C, E, F, G
NKG2A/KIR	gátol	Ig-család	HLA-C, Bw4, A
KIR2DS/DAP12/	aktivál	Ig-család	HLA-C
CD94, NKG2C,E/DAP12/	aktivál	C-típusú lektin	HLA-E
NKG2D/DAP10	aktivál	C-típusú lektin	MICA, MICB
FcR γ ζ /CD16	aktivál	Ig-család	IgG-fedett sejtek

Az NK-sejtek aktivitása jelentősen fokozódik IL-12 hatására – ezt a citokint egyébként e sejtek differenciálódási faktoraként írták le. Az interferonok (az I. típusú IFN-α,β és a II. típusú IFN-γ), az IL-18, valamint a TNF szintén stimulálják az NK-sejteket, melyek citolitikus aktivitásukat a CTL-ekhez hasonló módon, granulumok közvetítésével (lásd 13.26. ábra) fejtik ki. Az NK-sejtek az IgG-t kötő CD16-receptoron (13.3. táblázat) keresztül is aktiválódhatnak, ezáltal antitestfüggő celluláris citotoxicitást (ADCC, lásd 13. fejezet, lejjebb) is képesek közvetíteni.

3.3.2. A célsejtek felismerése az NK-sejtek által

Az utóbbi években számos, az NK-sejtekben kifejeződő gén termékét és funkcióját írták le, ami fényt derített az NK-sejtek régóta megfigyelt sajátos felismerő-képességére. Az NK-sejtek ugyanis nem pusztítják el az egészséges, vírussal nem fertőzött, illetve nem transzformált saját sejteket, továbbá a tumorsejtek között is képesek különbséget tenni. Így vannak az NK-sejtekkel szemben rezisztens, illetve azokra érzékeny célsejtek.

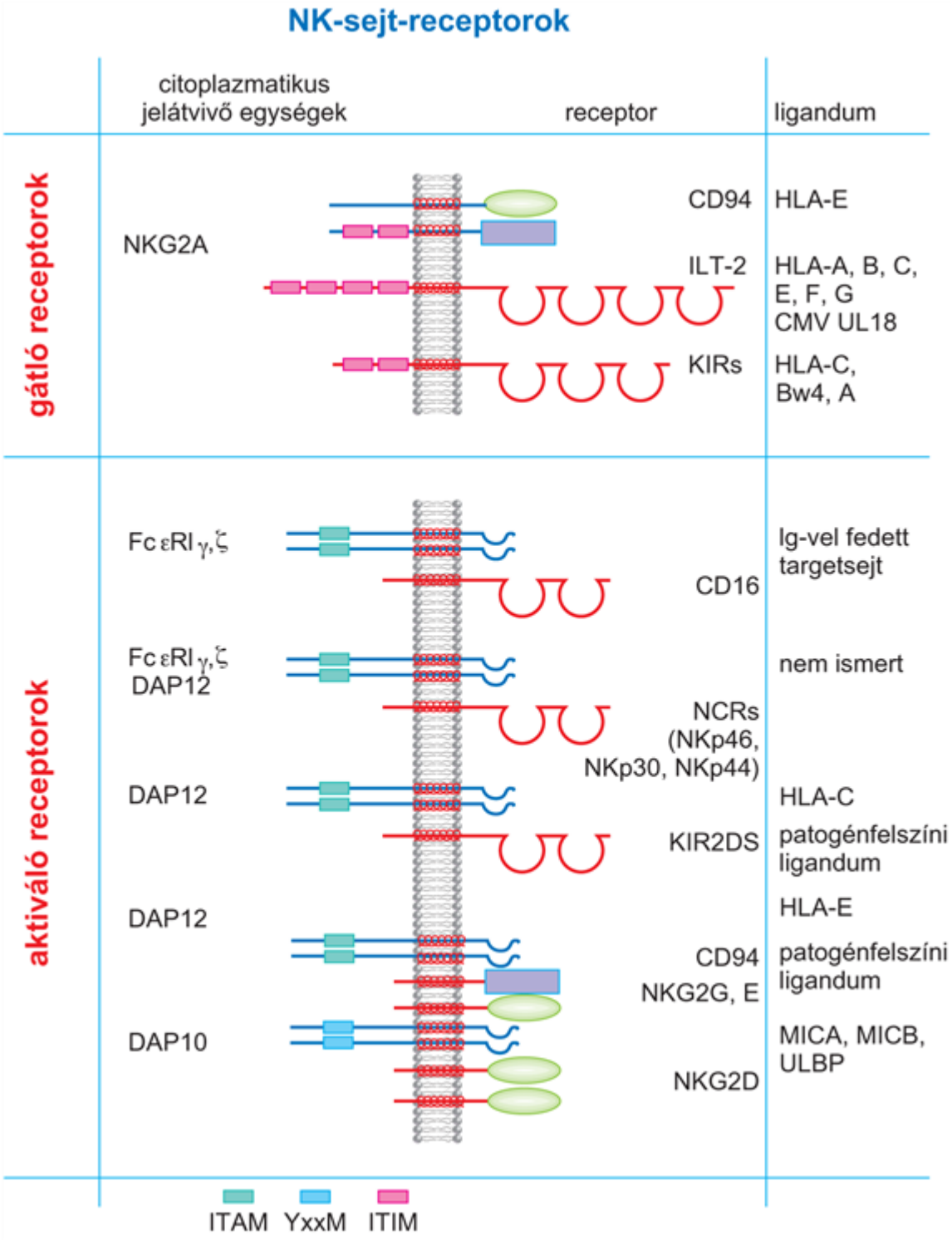
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Először azt az érdekes összefüggést tárták fel a kutatók, hogy *az NK-sejtek azokat a targetsejteket képesek hatékonyan elpusztítani, amelyeken nem, vagy csak kis mennyiségben jelennek meg MHC-I-molekulák; következésképpen az MHC-I-molekulák jelenléte gátolja az NK-sejtek sejtpusztító funkcióját* (lásd 3.18. ábra). Tehát ellentétben a CTL-ekkel, melyek esetében a pusztító folyamat feltétele a targetsejt MHC-I-molekuláinak felismerése (természetesen az idegen peptiddel komplexben), az NK-sejtek azokat a sejteket "veszik észre", amelyek az egészséges sejteknél kevesebb MHC-I-molekulát, vagy azok megváltozott mintázatát hordozzák a felszínükön. Így tehát különbséget tesznek a fertőzött vagy transzformált és a jól működő egészséges sejtek között. *Az NK-sejtek nem képesek felismerő receptoraik génjeinek nagy diverzitást adó átrendezésére* – szemben a T-limfocitákkal – így főként molekuláris mintázatok jelenlétét érzékelik (pl. tumoros, és vírussal fertőzött sejtek felszínén). Ugyanakkor az NK-receptorok megjelenése változatosságot mutat egy egyénen belül, illetve az egyedek között is. Ennek egyik oka e receptorok *poligenitás*a: számos gén terméke jelenik meg az NK-sejteken, de nem feltétlenül van jelen minden sejteben minden gén, illetve, ha jelen is van, nem fejeződik ki. A másik ok a receptorok *allélikus polimorfizmus*a, ami eltérő kötőképességű receptorok megjelenését eredményezi.

Az NK-sejtek működésére vonatkozó elmélet szerint e sejteket valamely, a legtöbb saját sejten jelenlévő molekula aktiválhatja, de *a lítikus program beindulását a különböző gátló receptorokon* (pl.: *K*iller *I*nhibitor *R*eceptor – KIR) *keresztül érkező negatívan szabályozó jelek megakadályozzák*. *A gátló receptorok az MHC-I-molekulák felismerésére képesek,* és ezáltal az egészséges, MHC-I-molekulákat nagy számban hordozó sejtek védettek maradnak az NK-sejtek pusztításával szemben. Az MHC-I-molekulák számának csökkenése vagy a saját peptidek helyettesítése, pl. virális vagy tumorspecifikus fehérjékből származó peptidekkel, azonban elegendő lehet ahhoz, hogy megváltoztassa, és ezáltal csökkentse a gátló receptorok felől érkező jeleket, és utat nyisson *az NK-sejtek aktiváló receptora* (*K*iller *A*ctivating *R*eceptor, KAR) *által közvetített sejtlízisnek*.

Az utóbbi években számos, az MHC-molekulák felismerésére képes NK-receptort azonosítottak. Ezek a receptorok, amelyek között mind gátló, mind pedig aktiváló jelet továbbító fehérjéket is találunk, két molekulacsaládba sorolhatók. *Az NK-receptorok egyik fajtája a C-típusú lektinek közé tartozik, és főként szénhidrátok felismerésére képes, míg mások az Ig-szupergéncsalád tagjai* (*13.25. ábra*). Az MHCI-kötő receptorok bizonyos allélspecificitással rendelkeznek, tehát nem minden MHCI-molekula felismerésére képesek, amit a kötött peptidek természete is befolyásolhat. Érdemes azt is megjegyezni, hogy az NK-sejtek aktiváló és gátló receptorai a T-limfociták különböző populációinak kis hányadán is megtalálhatók, ami arra utal, hogy ezek a receptorok más limfociták aktiválási folyamatában is szerepet játszhatnak. A limfociták számára gátló jeleket továbbító egyéb receptorokhoz hasonlóan az NK-sejtek Ig-szupergéncsaládba tartozó gátló receptorainak intracelluláris szakaszán is megtalálhatók a jellegzetes ITIM-motívumok (lásd 6. fejezet).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



13.25. ábra. Az NK-sejtek gátló és aktiváló receptorai és ligandumai. Az NK-sejtek aktiváló receptorai citoplazmatikus részükön ITAM-okat, míg a gátló receptorok ITIM- vagy YxxM-szekvenciákat hordoznak. Mindkét receptortípus extracelluláris része hasonló szerkezetű lehet – így pl. tartalmazhatnak Ig-doméneket –, és ligandumaik azonosak is lehetnek (pl. HLA-E, C). Kiemelendő, hogy az aktiváló CD16 receptor az ADCC (*A*ntibody *D*ependent *C*ellular *C*ytotoxicity) reakció közvetítője.

3.3.3. Az NK-sejtek “aktiváló” és “gátló” szinapszisai a célsejtekkel: a sejtpusztítás mechanizmusai

A természetes ölősejtek a target felismerését követően immunológiai szinapszist (IS) alakítanak ki, ami az érzékelt jelek függvényében szabályozza (ki- vagy bekapcsolhatja) a sejtölési mechanizmust. A kialakult és

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

stabilizálódó *gátló IS-ben* – mely a célsejt megmenekülését eredményezi – nem történik meg a granulumok perforin- és granzimtartalmának a szinaptikus résbe ürítése, mivel az NK-sejtet érő szignál megakadályozza a mikrotubulusok átrendeződését és a granulumok membránhoz való toborzását. Ebben az esetben az NK-sejtek KIR-molekulái és a célsejtek MHCI-molekulái között kialakuló kapcsolatok (lásd 3.19. ábra) indítják el azt a jelátviteli folyamatot, amelyben a SHP1-foszfatáz aktivitása eredményezi a citoszkeleton gátlását. Az NK-receptorok által közvetített gátlás ITIM-függő, és mechanizmusa hasonlít a BCR-indukált B-sejt-aktiválás FcγRIIb által közvetített gátlásához (lásd 6. fejezet). MHCI-specifikus KIR-molekulák a T-sejtek egy részén is megjelennek, és hasonló mechanizmussal vesznek részt a T-sejt-aktiváció szabályozásában. Érdekes, hogy a 'saját tolerancia' az NK-sejtek esetén úgy is kialakulhat, hogy a sejtek – MHCI-KIR kapcsolat hiányában – folyamatosan aktiválódnak, és így folyamatosan elveszítik érzékenységüket.Az ún. *aktiváló IS-ek* akkor jöhetnek létre, ha az NK-sejtek olyan célsejtekkel alakítanak ki kontaktust, melyek nem, vagy erősen csökkent mértékben fejeznek ki MHCI-molekulákat, esetleg megváltozott MHCI-mintázatot mutatnak. Ezekben a sejtkontaktusokban az igen változatos formában kapcsolódó aktiváló receptorok (*K*iller *A*ctivating *R*eceptor – KAR) és megfelelő ligandumaik olyan jelpályákat indítanak el, melyek következtében – főként a mikrotubulus organizáló centrum (MTOC) polarizálódik, a 'fegyverrel töltött granulumok' a membránhoz toborzódnak és szekretálódnak. A 'ravasz meghúzásában' alapvetően fontos a kostimulációs kapcsolatok (pl. B7-CD28) által hosszasan fenntartott ERK-foszforiláció is. Ilyenkor a célsejt az NK-sejt citolitikus aktivitásának hatására elpusztul.

3.3.4. Az ellenanyagfüggő sejtes citotoxicitás (ADCC)

Az NK-sejtek funkcióiban fontos szerepet játszanak az immunglobulinok kötésére alkalmas FcγRIII (CD16) molekulák, melyek az IgG-vel opszonizált sejtek (vírussal fertőzött vagy tumorossá fajult sejtek) megkötését is lehetővé teszik. A kölcsönhatás aktiválja az NK-sejtet, ami a granulumok átrendeződését és tartalmuk szekrécióját eredményezi. Igy tehát *az NK-sejtek képesek az ellenanyag közvetítésével megkötött target elpusztítására is.* Ezt a folyamatot nevezzük *ellenanyagfüggő sejtes citotoxicitás*-nak (*A*ntibody *D*ependent *C*ellular *C*ytotoxicity – ADCC).

Az ADCC-reakcióban tehát másodlagos a szerepe az MHCI-molekuláknak és az NK-receptoroknak (pl. KIR vagy KAR), mivel a megfelelő ellenanyag-molekulákkal "megjelölt" célsejteknek az NK-sejttel való kölcsönhatása váltja ki a citotoxikus reakciót. Megjegyezzük, hogy ADCC-t nem csak IgG, hanem IgE izotípusú ellenanyagok is közvetíthetnek. Ez utóbbi esetben az effektor sejtek eozinofil granulociták, melyeknek az FcεR-ai vesznek részt, pl. a többsejtű parazita (Schistosoma) elpusztításában. Az ADCC során az ellenanyagot megkötő receptorkomplex olyan jeleket indít el, melyek többek között az ölősejtek intracelluláris granulumaiban tárolt citotoxikus anyagok kiürüléséhez és a megkötött célsejt vagy kórokozó pusztulásához vezet (lásd 3.19. ábra).

Ez a mechanizmus, az aktiváló NK-receptorok (KAR) közvetítésével lezajló effektor aktivitással együtt fontos eleme a tumorokkal és egyes vírusfertőzésekkel szembeni immunitásnak. Ezt támasztja alá az a példa is, hogy az ún. Chediak–Higashi-betegségben (amely NK-sejt-hiánnyal jár) vagy annak egérben előforduló megfelelőjénél, a "*beige*-egér" esetében (ahol autoszomális mutáció miatt szintén hiányzanak az NK-sejtek) a limfoid tumorok fokozott gyakorisággal fordulnak elő (lásd 21. fejezet).

3.3.5. Az NK-sejtek természetes ölő funkciójának szerepe az immunrendszer működésében

Az NK-sejtek fontos biológiai szerepe, hogy jóval a specifikus kapcsolatokat igénylő CTL-ek aktiválódása előtt képesek a vírussal fertőzött, illetve transzformált sejteket felismerni és elpusztítani. Igy a veleszületett immunrendszer hatékony elemeiként fontos szerepet játszanak az immunhomeosztázis fenntartásában az adptív válasz kialakulásáig. Ezt a funkciót receptoraik viszonylag széles (bár a T-sejt-receptorhoz képest lényegesen szűkebb specificitást képviselő) skálája biztosítja. Nagyszámú NK-sejt van jelen a csontvelő-átültetésen átesett betegekben, így valószínű, hogy ezek a sejtek az allogén válasz kezdeti szakaszában is résztvesznek. Az NK-sejtek fontos szerepet játszanak az anya és a magzat között kialakuló immunológiai kapcsolat fenntartásában is.

Érdekes módon az NK-sejtek *in vitro* körülmények között nagy IL-2 dózissal kezelve, megnövekedett citotoxikus aktivitású, limfokinnel aktivált limfocitákká, ún. *LAK-* (*L*ymphokine *A*ctivated *K*iller) *sejtekké* alakulnak át, melyeket tumoros betegségekben gyakran terápiás célra is alkalmaznak. LAK-sejtek kialakulását *in vivo* körülmények között az intenzív IL-2-termeléssel jellemezhető $CD4^+$ Th1-sejtek is előidézhetik.

3.4. Az $NK1^+$ T-limfociták

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Egerek esetében írták le először, hogy a limfociták egy része az NK-sejtek markereként ismert *NK1* molekulát és T-sejt-receptorokat egyaránt kifejez a felszínén. Később emberben is kimutatták, hogy a perifériás T-sejtek 5–15%-a ebbe a sajátos "hibrid" sejttípusba tartozik. Ezen sejtek többsége αβ TCR-t és CD4-koreceptort hordoz, de kimutatták az NK1 molekulát CD4-, CD8- és CD8+-sejteken is. Az NK1+ T-sejtek TCR-ének fontos jellemzője, hogy *nagyon csekély változatosságot mutató, ún. "invariáns" láncokat tartalmaznak*, és erősen korlátozott specificitásuk alapján *természetes T-sejtnek* is szokás nevezni (*N*atural *T*-cell — NT). (*Az NK1+ T-sejtek további jellemzőit lásd a boxban.*) Antigén-felismerésük általában a nem polimorf, MHC-szerű CD1-molekulákhoz kötött (a *Mycobacterium tuberculosis* esetében pl. lipoglikán és mikolsav felismerését igazolták – lásd 12. fejezet).

Az NK1 + T-sejtek jellemzői

Az NK1+ T-sejteken a CD3-molekula-komplex jelátvivő láncai a ζ-ζ homodimer helyett a ζ-γ heterodimer vagy γ-γ homodimer formájában vannak jelen, ami feltehetőleg a T-limfocitáktól eltérő jelátviteli folyamatok megindítását teszi lehetővé. A sejtmembránon megjelenő NK1-molekulák NK-sejteken leírt heterogenitása és funkcionális szerepe még nem tisztázott. A CD28-koreceptortól és IL-2-től függő aktiválódásuk általában nagymértékű IL-4-termeléssel jár, ezért valószínűleg fontos szerepet játszanak a Th2-sejtek kezdeti aktiválódásához szükséges lokális IL-4-koncentráció biztosításában. Aktivációt, ill. Fas/FasL kölcsönhatást követő sejtpusztítás után IL-4 mellett IFNγ-t is termelnek, így immunfolyamatokat szabályozó funkciójuk elsősorban apoptózist indukáló, ill. Th1- és Th2-sejtek fejlődését befolyásoló tulajdonságukkal függ össze. Az NK1+ T-sejtek egy jelentős része a tímuszban fejlődik, más populációik valószínűleg a májban, a csontvelőben és a bélhám speciális területein érnek immunkompetens sejtté. A tímuszban regulátorsejtként is közreműködhetnek az odavándorló tolerogén DC-k hatására az ún. *szerzett timikus tolerancia* kialakulásában. Ez a negatív szabályozó szerep főként aktiválásukat követő citokinszekréciójuk (pl. IL-4, IL-10, TGF-β) révén valósul meg.

Az NK-sejtek és az $NK1^+$ T-limfociták a szervezetben előforduló "megváltozott", illetve "idegen" antigénmintázatnak meglehetősen széles spektrumát ismerik fel, az adaptív immunrendszer T-sejtjeire jellemző nagymértékű diverzitás hiányában is. Az $NK1^+$ T-limfociták egy jelentős része pl. az evolúció során feltehetően a (gliko)lipidtermészetű antigének felismerésére szakosodott. Mivel ezeket képesek specifikusan felismerni és elpusztítani, így *az NK1+ T-sejtek szintén a veleszületett immunitás egyik fontos elemének tekinthetők*. Mindkét sejttípus előnyös tulajdonsága, hogy képes a szervezetben megjelenő kóros változások (pl. vírusfertőzés, tumoros elfajulás) érzékelésére, és az érintett sejtek szelektív elpusztítására viszonylag gyorsan, időben jelentősen megelőzve az adaptív immunrendszer sejtjeinek aktivitását.

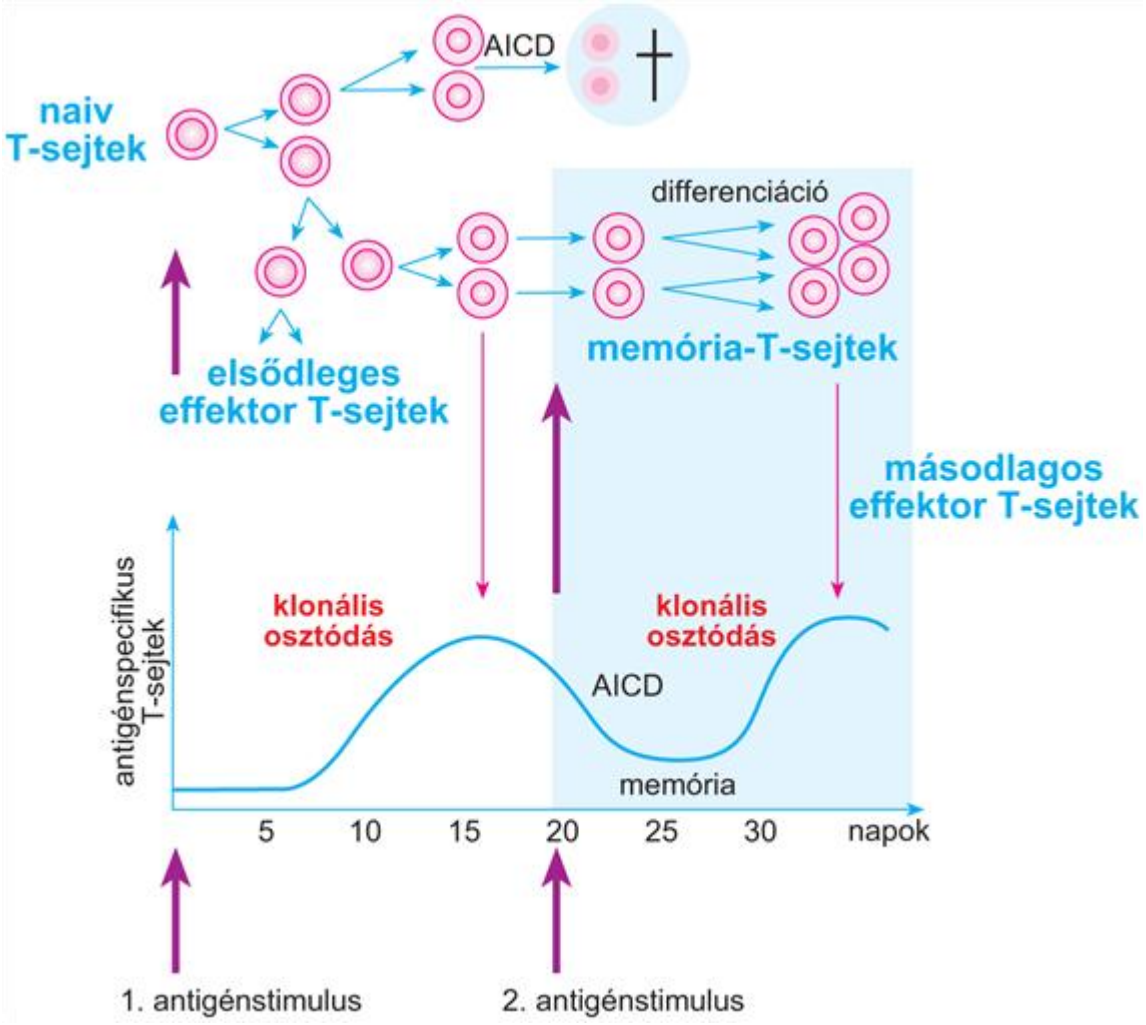
4. A perifériás T-limfocita-készlet összetétele és szabályozása

A perifériás limfoid szövetek hosszú életű, naiv T-sejtjeinek készletét a tímuszban folyamatosan képződő, majd onnan a keringésbe kerülő T-limfociták alkotják. Ezek a T-limfociták megtartják sajátot felismerő képességüket, de a TCR kapcsolata a perifériás szöveti sejtek felszínén bemutatott saját peptid - saját MHC-komplexekkel nem vezet autoimmun folyamatokhoz, mert a tímuszban zajló pozitív és negatív szelekciós folyamatok eredményeként a perifériára kerülő T-limfociták zöme a testidegen antigénekből származó peptidek felismerésére szelektálódik. A naiv T-limfociták sajátot felismerő képessége azonban elengedhetetlen feltétele az érett, de antigénnel még nem szembesült, perifériás T-sejtek életképessége fenntartásának.

A patogén és egyéb antigén-eredetű testidegen fehérjék felismerése a naiv T-limfociták által az antigén-specifikus T-sejt-klónok több napig tartó osztódását és felszaporodását, majd rövid életű effektor sejtek kialakulását eredményezi. Akut fertőzést követően az effektor T-limfociták – elvégezve antigént elimináló funkcióikat – néhány héten belül aktivációindukált apoptózis (*A*ctivation *I*nduced *C*ell *D*eath – AICD), kimerülés vagy citokinhiány miatt elpusztulnak, míg kis hányaduk hosszú életű memória-T-sejtté alakul *(13.26. ábra). Egy adott antigén-specifikus T-sejt-klón naiv,, effektor- és memóriasejtjei ugyanazzal az antigén-specificitással rendelkeznek, de adhéziós és migrációs sajátságaikban, aktiválódásuk feltételeiben, funkcióikban és eliminációjukban jelentősen eltérnek egymástól.* Így pl. az effektor T-limfocitákon megjelenő adhéziós molekulák és kemokinreceptorok lehetővé teszik a végrehajtó sejtek eljutását bármely gyulladt szövetbe, ahol kostimulációs ingerek hiányában is biztosítják a gyors aktiválódást. A memóriasejtek zöme a periférián nyugalmi állapotban található – épp úgy, mint a naiv T-sejtek –, de az effektor T-sejtekhez hasonlóan képesek a szervezet különböző szöveteibe eljutni, ahol aktiválódhatnak (*13.27. ábra*). Az effektor és a memória-T-sejtek által kifejezett adhéziós molekulák szintén hasonlóak, de e két sejttípus élettartama jelentősen különbözik

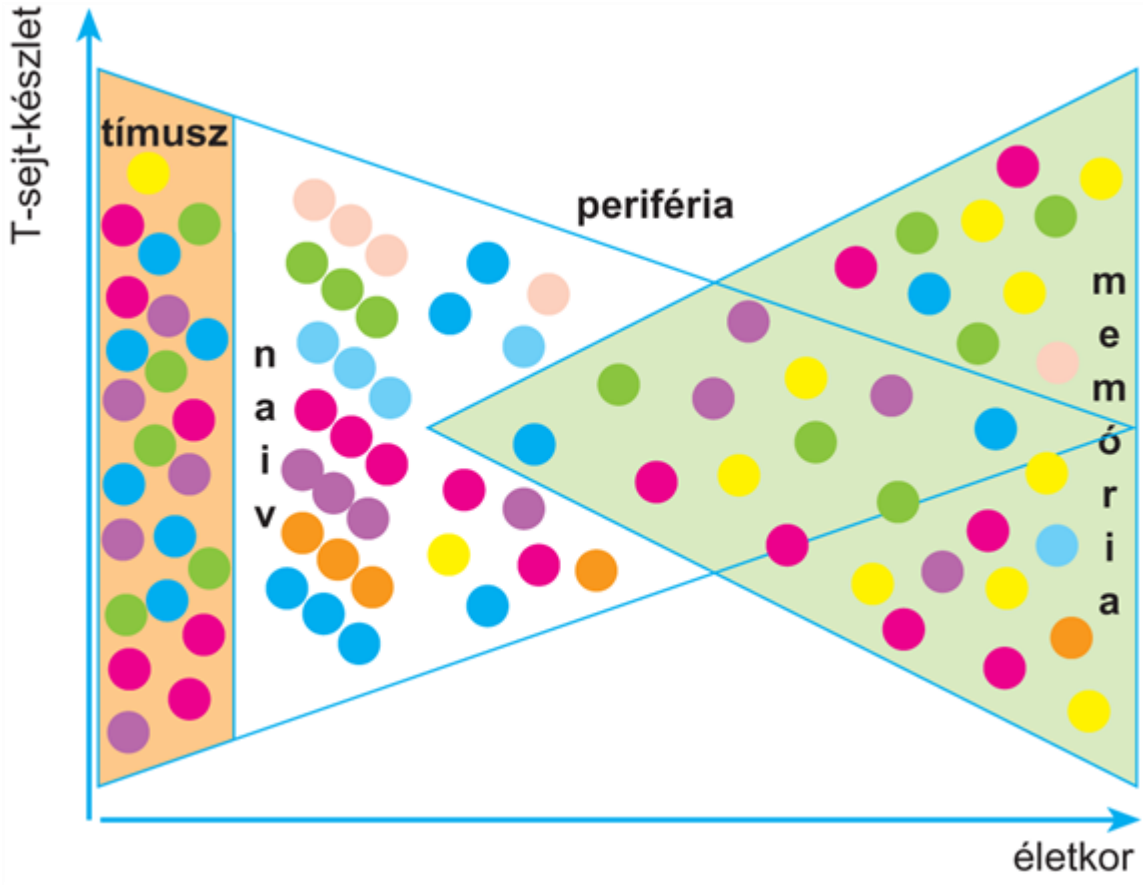
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

egymástól. A *13.5. táblázat* e három eltérő differenciálódási állapotnak megfelelő sejttípus jellemző tulajdonságait foglalja össze.



13.26. ábra. Az antigén-specifikus naiv, effektor és memória-T-limfociták kialakulása. A naiv T-limfociták antigén-specifikus aktivációjának hatására képződő gyorsan osztódó, de rövid életű effektor T-sejtek az antigén bejutásának helyére vándorolnak, illetve jelentős részük AICD (*A*ctivation *I*nduced *C*ell *D*eath) révén elpusztul Az elsődleges immunválasz lecsengése után életben maradt antigénspecifikus T-limfociták hosszú életű memória T-sejtekké alakulnak, melyek gyors aktivációja és osztódása hatékony másodlagos effektor sejtek kialakulásához vezet.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



13.27. ábra. A naiv, az effektor és a memória T-limfociták képződése és szöveti elhelyezkedése. Az antigén által aktivált naiv T-limfocitákból rövid életű effektor sejtek és hosszú életű memóriasejtek keletkeznek. Ez utóbbiak közé tartoznak a perifériás szövetekben letelepedő effektor memóriasejtek (T_{EM}), és a folyamatosan keringő centrális memóriasejtek (T_{CM}), melyek lehetnek CD4+, illetve CD8+ sejtek. Ezekből a memória T-limfocitákból ismételt antigéninger hatására másodlagos effektor T-sejtek képződnek. E folyamat időtartama, feltétele és dinamikája függ az antigén természetétől és az érintett szövet egyedi sajátságaitól.

13.5. táblázat - 13.5. táblázat. A naiv, az effektor és a memória-T-limfociták jellegzetes sajátságai

Tulajdonság	**Naiv T-sejt**	**Effektor T-sejt**	**Memória-T-sejt**
Szöveti elhelyezkedés	Másodlagos limfoid szövetek (lép, nyirokcsomó)	Gyulladt perifériás szövetek, bőr, bél és tüdő nyálkahártya	Szövetspecifikus vándorlás
Kemokin- receptorok*	CCR7	CCR4, CCR5, CCR9, CXCR4	CXCR5 ($CD4^+$) CCR7 (T_{CM}) CCR7- (T_{EM})
Sejtfelszíni markerek	$CD45RA^{+++}$	$CD45^+$ $CD45RO^{+++}$, CD25, CD69, CD40L	$CD45RO^+$, CD27, szövet specifikus integrinek
Hivatásos APC	DC	makrofág, B sejt, DC	B-sejt, makrofág, DC

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Adhéziós molekula	L-szelektin^{+++} [CD2, LFA-1, CD44, ICAM-1]$^{+}$	L-szelektin^{+} [CD2, LFA-1, CD44, ICAM-1, VLA-4/5/6]$^{+++}$	L-szelektin^{+} [CD2, LFA-1, CD44, ICAM-1, VLA-4/5/6]$^{+++}$
Kostimuláció	CD28/B7 Elengedhetetlen	CD28/B7 kis mértékben	minimális vagy nem szükséges
TCR-szignál időtartam	20–30 óra	< 1 óra	< 1 óra
IL-2Rα megjelené se	6 óra	< 1 óra	< 1 óra
Sejtosztódás mértéke, differenciáció	lassú, utódsejtekből differenciálódó effektor T-sejtek	gyors, különböző effektor funkciókra képes T-sejtek	közepes, másodlagos effektor T-sejtek (12 óra)
Funkció	antigén-specifikus aktiváció, klonális osztódás és differenciáció	Th→B, Th→Tc, Th→makrofág citokintermelés, citotoxicitás (granzim/perforin)	gyors és hatékony antigén-specifikus aktiváció, klonális osztódás és differenciáció
Élettartam	5–7 hét	2–3 nap	~ 50 év
Antigén- érzékenység	Alacsony	magas	Magas

+ receptor kismértékű expressziója; +++ nagyszámú receptor megjelenése a sejten

T_{CM} – centrális memória-T-sejt, T_{EM} – effektor memória-T-sejt, VLA – *V*ery *L*ate *A*ctivation integrin

* A különböző effektor T-limfociták egyedi kemokinreceptor-expresszióját a 13.19. ábrán tüntettük fel.

4.1. A naiv és a memória-T-limfocita készlet egyensúlyának fenntartása

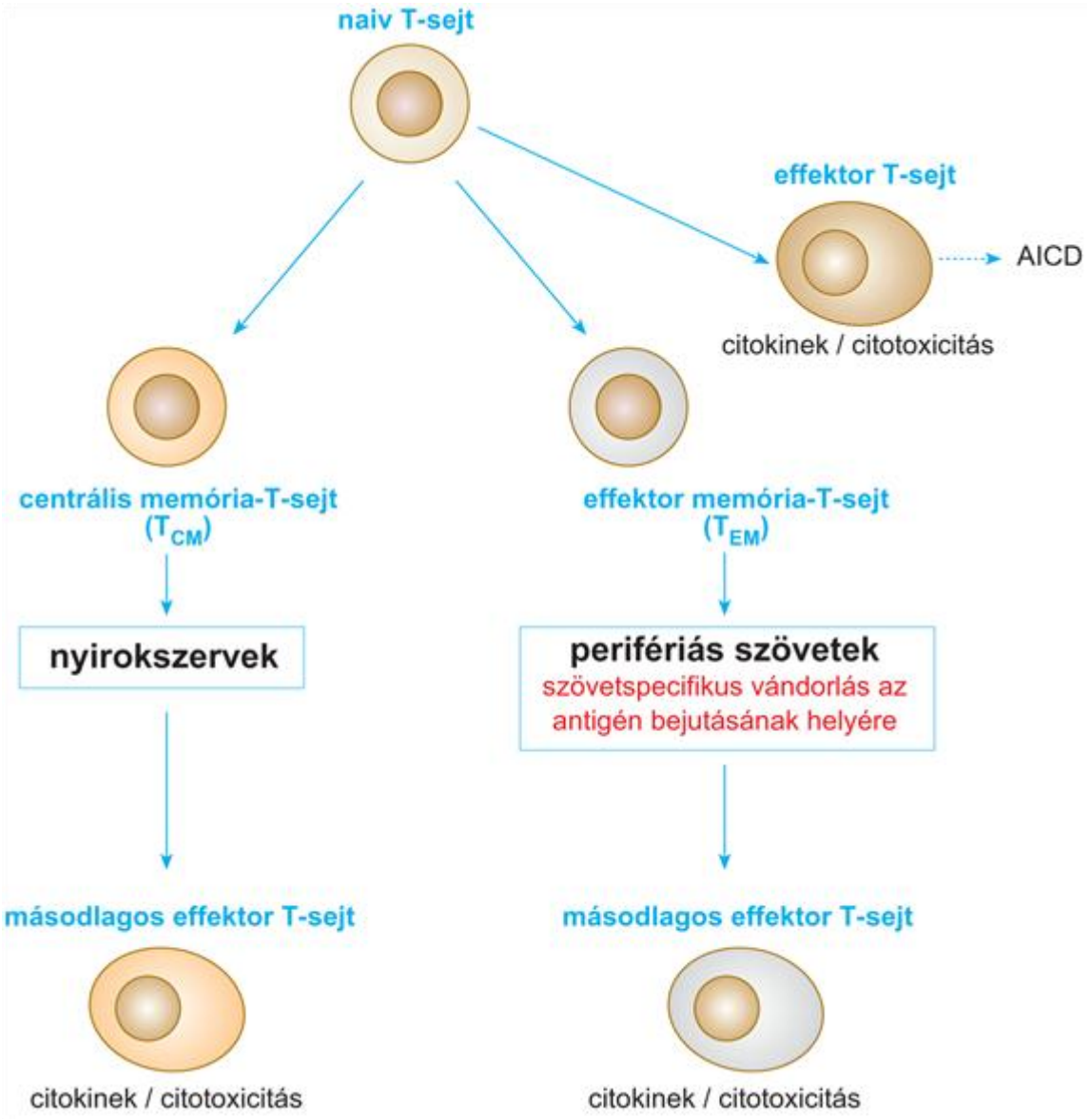
A naiv és a memória-T-sejt-készlet összetételének és méretének fenntartását dinamikusan szabályozott folyamatok biztosítják, melynek során a kétféle populáció sejtjeinek túlélését eltérő külső stimulusok teszik lehetővé. A perifériás T-limfocita-készlet egyensúlyának szabályozásában a saját MHC-molekulák által bemutatott saját fehérjékből származó peptidekkel kialakított folytonos kapcsolatoknak, valamint a közös γ-láncot (γc) hordozó interleukin receptorcsalád IL-7 és IL-15 citokinjeinek kitüntetett szerepe van.

A $CD8^{+}$ naiv és memória-T-sejtek egyensúlyának szabályozása egymástól független. A tímuszból kivándorló érett T-limfociták és a T-memória-sejtek közel egyenlő arányban találhatók meg a perifériás T-sejt-repertoárban. A tímuszt folyamatosan elhagyó naiv T-sejtek a korábban képződött sejtek helyére lépnek, de ez a folyamat valószínűleg véletlenszerű, és nem függ az egyes sejtek életkorától. Következésképpen a nyugvó T-limfociták egyedi sorsát nem életkoruk, hanem az adott mikrokörnyezeti tényezők határozzák meg. Mivel pusztulásuk többé-kevésbé véletlenszerű, egy adott egyed élete során a különböző antigéneket felismerni képes sejtklónok száma fokozatosan nő, de az azonos specificitású klónok mérete csökken. Ennek eredményeként a teljes T-sejt-készlet sok, eltérő specificitású, de kisméretű klónból tevődik össze.

Naiv T-limfociták

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A két osztódás közötti interfázisban lévő naiv T-limfociták életbenmaradását a TCR saját pMHC-komplexekkel való kapcsolata által kiváltott jelátviteli folyamatok biztosítják, de a sejtpusztulás elkerülésének elengedhetetlen feltétele az IL-7-citokin lokális koncentrációjának megfelelő szintje is. Az antigén-specifikus naiv $CD4^+$ és $CD8^+$ T-sejt prekurzorok alacsony száma (egérben mindössze 20 – 200 sejt) arra utal, hogy a T-limfocita klónok fennmaradását a periférián csak bizonyos, korlátozott mennyiségben rendelkezésre álló saját pMHC-komplex, valamint a sejtek túlélését stimuláló citokinek együttes jelenléte biztosítja. Fiatal egyedekben a perifériás T-sejt-készlet elsősorban újonnan képződött naiv T-imfocitákból áll, míg a tímusz visszafejlődése és a környezeti antigénekkel való folytonos találkozás eredményeként a naiv T-limfociták fokozatosan memória-T-sejtekké alakulnak *(13.28. ábra)*.



13.28. ábra. A naiv és memória T-limfociták relatív aránya a kor függvényében. Fiatal korban a környezeti ingerek hatására a perifériás nyirokszervekben folyamatosan aktiválódó naiv T-limfocitákból rövid életű effektor T-sejtek, majd hosszú életű memória-T-limfociták fejlődnek. Az "immunológiai tapasztalatok" növekedésével egyre többféle antigénnel specifikusan reagálni képes memória-T-sejtklón jön létre. A tímusz serdülőkorban kezdődő, fokozatos visszafejlődésével a perifériás nyirokszervekben csökken a naiv T-limfociták utánpótlása, de a perifériás T-limfocita-készlet egyre több antigénnel szemben védelmet biztosító memória-T-sejtklónból tevődik össze. Idős korban – bár összességében kevesebb limfocitát tartalmaz a szervezet – a számos különböző specificitású memória T-sejt biztosítja az immunológiai védelmet.

A T-sejtek életbenmaradásához szükséges IL-7-citokin a másodlagos nyirokszervekben a fibroblaszt-szerű retikuláris sejtek termékeként, az extracelluláris mátrixhoz kötött formában jelenik meg. Mennyisége közel

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

állandó, így a T-sejtek IL-7-re adott válaszát az IL-7Rα-láncának sejtfelszíni megjelenése szabályozza, ami a citokin kötődését követően csökken, hiányában pedig nő. Ez a citokin a Jak3- és Stat5-jelátviteli pálya révén gátolja az apoptózis mitokondriális útvonalát, és fokozza az anti-apoptotikus Bcl-2- és Mcl-1-fehérjék kifejeződését, és így a naiv T-sejtek túlélését. Kóros kürülmények között – pl. akut limfopénia esetében – az IL-7 proliferációt kiváltó hatása is érvényesül, amit a nagy affinitású TCR és a saját pMHC-komplexek között kialakuló kapcsolatok és a magas IL-7-koncentráció tart fenn. Ez a naiv T-limfocitákat érintő folyamat kostimulációs jeleket nem igényel. Mivel az IL-7-citokin mind a naiv, mind a memória-T-limfociták életben tartásához elengedhetetlen, az antigén-specifikus memóriasejtek közül – a limitált mennyiségben rendelkezésre álló, túlélést biztosító citokinek szelekciós hatásának eredményeként – az életkor előrehaladtával a nagy affinitású TCR-t hordozó sejtek maradnak meg a T-limfocita-készletben.

Rövid életű effektor T-limfociták

Jelentős különbség van a naiv, az effektor és a memória-T-limfociták között életidejüket és az apoptózissal szembeni érzékenységüket tekintve. Az antigén-specifikus klonális osztódás során az IL-7Rα eltűnik a sejtfelszínről, és a továbbiakban a T-sejtek osztódását az IL-2 biztosítja. A rövid ideig életképes effektor T-limfociták – feladatuk elvégzése után – szigorúan ellenőrzött feltételek mellett aktivációindukált apoptózis (AICD) révén gyorsan elpusztulnak. Az apoptózisprogram kezdeti fázisában a $CD4^+$ és a $CD8^+$ effektor T-sejtekben a hosszantartó TCR-stimulus hatására proapoptotikus gének (TNF, Fas, FasL, Bad, Bax) indukálódnak, miközben csökken az antiapoptotikus Bcl-2-, Bcl-xL-molekulák szintje. A program végrehajtó fázisában kaszpázok aktivációján alapuló kaszkádfolyamat indul el, ami a celluláris fehérjék hasításához, kromatin-kondenzációhoz és további, az apoptotikus sejthalálra jellemző változásokhoz vezet (3.4. ábra). Az aktivációindukált apoptózisprogramot a T-limfocitákban a "haláldomént" hordozó Fas- és TNF-receptorok által közvetített (külső) vagy a mitokondriális (belső) jelátviteli utak közvetítik (6.24. ábra). A naiv T-limfociták ellenállóbbak az AICD-vel szemben, mint a FasL-ot kifejező effektor T-sejtek, melyek közül a Th1 gyulladásos sejtek érzékenyebbek, mint a Th2-populáció. Az aktivált T-limfociták egy része "kimerülés" következtében is kikerülhet a rendszerből, aminek oka az osztódási képesség elvesztése.

Hosszú életű memória-T-limfociták

Az antigén-specifikus $CD8^+$ memória-T-limfociták felszínén nagy mennyiségben jelenik meg az IL-7 receptor, ami e sejtek számára is fontos túlélési jeleket közvetít. E mellett az IL-15 citokin a naiv $CD8^+$ T-limfociták elengedhetetlen túlélési faktora, és a $CD8^+$ memóriasejtek egyensúlyi sejtosztódását is biztosítja. Ellentétben az IL-7 hatásával, az IL-15 – hasonlóan az IL-2-citokinhez – proliferációs és differenciációs jeleket egyaránt továbbít a memória-T-limfociták számára. Az IL-2- és az IL-15-receptorok β- és γ-láncaikban megegyeznek, míg α-láncaik a citokinspecificitást biztosítják (5.6. ábra). Az IL-15 különleges tulajdonsága, hogy oldott állapotban nem, csak sejtfelszíni receptorához kötött formában fordul elő. Fiziológiás körülmények között az IL-2 nem vesz részt a $CD4^+$ és a $CD8^+$ memória-T-limfociták fenntartásának szabályozásában, de fontos szerepet játszik a Treg-sejtek egyensúlyi osztódásában.

Mindezek alapján a memória-T-sejtek életben maradását a túlélési faktorként ható IL-7 és a szakaszosan történő proliferációt kiváltó IL-15 együttes jelenléte biztosítja, ami a saját pMHC-komplexekkel való kapcsolattól függetlenül is megtörténik. A perifériás szövetekben előforduló, memória fenotípusú $CD8^+$ T-limfociták IL-15 által közvetített osztódása az IL-7 jelenlétét sem igényli. Míg az I-es típusú interferonok termelését kiváltó TLR-ok (TLR3, TLR4) ligandumai (LPS, polyI:C) az IL-15-szekréció fokozása révén elősegítik a $CD8^+$ memória-T-sejtek osztódását, a hosszú élettartamú, hatékony effektorfunkciókkal rendelkező antigén-specifikus $CD8^+$ memóriasejtek képződéséhez a $CD4^+$ T-sejtek együttműködése és segítő funkciója szükséges.

4.2. A memória-T-limfociták jelentősége

A hosszú életű memóriasejtek esetében az apoptózis gátlása mellett a nyugvó sejtek életben tartása kiemelten fontos tényező. A memória-T-sejtek életideje néhány hónaptól több évig terjedhet, és függ az adott sejtklóntól, valamint a keletkezésüket kiváltó antigén természetétől is. A vakcinia vírussal szemben kialakult $CD4^+$ és $CD8^+$ T-limfociták esetében pl. 50 éves időtartamot igazoltak. Még ma is vitatott azonban az, hogy a memóriasejtek fennmaradásához szükséges-e a képződésüket kiváltó antigén állandó jelenléte, illetve a memória-T-sejtek periódikusan ismétlődő aktiválása, ami a túlélést elősegítő antiapoptotikus molekulák révén biztosítja hosszan tartó fennmaradásukat. E kérdés vizsgálata kapcsán azt igazolták, hogy a hosszú élettartamú memória-T-sejtek IL-15-től függő lassú osztódáson mennek át, ami antigén hiányában és a pMHC-komplexekkel való találkozás nélkül is biztosítja a memória-T-sejtek fennmaradását. E folyamat során az IL-2- és IL-15-receptorok β-láncának kiemelt szerepét bizonyították

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Az antigén-specifikus receptort hordozó T-limfociták találkozása a hivatásos APC-kel, majd ezt követő aktiválódásuk és effektor T-limfocitákká történő differenciálódásuk a másodlagos nyirokszervekben történik meg (13.3. ábra). Az antigén-specifikus Th és Tc effektor sejtek – ellentétben a B-sejtekből differenciálódó plazmasejtekkel – megtartják sejtfelszíni antigén-felismerő receptorukat, és végrehajtó funkcióik kiváltása is függ a fertőzés, sérülés vagy gyulladás helyén található APC-ekkel való találkozástól.

A T-limfociták memóriasejtekké történő érésének folyamata még nem ismert pontosan. Az egyik feltételezés szerint a stimulált T-limfociták sorsát az aktiváció és differenciáció helye dönti el. Más elképzelések szerint azonban a memória-T-sejtek csak akkor alakulhatnak ki, ha a kostimuláló molekulákat (B7, ICOSL) hordozó APC-kel való kapcsolat és a T-limfociták osztódását és differenciálódását lehetővé tevő IL-2-koncentráció folyamatosan biztosított, miközben az effektor sejtek aktivációindukált apoptózisa és kimerülése korlátozott. Ilyen körülmények az akut fertőzések vagy a fehérjeantigének ellen létrejövő primer immunválasz késői szakaszában, az utolsó T-sejt proliferációs hullámban alakulhatnak ki, amikor az antigén koncentrációja már alacsony, és ezért csak a nagy affinitású TCR-rel rendelkező sejtek osztódnak. Mivel a TCR esetében – ellentétben a BCR-rel – nincs affinitást növelő szomatikus hipermutáció (affinitásérés), a szelekciós folyamat a nagy affinitású TCR-rel rendelkező T-limfociták túlélését biztosítja. Az így képződő, nyugalmi állapotban lévő sejtek hosszú életűek, antigéningerre gyorsan és hatékonyan aktiválódnak, amit nagy számuk, speciális elhelyezkedésük és fokozott reaktivitásuk tesz lehetővé.

4.2.1. A memória-T-limfociták típusai

A memória-T-limfocitáknak két fő típusa ismert: az effektor memória (T_{EM}) és a centrális memória-T-sejtek (T_{CM}), melyek sejtfelszíni molekuláik, migrációs képességük és funkcionális sajátságaik alapján különíthetők el egymástól (13.6. táblázat). Mindkét memória-T-sejttípus megjelenik a keringésben, de a T_{CM}-ek a sejtfelszíni CD62L és CCR7 kemokinreceptorok révén elsődlegesen a perifériás nyirokszervekbe vándorolnak, míg a T_{EM}-ek a perifériás szövetekben és a lépben találhatók. Mindkét sejttípus kifejezi az IL-2/IL-15R β- láncát (CD122), de a centrális memória $CD8^+$ T sejtek gyorsabban osztódnak, mint az effektor memória-T-sejtek. A másodlagos immunválasz során a $CD8^+$ T_{CM} készlet mérete szigorúan szabályozott, míg a T_{EM} sejtek ismételt immunizálás hatására jelentős mértékű osztódáson mennek át.

13.6. táblázat - 13.6. táblázat. A CD8+ memória-T-limfociták effektor (T_{EM}) és centrális (T_{CM}) alpopulációinak funkcionális sajátságai

Szöveti T_{EM}-sejt		**Effektor molekulák**	**Limfoid T_{CM}-sejt**	
Nyugvó	**Aktivált**		**Nyugvó**	**Aktivált**
-	+++	**IFNγ**	-	+++
-	+++	**TNF**	-	+++
-	+	**IL-2**	-	++
++	+++	**Perforin**	-	+
+ (mRNS)	+++	**Granzim B**	-	+

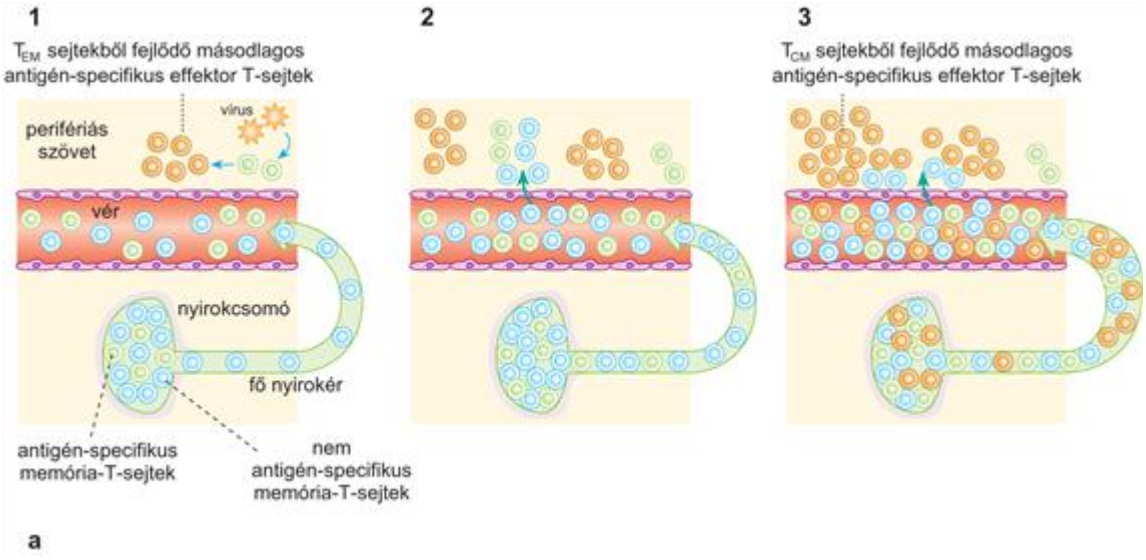
Egy adott kórokozóval szemben kialakult perifériás memória-T-sejtkészlet hosszú ideig állandó, amit az IL-7 és IL-15 citokinek által biztosított egyensúly tart fenn. A periférián lokalizálódó memória-T-sejtek ellenállóbbak az apoptózissal szemben, mint a limfoid szövetekben található memóriasejtek, így akut fertőzést követően a kétféle memória-T-sejtkészlet eltérően változik. Akut fertőzést követően a patogén eliminálásával az antigén kiürül a szervezetből, amihez a nyirokcsomói DC-k T limfociták általi elpusztítása is hozzájárul. A memória-T-limfociták zöme ekkor T_{EM} típusú, melyek azonban fokozatosan T_{CM}-sejtekké alakulnak. Mivel a keringésből a perifériás szövetekbe csak a T_{EM}-sejtek léphetnek be, számuk antigén hiányában az idővel csökken, aminek eredményeként a fertőzést követő patológiás folyamatok is lecsengenek. Az antigénnel való újratalálkozás, természetes úton való fertőzés vagy vakcináció azonban jelentősen fokozza a T_{EM}-ek arányát.

4.2.2. A memória-T-limfociták vándorlása és letelepedése a szövetekben

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

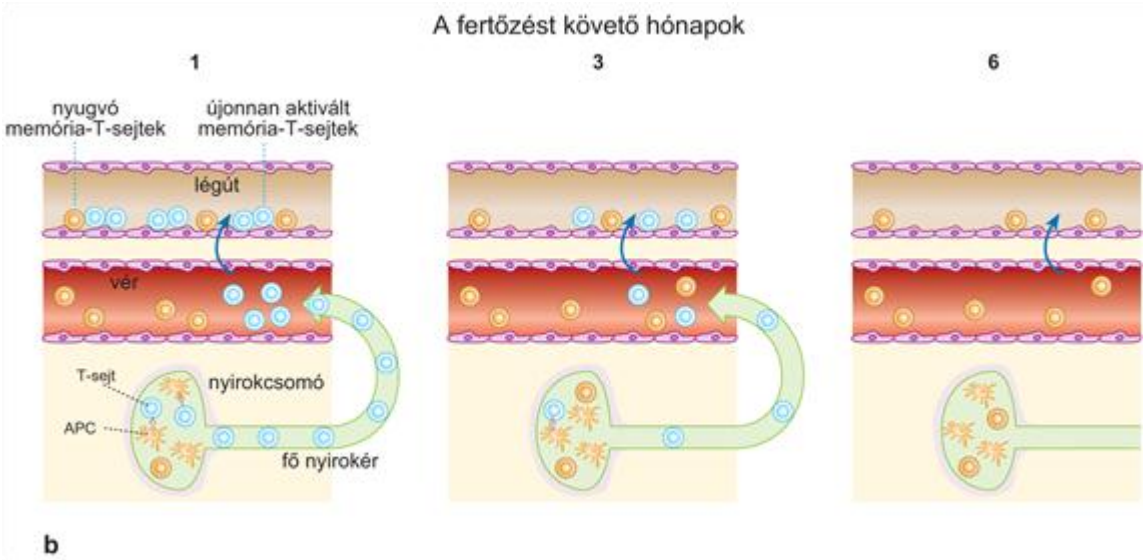
A naiv T-limfocitákból differenciálódó effektor T-sejtek – függetlenül az antigénnel való első találkozás helyétől – bármely gyulladt szövetbe eljuthatnak, és így a fertőzés terjedését is képesek követni. A kórokozó sikeres eliminálása után azonban csökken az antigén-specifikus végrehajtó T-sejtek bevándorlása a perifériás szövetekbe. Ennek egyik oka az, hogy a gyulladás lecsengésével csökken a sejtfelszíni, viszont nő az oldott kemokinreceptorok koncentrációja, ami gátolja az antigén-specifikus T-sejtek toborzását. A másik fontos szabályozó folyamat során a hosszan tartó és ismételt antigén-specifikus stimuláció hatására a FasL-ot kifejező effektor T-sejtek AICD révén elpusztulnak, így biztosítva az immunválasz kellő időben történő leállítását. Az antigénkoncentráció csökkenésével a TCR-közvetített aktiváció már nem vált ki sejthalált, hanem hosszú életű memóriasejtek képződését eredményezi.

Akut fertőzést követően az antigén-specifikus memória-T-sejtek elsősorban a fertőzés helyszínén, a környezettel állandó kapcsolatban lévő, mintegy 400m 2 nagyságú felszínt képviselő perifériás szövetekben találhatók. A memória-T-limfociták szövetspecifikus dúsulását bizonyos szervekben, így a bőrben, a bélben és a tüdőben a memória-T-sejtek irányított vándorlása és letelepedése biztosítja. A memória-T-sejtek felgyülemlése az ismétlődő fertőzéseknek kitett mukózális felszínek közelében – ezen limfociták gyors osztódási és differenciálódási képessége révén – fontos első védelmi vonalat jelent az újonnan behatoló patogénekkel szemben *(13.29. ábra)*.



13.29. ábra A perifériás szövetekben elhelyezkedő CD8+ T EM -sejtek hatékony aktiválása. a) A perifériás szövetekben elhelyezkedő CD8+ T_{EM}-sejtek ismételt vírusfertőzésre gyors osztódással és effektor funkcióik azonnali és hatékony aktiválásával válaszolnak. Ezt a folyamatot az antigént bemutató DC-k mellett a veleszületett immunitás által biztosított szöveti környezet is elősegíti. Így a helyi memória T-limfociták antigén-specifikus és antigéntől független módon is mozgósítják az immunrendszert, miközben a fertőzött T-sejtek elpusztítása révén fékezik a behatoló patogének osztódását (1). Ezt követően a nyirokcsomóban újonnan képződő másodlagos effektor T-limfociták a véráramból kilépve szintén a fertőzés helyére vándorolnak, és fokozzák a helyi immunválasz hatékonyságát (2). Mivel a másodlagos immunválasz első fázisa nem igényli a DC-k eljutását a környező nyirokcsomóba, jelentősen csökken az immunválasz reakcióideje, ami elősegíti a kórokozó kezdeti szaporodásának és így a patológiás elváltozásoknak a gyorsabb gátlását. Eközben a T_{CM}-sejtek lassabb újraaktiválása révén fokozódik a második fázisban kialakuló memóriaválasz intenzitása (3).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



13.29. ábra A perifériás szövetekben elhelyezkedő CD8+ T EM -sejtek hatékony aktiválása. b) Az antigén szerepe az akut légúti fertőzések elleni immunválasz során. A légúti vírusfertőzés leküzdése után csökken a vírusantigéneket bemutató DC-k és az újonnan aktivált memória T-limfociták mennyisége. Egy hónappal a fertőzést követően a légúti nyálkahártyában zömében a visszamaradt antigén által előzetesen aktivált memória CD8+ T-limfociták találhatók. Az antigén folyamatos eltávolításával a perifériás szövetekben csökken az aktivált memóriasejtek aránya, majd hat hónap után az antigén-specifikus memóriát kizárólag a vérben keringő centrális memóriasejtekből a perifériára kilépő CD8+ T_{CM}-limfociták biztosítják (*Surh CD et al. 2008, Immunity 29:848–862).*

A hosszú élettartamú memória-T-sejtek vándorlását általános és szövetspecifikus sejtfelszíni molekulák és ligandumaik irányítják. Ezek egy része minden antigénnel-aktivált T-sejtre jellemző adhéziós molekula, mint pl. a CD44, LFA-1, VLA4 és a PSGL1, míg más adhéziós molekulák, a kemokinreceptorok valamint a különböző perifériás szöveti sejtekre jellemző integrinek, szelektinek és kemokinek szigorúan szövetspecifikusak. Így a memória-T-limfociták belépése bizonyos perifériás szövetekbe – bár képződésüket sokféle, eltérő típusú kórokozó válthatja ki – csak szövetspecifikus adhéziós és/vagy kemokin receptorok irányításával történhet, míg pl. a csontvelőbe, a másodlagos nyirokszervekbe (lép, nyirokcsomók), valamint a májba és a tüdő parenchimába való eljutásukhoz elegendő a memória-T-sejtekre általánosan jellemző sejtfelszíni molekulák jelenléte *(13.7. táblázat).*

13.7. táblázat - 13.7. táblázat. A memória-T-limfociták vándorlását szabályozó sejtfelszíni molekulák és receptorok

Sejtfelszíni molekula	**Receptor**	**Szöveti megjelenés**
ADHÉZIÓ		
CD44	Hialuronsav, fibrinogén	Általános
CD43	E-szelektin	Általános
αLβ2 integrin (LFA-1)	ICAM1	Általános
P-szelektin/E-szelektin ligandumok	P-szelektin/E-szelektin	Általános
α4β1 integrin (VLA4)	VCAM1 és fibronektin	Általános
α4β7 integrin	MADCAM1	Bél

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

α1β1 integrin (VLA1)	Kollagén/laminin	Tüdő
CLA módosított ligandum	E-szelektin	Bőr
CD62L	PNAd	Nyirokcsomó
KEMOKIN RECEPTOR – LIGANDUM		
CCR4	CCL17	Bőr
CCR10	CCDL27/CCL28	Bőr
CCR9	CCL25	Vékonybél
CCR7	CCL19/CCL21	Nyirokcsomó

A memória-T-sejtek vándorlását a bél lamina propria és a bőr dermális rétegébe, valamint a tüdőlégutakba a T-sejtek aktivációját kiváltó kórokozó szaporodási helye irányítja, és így a memória-T-limfociták a patogén behatolási helyére térnek vissza. Tehát a perifériás szöveti környezet által biztosított "imprinting" meghatározza a memória-T-limfociták sejtfelszíni molekuláinak kifejeződését és a szöveti tropizmust, ami fontos eleme az immunrendszer hatékony működésének. A szabályozás rugalmasságának köszönhetően így a szervezet különböző helyein ismételten bejutó kórokozót is hatékonyan megtámadhatják a célzottan irányított, antigén-specifikus memória-T-limfociták. Ebben a szövetspecifikus irányítási folyamatban a fertőzéshez közeli nyirokcsomókból származó DC-knek, valamint a nyirokcsomói sztrómasejteknek is fontos szerepük van.

4.2.3. A szabályozó T-limfociták vagy Treg-sejtek

A szabályozó T-limfociták az effektor T-sejtek funkcióinak gátlására képesek, és így alapvető szerepet játszanak a perifériás tolerancia fenntartásában, a kóros autoimmun folyamatok megelőzésében, a gyulladási folyamatok (asztma, gyulladásos bélbetegségek) korlátozásában, de ugyanakkor gátolják a fertőző mikroorganizmusok eltávolítását és a tumorellenes immunitás hatékonyságát is.

A szabályozó T-sejtek – történeti áttekintés

A T-sejtek által közvetített szupresszió jelenségéről először *Gershon* és társai számoltak be az 1970-es évek elején. A reguláló képességgel rendelkező $CD4^+CD25^+$ különleges T-sejtpopuláció (Treg) leírása a Sakaguchi munkacsoport nevéhez fűződik. A Treg kutatások következő mérföldkövét a *forkhead box P3* (FoxP3) transzkripciós faktor leírása jelentette, amely kulcsszerepet játszik a természetes Treg-sejtek képződésében és szupresszív funkcióinak fenntartásában is. A FoxP3-gén kiütése egérben hiperreaktív $CD4^+$ T-limfociták képződését eredményezi, míg a spontán mutációval kialakult "scurfy" (korpás) fenotípus több immunszupresszív mechanizmus kiesésének az eredménye. A FoxP3-gén mutációi egérben és emberben is végzetes autoimmun kórkép kialakulásához vezetnek (*I*mmune dysregulation *P*olyendocrinopathy *E*nteropathy *X*-linked – IPEX-szindróma). A fiatal férfiak esetében jelentkező kórkép a másodlagos limfoid szövetek megnagyobbodásával, inzulinfüggő cukorbetegséggel, ekcémával, ételallergiával és sorozatos fertőzésekkel jár. A betegség gyógyításának egyetlen terápiás lehetősége jelenleg a csontvelő-átültetés.

A Treg-sejtek képződésük helyétől függően két fő csoportra oszthatók:

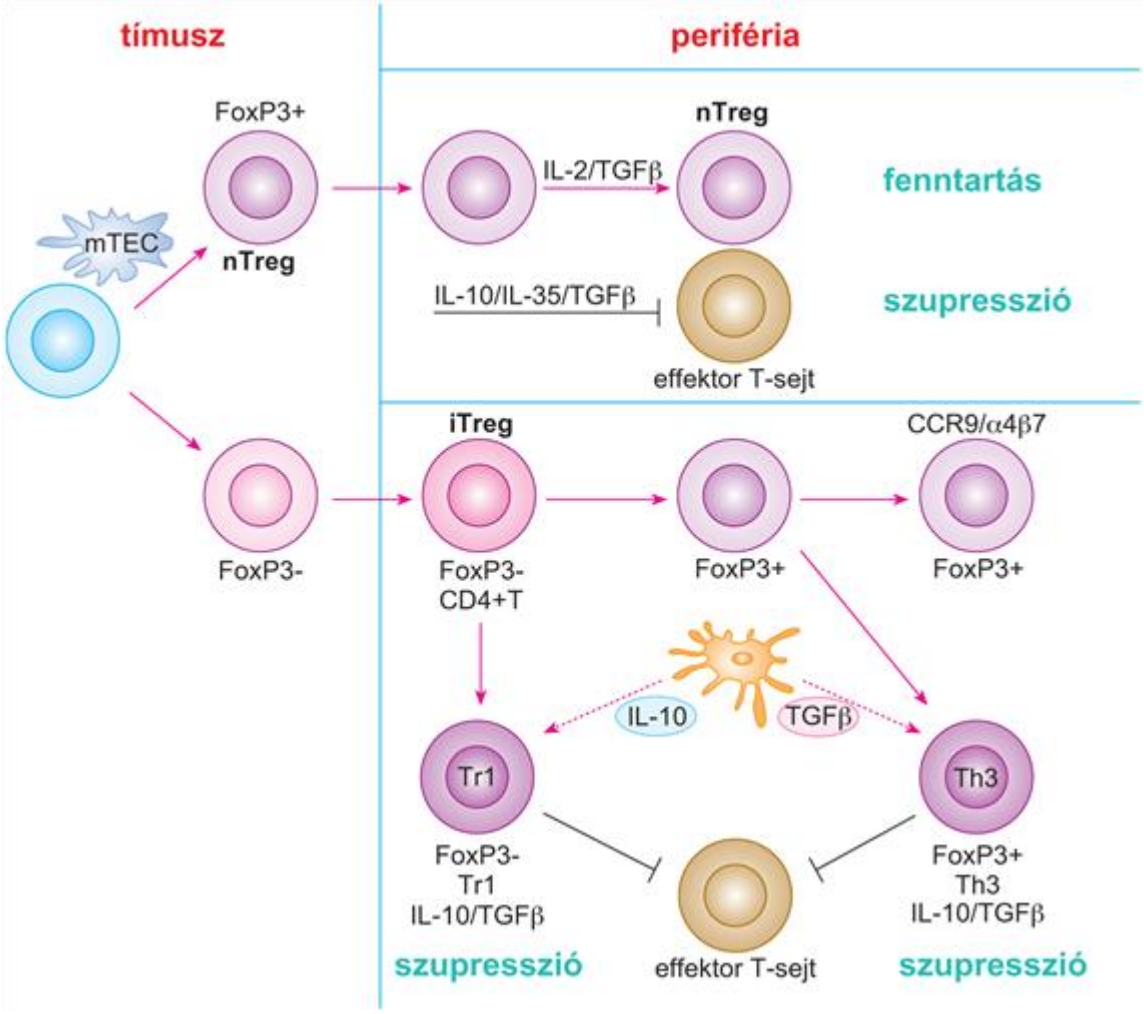
1) a tímuszban $CD4^+FoxP3^+$ T-sejtekből fejlődő, változatos TCR-készlettel rendelkező *természetes szabályozó T-sejtek* (nTreg), melyek változatos mechanizmusok révén fejtik ki szabályozó funkcióikat,

2) a naiv $CD4^+$ T limfocitákból a perifériás szövetekben képződő *indukált reguláló T-sejtek* (iTreg), melyek a FoxP3 negatív *T regulatory 1* (Tr1) és a $FoxP3^+$*T helper 3* (Th3) szabályozó T-limfocitákat foglalják magukban, és IL-10 és TGF-β citokinek révén fejtik ki gátló hatásukat. Az iTreg-sejtek különböző fertőzések hatására képződnek és bizonyos antigénekre, sejt- és tumortípusokra specifikusak.

A kétféle Treg-típus egérben és emberben is jelen van, de képződésük és fenotípusos sajátságaik bizonyos eltéréseket mutatnak. Az nTreg-sejtek a perifériás $CD4^+$ T-sejtkészlet mintegy 5–10%-át alkotják, az iTreg-

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

sejtek a perifériás szövetekben a konvencionális T-sejtekből fejlődnek *(13.30. ábra)*. Így a két sejttípus eltérő szöveti környezetben, különböző feltételek mellett differenciálódik.

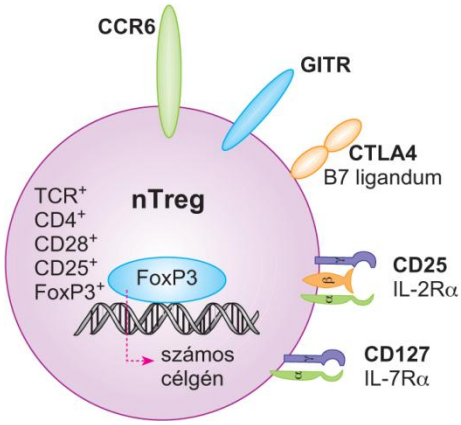


13.30. ábra. A természetes (nTreg) és az indukált reguláló T-limfociták (iTreg) képződése, típusai és funkcióik. A természetes reguláló T-limfociták (nTreg) a tímuszban fejlődnek a medulláris epitélsejtekkel (mTEC) való kontaktus hatására és a perifériás szövetekben eltérő mechanizmusok révén fejtik ki szupresszív funkcióikat. Az indukált reguláló T-limfociták (iTreg) a tímuszban fejlődő CD4+ limfocitákból antigén-specifikus aktiváció hatására a perifériás szövetekben képződnek. A Tr1-sejtek IL-10, a Th3 sejtek TGFβ citokin hatására képződnek; effektor funkcióikért is ez a két immunszupresszív citokin felelős.

4.2.4. A természetes szabályozó T-limfociták (nTreg-sejtek) képződése és egyensúlyának fenntartása

A tímuszban képződő nTreg-sejtek a pozitív és negatív szelekciós lépéseket követően a tímuszban fejlődnek tovább. Pozitív szelekciójuk feltétele abban különbözik a konvencionális T-limfocitákétól, hogy a nTreg TCR-jeinek kötődési erőssége a konvencionális T-limfociták negatív és pozitív szelekcióját biztosító értékek közé esik. A konvencionális és az nTreg sejtek TCR-jeinek összehasonlító szekvenciaanalízise hasonló variabilitást igazolt, és különleges sajátságokat nem mutatott ki (lásd box). A Foxp3 transzkripciós faktor a nTreg-sejtek fenotípusának stabilizálásában és fenntartásában is fontos szerepet játszik (*13.31. ábra*), míg a TGF-β citokin a perifériás nTreg-sejtek különböző funkcióit gátolja. A nTreg-sejtek fenntartásában a legfontosabb szerepet a CD28 általi kostimuláció és az IL-2 citokin játssza. A CD28-B7 kapcsolat általi kostimuláció az IL-2-termelés fokozása révén elősegíti a nTreg-sejtek túlélését, hozzájárul a sejtfelszíni CD25 fokozott expressziójához, és biztosítja a szabályozó funkciót is.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



13.31. ábra. A természetes reguláló T-limociták (nTreg) jellemző sejtfelszíni molekulái. Hasonlóan a többi TCR+CD4+CD25+CD28+ T-sejthez a nTreg-sejtek egyedi, funkcionális szempontból fontos fenotípus-sajátságokkal rendelkeznek. E sejtek differenciálódásához elengedhetetlen a FoxP3 transzkripciós faktor kifejeződése és aktiválódása.

Az nTreg-sejtek aktivációja, szelekciója

A nTreg-sejtek esetében 10–100-szor kisebb antigén-koncentráció is elegendő az aktiváció eléréséhez, mint a konvencionális T-limfociták esetében. Ezt a lényeges különbséget az nTreg-sejteken kifejeződő kostimuláló- (CD80/86, CD40, OX40, 4-1BB) és egyéb járulékos molekulák (IL-2Rβ, CTLA-4, LAG-3), vagy a TCR/CD3-receptorkomplex által kiváltott jelátviteli kaszkád különbségei is okozhatják. Igazolták, hogy a nTreg-sejtek szelekcióját nem elsősorban a TCR affinitása, hanem a T-sejt-APC kölcsönhatás helyszíne, azaz a T-sejtek mikrokörnyezete határozza meg. A FoxP3$^+$ nTreg-sejtek zöme a tímusz velőállományában mutatható ki, de sejtvonal-elkötelezettségük a kérgi- és a velőállományban is megtörténhet. A velőállomány speciális epitélsejtjei, a Hassal-testek TSLP (*T*hymus *S*tromal *L*ympho*P*oietin) citokint termelnek, ami a DC-kben CD80/86 expressziót, a CD4$^+$ T sejtekben FoxP3 expressziót és az nTreg-sejtek differenciálódását váltja ki. A nTreg sejtek fejlődésében az autoimmun regulátor gén (Aire) szerepét is kimutatták, ami a tímuszban a szövetspecifikus antigének medulláris epitélsejteken (medullar *T*hymic *E*pithelial *C*ell – mTEC) történő kifejeződését biztosítja. Igazolták, hogy az Aire gént expresszáló sztrómasejtek fokozzák a saját peptidek által aktivált CD4$^+$ timocitákban a Foxp3 kifejeződését.

A nTreg-sejtek képződésének legfontosabb szabályozója a TGF-β citokin által indukált FoxP3 transzkripciós faktor. Ezek a sejtek egyetlen sejtfelszíni marker alapján nem jellemezhetők; az egér nTreg-sejtekre a CD4 pozitivitás és a FoxP3 kifejeződése mellett az IL-2Rα (CD25) és a CD45RB^{low} fenotípus, míg a humán nTreg-sejtekre a FoxP3, CD4 és CD25 marker mellett az IL-7Rα alacsony szintje jellemző. Az IL-7Rα hiánya fordítottan arányos a FoxP3 kifejeződésével és a szuppresszív hatással, amit a nTreg-sejtek által termelt IL-10, IL-35 és TGF-β citokinek is befolyásolnak.

4.2.5. A természetes reguláló T-limfociták általi szupresszió mechanizmusai

A nTreg-sejtek képződését irányító Foxp3 transzkripciós faktornak számos célgénje ismert, de kifejeződése önmagában nem elegendő a szupresszív funkció kiváltásához. A tímuszban differenciálódó FoxP3$^+$ nTreg-sejtek gátló funkcióját nem egyetlen mechanizmus, hanem különböző szinten működő faktorok és folyamatok együttese biztosítja. Ezek az alábbiak szerint csoportosíthatók:

– gátló citokinek,

– citolitikus folyamatok,

– anyagcsere változások,

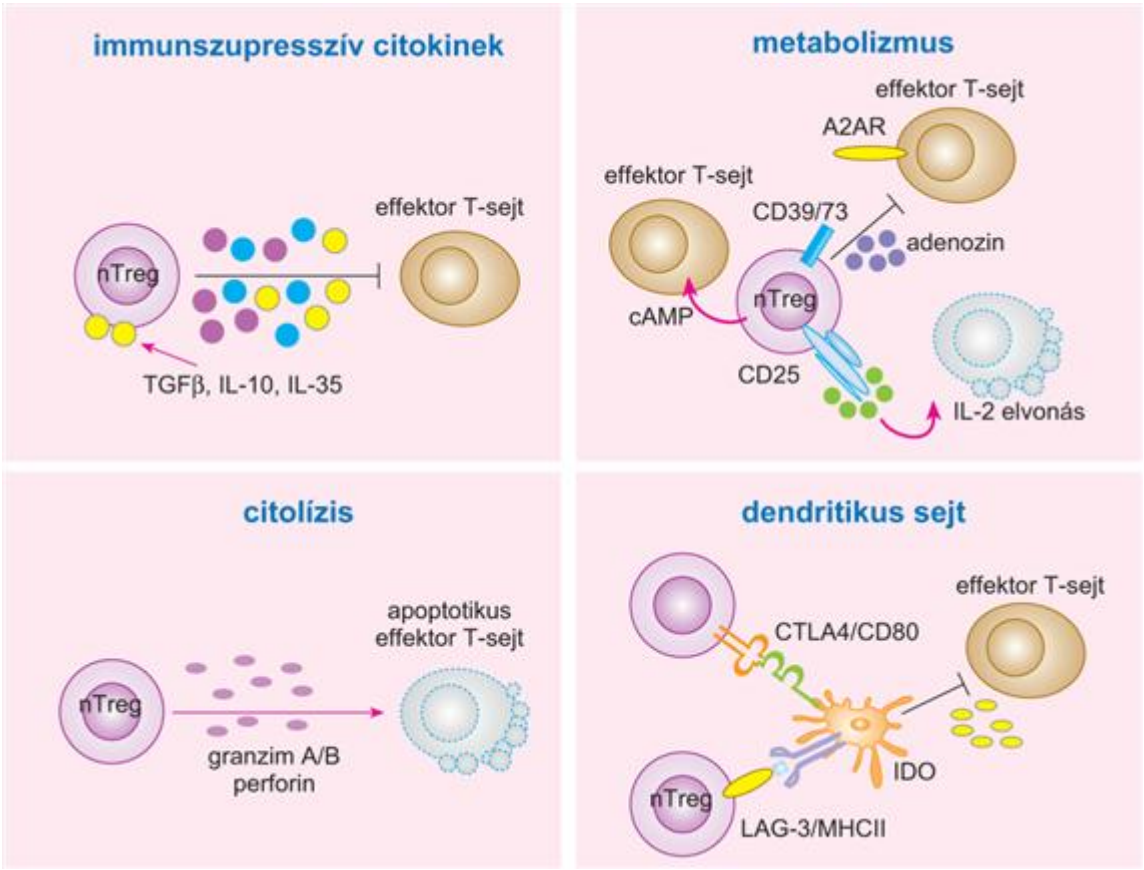
– antigén-prezentáló sejtek működésének módosítása.

Gátló citokinek

Korábbi vizsgálatok a nTreg-sejtek funkcióinak közvetítésében a közvetlen sejtkölcsönhatásokat helyezték előtérbe, de az újabb vizsgálatok az oldott faktorok fontosságára is felhívták a figyelmet. A nTreg-sejtek által

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

termelt gátló citokinek közé az IL-10, TGF-β és az újonnan leírt IL-35 sorolható. A TGFβ-gén hiánya azonban a perifériás nTreg-sejtek számának és funkcióinak csökkenéséhez vezet, igazolva a TGFβ szükségességét a perifériás nTreg-egyensúly fenntartásában *(13.30. ábra)*.



13.32. ábra. A természetes reguláló T-limfociták (nTreg) eltérő mechanizmusok révén fejtik ki hatásukat

Citolitikus folyamatok

Az NK-sejtek és a $CD8^+$ T-limfociták citolitikus aktivitása mellett a $CD4^+$ T-sejtek is rendelkezhetnek sejtpusztító aktivitással. Igy a humán $CD4^+$ nTreg-sejtek CD18 közvetítette adhézió, valamint granzim A és perforin szekréció révén képesek az NK- és a $CD8^+$ effektor T-limfociták elpusztítására. Egérben ezt a funkciót a granzim B perforin nélkül is közvetíti.

Anyagcsere változások

Az effektor T-limfociták funkcióit egyes lokális metabolikus folyamatokon keresztül is gátolhatók. A nTreg-sejtek által folyamatosan kifejezett CTLA-4 – kapcsolatot teremtve a DC-k CD80/CD86 molekuláival – az indolamin 2,3-dioxygenáz (IDO) enzim szintézisét váltja ki, ami a triptofán katabolizmus során képződő pro-apoptótikus anyagcseretermékek felszabadulásához és az effektor T-sejt funkciók gátlásához vezet. Az anyagcserefolyamatok módosítása révén ható mechanizmusok közé sorolható a konvencionális T-limfociták sejtfelszíni CD39 és CD73 molekulái által közvetített extracelluláris adenozin képződés, ami az effektor T-limfocitákon kifejeződő A2a receptorra hatva fejti ki gátló hatását.

Antigénprezentáló sejtek működésének módosítása

Igazolt, hogy az nTreg-sejtek képesek gátolni a DC-k aktivációját és kostimuláló képességét, továbbá módosítják a monociták és a makrofágok működését is. Így szupresszív hatásukat az APC funkciók módosítása révén is kifejthetik. Az MHC-II-molekulákhoz nagy affinitással kötődő CD4, a limfocitaaktiváló gén 3 (LAG-3) az éretlen DC-kben gátló jelátviteli utakat indít el, és megakadályozza a DC-k érését és immunstimuláló aktivitását. Figyelembe véve az nTreg és az effektor T-limfociták (1:8), valamint az nTreg és a DC-k (0,8:1) egymáshoz viszonyított arányát, közvetlen sejtkölcsönhatásokat feltételezve az utóbbi kölcsönhatás hatékonysága nagyobb.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

4.2.6. Az indukált reguláló T-limfociták (iTreg-sejtek) képződése, típusai és funkciói

Ellentétben a tímuszeredetű nTreg-sejtekkel, az iTreg-limfociták *in vivo* a konvencionális perifériás naiv $CD4^+$ T-limfocitákból képződnek és *in vitro* körülmények között is előállíthatók. Az adaptív reguláló T-limfociták egyik típusát az IL-10 által indukált Tr1, másik alcsoportját a TGFβ hatására képződő Th3 $CD4^+$ T-limfociták alkotják. Az IL-10 és TGFβ citokinek hiányában a $CD4^+FoxP3^-$ T-limfociták IL-4 és IL-13 jelenlétében (melyek a közös IL-4Rα-láncot hordozó receptorokhoz kötődnek) is képesek $FoxP3^+$ Treg-sejtekké differenciálódni. Az iTreg-sejtek differenciációját a monocitaeredetű DC-k és a pDC-k is elősegítik, de képződésük leghatékonyabb kiváltói a bélhez kapcsolódó limfoid szövetekben, valamint a tumorok mikrokörnyezetében található *kondicionálttolerogén DC*-k. A bél lamina propria rétegében található makrofágok retinsav, IL-10 és TGFβ jelenlétében szintén képesek a $FoxP3^+$ iTreg-sejtek képződését kiváltani, az antigének orron és szájon át történő bejuttatása pedig kedvez az iTreg-sejtek kéződésének. A tolerogén DC-k által indukált iTreg-sejtek – visszahatva az APC-ekre – elősegítik a DC-k tolerogén irányú differenciálódását. TGFβ jelenlétében ez a kölcsönhatás további iTreg-sejtek képződéséhez vezet, melyek a szupresszált T-sejtek iTreg-sejtekké történő átalakulását is elősegítik. Egérben az iTreg-sejtek képződése a $CD4^+$ Th17 sejtek képződésével párhuzamosan, és a két sejt arányát az aktuális citokin környezet határozza meg.

Az indukálható Tr1- és Th3-reguláló T-sejtek hasonló fenotípusos és funkcionális sajátságokkal rendelkeznek. Szupresszív hatásukat a képződésüket is elősegítő IL-10 és TGFβ citokinek termelése révén fejtik ki *(13.8. táblázat)*.

13.8. táblázat - 13.8. táblázat. A természetes (nTreg) és az indukált (iTreg) szabályozó T-limfociták fenotípusos és funkcionális sajátságai

Jellemzők	**nTreg**	**Tr1**	**Th3**
Képződés helye	Tímusz	periféria	Periféria
Differenciációt kiváltó faktor	T – pMHC kapcsolat, szelekció, tímusz mikrokörnyezet	IL-10	TGFβ IL-4, IL-13 IL-4Rα
Transzkripciós faktor	$FoxP3^+$	$FoxP3^-$	$FoxP3^+$
Aktivált T-sejt marker	CD25, CTLA-4, GITR, CD62L, $CD45RB^+$	CD25, CTLA-4, GITR, CD62L, $CD45RB^+$	CD25, CTLA-4, GITR, CD62L, $CD45RB^+$
Felismerés és válasz	saját antigén, erős TCR-stimulus	exogén antigén, szuboptimális TCR-stimulus	exogén antigén, szuboptimális TCR-stimulus
Aktiváció	kostimuláció	gyulladás és tolerogén citokinek, kostimuláció nélkül	gyulladás és tolerogén citokinek, kostimuláció nélkül
Citokintermelés		**IL-10**, TGF-β	IL-10, **TGF-β**

A Tr1-sejtek egyedi markerrel nem jellemezhetők. Képződésüket az IL-10 termelő APC-k (éretlen DC, tolerogén mieloid DC, pDC) váltják ki, IL-2- és IL-15-citokinek jelenlétében lassan osztódnak. Funkcionális szempontból legfontosabb sajátságuk a nagy mennyiségű IL-10-citokin termelése, emellett IL-5- és IFNγ-szekrécióra is képesek. A Tr1-sejtek jelenlétét transzplantáció során, allergiában, patogének általi fertőzés és tumorképződés során egérben és emberben is kimutatták. A Tr1-sejteknek és az általuk termelt IL-10-citokinnek kiemelt szerepet tulajdonítanak a gyulladásos bélbetegségek megelőzésében és az allergének elleni immunválasz

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

szabályozásában. IL-10-hiányos egérben spontán bélgyulladás alakul ki, ami fiatal állatokban IL-10-pótlással kivédhető.

A Th3-sejtek $CD4^+$ naiv T-limfocitákból történő képződését egérben és emberben is a TGFβ-citokin segíti elő. Ez a gátló sejttípus kiemelt szerepet játszik az étel- és mikrobiális antigénekben különlegesen gazdag bélszövet immunológiailag kitüntetett (privilegizált) állapotának fenntartásában. A bél Peyer-plakkjaiban, a mesenteriális nyirokcsomókban és a lamina propriában található DC-k hatékonyan segítik elő az iTreg-sejtek képződését, míg a lépből izolált DC-k erre nem képesek. TGFβ vagy TGF-βRII hiányában a bélben spontán T-sejt-aktiváció és gyulladás alakul ki, míg a TGFβ-citokinnel szemben rezisztens $CD4^+$ és $CD8^+$ egér T-limfociták kiszabadulnak a Treg-kontroll alól, gyulladásos bélbetegség alakul ki, és a tumorellenes tolerancia csökkenésével fokozódik a kilökődési reakció.

A Tr1- és Th3-sejtek a nTreg-sejtek hiányában is kialakulnak, igazolva a különböző reguláló T-sejtek eltérő fejlődési útvonalait. A két sejtpopuláció együttműködését azonban jól alátámasztja az a megfigyelés, hogy az nTreg-sejtek IL-10 és TGF-β jelenlétében a naiv $CD4^+$ T-limfociták iTreg irányú differenciálódását is elindítják.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

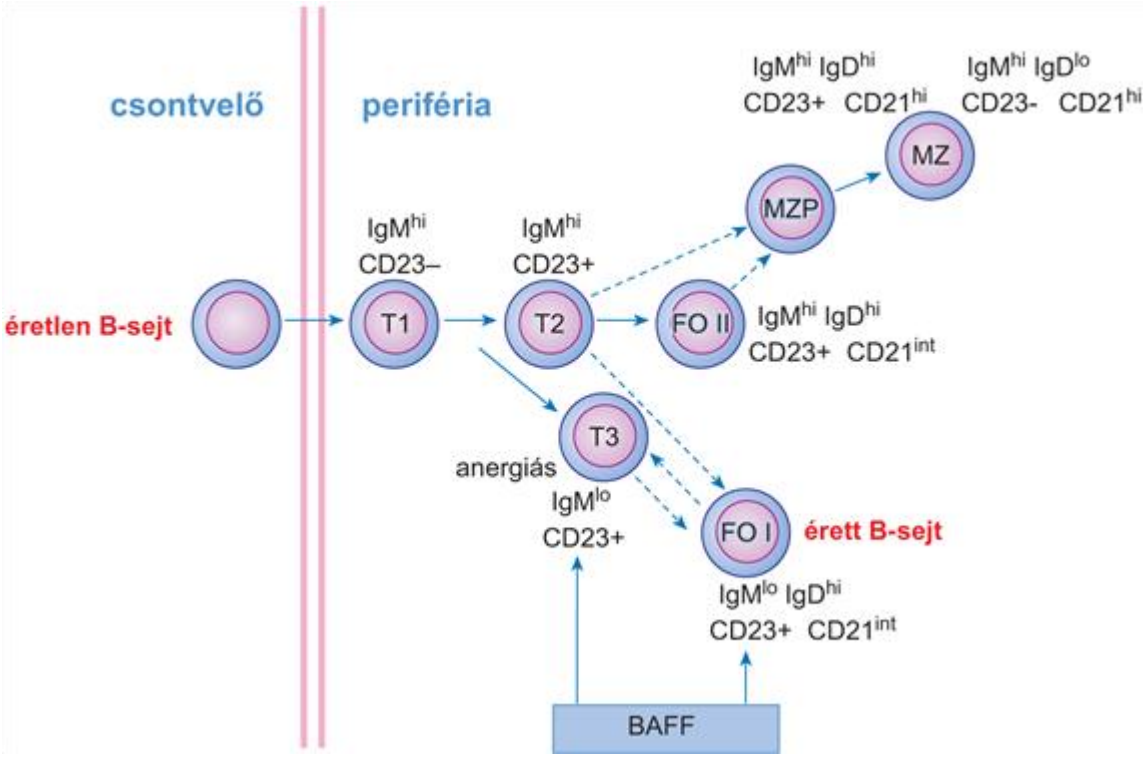
14. fejezet - 14. fejezet – A humorális immunválasz

(Sármay Gabriella)

A csontvelőben, a hemopoetikus őssejtből (HSC) kifejlődött, újonnan képződött, éretlen B-sejtek (lásd 11. fejezet) a perifériára kerülve további érési folyamaton mennek keresztül. Ezt a fejlődési fázist a sejteknek csupán 5%-a éli túl; ezek alkotják az érett B-sejt-készletet. Az éretlen B-sejtek tranzicionális B-sejtekké (TR) alakulnak, amelyeknek három további fejlődési formáját különböztethetjük meg: T1, T2 és T3. A TR-sejtekre jellemző, hogy csupán néhány napig élnek, és kétharmaduk negatív és pozitív szelekciós lépések során elpusztul, még mielőtt az érett stádiumba kerülne. *A B-sejtek sorsát a BCR által közvetített jelek erőssége határozza meg; ettől függ, hogy a B-sejt túlél, nem differenciálódik tovább, vagy elpusztul.* A gyenge, küszöb alatti jel nemcsak a folyamatos differenciálódáshoz elengedhetetlen a tranzicionális érési fázisban, de szükséges az érett, naiv B-sejtek életben maradásához is.

A BCR-közvetített jel egymagában azonban nem elégséges a B-sejtek túléléséhez, szükséges még egy további molekula, a tumor nekrózis faktor családba tartozó B-sejt aktiváló faktor (*B*-cell *A*ctivating *F*actor belonging to the tumor necrosis *F*actor family – BAFF) hatása is. A BAFF többféle receptorhoz is kötődhet a B-sejtek felszínén, melyek közül a BR3 a T2-stádiumban jelenik meg, és jelen van a plazmasejtekké való differenciálódásig. Ekkor egy másik BAFF-receptor, a BCMA (*B-C*ell *M*aturation *A*ntigen) veszi át túlélést elősegítő szerepét. Ismert, hogy a BAFF túltermelése hozzájárulhat autoimmun betegség (pl. SLE, lásd 19. fejezet) kialakulásához.

A T2-sejtekből fejlődnek ki a T3 átmeneti formán keresztül a follikuláris I (FO I) típusú érett B-limfociták, amelyek a T-sejtektől függő antigénekre válaszolnak. Másrészt a T2-sejtekből származnak a follikuláris II (FO II) típusú B-limfociták, amelyek biztosítják az MZ B-sejtek utánpótlását *(14.1. ábra)*. Az FO II sejtek alkotják a hosszú életű, recirkuláló B-limfocita készletet is. Az MZ B-sejtek a lépben fordulnak elő, és a véráram által szállított, T-sejtektől független 2-es típusú (TI-2) antigéneket (lásd később) ismerik fel. Az egyes szubpopulációk jellemző sejtfelszíni receptorait a 14.1. ábrán foglaltuk össze.



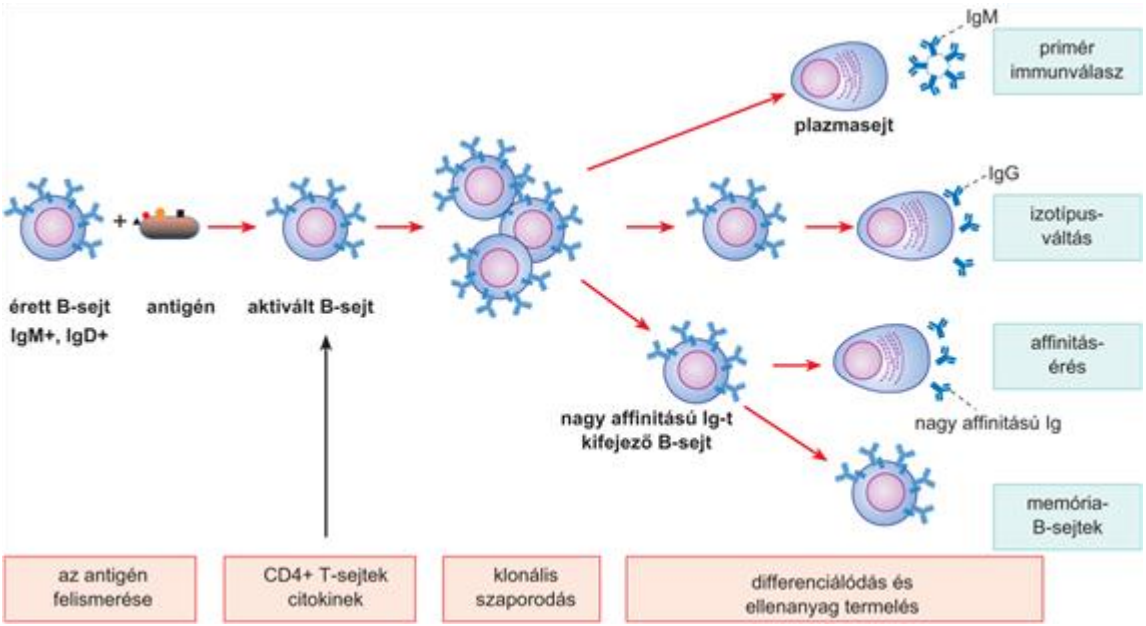
14.1. ábra. B-sejtek érése a periférián. A csontvelőben újonnan kifejlődött éretlen B-sejtek elhagyják a csontvelőt, és átmeneti (T1 – tranzicionális 1) 1 B-sejtté fejlődnek, melyek CD23-at nem fejeznek ki, de nagy

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

denzitásban tartalmaznak mIgM-et (IgM^{hi}). Ezekből fejlődnek ki az átmeneti 2 (T2)-sejtek, amelyek már CD23 pozitívak. A T2-sejtekből kialakulhatnak a follikuláris II (FOL II), IgM-et és IgD-t nagy denzitásban expresszáló, CD23+-sejtek, amelyekből a marginális zóna (MZ) B-sejtek prekurzorai (MZP), majd az MZ B-sejtek fejődnek ki. Ez utóbbiak CD23-at nem, de sok CD21-et és IgM-et fejeznek ki. A T3-sejtek valószínűleg válaszképtelen B-sejtek, kevés membrán IgM-mel (IgM^{lo}). Ezekből, vagy a T2-sejtekből közvetlenül fejlődnek ki a follikuláris I (FOL I) érett B-sejtek, amelyekre az IgD és CD23 nagy denzitása jellemező. A szaggatott nyilak a nem pontosan tisztázott fejlődésmenetet jelölik.

Az érett, naiv B-sejtek betelepítik a perifériás nyirokszerveket, ahol találkoznak az antigénnel. A B-sejtes (humorális) immunválaszt az antigénnel kölcsönhatásba került, aktiválódott B-sejtek utódsejtjei, illetve az azokból differenciálódott plazmasejtek által termelt ellenanyagok közvetítik. Az ellenanyagok közömbösítik az antigént, amely termelődésüket kiváltotta, és elősegítik elpusztítását, majd eltávolítását a szervezetből. Az egyes antigének eltávolításának módja az ellenanyag izotípusától függően eltérő lehet, és többféle effektor mechanizmus útján történik (lásd később).

A B-limfociták aktiválásától az ellenanyag-termelő plazmasejtek keletkezéséig lezajló folyamat több fázisra osztható *(14.2. ábra)*. Az első fázis az *antigén felismerése*, amelynek során a B-sejten az antigén-felismerő receptorkomplex (BCR) találkozik az antigénnel, és a nagy affinitású kötődés sejtaktiválódáshoz vezet. (Az intracelluláris jelátviteli folyamat részleteit a 7. fejezetben tárgyaltuk.) Ezután a megfelelő T-limfocitákból érkező jelek (CD40, citokinek) hatására megindul az antigén-specifikus B-sejt klonális szaporodása, és *azonos specificitású receptorral rendelkező sejtekből álló klón keletkezik*. *Ez a klonális expanzió* vagy *proliferáció fázisa.* (Megjegyezzük, hogy egy-egy antigén (pl. baktérium, vírus) több determinánst is hordoz, ezért több, különböző specificitású B-sejtet aktivál, vagyis az immunválasz *poliklonális*. Lásd 2. fejezet) Az ezt következő *differenciálódási fázis szintén citokinek hatására indul meg*. Ekkor alakulnak ki a különböző izotípusú ellenanyagokat (IgM, IgG, IgA, IgE, IgD) termelő rövid- és hosszú életű plazmasejtek, továbbá a memóriasejtek, amelyek akár egy életen át "emlékeznek" a képződésüket kiváltó antigénre. A végső, *effektor fázisban* a plazmasejtek által termelt ellenanyagok közömbösítik az antigént, vagy hozzájárulnak a szervezetből való eliminációhoz.



14.2. ábra. A humorális immunválasz kialakulásának fázisai. Az érett B-sejtek antigén-felismerő receptora a natív fehérjeantigéneket ismeri fel. A CD4+ Th-sejtekkel való kapcsolat és a Th-sejtek által termelt citokinek hatására aktivált B-sejtekké alakulnak, és a klonális expanziót a citokinek hatására bekövetkező differenciálódás fázisa követi. Végbemegy az affinitásérés és az izotípusváltás. A nagy affinitású BCR-t kifejező B-sejtekből ellenanyag-termelő plazmasejtek, valamint memóriasejtek differenciálódnak.

A humorális immunválasz jellemző sajátsága, hogy a különféle osztályokba tartozó ellenanyagok termelődése néhány, az antigént specifikusan felismerő IgM, vagy IgD típusú receptorral rendelkező, érett B-sejt aktiválódásának eredményeként indul el. Az antigént nagy affinitással kötő receptorral rendelkező B-sejtek pozitívan szelektálódnak, vagyis a túlélés és az osztódás során előnyt élveznek a kis affinitású receptorral rendelkező B-sejtekkel szemben. Ezt a folyamatot affinitásérésnek nevezzük. Egyetlen B-sejtből

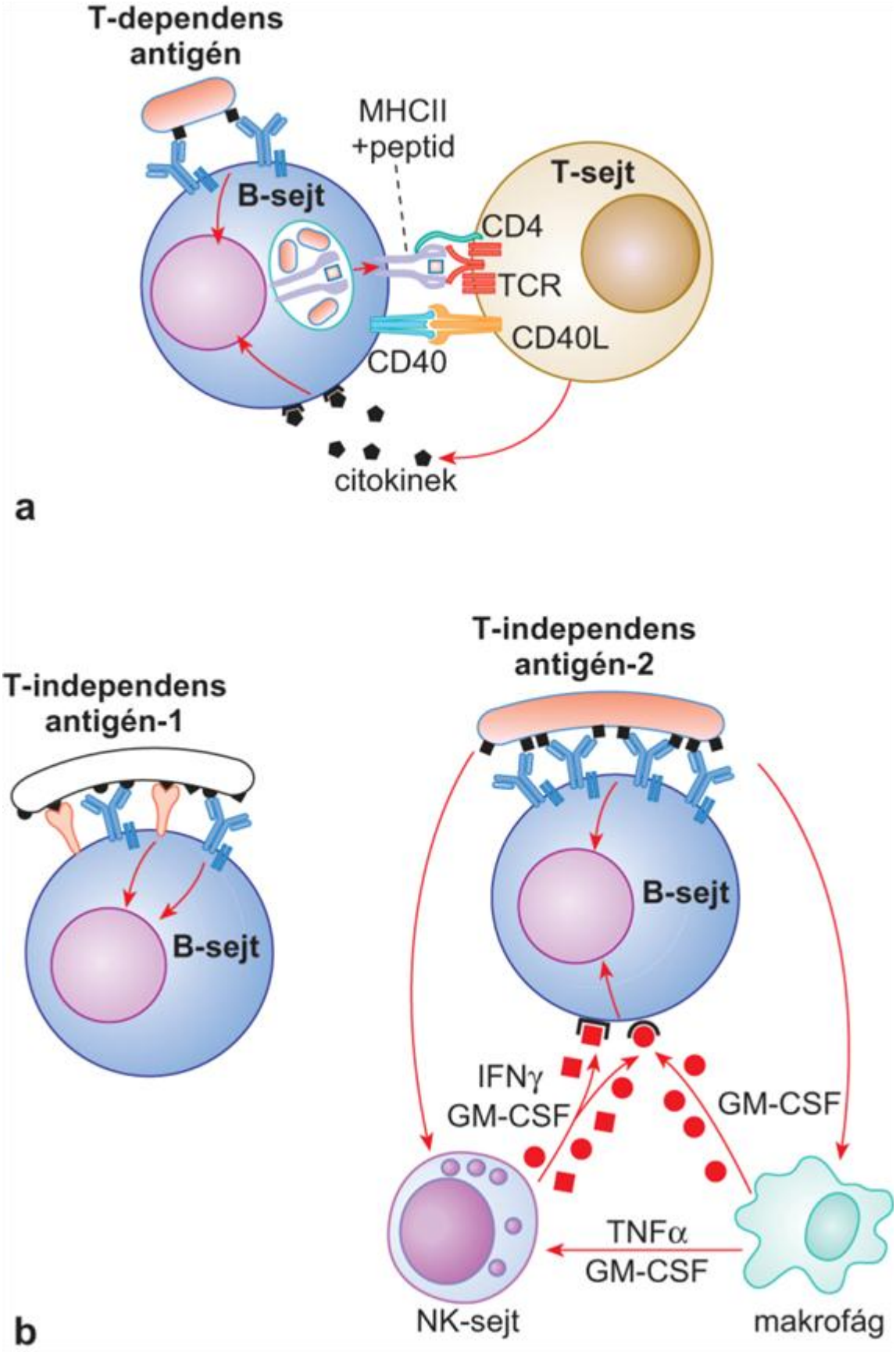
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

hozzávetőlegesen 4000 ellenanyag-termelő plazmasejt jöhet létre néhány nap alatt, amelyek naponta 10^{12} ellenanyag-molekulát termelhetnek, így biztosítva a gyorsan szaporodó patogén mikrobák hatékony közömbösítését.

1. Az ellenanyagválasz általános sajátságai

A fehérjeantigének önmagukban általában nem váltanak ki ellenanyag-termelést, ehhez szükség van a CD4+ Th-sejtek segítségére. Ezért a fehérjék ún. *T-sejtektőlfüggő* (TD, T-dependens vagy tímusztól függő)antigének *(14. 3. ábra).A nyugvó, antigénnel még nem találkozott B-sejtek osztódásához és differenciálódásához két különböző jelre van szükség.* Az *első,* az aktiválódást elindító jel az antigén kötődése az azt felismerő sejtfelszíni Ig-molekulához, míg a *második* jelet a Th-sejtek és az általuk termelt citokinek biztosítják.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



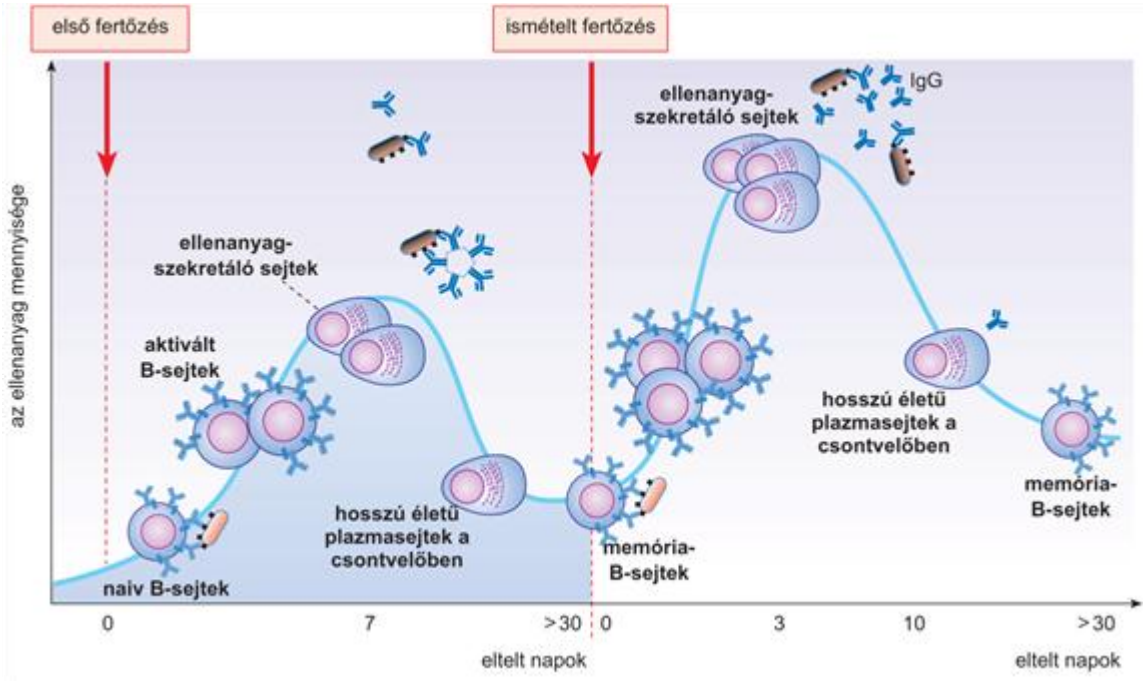
14.3. ábra. A B-sejtek aktiválása T-dependens (TD) és T-idependens (TI) antigénnel. a) A TD antigéneket (fehérjéket) a BCR felismeri, majd a BCR-antigén komplex internalizálódik. Ezt követően az endo-lizoszóma savas proteázai a fehérjéket peptidekre hasítják, amelyek az MHC-II-molekulákon bemutatásra kerülnek a T-

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

sejtek számára. A BCR közvetíti az első, míg az aktivált T-sejten megjelenő CD40L jelenti a második aktivációs jelet a B-sejt számára. Az aktiválódott Th-sejtek által termelt citokinek a B-sejtek citokinreceptoraihoz kötődnek, ami további aktivációs jel. b) A TD-antigénekkel szemben a TI-antigénekre adott válaszhoz nincs szükség Th-sejtekre. A TI-1 antigének általában poliklonális B-sejt-aktivátorok, amelyek kis koncentrációban az antigén-felismerő receptoron keresztül is aktiválnak, míg a TI-2-antigének többször ismétlődő epitópokat hordoznak, így képesek a BCR aggregálására. A TI-2-antigéneket az NK-sejtek és a makrofágok is felismerhetik, ami GM-CSF, TNFα és IL-12-termelést, majd az NK-sejtekből IFNγ-szekréciót vált ki. E citokinek által kiváltott második szignál szükséges a TI-2-antigénre adott válaszhoz.

Nem fehérjetermészetű antigének, például bizonyos poliszaharidok és lipidek, a T-sejtek segítsége nélkül is képesek ellenanyag-termelést kiváltani, ezért ezeket *T-sejtektőlfüggetlen* (T-independens – TI vagy tímusztól független) antigéneknek nevezzük. *A T-sejtek közreműködését nem igénylő antigének általában többszörösen ismétlődő, azonos epitópokat tartalmaznak.* Ilyenek például a bakteriális sejtfalantigének poliszaharid típusú determináns csoportjai (lásd 14. fejezet).

Az elsődleges és a másodlagos immunválasz mind az ellenanyagok minőségét, mind a mennyiségét tekintve eltér egymástól (14.4. ábra). A *primer* immunválaszt az antigénnel még nem találkozott (szűz, naiv), főleg felszíni IgM-et hordozó B-sejtek indítják el, és a termelődött ellenanyagok zöme is az IgM-osztályba tartozik. Az elsődleges immunválasz során az ellenanyag-termelő sejtek kialakulásához általában 7–14 napra van szükség. A *másodlagos* immunválasz sokkal gyorsabban alakul ki, és nagy mennyiségű, általában IgG-osztályba tartozó antitest termelésével jár. *Ez a reakció a memóriasejtek aktiválódásának következménye.* Ilyenkor az antigént felismerő memóriasejtek klónjai stimulálódnak, melyek főleg IgG, IgA és IgE termelésére képesek. Ezért a másodlagos immunválasz során a vérben, ill. a szekrétumokban – az *Ig nehézlánc-izotípusváltás* következményeként (lásd később, 14. fejezet) – az IgG, IgE és az IgA szintje az IgM-hez viszonyítva emelkedik.



14.4. ábra. Az elsődleges és másodlagos immunválasz. Az első fertőzés során a kórokozót felismerő naiv B-sejtek aktiválódnak, klonálisan osztódnak, majd főként IgM-et termelő plazmasejtekké és memóriasejtekké differenciálódnak. A hosszú életű plazmasejtek a csontvelőbe vándorolnak, és idővel csökken az ellenanyag mennyisége a szérumban. A patogén általi másodszori fertőzés során a memóriasejtek a nagy affinitású BCR-en keresztül aktiválódva gyors és erőteljes választ adnak. A termelt ellenanyag főként az antigént nagy affinitással kötő IgG, mennyisége meghaladja az első fertőzés során kialakuló ellenanyagszintet. A másodlagos válasz során is kialakulnak hosszú életű plazmasejtek, és ezzel párhuzamosan nagy számú memóriasejt is képződik.

A másodlagos válasz során keletkező ellenanyagok affinitásérésen mentek keresztül, ezért erősebben kötik az antigént, mint a primer immunválasz során képződő ellenanyagok. Az *affinitásérés* az Ig-gének szomatikus mutációjának (lásd 11. fejezet), valamint annak a következménye, hogy az antigénért történő versengés eredményeként szelektíven aktiválódnak a legnagyobb affinitású receptorral rendelkező B-sejtek. Az

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

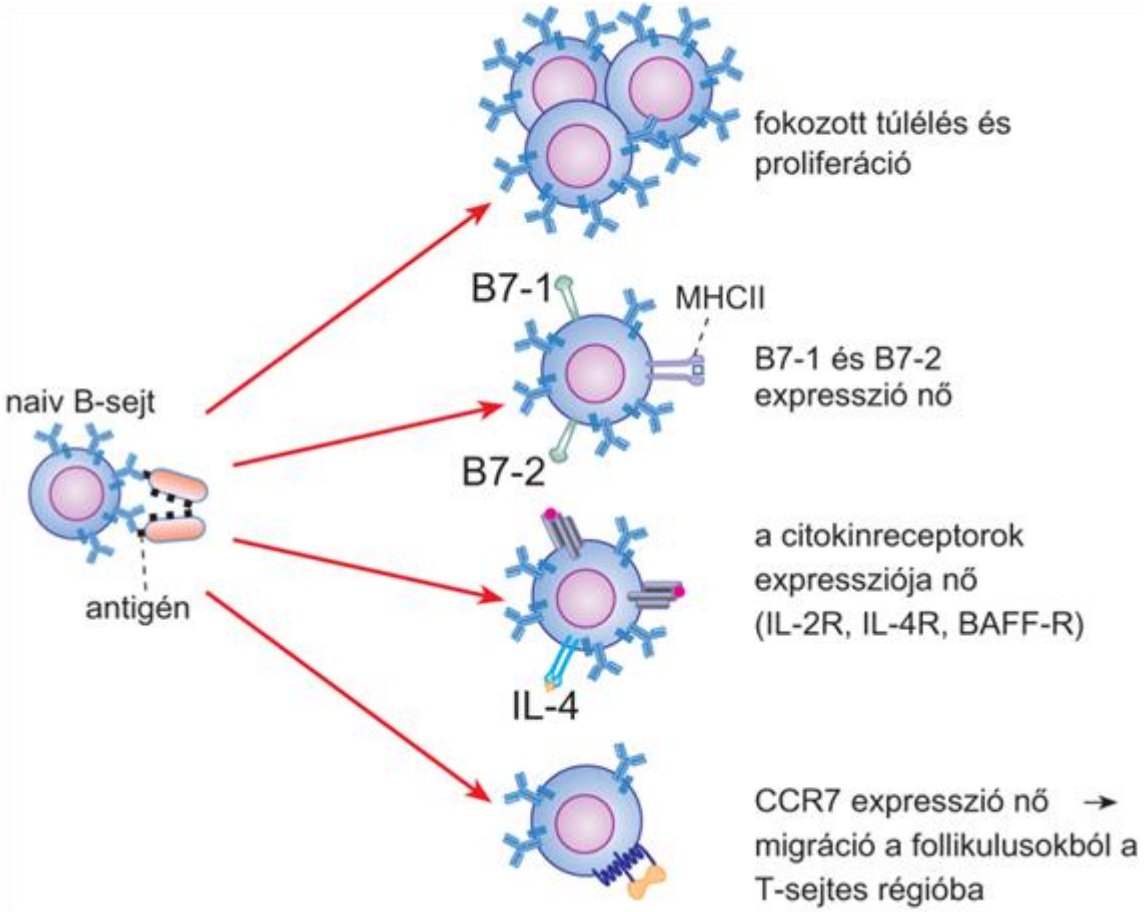
affinitásérés megfigyelhető a memóriasejtek receptorain éppúgy, mint a szekretált ellenanyagokon. A növekvő affinitás az ismétlődő fertőzések során biztosítja az egyre hatékonyabb védekezést a kórokozókkal szemben. Mivel a memóriasejtek receptorainak nagyobb az affinitása, mint a naiv B-sejteké, a másodlagos immunválasz kiváltásához jóval kisebb mennyiségű antigén elegendő, mint a primer válasz elindításához.

Az ellenanyagok izotípusváltása és affinitásérése, valamint a memóriasejtek képződése egyaránt a T-sejtektől függő immunválaszra jellemző. A TI-antigének esetében általában ezek az események nem mennek végbe, ami arra utal, hogy *a memóriasejtek képződéséhez, az izotípusváltáshoz és az affinitásérés kialakulásához egyaránt szükség van a Th-sejtekre, ill. az általuk termelt citokinekre.*

A különböző B-limfocita szubpopulációk eltérő sajátságú antigénekre válaszolnak elsődlegesen. A *perifériás nyirokszervek follikuláris (FO) B-sejtjei* főleg fehérjeantigéneket ismernek fel, és aktiválódásukhoz a T-sejtek segítségére van szükség. A *lép marginális zóna (MZ) B-sejtjei* az ismétlődő epitópokkal rendelkező, multivalens TI-antigénekre reagálnak, mint például a vér által szállított antigének cukoroldalláncai. A később ismertetésre kerülő *B1 B-sejtek* elsősorban a nyálkahártyával borított szövetekben és a peritoneumban előforduló TI-antigénekre adnak választ.

2. A B-sejtek, mint antigén-prezentáló sejtek

A B-sejtek antigén-felismerő receptorai, amelyek a sejtfelszíni immunglobulin molekulákból és az ezekhez kapcsolódó Ig-α-Ig-β heterodimer láncokból állnak (lásd 4. és 9. fejezet), két funkciót látnak el: közvetítik az aktivációt kiváltó jelet a B-sejtek számára, valamint megkötik, és receptorközvetített endocitózis útján továbbítják az antigént a sejten belüli feldolgozás helyszínére *(14.5. ábra)*. Itt történik az antigén-ellenanyag komplexek lebontása peptidekre, majd a B-sejtek felszínére kijutó MHC–peptid komplexek bemutatásra kerülnek a T-sejtek számára (lásd 12. fejezet).



14.5. ábra. Az antigén által indukált BCR-keresztkötés funkcionális következményei. A naiv B-sejt a felismert antigént bekebelezi és feldolgozza. Ezzel egyidejűleg a B-sejt aktiválódik, klonálisan osztódni kezd, és az utódsejtek a további aktiválódáshoz szükséges molekulákat fejeznek ki a felszínükön. Ezek közé tartoznak a kostimulátorok (B7-1, B7-2) és a citokinreceptorok, amelyek az aktivált Th-sejtek által termelt citokinek

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

megkötésére képesek. A módosult CCR7-kemokinreceptor kifejeződés hatására a B-sejtek a nyirokcsomó T-sejtes régiójába vándorolnak.

A B-sejtek nagyon hatékony antigén-prezentáló sejtek – más APC-kel összehasonlítva már 104-106-szor kisebb antigén-koncentráció is elegendő az idegen struktúra bemutatásához. Ennek oka az, hogy a B-sejt felszínén az Ig-molekulák specifikusan és nagy affinitással kötik az antigént, és a receptorközvetített endocitózis útján internalizálódott antigén feldolgozása és prezentálása sokkal hatékonyabb, mint a pinocitózis útján, vagy más, nem antigén-specifikus receptoron keresztül bejutott antigéné. Így tehát *alacsony antigén-koncentráció esetében elsősorban a B-sejtek vesznek részt az adaptív immunválasz elindításában.* Az antigén felvétele, lebontása és prezentálása *in vitro* körülmények között 1–6 órát vesz igénybe. A következő 8–24 órában a sejtek újratermelik a membrán Ig-t, és így ugyanaz a sejt további antigén-molekulák megkötésére képes.

A TI-antigének (pl. lipidek, poliszaharidok) szintén bejuthatnak a B-sejtekbe receptorközvetített endocitózis következtében, de a B-sejt ezeket a molekulákat az endo/lizoszómarendszer vezikulumaiban nem képes feldolgozni, és így prezentációra sem kerülnek.

A sejtfelszíni Ig és az antigén nagy affinitású kölcsönhatása nem engedi meg a komplex disszociációját az endoszóma enyhén savas pH-jú közegében. *Így, bár valójában nemcsak az antigén, hanem az Ig-antigén-komplex kerül lebontásra, elsősorban azok a fehérjeszakaszok prezentálódnak, amelyeket a BCR felismert.* Tehát az ellenanyagok kötődése a fehérjeantigén lebontását, és ezáltal azt is befolyásolhatja, hogy mely T-sejt epitópok dominálnak a T-sejtes válasz során.

A B-limfociták általában a natív antigén konformációs epitópjaiat ismerik fel, és a plazmasejtek által szekretált ellenanyagok is a konformációs determinánsokra specifikusak (lásd 2. fejezet). Ugyanekkor a T-limfociták *ugyanazon antigén* B-sejtek által feldolgozott és bemutatott lineáris epitópjait (peptideket) ismerik fel (lásd 12. fejezet). A natív epitópra specifikus B-sejt MHC-II-molekuláin számos peptidet mutathat be különböző T-sejtek számára, de a kialakuló ellenanyagválasz mindig a natív fehérjére specifikus.

A BCR-en keresztül érkező stimulust és a B-sejtek általi antigén-prezentációt két további receptor is befolyásolja: a CR2 (CD21), amely a C3d-komplementfragmentumot köti meg (lásd 7. fejezet), és az Fc γ -receptorok egyik formája (Fc γ RIIb1), amely az IgG-tartalmú immunkomplexek Fc-részével kapcsolódik (lásd 4. fejezet). *A CR2 elősegíti a B-sejt aktiválódást* azáltal, hogy csökkenti az aktivációs küszöbértéket. Ez azt jelenti, hogy a BCR-hez és a CR2-höz egyaránt kötődő, komplexben levő antigének a szabad antigénnél nagyságrendekkel alacsonyabb koncentrációban is immunogének (lásd 6. és 7. fejezet). *A C3d-CR2 kapcsolódás elsősorban a kis affinitású antigénkötő receptorral rendelkező, szűz B-sejtek antigénfelvételét segíti elő.Az FcγRIIb1 gátolja a B-sejt-aktivációt*, és így az ellenanyag-termelést is. Az FcγRIIb1 a sejten belüli doménjének szerkezete miatt nem képes az ún. *coated pitben* való lokalizálódásra, ami az endocitózis előfeltétele, következésképpen nem vehet részt a B-sejtek antigénfelvételében. Ugyanakkor *a BCR-rel történő keresztkötése után az FcγRIIb1 gátló molekulákat toboroz, és így leállíthatja a sejtaktiválást* (lásd 6. fejezet). Ez a jelenség különösen a naiv B-sejtekre jellemző, amelyek aktiválódásához ezért erősebb antigéningerre van szükség. A naiv B-sejtre továbbá a kostimuláló és adhéziós molekulák kis száma jellemző, ami szintén nem kedvez az antigén-bemutatás folyamatának.

A haptén – hordozó konjugátumra adott immunválasz elemzése során írták le először, hogy a *B-sejtek antigén-prezentáló képessége* milyen módon járul hozzá a humorális immunválasz kialakulásához. Az immunizálás során *a BCR a kis molekulájú haptént ismeri fel, majd a konjugátum felvétele után az egész komplex enzimatikus lebontása megtörténik.* A hordozórészből származó peptideket az MHC-II-molekulák kötik meg, és ezeket a komplexeket ismerik fel a Th-sejtek. *Önmagában sem a haptén, sem a hordozó nem immunogén*, tehát nem vált ki sem T-sejtes, sem B-sejtes immunválaszt. Mindez érthető, ha meggondoljuk, hogy a fehérjetermészetű hordozó a BCR közvetítésével kerül prezentálásra a T-sejtek felé, és ez váltja ki a B- és a T-sejtek szoros kontaktusát (*immunszinapszis*, lásd 4. fejezet), melynek eredményeként kialakul a hordozóspecifikus T-sejt-válasz, és a Th-sejtekből felszabaduló citokinek hozzájárulnak a hapténspecifikus ellenanyag termeléséhez. A válasz szempontjából alapvetően fontos tehát, hogy a B-sejt által felismert *haptén* és a T-sejt által felismert *fehérjehordozó fizikailag kötött formában* legyen. További jellegzetesség, hogy a hapténspecifikus válasz a *B- és a T-sejtek közötti szoros együttműködést* igényli, így *MHC-II által szabályozott*. Ugyanezek a jellegzetességek érvényesek a legtöbb fehérjeantigén esetében, amelyeknek egyes epitópjait (pl. natív konformációs determinánsokat, amelyek a haptén analógjai) a B-sejtek, más epitópjait (pl. a hordozóval analóg lineáris peptideket) pedig a T-sejtek ismerik fel (lásd 2. fejezet). A haptén – hordozó hatáson alapul a *konjugátumvakcinák* fejlesztése (lásd később).

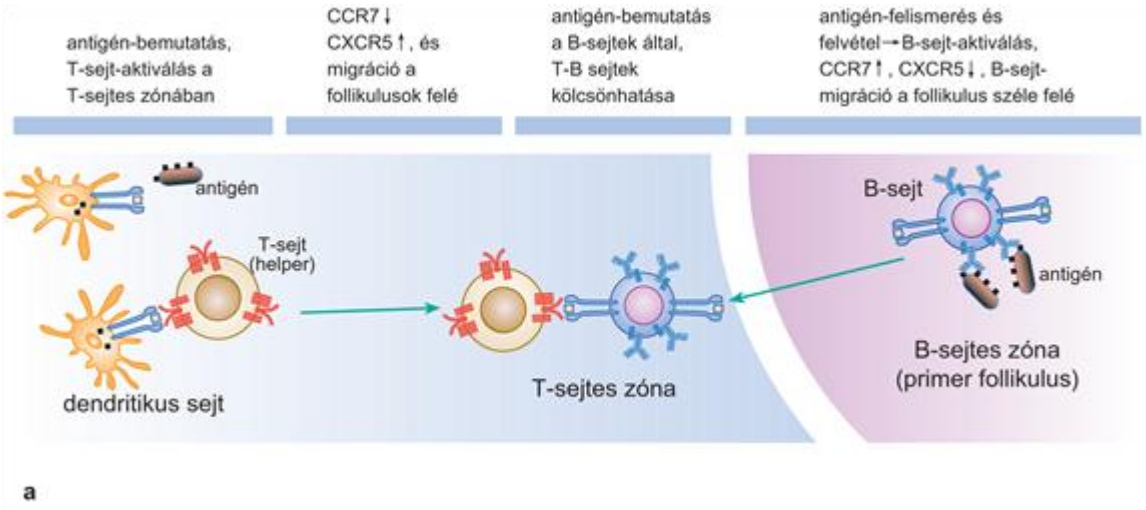
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A B-sejtek APC-ként működve tehát képesek a fehérjeantigéneket a CD4 + Th-sejteknek prezentálni, de a primer válasz megindításához, vagyis a nyugvó Th-sejtek aktivációjához a dendritikus sejtek és a makrofágok nélkülözhetetlenek (lásd 12. fejezet). Később, az antigén ismételt bejutásakor az antigént prezentáló B-limfociták a már aktivált Th-sejtekkel kerülnek kölcsönhatásba, és ez erős szekunder immunválaszt indukál. Mindennek a hátterében az áll, hogy a "naiv", még nem immunizált egyedekben nagyon kevés az adott antigént felismerő B-sejtek száma. A másodlagos válasz során azonban az antigénre specifikus memória B-sejtek klónjai már kellő számban vannak jelen, és nagy affinitású receptorral rendelkeznek, így hatékony antigén-felvételre és prezentálásra képesek. *A B-sejtek APC-ként tehát főként a másodlagos válasz során játszanak szerepet.*

3. A T-sejtektől függő B-sejt válasz eseményei a nyirokszervekben, a csíracentrumok kialakulása

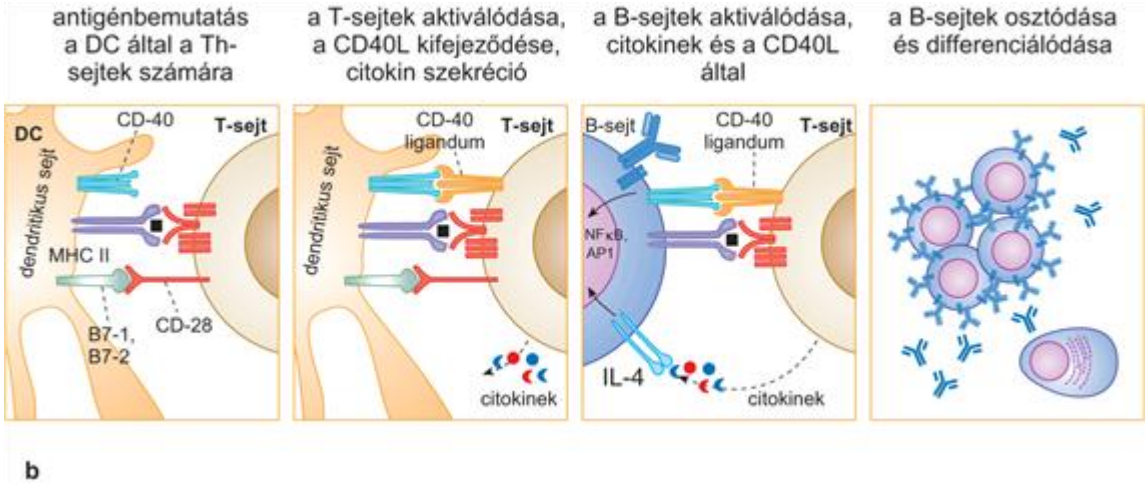
Fontos, hogy a B-sejtek megkülönböztessék a szervezetre ártalmatlan fehérjéket a veszélyes antigénektől. Ezt egyrészt az biztosítja, hogy csak olyan T-sejtek képesek segítséget nyújtani a B-sejtek számára, amelyek már találkoztak az antigénnel, a B7 kostimulátor molekulát kifejező dendritikus sejtek által bemutatott formában (lásd 12. fejezet). Másrészt a B-sejtek maguk is érzékelik a patogének jelenlétét Toll-szerű receptoraik (TLR4, TLR5, TLR9 – l. 4. fejezet) segítségével, amelyek a ligandumkötést követően stimulációs jeleket továbbítanak.

Az egy adott epitópra specifikus B- és T-sejtek gyakorisága kicsi: $1{:}10^5$-10^6, ezért e sejtek találkozását *kemokinek* segítik elő (lásd 4. fejezet). A kemokinreceptorok expressziója antigén hatására mind a B-, mind a T-sejteken megváltozik. Az aktiválódott B-sejtek osztódni kezdenek, felszínükön megnő a B7-1 és a B7-2 molekulák száma, továbbá megváltozik citokin- és kemokinreceptor-expressziós mintázatuk. A CXCR5 – amely a follikulusokban tartotta a B-limfocitákat – kifejeződése csökken, és megjelenik a sejtmembránon a CCR7, ami a nyirokcsomó T-sejtes zónáival határos területére irányítja ezeket a sejteket. Itt a B-sejtek kölcsönhatásba kerülnek az antigén-specifikus Th-sejtekkel *(14.6. ábra)*, melyek éppen fordítva viselkednek; csökkentik a CCR7, és növelik a CXCR5 kifejeződését, majd a T-sejtes zónát elhagyva a follikulusok felé vándorolnak.



14.6. ábra. A B-sejtek migrációja és kölcsönhatása T-sejtekkel. a) Az antigén által aktivált Th- és B-limfociták a T-sejtes zónából, illetve a primer follikulusból a kemokinreceptorok (CCR7, CXCR5) megváltozott kifejeződése hatására egymás felé vándorolnak, és a primer follikulusok szegélyében találkoznak. Itt a B-sejtek bemutatják az antigénből származó peptideket a T-sejtek számára, majd aktivációs jeleket kapnak a T-sejtektől.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



14.6. ábra. A B-sejtek migrációja és kölcsönhatása T-sejtekkel. **b)** A T-sejtekkel kapcsolatot létesítő antigén-bemutató DC-k B7-molekulái kölcsönhatásba lépnek a T-sejtek CD28-molekulájával. Ennek hatására a T-sejteken megjelenik a CD40L, amely kötődik a DC-n kifejeződő CD40-hez. A T-sejtek az aktivációs jelek hatására citokineket termelnek. A B-sejtek szintén bemutatják az antigénből származó peptidet a T-sejteknek, melyek CD40L-molekulája kötődik a B-sejtek CD40-éhez, és további aktivációs jelet közvetít. A T-sejtek által termelt citokinek osztódásra és differenciálódásra serkentik a B-sejteket.

A humorális immunválasz során elsősorban azok az antigén-specifikus B-sejtek aktiválódnak, amelyek elindították a válasz kialakulását. A stimulushoz szükséges második jelet ui. csak azok a B-sejtek kapják meg, amelyek az antigént jóval alacsonyabb koncentráció esetében is képesek bemutatni a T-sejtek számára, mint a fajlagos felismerésre nem képes sejtek. Az adott antigénre specifikus B- és T-sejtek között kialakuló *immunológiai szinapszis* (lásd 4. és 13. fejezet, 13.6. ábra) lehetővé teszi a CD40-ligandum és más, T-sejt-felszíni molekula kapcsolódását a B-sejtek megfelelő molekuláihoz, és így a hatékony jeltovábbítást az antigén-specifikus B-sejtek számára. Ugyanekkor a B- és a T-sejtek közötti szinaptikus résben lokálisan igen magas citokinkoncentráció alakul ki, ami biztosítja, hogy elsősorban az antigént bemutató B-sejtek szaporodjanak és differenciálódjanak a T-sejtek által termelt citokinek hatására.

3.1. A csíraközpontok kialakulásához vezető sejtkölcsönhatások

Az antigén a szervezetbe kerülve, 1-2 óra elteltével a másodlagos nyirokszervekben halmozódik fel, ahol a T-sejtekben gazdag zónában a makrofágok és a dendritikus sejtek prezentálják azt a naiv, antigén-specifikus CD4+ Th-sejtek számára (lásd 3., 12. és 13. fejezet). A TCR felismeri a prezentált antigént, és aktiválódási jelet közvetít a T-sejtbe. A dendritikus sejtek PRR-jaihoz kötődő patogén hatására megnő az APC-ken a B7-1 és a B7-2 molekulák expressziója, melyek a CD28-hoz kapcsolódva második aktivációs jelet biztosítanak a T-sejtek számára. Az aktivált T-sejtek membránján megjelenik a CD40 ligandum (CD40L), amely más sejtek CD40 molekuláihoz kötődik, és végül az aktivált Th-sejtek citokintermelő effektor-sejtekké alakulnak (lásd 13. fejezet, 13.13. ábra).

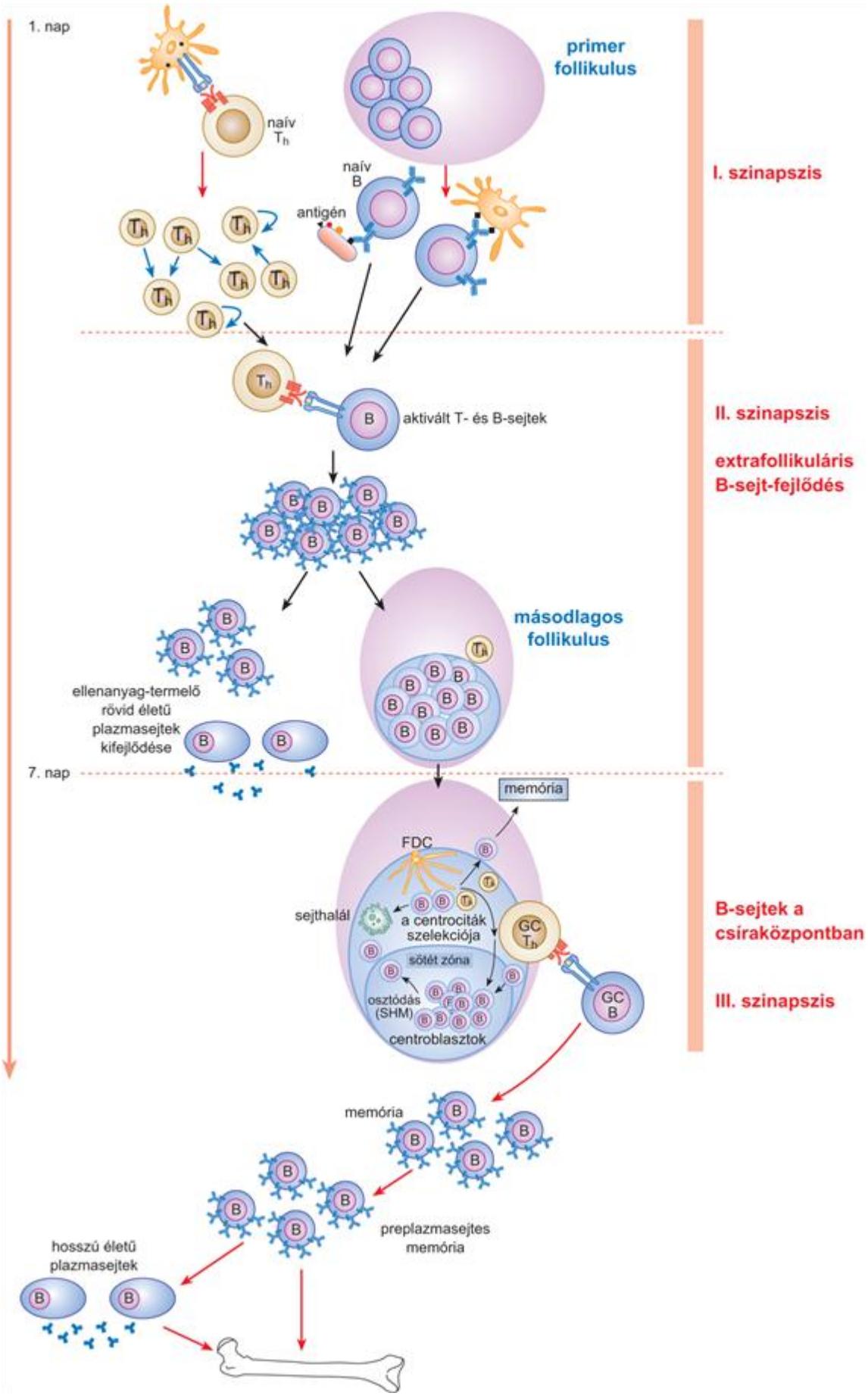
A nyirokcsomó B- és T-sejtes zónáinak határán a B-sejtek szintén találkoznak az antigénnel, melynek felvétele és feldolgozása után prezentálják a peptidfragmentumokat az aktivált Th-sejtek számára. Az aktivált B- és T-sejtek egymás felé vándorolnak, majd miután a B-sejtek CD40-molekulája és az aktivált T-sejteken megjelenő CD40L összekapcsolódik, a kétféle sejt szoros kontaktusba kerül egymással. Ez a kapcsolat további aktivációs jeleket közvetít mind a B-, mind a T-sejtek felé, amelynek eredményeképpen a Th-sejtek citokineket kezdenek termelni. A Th-sejtekkel kialakult kontaktus és a B-limfocitákhoz kötődő citokinek biztosítják a B-sejtek számára szükséges segítséget, és elindítják az antigén-prezentáló B-sejtek klonális osztódását, majd ellenanyag-termelő plazmasejtekké történő differenciálódását. A B- és a T-sejtek egymás felé, majd a B-sejtek follikulusokba történő vándorlását is a kemokinek és kemokinreceptorok irányítják; az FDC-k és a strómasejtek CXCL13-at termelnek, ami a CXCR5 kemokinreceptor liganduma. Az aktivált B-sejtek elveszítik CXCR5 receptorukat, és a follikulusok széle felé vándorolnak, míg az antigénnel már találkozott T-sejtek CXCR5 expressziója nő, ezért ezek a sejtek a csíraközpontok felé vándorolnak (14.6. ábra). A későbbiek során a follikulusok mélyére vándorló, aktivált B-sejtek gyors osztódásba kezdenek, és centroblasztokká alakulnak. A másodlagos follikulusok sötét zónájából a világos zónába vándorló centrociták ismét erősen expresszálják a CXCR5-öt, melynek ligandumát itt az FDC-k termelik.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Itt jegyezzük meg, hogy az elsődleges és a másodlagos csíraközpontok (follikulus, tüsző, centrum germinativum) jellemzőit a 3. fejezetben és a 3.28-as ábrán ismertettük részletesen.

A helper T-sejtek stimulálják a B-sejtek klonális osztódását, az izotípusváltást, az affinitásérést és a memóriasejtekké való differenciálódást. A humorális immunválasz korai fázisában az aktivált B-sejtek kis csoportjai a T-sejtekben gazdag zónák határain, pl. a lépben az arteriolák melletti limfoid szövetrészekben, a T-sejt aktiváció helyéhez közel alakulnak ki. Ezekben az *oligoklonális*, azaz néhány limfocitából eredő sejtcsoportokban *kezdődik a B-sejtek osztódása, a korai ellenanyag-termelés, és a kezdeti izotípusváltás* az aktivált Th-sejtek által termelt citokinek hatására *(14.7. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



Created by XMLmind XSL-FO Converter.

14.7. ábra. A TD antigénekre adott immunválasz korai és késői fázisai. A naiv B-sejtek a primer follikulusokban találkoznak az oldott, és a DC-ken bemutatott natív antigénnel, míg a T-sejtes zónában a DC-k bemutatják az antigén-peptideket a T-sejteknek. A DC és a naiv limfociták között kialakuló kapcsolatokat nevezik *első szinapszis*nak. Az aktivált T- és B-sejtek kemokinek hatására egymás felé vándorolnak, több receptorligandumpár közvetítésével kapcsolódnak egymáshoz, és kialakítják a *második szinapszis*t. A T- és B-sejtek kölcsönösen aktiválják egymást, majd klonálisan osztódnak. Az extrafollikuláris B-sejt-fejlődés eredményeként rövid életű plazmasejtek differenciálódnak. Az aktivált B-sejtek többsége másodlagos follikulusokat képez, melyek sötét zónájában a centroblasztok intenzíven osztódnak. Ez a BCR variábilis régióinak gyakori szomatikus hipermutációját (SHM) váltja ki. A centroblasztokból centrociták fejlődnek, amelyek közül csak a nagy affinitású BCR-rel rendelkező-sejtek maradnak életben. Ezek szelekciója az FDC-kel kialakított kölcsönhatás során megy végbe. A nem megfelelő affinitású receptort hordozó limfociták apoptózissal elpusztulnak, míg a nagy affinitásúakból memóriasejtek fejlődnek. A csíraközpontban szelektálódott B-sejtek és a csíraközpont aktivált Th-sejtjei között kialakul a *harmadik szinapszis*, ami a preplazmasejtes memória, majd a hosszú életű ellenanyag-termelő plazmasejtek kialakulásához vezet. Ez utóbbiak a csontvelőbe vándorolnak.

Az események előrehaladtával a B-sejtek által termelt ellenanyagok a keringésbe jutnak, ahol megkötik a még előforduló antigént, és az így keletkezett immunkomplexek komplementet aktiválhatnak (lásd 7. fejezet). Ezek a komplexek az FcγRIIb és C3b- ill. C3d-receptorokhoz kötődve a follikuláris dendritikus sejtek (FDC) felszínén koncentrálódnak. *A hosszú citoplazmatikus nyúlványokkal rendelkező FDC-k alakítják azt a "hálót", amely lehetővé teszi a csíraközpontok kialakulását* (l. 3. fejezet). Az FDC-k (melyek nem azonosak a DC-kkel! – lásd 3. fejezet) kizárólag a csíraközpontok világos zónájában fordulnak elő. *Fontos szerepük, hogy az ellenanyaggal komplexben lévő antigént Fc- és komplementreceptoraikhoz kötve mutatják be a B-sejtek számára.* Az FDC-k membránján konstitutív módon jelenik meg egy olyan sejtfelszíni ligandum (a VCAM-1), amely az aktivált B-sejteken kifejeződő receptor, a VLA-4 integrin nagy affinitású formájához kötődik. Az FDC-n az immunkomplex kötődését követően az FcγRIIb expressszió növekszik, ami elősegíti az FDC érését. A csíraközpont B-sejtjein ezzel szemben csökken a negatívan szabályozó FcγRIIb expressziója, ami a sejtek aktiválódásának és az ellenanyag-termelésnek kedvez. *Az immunkomplexek hosszú ideig történő megkötésén és B-sejteknek való bemutatásán kívül az FDC-k túlélési jeleket is közvetítenek a B-sejtek számára.* A szomatikus hipermutáción átesett B-sejtek kölcsönhatásba kerülnek az FDC-k által megkötött antigénnel. *Azok a B-sejtek, amelyek felszíni Ig-jei a szomatikus mutációk eredményeképpen nagy affinitással kötik az antigént, tovább élnek, míg az antigént fel nem ismerő (a szomatikus mutáció következtében "rosszul sikerült" BCR-t hordozó) B-sejtek apoptózis útján elpusztulnak (lásd box).* Ezért nem meglepő, hogy a csíraközpontokban rengeteg elpusztult sejt található, melyeket makrofágok takarítanak el. Az immunizálás után 1-2 héttel a csíraközpontok száma és mérete fokozatosan csökken, és az affinitásérés befejeződik (14.7. ábra).

A T-sejtektől függő immunválasz késői szakasza speciális mikrokörnyezetben, a *másodlagos follikulusok csíraközpontjaiban* zajlik. A csíraközpontok kialakulásában fontos szerepet játszanak a CXCR4 és a CXCR5 kemokinreceptorok és ligandumaik, a CXCL12 és a CXCL13. A késői fázisban, az immunizálást követő 4–7. napon néhány, *az aktivált B-sejtek által alkotott sejtcsoport a follikulusok mélyére vándorolva csíraközponttá alakul,* melyekbe egyre több aktivált B-sejt vándorol. T-sejt-hiányos egyedekben csíraközpontok nem fejlődnek ki, ami arra utal, hogy a folyamat a T-sejtektől függ, és valószínűleg a CD40-CD40L kapcsolódás indítja el (lásd 13.13. ábra). A CD40 konstitutíven fejeződik ki a B-sejteken, míg a CD40 liganduma (CD154) a TCR-en és a kostimulátorokon keresztül érkezett jel hatására jelenik meg a T-sejtek membránján. A CD40L hatására olyan transzkripciós faktorok aktiválódnak (egyebek között az NFκB és AP1), amelyek alapvetően szükségesek a csíraközpont kialakulásához és hozzájárulnak az *aktivációindukált deamináz-enzim* (AID) kifejeződéséhez.

Az AID aktivitása elengedhetetlen mind a szomatikus hipermutációk, mind az izotípusváltás létrejöttéhez. CD40 a DC-ken és a makrofágokon is kifejeződik, és a ligandummal való kapcsolódás ezekben a sejtekben is aktivációs jeleket indít el. A CD40-CD40L kapcsolódás fontosságát jelzi, hogy a CD40 vagy CD40L génkiütött állatokban nincs izotípusváltás és affinitásérés, továbbá fehérjeantigének hatására nem alakulnak ki memóriasejtek sem. Emberben a CD40L-gén mutációja X-kromoszómához kötött hiper IgM-szindrómát okozza (lásd 21. fejezet).

A B-sejtek pusztulásának feltételezett mechanizmusa a csíraközpontokban

A csíraközpontokban található B-sejtekre jellemző az erős Fas-expresszió, ami a Fas-által közvetített sejtpusztulás fontosságára hívja fel a figyelmet. Ennek ellenére Fas-deficiens (*lpr-mutációt hordozó)* egérben a csíraközpontban zajló reakció normális, ezért valószínű, hogy más apoptózist indukáló folyamatok is részt vesznek a B-sejtek pusztulásában. A tüszőkben lokalizált B-sejtek túlélésében a CD40-CD40 ligandum kölcsönhatás mellett fontos szerep jut a bcl-2 megjelenésének is.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

3.2. A csíraközpontban lezajló folyamatok: szomatikus hipermutáció, affinitásérés, plazmasejtek és memóriasejtek kialakulása

A csíraközpontok B-sejtjeiben három lényeges folyamat zajlik le *(14.8. ábra):*

1. A sötét zónában a sejtek rendkívül *gyorsan szaporodnak;* 6–12 óra alatt a B-limfociták száma megduplázódik, ami azt jelenti, hogy 5 nap alatt egyetlen B-sejtből 5000 utódsejt (*centrocita*) kelekezik, amelyek a világos zónába vándorolnak.

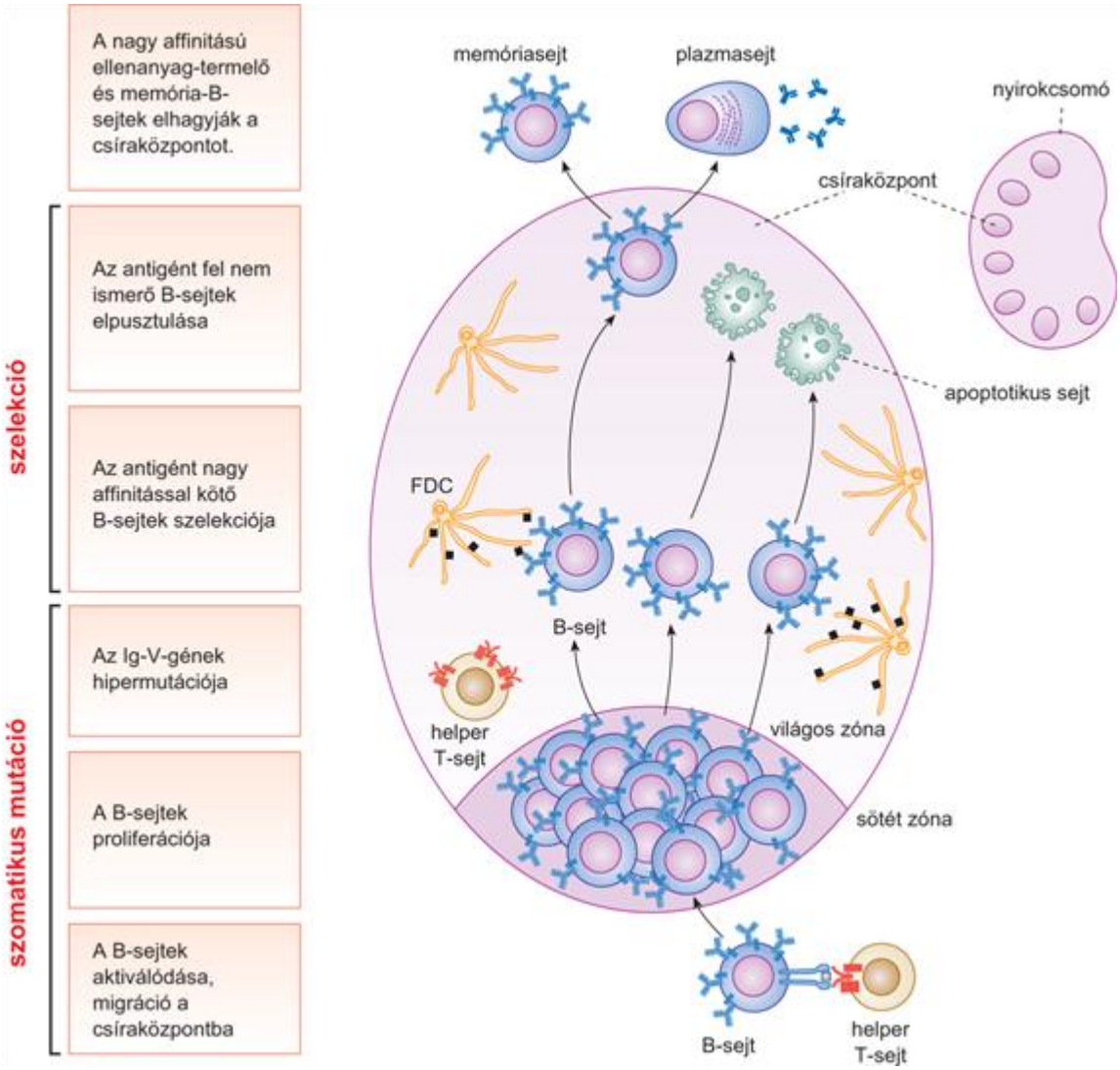
2. Az osztódó B-sejtekben *az Ig-molekulák V-génjei szomatikus hipermutáción* mennek keresztül. Ennek eredményeképpen V-gén mutációk halmozódása figyelhető meg a proliferálódó B-sejt klónok utódsejtjeiben. A csíraközpontok világos zónáiban, az FDC-k részvételével zajlik a szomatikusan mutált V-génkészlettel rendelkező *B-sejtek szelekciója,* az *affinitásérés.*

3. A differenciálódás befejeztével ellenanyag-termelő *plazmasejtek és memória B-sejtek* képződnek.

A csíraközpontban lezajló folyamat lépései

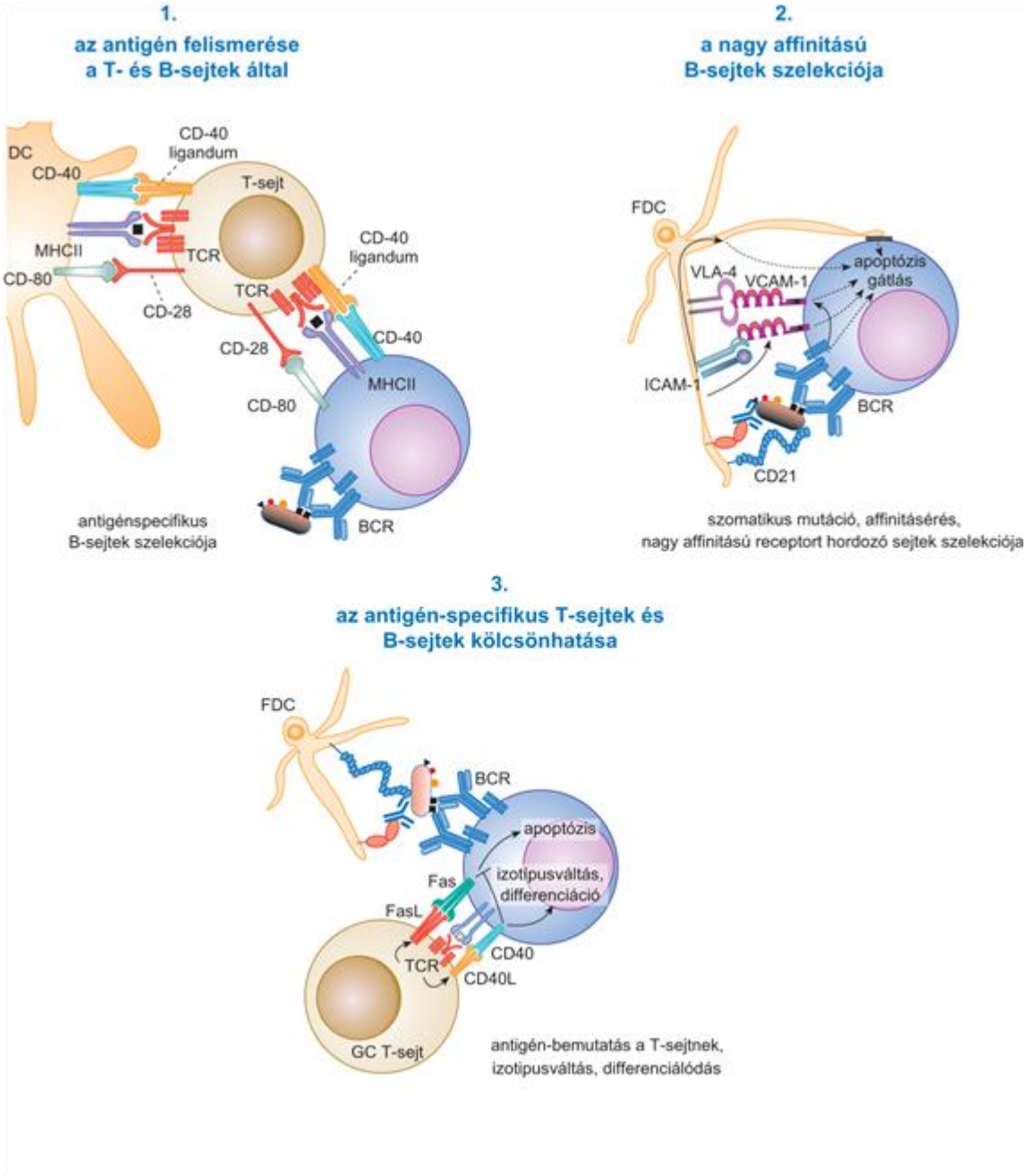
A T-sejtektől függő humorális immunválasz szigorú szabályozás alatt áll a nyirokcsomókban *(14.9. ábra)*. Az első “ellenőrzési pont” még a csíraközponton kívül van, ahol a különböző sejtek szabályozott együttműködése a feltétele az aktiváció beindulásának. A B-sejtek felismerik a natív antigént és aktiválódnak, míg a T-sejteket a DC-k és a B-sejtek az MHC-II-höz kötött, antigénből származó peptidek bemutatásával stimulálják. A B-sejtek aktiválódásához a T-sejtek CD40L-ével való kapcsolódás további segítséget ad, a T-sejtek kostimulációjához pedig a B7-CD28 kölcsönhatásra is szükség van.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



14.8. ábra. A csíraközpontban zajló folyamatok. A másodlagos follikulusok csíraközpontjainak sötét zónájában az aktivált B-sejtek (*centroblasztok*) intenzíven osztódnak, és az Ig V-gének szomatikus hipermutációja következtében az antigént különböző affinitással kötő BCR-rel rendelkező sejtek jönnek létre. A következő lépésben ezekből szelektálódnak az FDC-n bemutatott natív antigénnel való kölcsönhatás során a nagy affinitású receptorral rendelkező sejtek (*centrociták*), míg az antigént nem, vagy csak kis aviditással felismerő sejtek elpusztulnak. A nagy aviditású B-sejtekből memóriasejtek és ellenanyag-termelő plazmasejtek differenciálódnak.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

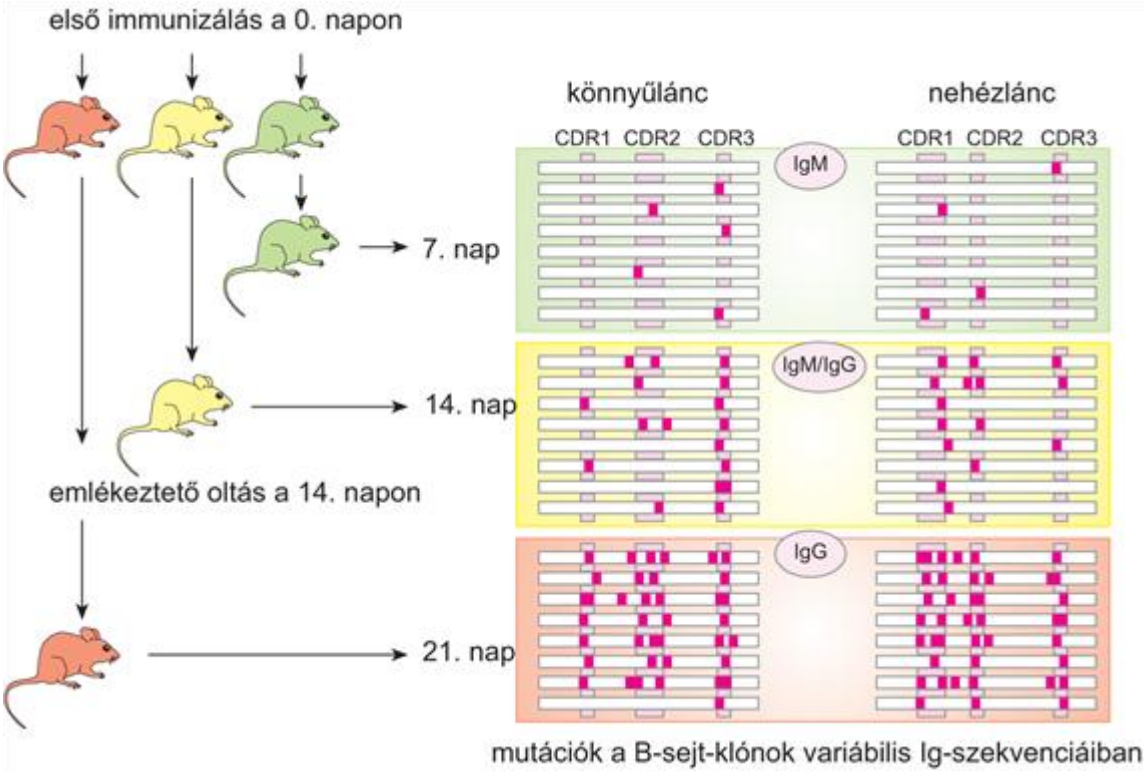


14.9. ábra. Ellenőrzési pontok a csíraközpontban. A B-sejtek fejlődése szempontjából három fontos ellenőrzési pont található a csíraközpontban. 1. Az elsőben az antigén fajlagos felismerése zajlik le, és csak az antigénspecifikus T-és B-sejtek fejlődhetnek tovább. 2. A következő kontroll után csak a nagy affinitású receptorral rendelkező B-sejtek jutnak tovább. Az FDC-k Fc- és komplementreceptorai révén hosszú ideig "fogva tartják" az immunkomplexben levő antigént, amihez a B-sejtek a BCR-en keresztül kötődnek. A-sejtek között kialakuló adhéziós kapcsolatok és a sejtmembránok között kialakuló ún. *"tight junction"* következtében a túlélést elősegítő, apoptózist gátló jelek érkeznek a B-sejtbe. Ezek biztosítják az antigént nagy aviditással felismerő B-sejtek pozitív szelekcióját. 3. A harmadik pontban az antigén fajlagos felismerésének ellenőrzése történik, az aktivált B- és T-limfociták részvételével. Ez a mechanizmus biztosítja azt, hogy kizárólag az azonos antigént felismerő Th- és B-sejtek között alakul ki ez utóbbiak továbbélését, differenciálódását, és az antigén-specifikus ellenanyag termelését lehetővé tevő kapcsolat. Itt zajlik le az ellenanyagok izotípusváltása, és a sejtek további differenciálódása is.

Az első ellenőrzési ponton tehát az antigén-specifikus sejtek pozitív szelekciója történik meg. A "kiválogatott" B-sejtek a csíraközpontba vándorolnak, és a sötét zónában intenzíven osztódó centroblasztokká alakulnak. *Itt következik be a szomatikus mutáció és az affinitásérés.* A gyorsan szaporodó B-sejtek V-génjeiben nagy gyakorisággal jönnek létre pontmutációk mind a nehéz-, mind a könnyűlánc variábilis régiójában (CDR-régiók),

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

és akkumulálódnak az egyes B-sejt-klónokban a csíraközpontban töltött idő alatt. Becslések szerint minden egyes osztódásnál egy mutáció esik ezer V-gén bázispárra, ami azt jelenti, hogy a gyakoriság 10^3-10^4-szer nagyobb, mint más emlős gének spontán mutációs rátája *(14.10. ábra)*.



14.10. ábra. A V-gének szomatikus hipermutációja. Egerek lépsejtjeiből hapténnel történő immunizálást követően a 7., 14. és újabb oltást követően a 21. napon hibridómákat hoztak létre, majd izolálták a hapténspecifikus klónokat. Az egyes klónok V-génjeinek nukleotidszekvenciáját meghatározták, és azonosították a mutációk helyét. Megfigyelték, hogy az idő előrehaladtával, illetve a második, "emlékeztető" oltást követően a mutációk száma úgy a könnyű-, mint a nehézlánc hipervariábilis régióiban (CDR1, 2, 3) nő, és ezzel párhuzamosan az ellenanyag-affinitása is növekszik. (C. Berek és C. Milstein, 1987., Immunol. Rev. 96., 23. alapján).

A második ellenőrzési pontban a csíraközpont világos zónájában a nagy affinitású BCR-rel rendelkező sejtek szelekciója történik meg, amit az FDC-k és az antigén-specifikus B-sejtek között kialakuló szoros kölcsönhatás tesz lehetővé. A kölcsönhatásban részt vesznek adhéziós molekulák (VLA4/VCAM, LFA1/ICAM) és az FDC-k komplement és Fc-receptorain bemutatott, immunkomplexben lévő antigén. *Ez az előfeltétele annak, hogy az antigén-specifikus B-sejt megmeneküljön a programozott sejthaláltól, és részt vegyen a további eseményekben.* A nagy affinitású B-sejtek az FDC-től apoptózist gátló jeleket kapnak. A kis affinitású receptorral rendelkező B-sejtek elpusztulnak.

Végül a *harmadik ellenőrzési pontban a szelektált, az antigént nagy affinitású receptorral felismerő B-sejtek mutatják be az antigénből származó peptideket a specifikus T-limfociták számára.* A kialakult kölcsönhatás során a B-sejt fogadja a T-sejtekből érkező kostimulációs jeleket, és osztódni, differenciálódni kezd (14.9. ábra). Az adott antigénre nem fajlagos B-sejtek kapcsolódása a T-sejtekhez Fas ligandum (FasL) megjelenését váltja ki, ami a B-limfocita apoptózisát indukálja.

A nagy affinitású receptort hordozó B-sejtek, amelyek elhagyják a csíraközpontot, a limfoid follikulusokat övező területeken ellenanyag-termelő plazmasejtté differenciálódnak. Plazmasejtek találhatók a lép vörös pulpájában és a nyirokcsomók kéreg alatti és velőállományában. A plazmasejtek döntő többsége nem jut a keringésbe, csak az általuk termelt ellenanyagok, melyek az antigénnel találkozva immunkomplexet képeznek, és elindítják a humorális immunválasz *effektor fázisát*.

A csíraközpontot elhagyó, nagy affinitású B-limfociták másik része memóriasejtekké alakul, és a vérkeringésbe kerül. Ezek újabb antigénstimulus hiányában is több hónapig vagy akár évekig életképesek maradnak. *A memóriasejtekre jellemző, hogy nagy affinitású, izotípusváltáson átesett receptort hordoznak.* A *másodlagos*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

immunválasz során az előzőekben leírt folyamatok rendkívül felgyorsulnak, egyrészt a nagy affinitású receptorral rendelkező memóriasejtek jelenléte miatt, amelyek az antigén felismerése után a csíraközpontokba vándorolnak, másrészt a gyorsan kialakuló immunkomplexeknek az FDC-k felszínén történő koncentrálódása következtében.

3.3. Az izotípusváltás folyamata

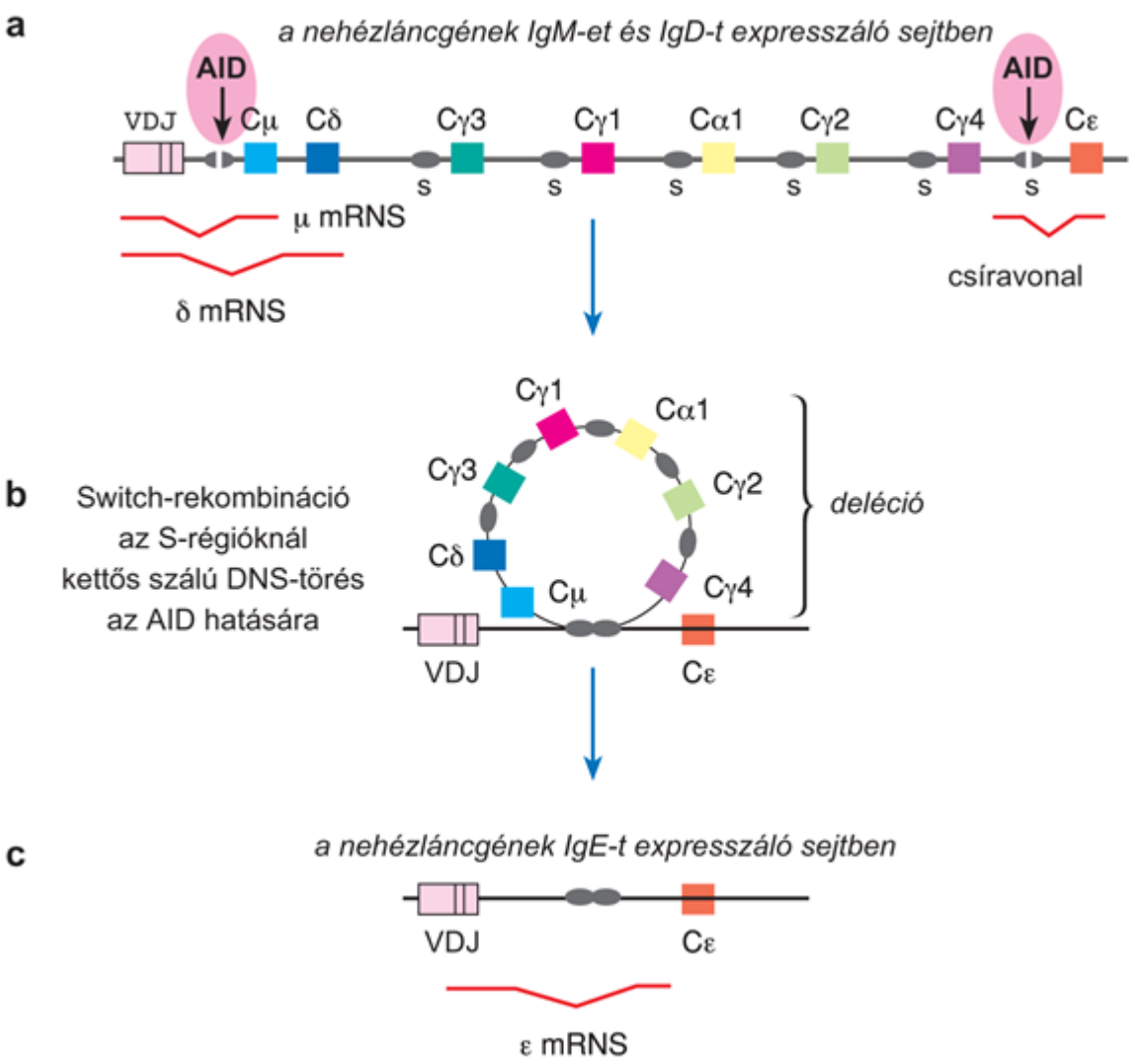
A CD40 által stimulált jelek *izotípusváltást* eredményeznek a B-sejtekben, amely az *aktivációindukált citidin-deamináz (AID)* gén indukcióján keresztül valósul meg. *Az AID kizárólag B-sejtekben fejeződik ki, és kulcsfontosságú szerepet játszik nemcsak az izotípusváltás, hanem a szomatikus hipermutáció létrejöttében is.* Az AID-közvetített izotípusváltás célpontját – az adott Ig-nehézlánc lókuszát – a különböző citokinek hatására aktiválódott *transzkripciós faktorok* "jelölik ki". A citokinek hatására egyláncú DNS-szegmensek jönnek létre, amelyek az AID citidin-deamináló hatásának célpontjaivá válhatnak (lásd később).

A B-sejteknek az a képessége, hogy különböző izotípusú ellenanyagokat termelhetnek, a humorális immunválasz jelentős plaszticitását teszi lehetővé. Különböző típusú mikrobák eltérő izotípusú ellenanyagok termelését váltják ki, amit az egyes kórokozók által aktivált Th-sejtek határoznak meg (lásd 17. fejezet). A vírusok és számos baktérium a Th1-sejteket aktiválja, amelyek az IgG izotípusváltásra késztető IFNγ-t termelik. *Az IgG opszonizáló hatású, elősegíti a fagocitózist, és a komplementrendszert is aktiválja.A paraziták a Th2 szubpopulációt aktiválják, amelyek az IgE izotípusváltást indukáló IL-4-t termelik* (lásd 17. fejezet). Ugyanakkor *a poliszaharidban gazdag tokkal rendelkező baktériumok elsősorban IgM izotípusú ellenanyagok termelését váltják ki*, melyek a baktériumokhoz kötődve aktiválják a komplementrendszert, és ezzel az opszonizált baktérium fagocitózisát segíti elő.

A különböző anatómiai helyeken lévő B-limfociták eltérő izotípusú ellenanyagokat termelhetnek. *A nyálkahártyával borított testfelszín immunvédelmét ellátó B-sejtek például főként IgA termelésére váltanak*, amely izotípus a leghatékonyabban transzportálódik az epitéliumon keresztül (lásd 3. és 4. fejezet). Így *az IgA nagy mennyiségben fordul elő szekrétumokban, ahol megakadályozza, hogy a kórokozók az epitéliumon keresztül a szervezetbe jussanak.* Az IgA izotípusváltást elsősorban a TGF-β (*T*ransforming *G*rowth *F*actor *β*) stimulálja, amelyet a nyálkahártyában és más szövetekben levő sejtek is termelnek.

Az izotípusváltás (isotype switch) olyan, ún. switch-rekombináció eredményeként jön létre, melynek során a μ-, illetve δ-nehézlánctól eltérő izotípusú molekulák kerülnek expresszióra. Az izotípusváltás lényege, hogy a korábban átrendeződött VDJ génszegmens a Cμ vagy Cδ konstans doméneket kódoló gének helyett más izotípusú ellenanyagokat kódoló C-génekkel (γ, ε, α) kapcsolódik, a közbülső D NS-szakasz pedig kivágódik (14.11. ábra). Fontos kiemelni, hogy az izotípusváltás során az Ig-molekula variábilis szekvenciája – így specificitása – nem változik meg, tehát az antitest ugyanazt az antigént ismeri fel, de más effektor funkciók ellátására lesz képes. Ezek a DNS-rekombinációs események az egyes C-gének 5' végén, a J-C intronban elhelyezkedő *switch-régióknál (S-régiók)* kezdődnek. Az S-régiók 1–10 kb hosszúak, ismétlődő GC-nukleotidokban gazdag DNS-szekvenciák, és a Cδ-gén kivételével minden konstans domént megelőzően jelen vannak. Az S-régiók előtt a transzkripciót iniciáló *I-exon* található, amelyet az *I-régió promóter* előz meg. Először a citokinek indukálják az I-exon, az S-régó és az adott CH exon átírását. Ezeket az elsődleges RNS-átiratokat a *switch-régió csíravonal-átiratainak* (*germ-line transcripts*) nevezik, mert nem kódolnak fehérjét, hanem az izotípusváltás kialakításában vesznek részt. Az S-régió csíravonal-átiratainak képződése együtt jár a megfelelő C-gén DNS-törésre és DNS-javító mechanizmusokra való érzékenységével, amelyet a következőkben ismertetünk részletesen. Mindennek eredményeképpen a korábban átrendeződött VDJ-exon rekombinálódik a transzkripció következtében aktív, "downstream" C-régióval. Például az IL-4 az Iε-Sε-Cε lókusz transzkripcióját indukálja, így először Iε-Sε-Cε RNS-átirat jön létre a még IgM-et expresszáló B-sejtben, majd a rekombináció bekövetkezte után az IgM-mel azonos specificitású IgE fejeződik ki.

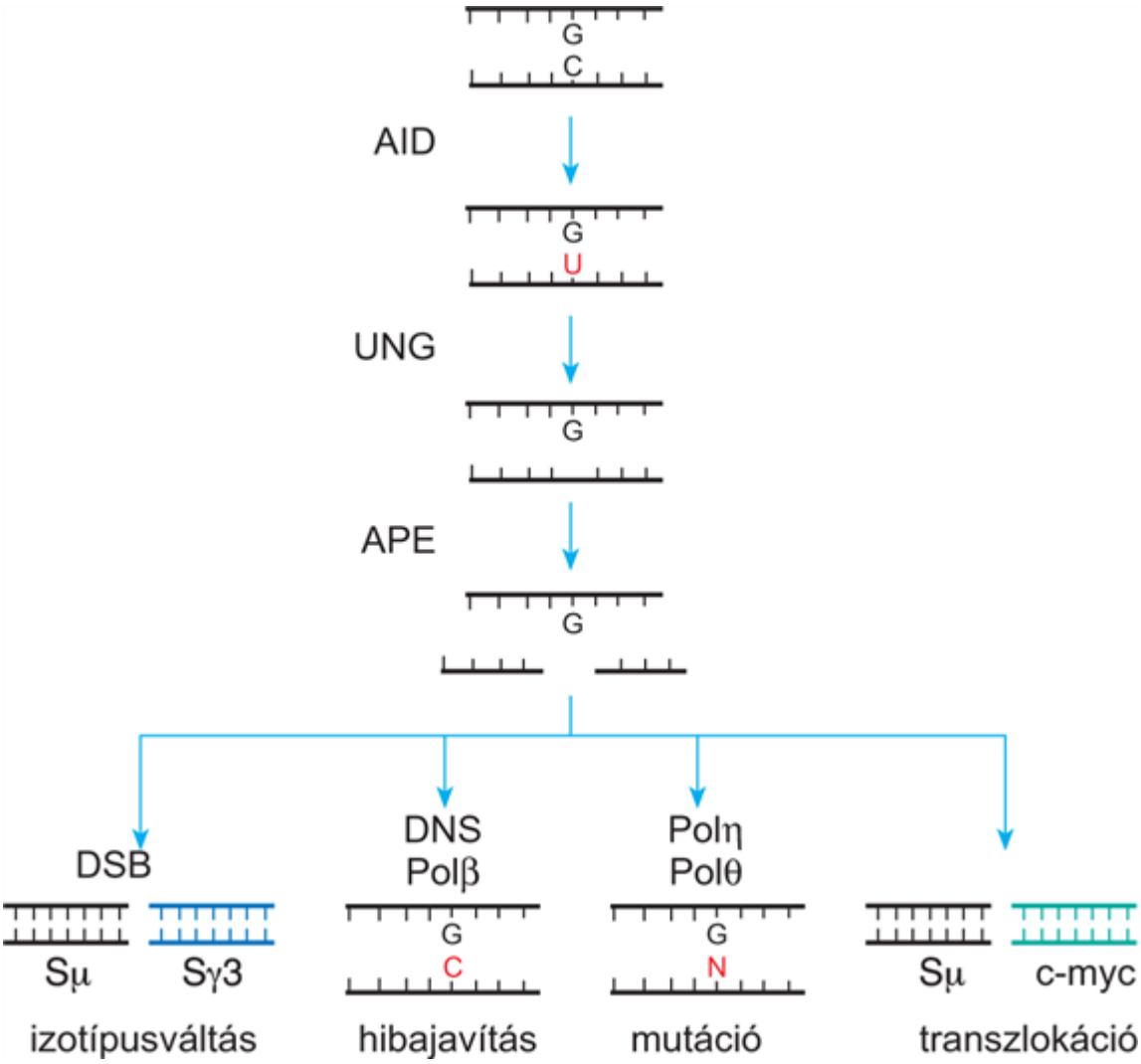
Created by XMLmind XSL-FO Converter.



14.11. ábra. Az izotípusváltás mechanizmusa emberben. Az izotípusváltás az aktivációindukált citidin-deamináz (AID) hatására jön létre. A T-sejtekből érkező jelek hiányában a B-sejtek csak IgM termelésére képesek. A T-sejtek CD40L-a és a CD40 kapcsolódása, továbbá a citokinek (pl. IL-4) hatására a B-sejtekben izotípusváltás (az ábrán IgE termelése) következik be. Ennek során a minden konstans szekvenciát kódoló génszegmens előtt elhelyezkedő ún. *switch-régió*ban (S) amely GC nukleotidokban gazdag, a csíravonal DNS-ben az AID hatására kettősszálú törés keletkezik. A már átrendeződött VDJ-génszegmensekhez közelebb levő CH-gének cirkuláris DNS formájában kivágódnak, és lehetővé válik a távolabbi (az ábrán Cε) génszegmensek kapcsolódása a VDJ-hez. A rekombináció az S-régiók (az ábrán az Sμ és Sε) között jön létre, majd a transzkripciót és transzlációt követően IgE termelődik.

A kulcsfontosságú enzim, amely mind az izotípusváltáshoz, mind az affinitáséréshez elengedhetetlen, az AID, amely az egyláncú DNS-templátban a citozinokat deaminálja, és így uracil jön létre *(14.12. ábra)*. A citokinek hatására átíródott RNS (*switch-transcript*) stabil komplexet alkot a kódoló DNS-szállal. Ennek következtében a másik DNS-szál szabaddá válik, és egy R-huroknak nevezett, egyszálú DNS-t alkot, amely az AID célpontja. Az R-hurokban nagyszámú citozin található, amelyeket az AID deaminál uracillá. Ezeket az *uracil-glikoziláz* (UNG) eltávolítja, és így bázishiány keletkezik, majd az AP-endonukleázok (*AP*urinic/apyrimidinic *E*ndonuclease – APE 1 és APE 2) ezeken a helyeken elhasítják a DNS-t, ami kettősszálú DNS-töréshez vagy transzlokációhoz vezethet (14. 12. ábra). A két switch-régió (pl. Sμ és a következő C-domén előtti S-régió, pl. Sε) területén létrejött kettősszálú DNS-törés a közbülső DNS-szakasz delécióját eredményezi, majd a két S-régió összekapcsolódik a kettősszálú törést javító, nem homológ végeket csatlakoztató (*non-homologous end joining*, NHEJ) mechanizmus segítségével. Így a VDJ-exonhoz például a IL-4 hatására a Cε, vagy IFNγ hatására a Cγ-exon kapcsolódhat, ami IgE, vagy IgG termelését eredményezi (14.11. ábra). A korrekt S-S rekombinációhoz elengedhetetlen bizonyos fehérjék kapcsolódása a kettősszálú DNS-hez – ilyenek a DNS-függő protein-kinázok, KU70/KU80, vagy a H2AX, amelyek részben a megfelelő pozícióban tartják a DNS-t, másrészt a DNS-hez kötődő fehérjék foszforilációját végző kinázt toborozzák a komplexbe.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



14.12. ábra. Az AID-indukált DNS-törés, mutáció és transzlokáció modellje. Az AID dezaminálja az S-régióban a citozint, ami uracil megjelenését eredményezi. Az uracil DNS-glikoziláz-enzim (UNG) kivágja az U-t, így bázishiányos hely keletkezik. Ez a hely érzékeny az AP-endonukleáz-hasításra, ami DNS-törést eredményez az egyik láncon, ami spontán vagy DNS-javító enzimek hatására kettősszálú DNS-töréssé alakulhat. Egy másik lehetőség, hogy a DNS-polimerázok kijavítják a törést, ami vagy az eredeti állapot helyreállítást eredményezi (C beépítése), vagy más nukleotid beépítése következtében mutációt hoz létre. A DNS-törés vezethet kóros folyamatot kiváltó gén-transzlokációhoz is.

Miután az AID aktivitása a genom instabilitását eredményezheti, expressziója és aktivitása szigorú szabályozás alatt áll, amiben többféle – részben átfedő – mechanizmus vesz részt. Ilyen pl. az AID mRNS-e indukciójának, stabilitásának, a szabályozó fehérjékkel és transzkripciós faktorokkal való kölcsönhatásának, valamint a foszforilációnak a regulációja.

4. B-sejtek differenciálódása ellenanyag-szekretáló plazmasejtté, a B-sejtes memória kialakulása

Az ellenanyag-szintézis és szekréció – a sejtosztódáshoz hasonlóan –, a CD40 által közvetített jel, és citokinek hatására kezdődik el. Mindkét stimulus transzkripciós faktorokat aktivál, amelyek fokozzák az Ig-gének átírását, és így az ellenanyag szintézisét. A citokinek befolyásolják az RNS processzálását is, és fokozzák az Ig szekretoros formáját kódoló RNS-átirat mennyiségét. Számos citokin – köztük az IL-2, IL-4, IL-6 – stimulálja az ellenanyag-szintézist és szekréciót.

A limfoid szövetekben az ellenanyagot szekretáló plazmasejtek főként a follikulusokon kívül találhatók, például a lép vörös pulpájában vagy a nyirokcsomók velőállományában. *A plazmasejtek a B-sejtektől morfológiailag*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

különböző, terminálisan differenciálódott ellenanyag-termelő sejtek. Képződésükhöz szükség van a B-sejtek BCR-en, CD40-en és PRR-en, valamint a citokinreceptorokon keresztül történő stimulációjára. A plazmasejtté való differenciálódás során az összesített jelek erőssége szabja meg a sejt válaszát. Fejlődésükhöz és az ellenanyag-termeléshez elengedhetetlen transzkripciós faktor a BLIMP-1 (*B-L*ymphocyte-*I*nduced *M*aturation *P*rotein *1*), amely egy másik transzkripciós faktorral (XBP1) együtt vezérli a differenciálódás folyamatát. E faktorok hiányában a plazmasejtek elpusztulnak vagy dedifferenciálódnak. Ezzel szemben a csíraközpont (germinális centrum – GC) B-sejtjeiben (GC B-sejtek) jelenlevő Pax1 és Bcl6 transzkripciós faktorok biztosítják a GC B-sejtek fenotípusát, és gátolják a plazmasejtekké való differenciálódást (*lásd box*).

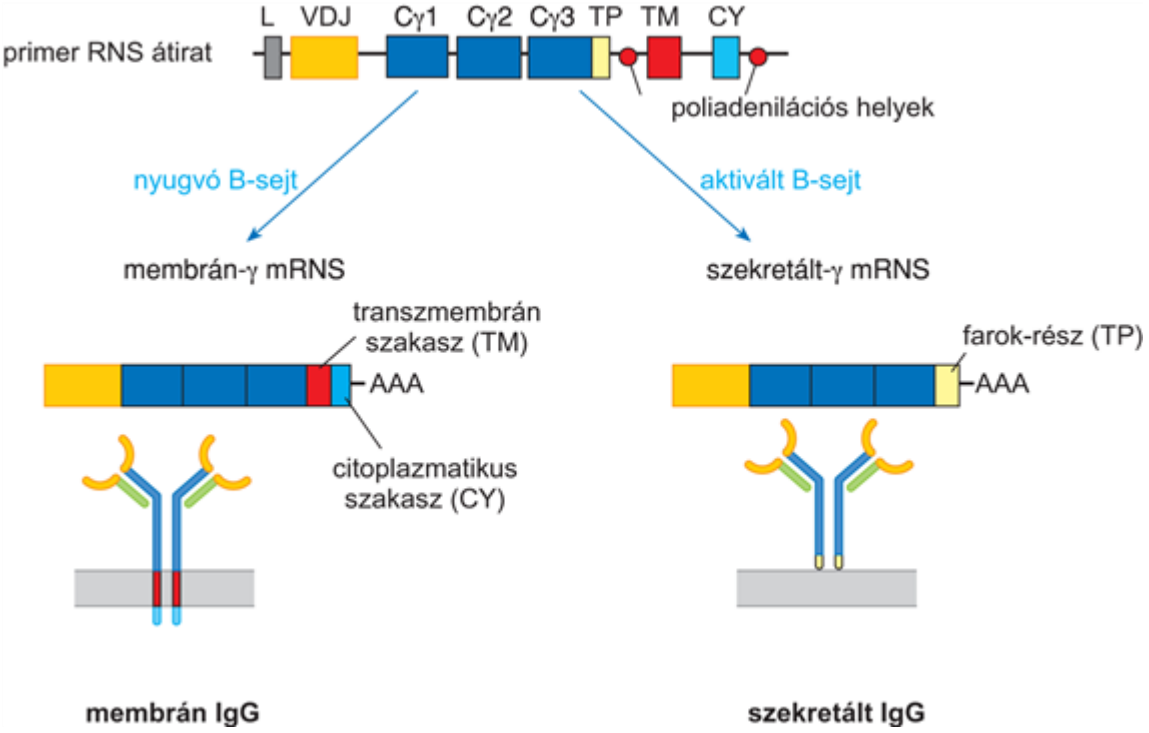
Transzkripciós faktorok szerepe a plazmasejtté érés folyamatában

A Bcl6 szintje a centrocitákban magas, majd foszforilációt követően degradálódik a molekula. A Pax5 aktivitásának csökkenésével kezdődik el a plazmasejtté való differenciálódás, majd a CD40-közvetített jel által kiváltott IRF4 (*I*nterferon *R*egulatory *F*actor *4*) transzkripciós faktor megjelenését követően a Bcl6-génexpresszió is csökken. A B-sejteket érő jelek erősségétől, kombinációjától és időtartamától függően, többféle fejlődési kimenet lehetséges. A BLIMP1 transzkripciós faktor kifejeződése elnyomja a GC B-sejtek génexpressziós programját. Az IRF4 szintje megszabja a B-sejtek további sorsát. Közepes IRF4-szint AID-expresszióhoz és izotípusváltáshoz vezet, míg magas IRF4-szint a BLIMP1 kifejeződését váltja ki. Az IRF4 kifejeződését a B-sejt nagy affinitású antigénkötése és a CD40 által közvetített jel indukálja, míg a BLIMP1 pozitív visszacsatolással szabályozza.

Kétféle plazmasejtet ismerünk: a *rövid életű* plazmasejtek a TI-immunválasz során és a TD-válasz korai szakaszában, az extrafollikuláris B-sejt-fejlődés eredményeként keletkeznek az artériák körüli tüszőkben. A rövidéletű plazmasejtek *jelen vannak a másodlagos nyirokszervekben és más szervekben is.* A *hosszú életű plazmasejtek* 2-3 héttel az immunizálás után alakulnak ki a TD-válasz késői fázisában. Ekkor a csíraközpontban lezajlott eseményeket követően a csontvelőbe vándorolnak, ahol fennmaradásukat a strómasejtekkel való kölcsönhatás, citokinek (IL-6 TNFa, IL-5), kemokin/kemokin receptor kapcsolatok (CXCR4/CXCL12) és a BAFF-receptorcsaládba tartozó BCMA-receptor biztosítja. *Ezek a sejtek ellenanyag-termelésüket a csontvelőben évekig folytathatják még azután is, hogy az antigén már régen eliminálódott a szervezetből.* A plazmasejtek nem cirkulálnak, de a. szekretált ellenanyagok jelen vannak a vérkeringésben.

A BLIMP1 szabályozza a membrán Ig-kifejeződéséről az Ig-szekrécióra való váltást is. A membrán-kötött és a szekretált Ig csupán C terminális szekvenciáikban különbözik. A szekretált Ig-ben az utolsó konstans domént egy poláris aminosavakból álló farok követi, míg a membránhoz kötött formában az összekötő szakasz (*spacer*) mögött 26 hidrofób transzmembrán aminosav, majd további 3 aminosav fordul elő (Lys-Val-Lys). A membránhoz kötött és a szekretált forma közötti váltás *alternatív splicing* útján történik. *(14.13. ábra).* A nehézlánc primer RNS-transzkriptuma négy Cμ-exont tartalmaz, amelyek a konstans régió doménjeit kódolják, és további két exont, amelyek a transzmembrán- és sejten belüli domént kódolják. Az alternatív átalakítás, ami a kiválasztott poliadenilációs helyen történő RNS-hasítás szabályoz, meghatározza, hogy a transzmembrán szakaszt és a sejten belüli szekvenciát kódoló exon belekerül-e mRNS-átiratba. Amennyiben az mRNS tartalmazza ezeket a doméneket, a transzmembrán domén lehorgonyozza az Ig-t a plazmamembrán kettős lipid rétegébe, és membrán Ig fejeződik ki a B-sejteken, ha nem, akkor az Ig szekrécióra kerül. Az RNS alternatív feldolgozásának szabályozó mechanizmusa, valamint a kiváltó jel nem ismert. A differenciálódás előrehaladtával egyre több olyan mRNS jön létre, amely a szekretált Ig-t kódolja. *Minden CH-gén hasonló membránszakaszt kódoló exont tartalmaz, és minden Ig-osztálynak ismeretes membránhoz kötött és szekretált formája is.*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



14.13. ábra. A sejtmembránon kifejeződő és a szekretálódó γ - lánc kialakulásának mechanizmusa. A primer RNS-átirat alternatív feldolgozása a sejtmembránban kifejeződő γ-lánc helyett a γ-lánc szekretált formájának megjelenését eredményezi. Az alternatív átírás eredményeként a transzmembránszakasz nem jelenik meg, a farokrész csatlakozik a γ-lánc konstans doménjét kódoló szakaszokhoz.

Az antigén által aktivált B-sejtek egy része memóriasejtté alakul, amelyek hosszú ideig életben maradnak további antigénstimulus nélkül is, ugyanakkor egy újabb antigéningerre azonnali, gyors választ adnak. Néhány memóriasejt a limfoid szervekben marad, míg mások kilépnek a csíracentrumból, és recirkulálnak a lép és a nyirokcsomók között. A memóriasejteken kifejeződő Ig nagy affinitású, számos mutációt tartalmaz, és gyakran az izotípusváltás is megtörtént a molekulákban. A memóriasejtek képződését szabályozó mechanizmusok még nem ismertek pontosan, de egy újabb modell szerint az antigénnel való első találkozáskor a *BCR kötődési affinitása határozza meg a B-sejt további sorsát*. Amennyiben a naiv B-sejt receptora *nagy affinitással* köti az antigént, akkor a limfocita nem vándorol a follikulusba, és az extrafollikulárisan differenciálódó sejtek rövid életidejű plazmasejtekké alakulnak. Ezekben a sejtekben nem történik affinitás érés, sem izotípus váltás, és bennük a memória- és a hosszú életű plazmasejtek felé vezető fejlődési út gátolt. A *közepes affinitású* receptorral rendelkező sejtekből már kifejlődhetnek hosszú életű plazmasejtek, de memóriasejtek nem. Végül a kezdetben az antigént *kis affinitáss*al kötő receptorral rendelkező sejtek a follikulusokba vándorolnak, és megkezdődik az affinitásérés folyamata, melynek eredményeként nagy affinitású BCR-rel rendelkező, hosszú életű plazmasejtek és memóriasejtek jönnek létre.

Az immunológiai memóriát kialakító sejtek heterogén populációt alkotnak. Az ún. *effektor memóriát* a hosszú életű ellenanyag-termelő plazmasejtek és azok a memóriasejtek alakítják ki, amelyek citokineket termelnek. A *központi vagy centrális memória* komponensei a plazmasejtek előalakjai is, amelyek a plazmasejtek utánpótlását adják. *Az emberi vérben keringő sejtek 40–60%-a memóriasejt, melyek jellemző markere a CD27-molekula.* A CD27+ sejteknek kevesebb, mint a fele átesett az izotípusváltáson (ezek az ún. *switched memory* sejtek), más része nem (ún. *unswitched memory* sejtek). TI-2-antigének esetében kialakuló memóriasejtek fenotípusa különbözik a fehérjeantigénekre adott válasz során kifejlődött memóriasejtekétől.

5. A citokinek szerepe a humorális immunválaszban

A citokineknek két alapvető funkciója van a T-sejtektől függő humorális immunválasz során: a B-sejt-proliferáció és -differenciáció fokozása (amelyet a CD40 által közvetített jelek indítottak el) és az izotípusváltás elősegítése. Különböző citokinek eltérő, de gyakran átfedő szerepet játszanak az ellenanyag-termelés szabályozásában; hatásaik lehetnek antagonisztikusak vagy szinergisztikusak is (lásd 5. fejezet).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A B-sejtek antigén-felismerése fokozza a citokinreceptorok expresszióját – és ahogy erről már korában említést tettünk –, a T-sejtekkel közvetlen, szoros kapcsolatba kerülő B-sejtek környezetében igen magas a citokinek koncentrációja.

Citokinek hatása a B-sejtek osztódására

A Th-sejtek által termelt citokinek közül az IL-2, az IL-4, valamint az IL-21 segíti a B-sejtek osztódását és differenciálódását; hatásuk szinergisztikus lehet. Az IL-6 a már differenciálódott, ellenanyag-termelő B-sejtek növekedési faktora. Az IL-1, az IL-10 és a TNFα szintén a B-sejtek proliferációját segíti elő *in vitro* rendszerekben. E citokinek hatása közötti nagymértékű átfedés a magyarázata annak, hogy ha specifikusan gátoljuk bármelyik citokin hatását, az egymagában nem befolyásolja a B-sejtek fehérjeantigénekkel kiváltott válaszát. Ugyanígy, egyes citokingének (IL-2, IL-4, IL-10) kiesése esetében is gyakorlatilag normális marad a B-sejtek száma.

A citokinek hozzájárulnak az ún. "*bystander*" *B-sejtek* aktiválódásához. Ez azt jelenti, hogy egy adott antigén által kiváltott specifikus immunválasz során a "kiválasztott" B-limfocita környezetében lévő, de az adott antigénre nem specifikus B-sejtek is stimulálódhatnak. Nagy valószínűséggel ezek a B-sejtek felelősek az erős immunogénekkel való immunizáláskor termelődött, nem antigén-specifikus ellenanyagok megjelenéséért.

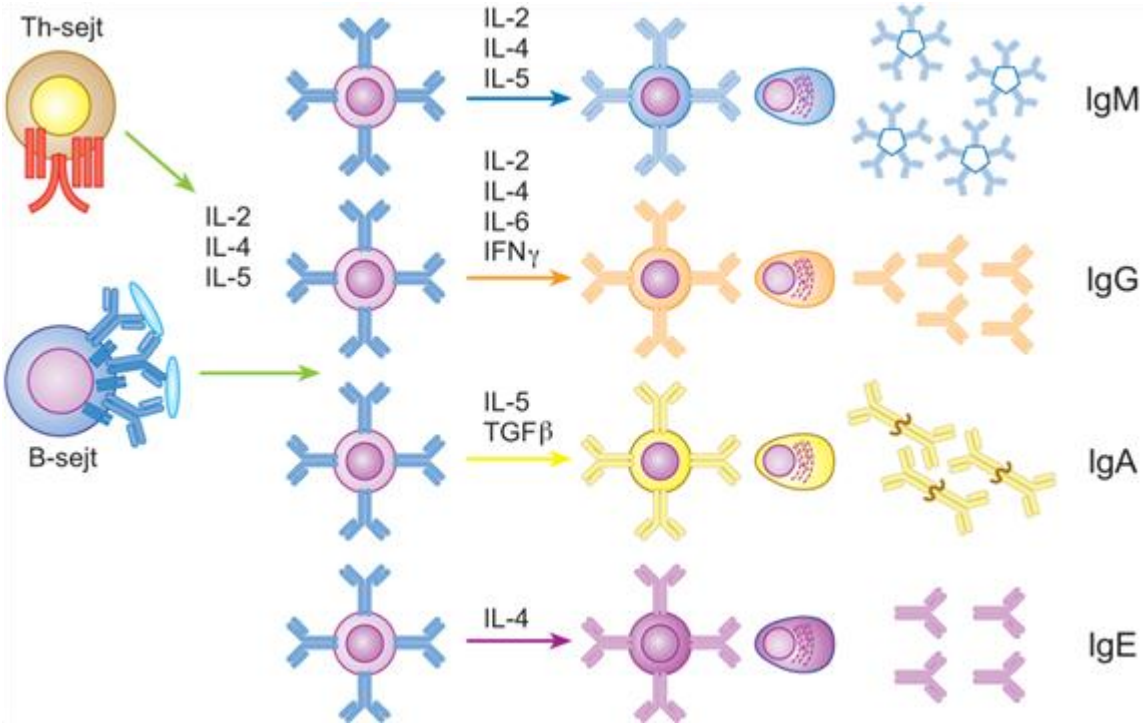
Citokinek hatása az ellenanyag-termelésre

A Th-sejtek által termelt citokinek az ellenanyagok képződését is fokozzák. Egerekben az IL-4 és az IL-5 a leghatásosabb, míg *in vitro* poliklonális aktivátorok jelenlétében tenyésztett emberi B-sejtek IL-4 és IL-6 hatására képeznek nagy mennyiségű antitestet. A BAFF és az APRIL a proliferáció mellett az ellenanyag-termelést is szabályozza.

Citokinek hatása az izotípusváltásra

Különböző Th-sejt-eredetű citokinek az Ig-nehézlánc izotípusváltását szelektíven irányítják, és ezzel befolyásolják az ellenanyagok izotípus-megoszlását *(14. 14. ábra)*. Bár a különböző fajokban az egyes Ig-izotípusok megjelenését többnyire más-más citokinek indukálják, érdemes kiemelni, hogy *az IgE-képződéshez valamennyi eddig vizsgált fajban IL-4 szükséges*. Ismert, hogy az IL-4 génnel nem rendelkező egerek szérumában IgE nem mutatható ki. Azt is kimutatták, hogy az *in vitro* körülmények között történő stimuláció esetében vagy *in vivo* parazitával történő fertőzéskor az IgE-válasz megszüntethető IL-4-et neutralizáló ellenanyag adásával. Egerekben az IgG2a izotípus kialakulása a Th-sejtek által termelt IFNγ jelenlététől függ. Az IFNγ és az IL-4 antagonista hatású; az előbbi az IgE-izotípusváltást, míg az IL-4 az IgG2a termelést gátolja. A TGFβ, amelyet többféle sejt is termelhet, együttműködik a Th-sejtekből származó IL-5-tel, továbbá az IgA-izotípusváltás elősegítésében a nyálkahártya-eredetű limfoid szövetekben.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



14.14. ábra. Citokinek részvétele a nehézlánc izotípusváltásának létrejöttében. Az antigénnel való kölcsönhatás és a Th-sejtekből származó citokinek hatására a B-limfociták aktiválódnak, majd proliferálódnak. Az osztódó B-sejtekben a különböző citokinek hatására – az ábrán feltüntetetteknek megfelelően – izotípusváltás zajlik le, és a képződő plazmasejtek ennek megfelelő izotípusú ellenanyagokat termelnek.

Citokinek hatása az affinitásérésre és a memória B-sejtek képződésére

Az affinitásérés és a memória B-sejtek képződése egyaránt olyan Th-sejtektől függő folyamat, amely csak fehérjejellegű antigének hatására történik meg. Nem ismert, hogy a citokinek befolyásolják-e, mint ahogy még azt sem tudjuk pontosan, mi szabályozza azt, hogy bizonyos antigénnel stimulált B-sejtek utódsejtjei rövid életű ellenanyag-termelő plazmasejtekké, míg mások hosszú élettartamú memóriasejtekké differenciálódnak.

Az ellenanyagválasz mértéke és természete a Th-sejtek által termelt különféle citokinek relatív mennyiségével, a citokinek izotípusváltást szelektíven befolyásoló hatásával, valamint az egyes citokinek között fennálló szinergista vagy antagonista működéssel áll összefüggésben. A CD4+ Th-sejtek két legjobban jellemzett alpopulációja a Th1-sejtek, amelyek IL-2-t és IFNγ-t, valamint a Th2-sejtek, amelyek IL-4-t, IL-5-t, IL-10-t és IL-13-t termelnek (1ásd 13. fejezet).

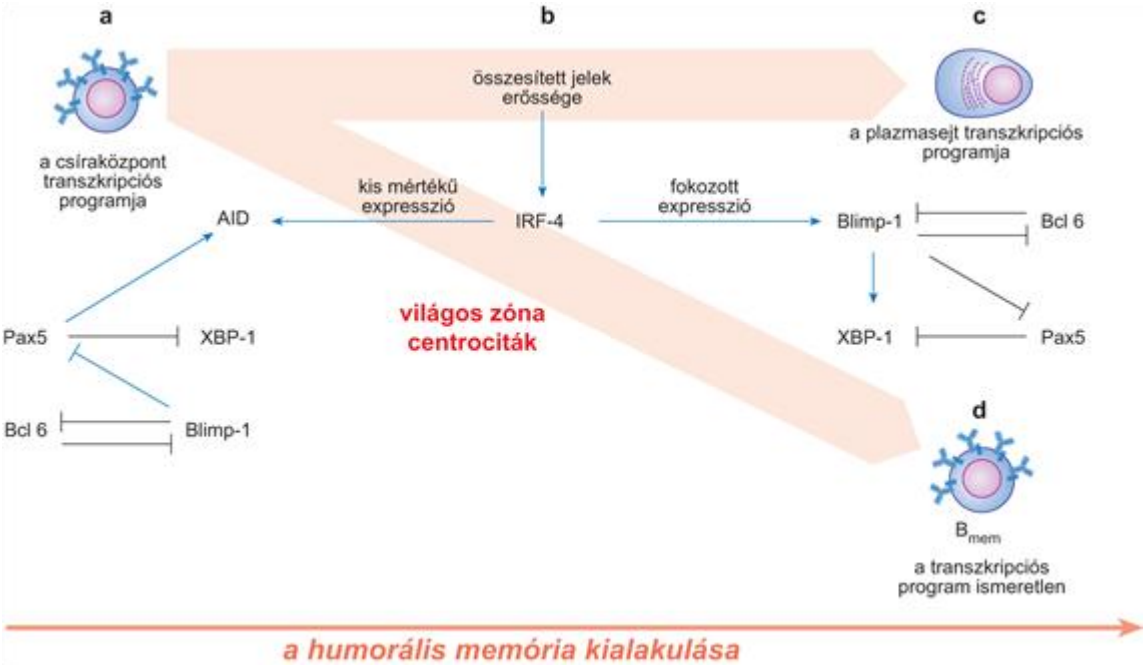
Mivel az egyes Ig-izotípusok különböző effektorfunciókat látnak el, a termelődött citokinek az immunválasz kimenetelét is befolyásolják. Így pl. egerekben a Th1-sejtek részvételével kialakult immunválasz során elsősorban az opszonizáló IgG2a termelődik, mivel az IFNγ ezt az izotípusváltást segíti elő. A komplexbe került IgG2a-ellenanyag hatékonyan aktivál komplementet, így részben a komplementreceptorokhoz, részben az I-es típusú Fcγ-receptorokhoz kötődhet, és ezáltal fokozza az antigén fagocitozisát. A Th2-sejtek elsősorban az IgG1 és az IgE termelését segítik egerekben. Mivel ezek az Ig-k nem aktiválnak komplementet, és nem kötődnek a makrofágok Fc-receptoraihoz sem, főként a fagocitózisra nem képes sejtek (köztük a hízósejtek és eozinofil granulociták) védekező mechanizmusait indítják be.

B-sejtek által termelt citokinek

A B-sejtek nemcsak ellenanyagokat termelnek, hanem citokineket is, és ezzel fontos szerepet töltenek be az immunválasz szabályozásában. Elsősorban az autoimmun-betegségek terápiája során alkalmazott B-limfocita-depléció következményeit vizsgálva vált világossá, hogy ezek a sejtek a kóros immunfolyamatokat nem csak ellenanyag-termelő, hanem citokintermelő képességük révén befolyásolják. Funkcionálisan eltérő B-sejt-szubpopulációk más-más citokineket termelnek. A regulátor B-sejtek (Breg) IL-10 termelése a tolerancia létrejöttét segíti elő, és gátolja a gyulladás kialakulását, míg az IFNγ- és IL-12-termelő effektor B-sejtek, amelyek feltehetően eltérő előalakból származnak, a humorális és a celluláris immunválasz erősítésében játszanak szerepet. A Breg-sejtek főként a B1a és a marginális zóna B-sejtekből erednek, míg a B-effektor sejtek

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

előalakjai a follikuláris B-sejtek *(14.15. ábra)*. A B-sejtek "citokin-profilját" mikrokörnyezeti tényezők, a T-sejtek segítsége és a patogénből származó PRR-ligandumok befolyásolják. Hatással van a B-sejtek citokintermelésére a pro- és antiinflammatorikus citokinek egyensúlyának megbomlása is (pl. betegség következtében).



14.15. ábra. A humorális memória kialakulása. A plazmasejtek fejlődését transzkripciós szinten a B-sejtet érő jelek erőssége szabályozza. A különböző jelek (a BCR affinitása által szabályozott jel, valamint a komplementreceptor és a CD40 ligandumkötése által közvetített jel) összegződése a csíraközpont világos zónáját elhagyó centrocitáinak egy csoportjában fokozott IRF-4-expressziót indukál. A csíraközpont B-sejtjeiben az AID expresszióját a Pax5 váltja ki, ami a Bcl-6 fokozott kifejeződését is indukálja. E B-sejtek jellegzetességeinek fenntartása érdekében a Pax5 az XBP-1, míg a Bcl-6 a Blimp-1 kifejeződését gátolja, megakadályozva ezzel a plazmasejtté való differenciálódást. Az IRF-4 fokozott expressziója a világos zóna centrocitáiban BLIMP-1 indukciójához, és a Pax5, valamint a Bcl6 szuppressziójához vezet, ami lehetővé teszi az XBP-1 kifejeződését, és az Ig-szekretáló plazmasejtté való terminális differenciálódást. A GC B-sejtekből létrejöhetnek memória-B-sejtek is (B_{mem}), de az ide vezető transzkripciós utak nagyrészt ismeretlenek. A B_{mem}-sejtek poliklonális stimulációja következtében – amit a TLR ligandumkötése és a "bystander" T-sejtek segítsége tesz lehetővé –, folyamatos az utánpótlás a plazmasejt- készlethez. A B_{mem}-sejtek plazmasejtekké alakulását a BLIMP-1 indukcióján keresztül szintén az IRF-4 váltja ki.

6. T-independens antigének

A legtöbb T-sejttől független (T-independens – TI) antigén poliszaharid vagy nukleinsav természetű. Ezeket a struktúrákat a hivatásos APC-k nem képesek feldolgozni, és MHC-II-molekuláikon prezentálni, ezért a T-sejtek ezeket az antigéneket nem ismerik fel. Jellemzőjük a *polimer szerkezet*, vagyis az, hogy számos azonos epitópot hordoznak. A TI-antigének közé tartozik a dextrán, a *pneumococcus* sejtfalában kifejeződő poliszaharidok, továbbá például a kísérletes körülmények között alkalmazott ficoll. *Az ismétlődő epitópok a B-sejtek mIg-jeit hatékonyan kapcsolják össze, és ez önmagában elegendő az aktivációhoz, nem szükséges a T-sejtek segítsége (14.1. táblázat,* 14.3. ábra). A TI-antigének létezését a T-sejtekkel nem rendelkező, tímusz nélküli, ún. "nude" egerek vizsgálata bizonyította. Ezek az állatok T-sejtektől függő fehérjeantigénekre nem válaszolnak, míg számos, nem fehérjetermészetű antigén ellenanyag-termelést válthat ki bennük.

A TI-antigénekre adott ellenanyagválasz során a B-sejtek proliferációjához, ill. differenciációjához esetenként szükség van második jelre is. Ismert az is, hogy a válasz citokinek hatására jelentősen fokozódik, és előfordulhat izotípusváltás is. Egereken végzett kísérletek azt igazolták, hogy a TI-antigénekre kialakuló antitesttermeléshez is nélkülözhetetlen néhány makrofág és/vagy Th-ill. NK-sejt jelenléte. Ezek a sejtek termelik azokat a citokineket, amelyek azután második jelként elősegítik a B-sejtek ellenanyag-termelését. A *TI-antigénekre adott immunválasz során általában kis affinitású, IgM-izotípusú ellenanyag termelődik, izotípusváltás és affinitásérés nem megy végbe, és memóriasejtek sem alakulnak ki*. Néhány kivétel azonban ismert, például emberben a

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

pneumococcus poliszaharidja főleg IgG2 ellenanyag-termelését indukálja (lásd 17. fejezet). Ezt a jelenséget az antigén citokintermelést kiváltó hatásával magyarázzák. Bizonyos T-sejtek felismerhetnek lipideket és glikolipideket is, ha azokat a nem konvencionális MHC-molekulák (CD1) mutatják be (lásd 9. és 12. fejezet).

A TI-antigének gyakorlati jelentőségére utal az, hogy a B-sejtes immunválasz elsősorban bakteriális fertőzések ellen irányul, és éppen ezekre az antigénekre jellemző a TI epitópok jelenléte. Ilyenek pl. a már említett *Pneumococcus* mellett a *Meningococcus, Haemophilus* fajok. Az egészséges egyénekben kimutatható ún. *természetes ellenanyagok*ról azt tartják, hogy főként a bélflórában előforduló baktériumok elleni immunválasz termékei.

A TI-antigénekre adott immunválasz meghatározott anatómiai helyeken zajlik le. A válasz kezdődhet a lépben, a csontvelőben, a peritoneális üregben, vagy nyálkahártyával borított helyszíneken (MALT – lásd 3. fejezet). Különösen alkalmasak a TI-antigének megkötésére *a lép marginális zónájában elhelyezkedő makrofágok*, melyek felszínén hosszú ideig megmaradnak az antigének, ahol a B-sejtek felismerik azokat. *A marginális zóna a vérrel szállított TI-antigéneket szűri ki, és kizárólag a lépre jellemző anatómiai struktúra.* Ezzel magyarázható, hogy lépeltávolítás után a betegek fokozottan érzékenyek sejtfallal rendelkező baktériumok általi fertőzésre (pl. a Pneumococcus). A *marginális zóna B-sejtjei* (MZ B-sejtek) különálló szubpopulációt alkotnak. Főként poliszaharid-antigéneket ismernek fel, és rövid életű plazmasejtekké differenciálódva IgM-osztályú ellenanyagot termelnek. *A MZ B-sejtek jellegzetessége az erős CD21-expresszió.* A TI-antigéneket felismerő másik B-sejt szubpopuláció a B1 B-sejtek, amelyek a fötális májból erednek, és főleg a peritóneumban, valamint a nyálkahártyával borított helyeken fordulnak elő.

A TI-antigének *TI-1*- és *TI-2*-csoportba sorolhatók (14.1. táblázat). A már említett poliszaharid antigének az utóbbiba tartoznak, míg a TI-1 típusú antigének jellegzetes példája a lipopoliszaharid (LPS). A TI-2-antigénekre jellemző, hogy NK-sejt vagy makrofág hiányában nem képesek ellenanyag-termelést indukálni; szüksége van a B-sejteknek a második jelre, amit az e sejtek által termelt citokinek (IFNγ, GM-CSF) biztosítanak. Ezzel szemben az LPS kis dózisban specifikus ellenanyag termelését váltja ki, míg nagy dózisban (egérben) poliklonális B-sejt-aktivátorként hat. Az előbbi esetben feltételezhetően BCR-en és TLR-en keresztül is kötődik a B-sejtekhez, vagyis egymagában biztosítja mind az első, mind a második szignált a specifikus sejtek számára.

14.1. táblázat - 14.1. táblázat: A TD- és a TI-antigének jellemzôinek összehasonlítása

	TD-antigén	TI-1 antigén	TI-2 antigén
Ellenanyagválaszt indukál gyerekekben	igen	igen	nem
Ellenanyagválaszt indukál tímusz nélküli egyedben	nem	igen	igen
Ellenanyagválaszt indukál T-sejtek hiányában	nem	igen	nem
T-sejteket stimulál	igen	nem	nem
Poliklonális B-sejt-aktivátor	nem	igen	nem
Ismétlôdô epitópokat tartalmaz	nem	nem	igen
Példa	Difftériatoxin Vírus hemagglutinin	Bakteriális poliszacharidok	Pneumococcus poliszachardiok Flagellin

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

	Mikobaktérium-eredetû tisztított fehérje (PPD)	Brucella abortis	Dextrán Haptén-Ficoll konjugátum

A makrofágok és más mieloid sejtek által termelt citokinek (BAFF, APRIL) szintén képesek indukálni az AID megjelenését a TI-antigénnel aktivált B-sejtekben, amit még tovább erősíthet a PRR-keen keresztül érkező jel. Mindemellett a TGFβ, amelyet nem limfoid sejtek is termelnek, segíti az IgA irányába történő izotípusváltást. Így annak ellenére, hogy a TI-antigének nem aktiválnak antigén-specifikus Th-sejteket, bizonyos esetekben képesek hosszú életű memória és másodlagos immunválasz kialakítására is. A TI-memória B-sejtekre jellemző az erős CD27-expresszió, IgM- és IgD-kifejeződés, míg egérben a peritoneális TI-memória B-sejtek sok IgM-et és Mac-1 integrint expresszálnak.

7. B1 B-sejtek és aktiválásuk

Fejlődését és funkcióját tekintve egérben és emberben egyaránt két, egymástól jól elkülönülő B-sejt-vonal különböztethető meg elsősorban a CD5 (humán), ill. Ly-1 (egér) marker expressziója alapján: *a konvencionális (B2) és a CD5+ (B1) vonal (14.2. táblázat).*

14.2. táblázat - 14.2. táblázat

	B1 (CD5+) B-sejtek	B2 (konvencionális) B-sejtek
Repertoár	kicsi	nagy
Ontogenézis	korai fázis	késôi, az egész élet folyamán
Képzôdés	ön-megújulás	csontvelôben képzôdnek
Ig-termelés	nagymértékû	kismértékû
Specificitás	polispecifikus, autoreaktív	monospecifikus
Izotípusok	IgM>>IgG	IgG>IgM
Szomatikus hipermutáció	kismértékû/nincs	nagymértékû
Szénhidrát-felismerés	igen	ritkán
Fehérje-felismerés	ritkán	igen
Affinitás	kicsi	nagy

A *konvencionális* (B2)sejtjek a lépben és nyirokcsomókban helyezkednek el elsősorban, és mindazokkal a tulajdonságokkal rendelkeznek, melyekkel általában az emlősök érett B-sejtjeit jellemeztük az eddigi fejezetekben. A sejtek nagy része a csontvelőben és a lépben az élet egész folyamán megtalálható, mIg^- progenitor sejtekből származik, melyekről ismert, hogy képesek besugárzott állatokban a konvencionális B-sejt-készlet helyreállítására.

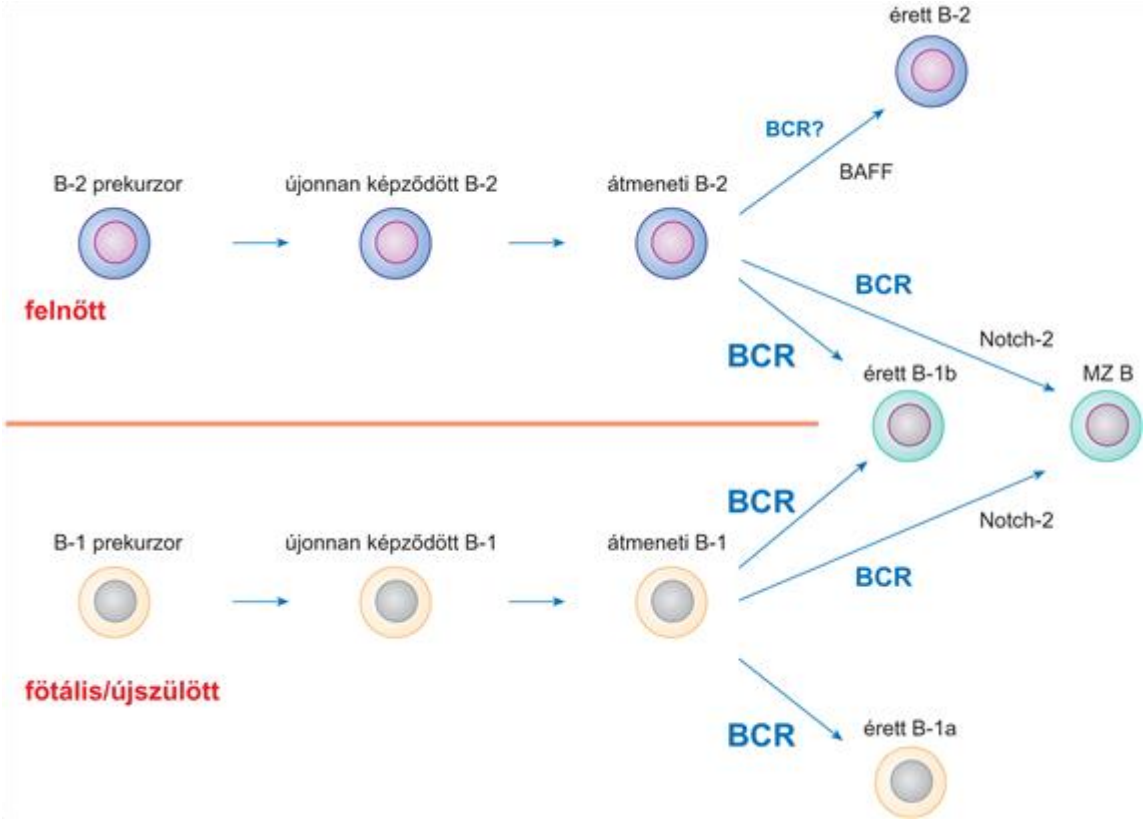
A *B1-vonal sejtjei* ezzel szemben, egérben főként, a peritoneumban találhatók, ahol a B-limfociták több mint fele ilyen sejt, viszont a lépben alig, a nyirokcsomókban pedig egyáltalán nem lelhetők fel normális körülmények között. Ezek a sejtek elsősorban kis affinitású szénhidrát-specificitású antitesteket, Ig-vel reagáló ellenanyagokat (ún. *reumafaktorokat*) és számos más autoantitestet termelnek (*lásd box*). Eltérően a konvencionális B-sejtektől, a *B1 B-sejtek önmegújulásra képesek, tehát aszimmetrikus osztódással* képezik a populációt, de ritkán képződhetnek érett, csontvelői vagy lép mIg^--sejtekből is. A B1 B-sejtek önmegújító képessége a feltételezések szerint azon alapul, hogy a CD5-molekulák és az ugyanazon sejten kifejezésre kerülő

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

ligandumaik (CD72, mIg szénhidrátláncai) között állandó, kis affinitású kötődés jön létre. *Mai ismereteink szerint a CD5 expressziója a B-sejteken nem függ a sejtciklustól és a sejt aktivációs állapotától.* (Ez is alátámasztja külön vonalba tartozásukat.) A CD5 és a konvencionális B-sejtek sajátságait a 14.2. táblázatban foglaltuk össze.

Míg a konvencionális B-sejtek *turnovere* gyors, és repertoárjuk gyakorlatilag végtelen, addig a CD5+ B-sejtek készletének kialakulását olyan neonatális körülmények befolyásolják, melyek bizonyos ellenanyagok szelekciójának és megtartásának kedveznek. Így *ezeknek a B-sejteknek a szerepe különleges az immunrendszerben: az újszülött állat immunológiai tapasztalatait őrzik meg tartósan.*

A B1 B-sejtek nagy része a fötális májban előforduló hematopoetikus őssejtekből származik. Újabb eredmények szerint ezek az előalakok $CD45^{-/low}$, $CD19^{high}$ $CD138^{-}$ sejteknek felelnek meg, ezekből származnak a $CD5^{+}$ B1a B-sejtek, míg a $CD5^{-}$ B1 B-sejtek a felnőttkori hematopoezis során $CD45^{-/low}$, $CD19^{high}$ $CD138^{+}$ konvencionális B2-előalakokból jönnek létre erős BCR-közvetített jel hatására *(14.16. ábra)*. A B1-sejtek V-gén-készlete jóval kisebb diverzitású, mint a B2-sejteké, miután a fötális májban nincs jelen a TdT-enzim. A B1-sejtek gyors ellenanyagválaszt adnak mikrobiális antigénekre, ezzel biztosítva elsősorban a peritoneum védelmét bakteriális fertőzésekkel szemben. A nyálkahártyához kapcsolódó immunválaszban is részt vesznek a B1-sejtek; ott az IgA szekretáló sejtek mintegy felét a B1-sejtek adják. A B1-sejtek fejlődése kevésbé függ a citokinektől, mint a B2-sejteké. A BAFF hiánya nem, viszont a BCR-közvetített jel erősen befolyásolja fejlődésüket. A B1-sejtek kismértékű ellenanyag-termelésének folyamatos stimulációjáért (*természetes ellenanyagok*) az emésztőrendszerben élő mikrobiális flórát (*kommenzalista baktériumok*) tartják felelősnek.



14.16. ábra. A magzati és felnőttkori B-sejt-fejlődés összehasonlítása, a B1 B-sejtek fejlődése egerekben. A felnőttkori és a magzati B1 B-sejtek elkülönült előalakokból fejlődhetnek. A magzati B1 B-sejtek előalakjaiból éretlen, majd tranzicionális B1 B-sejtek alakulnak ki, amelyek antigén hatására érett, CD5+ B1a B-sejtekké alakulnak. A felnőttkori B2-előalakokból kifejlődő tranzicionális B2 B-sejtekből CD5- B1b B-sejtek, vagy MZ B-sejtek alakulhatnak ki. A kék szín a felnőttkori B-sejt fejlődési alakokat mutatja, a sárga szín a magzati fejlődést jelzi. A zöld színnel jelölt B1b-sejtek és MZ B-sejtek mindkét fejlődési irányból kialakulhatnak. A BCR által közvetített jel erőssége meghatározó a fejlődés irányát tekintve, amelyet a kék színnel kiemelt betűk méretével jeleztünk.

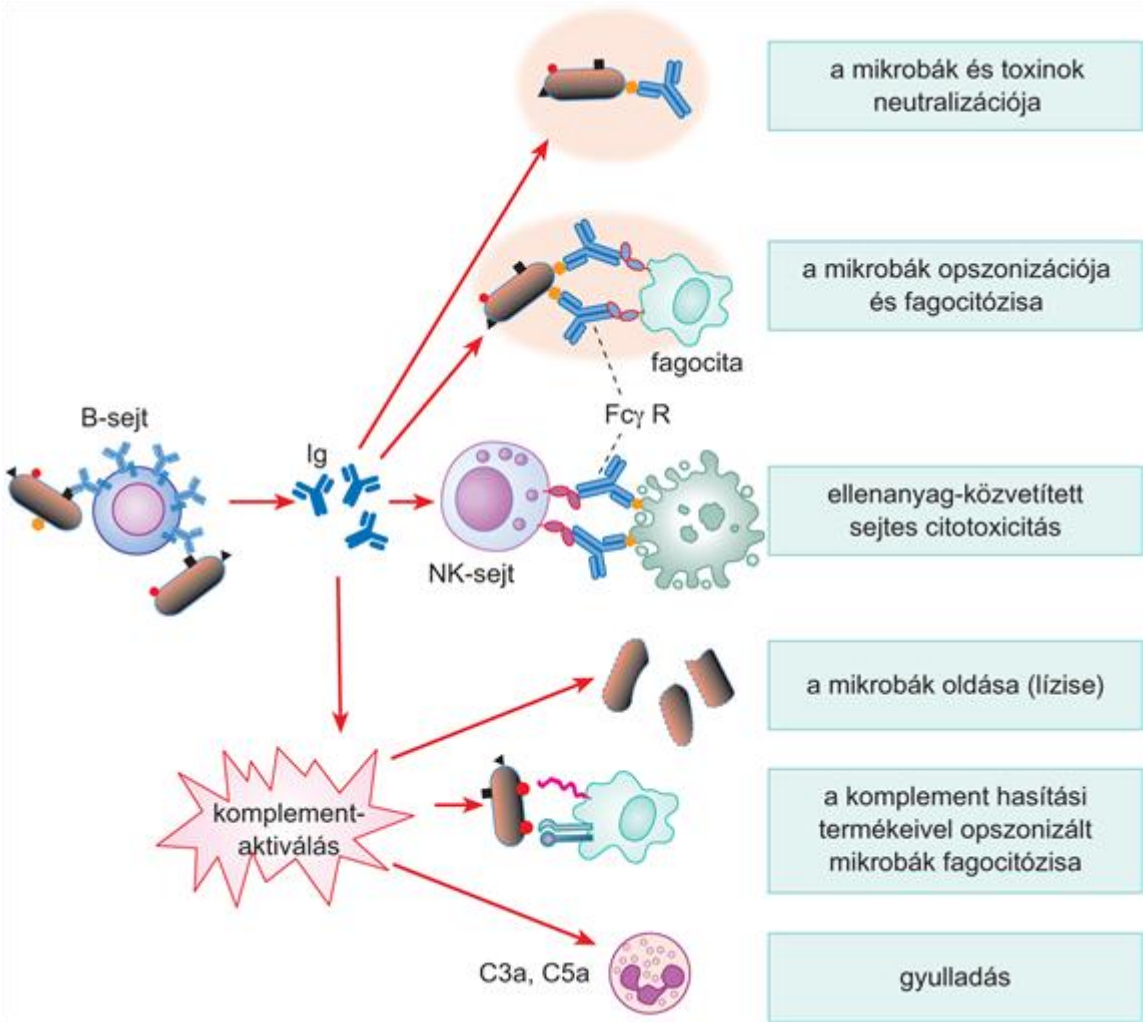
CD5+ B-sejtek szerepe autoimmun betegségben

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A B1-sejtek nagy számban találhatók autoimmun beteg beltenyésztett egerekben (pl. az NZB-törzs egyedeiben). Az NZB-egerekre jellemző lép-megnagyobbodás elsősorban a $CD5^+$ B-sejtek szaporulatának tulajdonítható, de ugyanilyen sejtek találhatók nagy számban az állatok nyirokcsomóiban is. A beteg állatokban termelődő (timocitaspecifikus, kettősszálú DNS-sel reagáló) IgM-autoantitestek a $CD5^+$ B-limfociták termékei. Emberekben az ugyancsak autoimmun eredetű *reumatoid arthritis*ben (ízületi gyulladásban) megszaporodik a $CD5^+$ B-sejtek száma, melyek az IgG-molekula Fc-részét felismerő IgM-*reumafaktor*t (RF) termelnek. Egyebek között ezek alapján feltételezik, hogy a B1 B-sejtek polireaktív autoantitesteket termelnek, ellentétben a $CD5^-$ B2 B-sejtekkel, amelyek elsősorban IgG-ellenanyagokat produkálnak exogén antigének ellen. Ezek a polireaktív ellenanyagok jelenthetik az első "immunvédelmi vonalat" különböző patogénekkel szemben, az immunválasz során később képződő, nagy affinitású, monospecifikus antitestek megjelenése előtt. (Megjegyzendő, hogy bizonyos körülmények között $CD5^+$ sejtek is termelhetnek nagy affinitású, monospecifikus ellenanyagokat.)

8. Ellenanyagok által közvetített effektor funkciók

Az aktivált B-sejtek által termelt ellenanyagok az antigénhez kötődve különféle effektor funkciókat indítanak be, amelyek végül az antigén elpusztításához, majd a szervezetből való eltávolításához vezetnek (14.17. ábra). A képződött izotípusok között "munkamegosztás" áll fenn: a különböző osztályba, ill. alosztályba tartozó ellenanyagok más-más effektor-funkciót látnak el, és eloszlásuk is eltérő a szervezetben. Ezeket a jellegzetességeket a *14.3. táblázat* foglalja össze.



14.17. ábra. Az ellenanyagok által közvetített effektor funkciók. A plazmasejtek által termelt ellenanyagok közvetlenül a mikrobákhoz kötődve semlegesíthetik azokat (*neutralizáció*), míg az Fc-receptorokhoz való kötődésük fokozott fagocitózist, vagy ellenanyagtól függő citotoxikus reakciót válthat ki. Az immunkomplexek a komplementrendszert aktiválva a mikrobák lízisét okozhatják, vagy a keletkező nagyobb fragmentumok révén, (C3b) a megfelelő komplementreceptorokhoz kötődve fokozott fagocitózist válthatnak ki, míg a kis peptidek (C3a, C5a) gyulladást indukálhatnak.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

14.3. táblázat - 14.3. táblázat: Az emberi immunglobulin osztályok és alosztályok funkciói

Effektor funkció	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralizáció	+	–	++	++	++	++	++	–
Opszonizáció	–	–	+++	–	++	+	+	–
NK-sejtes citotoxicitás	–	–	++	–	++	–	–	–
Hízósejtek aktíválása	–	–	–	–	–	–	–	++++
Transzport epitéliumon	+	–	–	–	–	–	+++	–
Transzport placentán át	–	–	+	+	+	+	–	–
Diffúzió a vérerekbôl	–	–	++	++	++	++	+	++

Az effektor funkciókat az ellenanyag-molekula nehézláncának konstans régiója közvetíti, de természetesen az Ig variábilis régióinak antigénhez való kötődése indítja el. (Ez alól némiképp kivételt képez a következő alfejezetben tárgyalásra kerülő antigén-neutralizációs folyamat.) A multivalens antigénhez való kötődés az Ig-molekulák Fc-régióit közel hozza egymáshoz, ezáltal ellenanyag-klaszterek alakulnak ki a felszínen. Ez a klaszterképződés előfeltétele a komplementrendszer aktiválásának, éppúgy, mint az Fc-receptorok által közvetített funkciók kiváltásának. Tehát antigén hiányában a keringésben jelenlevő ellenanyagok nem indíthatnak el effektor funkciókat; e reakciók előfeltétele az antigénhez való kötődés.

A különböző patogének általában a légutak, az urogenitális és az emésztőrendszer üregeit borító nyálkahártyán áthatolva (lásd 3. fejezet, 3.32. ábra), vagy pedig a sérült bőrön keresztül jutnak a szervezetbe (lásd 3. fejezet, 3.33. ábra). Ritkán előfordul az is, hogy sérülés következtében a kórokozó közvetlenül a véráramba kerülve fejti ki káros hatását. A B-sejtek által közvetített immunválasz során képződő különböző osztályba tartozó ellenanyagok más-más helyen fejtik ki védő hatásukat, és mivel az izotípusváltás következtében azonos variábilis, de eltérő konstans régiókkal rendelkeznek, az antigént felismerve az egész szervezet védelmét biztosítani tudják.

Az *IgM-osztályba tartozó ellenanyagok*, amelyek elsőként képződnek antigén hatására, kis affinitásúak. E tulajdonságukat pentamer szerkezetük ellensúlyozza, amely az antigénnel való kölcsönhatás után képessé teszi az IgM-et a komplementrendszer azonnali aktiválására (lásd 7. fejezet). Szintén a molekula mérete következtében – mivel az érfalon csak a permeabilitás növekedése után juthat át – az IgM elsősorban a vérben találkozik a kórokozókkal. Az IgG, az IgA és az IgE – kisebb méretük következtében – könnyebben juthatnak a vérerekből a szövetekbe.

Mivel *az IgG-, az IgA- és az IgE-ellenanyagok a B-sejtek csíraközpontban történő érése után képződnek, így az antigénhez nagy affinitással kötődve, hatékonyan közvetítik effektor funkciójukat.* Az IgG molekulák mind a vérben, mind a szövetekben megtalálhatók. Fontos szerepük az antigének/patogének opszonizálása, így elősegítve a komplementrendszer aktiválását és a fagocitózis fokozását.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

IgA főleg a szekrétumokban (nyál, anyatej, verejték) mutatható ki. Az *IgA*-dimer molekulák a poli-Ig-receptor segítségével képesek átjutni az epitéliumon (lásd 4. fejezet és 10.11. ábra), és így biztosítják a környezettel közvetlen kapcsolatban levő, nyálkahártyával boritott testüregek (száj, légutak, emésztőrendszer) immunvédelmét (lásd 3. fejezet). Ezeken a helyszíneken nem jellemző sem a komplementrendszer, sem a fagociták működése, így az *IgA elsősorban neutralizáló hatásával biztosítja a szervezet védelmét*. Fontos hangsúlyozni, hogy *ez az egyetlen Ig-izotípus, ami a mukózában is intakt marad, mivel a poli-Ig-receptor IgA-dimérhez kapcsolódó része – a szekretoros darab – megvédi az IgA-t az enzimatikus lebomlástól.*

Az *IgE-osztályú ellenanyagok* nagyon kis koncentrációban vannak jelen a vérben, viszont nagy affinitással rendelkező receptoraikhoz kötődve megtalálhatók a bőrben és a nyálkahártyában, ill. a vérerek mentén elhelyezkedő hízósejteken. A receptorához kötődött IgE az antigén megkötését követően a hízósejtekből olyan kémiai mediátorok felszabadulását idézi elő, amelyek allergiás reakciót indukálnak (lásd 3. és 18. fejezet).

8.1. Neutralizáló ellenanyagok

Mind az IgA, mind az IgG izotípusú ellenanyagok képesek neutralizációra, vagyis az antigénhez kötődve elfedik a felismert epitópokat. Ez a hatás többrétű, és a kórokozók elleni védekezés szempontjából rendkívül jelentős (14.17. ábra).

Neutralizáló ellenanyagok termelődhetnek, pl. egyes vírusokra adott immunválasz során – ezek *a vírus gazdasejthez kötődését gátolják*. Így pl. az influenzavírus esetében a hemagglutinin burokfehérjéhez kötődő IgA- vagy IgG-ellenanyag megakadályozhatja a vírus fertőzőképességét azáltal, hogy a sejtekbe való bejutását, és ezzel szaporodását is gátolja. A neutralizáló ellenanyagok nemcsak a vírusok receptorokhoz való kötődését, hanem a gazdasejtmembránnal való fúzióját is megakadályozhatják

Neutralizáló ellenanyagok gátolhatják egyes baktériumok gazdasejthez történő adhézióját és ezzel együtt a fertőződést is. A légúti, urogenitális és emésztőrendszeren keresztül történő fertőzések esetében általában IgA-, a szervezetbe már bejutott kórokozók esetében pedig IgG-osztályba tartozó ellenanyagok lehetnek neutralizáló hatásúak.

A neutralizáció egy további fontos formája a bakteriális toxinok semlegesítése. A toxinok általában már igen alacsony (nM) koncentrációban sejtpusztító hatásúak. Ilyenek például a *diftéria és a tetanusz toxinok*, amelyek mindegyike két fehérjeláncból áll. Ezek egyike kötődik a sejteken található receptorokhoz, míg a másik lánc kifejti a toxikus hatást. A toxin receptorhoz kötődő lánca ellen termelődő ellenanyag megvédi a szervezetet a káros hatástól. Ezt a toxinok elleni védekezésben passzív vagy aktív immunizálás során a gyakorlatban is felhasználnak (lásd 17. fejezet).

8.2. Az ellenanyagok Fc-szakasza által közvetített effektor funkciók

A neutralizáló ellenanyagok jelenléte önmagában nem elég a patogének szervezetből való eltávolításához és a neutralizációval szemben rezisztens kórokozók semlegesítéséhez. Szükséges, hogy az antigénnel komplexet alkotó ellenanyagok Fc-része az Ig izotípusát specifikusan felismerő receptorokkal (Fc-receptor) rendelkező effektor sejtekhez kötődjön és azokat aktiválja (lásd 4. és 6. fejezet). Ezek az *effektor sejtek* (makrofágok, NK-sejtek, hízósejtek, polimorfonukleáris neutrofil granulociták – lásd 3. fejezet) azután *bekebelezik az ellenanyaggal fedett patogént, és elpusztítják azt, vagy olyan mediátorokat bocsátanak ki, amelyek a patogén semlegesítését vagy pusztulását idézik elő.*

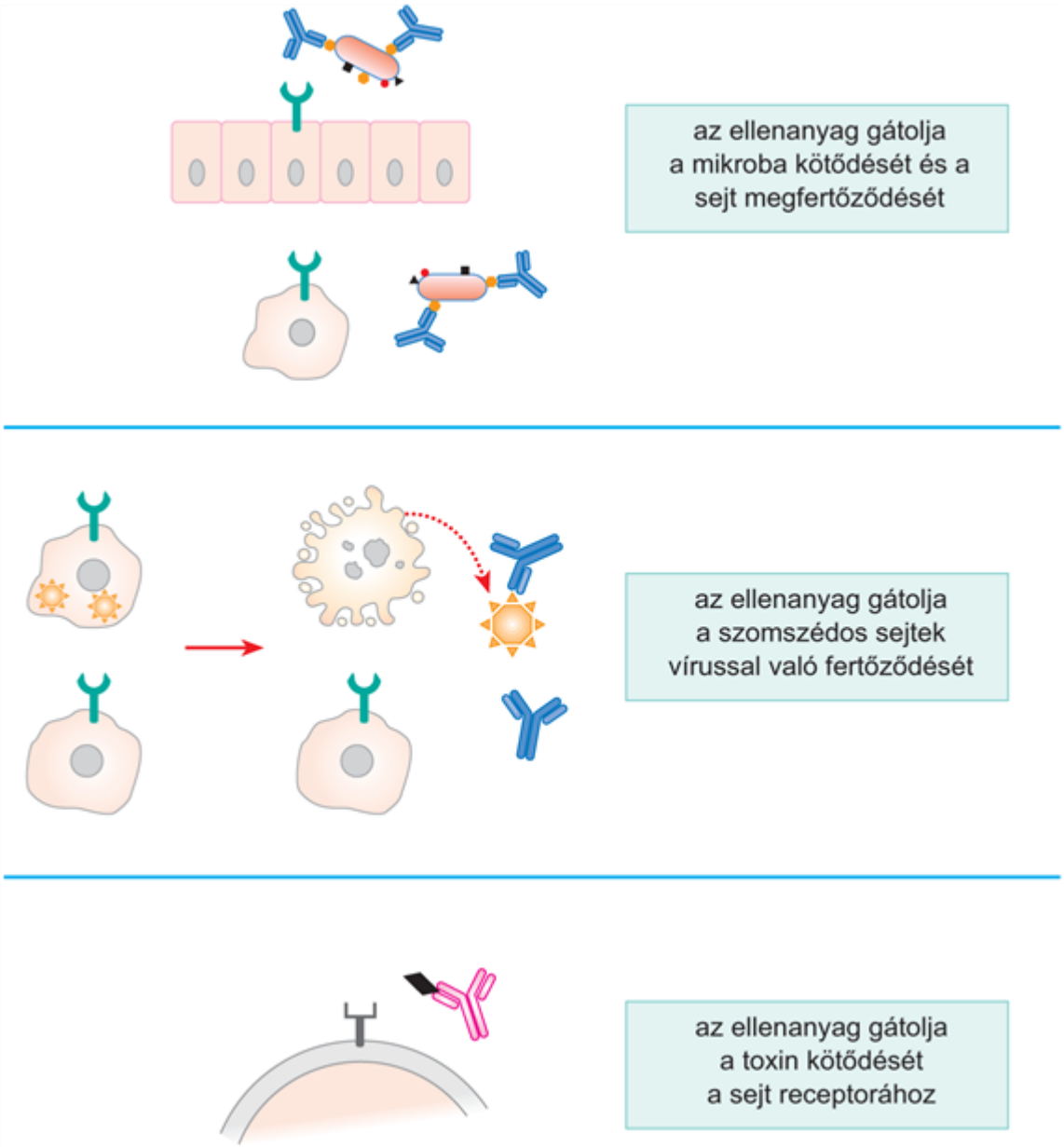
Az Fc-receptorok nemcsak a B-sejt közvetített immunválasz effektor fázisában játszanak szerepet, hanem más módon is befolyásolják az immunválaszt. Igy pl. a B-limfocitákon az FcγRIIb az ellenanyag-termelés szabályozásában vesz részt (lásd 6. fejezet), más Fc-receptorok pedig a sejtfelszínen (pl. FDC-ken – lásd korábban) koncentrálják az antigént, és ezzel hozzájárulnak az ellenanyagok affinitásérésének szabályozásához. A különböző Fc-receptorok az antigén internalizációjának elősegítésével részt vehetnek az antigén prezentációjában is.

Fagocitózist fokozó hatás

A fagociták az FcγRI-hez és az FcγRIIa-hoz kötődő immunkomplexeket lényegesen hatékonyabban kebelezik be, mint az IgG-vel nem fedett antigént. A kis affinitású FcγR-ok nem kötik a natív IgG-molekulákat, csak a komplexben lévőket, ezért a szérumban monomer formában jelenlévő IgG nem gátolja a komplexek

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

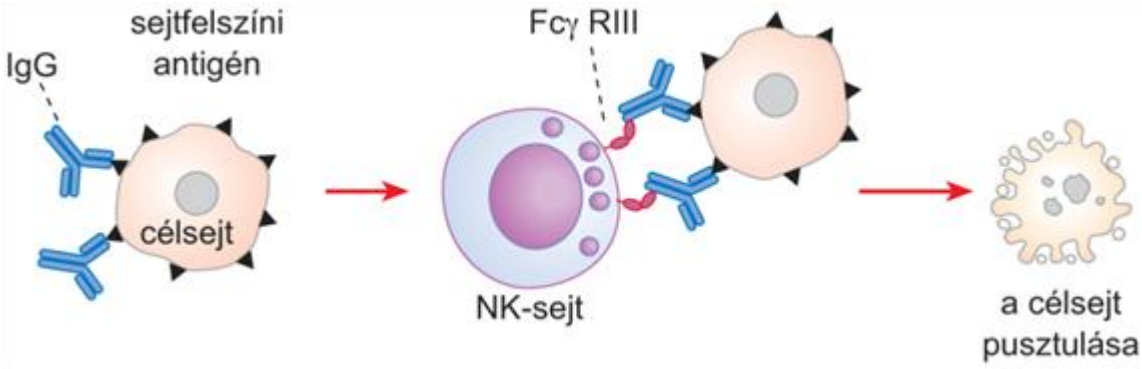
fagocitózisát. Az ellenanyaggal opszonizált patogén – immunkomplexként – a fagoszómába jut, mely fúzionál a lizoszómával, majd a lizoszómális enzimek lebontják a bekebelezett antigént *(14. 18. ábra).*



14.18. ábra. Mikrobák és toxinok neutralizálása. A neutralizáló ellenanyagok megakadályozzák a mikrobák kötődését a sejtekhez, így gátolják a fertőzést. A toxinokkal reagáló antitestek a káros anyag receptorhoz való kötődését gátolják, és így hatástalanítják azt.

A fagociták a baktériumokat toxikus termékeik (szuperoxid-anion, hidrogén-peroxid, nitrogén-monoxid) révén is elpusztíthatják, melyek a stimulált fagocitákból szabadulnak fel (lásd 3. fejezet). Ezeknek a metabolitoknak a képződését az FcγR-hoz kötődő immunkomplexben levő ellenanyagok szintén fokozzák *(14.19. ábra).Az FcR-ok tehát egyaránt képesek stimulálni a partikulumok internalizációját és sejten belüli elpusztítását, valamint a citoplazma vezikulumaiban levő anyagok kiürítését és a szervezetet károsító ágens sejten kívüli lebontását.*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



14.19. ábra. Az ellenanyag-közvetített citotoxicitás. A célsejt (pl. vírussal fertőzött vagy tumorsejt) felszíni antigénepitópjaihoz IgG kötődik, majd az így létrejött komplex az NK-sejtek aktiváló típusú FcγRIII-ához kötődve aktiválja az effektor sejtet. Ennek eredményeként az NK-sejt a granulumaiban preformáltan jelen lévő anyagokat (*perforin, granzim*) bocsát ki, melyekkel a célsejtet elpusztítja.

Az ellenanyagtól függő sejtpusztító hatás (ADCC)

Az ADCC során az antigén közvetlen felismerésére nem képes effektor sejtek *az ellenanyagok specificitásának "felhasználásával*" közvetítenek antigén-specifikus effektor funkciót.

Partikuláris antigének (pl. vörösvérsejtek) esetén a partikulumokhoz kötődött ellenanyagok a citotoxikus sajátságú sejtek Fc γ R-aihoz kötődve az ellenanyagtól függő sejtes citotoxicitás (ADCC – Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity) folyamatát indíthatják el. Az ADCC effektor sejtjei az NK-sejtek, melyekre jellemző, hogy IIIa típusú FcγR van a sejtmembránjukon. Ez a receptor az IgG1- és IgG3-alosztályokba tartozó molekulákat ismeri fel (lásd 4. fejezet). Meg kell jegyezni, hogy valamennyi FcγR-típus (FcγRI, FcγRIIa és FcγRIIIa), így a többi Ig-izotípus képes ADCC közvetítésére, a megfelelő effektor sejthez (pl. eozinofil granulocita, monocita/makrofág) kötődve. A komplex kötődése a sejteket aktiválja, ennek következtében a citoplazma granulumainak tartalma (perforin és granzimek) kiszabadul, és a célsejtbe jutva annak elpusztítását idézi elő. Jól ismert az eozinofil granulociták IgE-mediált pusztító aktivitása is, mely elsősorban a többsejtű paraziták – férgek – elleni védekezésben fontos. Ebben a folyamatban az effektor sejtek IgE-kötő receptorai, az FcεRII (CD23) molekulák vesznek részt.

Az ellenanyag-termelés gátlása

Az IgG-osztályba tartozó ellenanyagok nemcsak az antigén eltávolítását válthatják ki, hanem az antigénnel komplexben B-sejtek IIb típusú FcγR-ához (FcγRIIb) kötődve gátolhatják az ellenanyag-termelést. Ezt a jelenséget már régen megfigyelték, mint az ellenanyag termelés "feedback" gátlásának egyik példáját, de a folyamat mechanizmusa csak később tisztázódott. A FcγRIIb közvetítette B-sejt-gátlás alapja az, hogy amikor az IgG–antigén komplexe összekapcsolja a BCR-t és az FcγRIIb -t, az utóbbi citoplazmatikus doménjében lévő gátló motívum (ITIM) foszforilálódik, és ezáltal a további jelátviteli folyamatok is gátlódnak (lásd 6. fejezet). *Ez a visszacsatolási mechanizmust csak olyan immunkomplexek közvetítik, amelyek ugyanazon B-sejt felszínén kötik keresztbe a BCR-t és az FcγRIIb -t.*

8.3. A komplementrendszer által közvetített effektor funkciók

Elsősorban az IgM- és bizonyos IgG-izotípusú ellenanyagok aktiválják a komplementrendszer klasszikus útját – amely folyamat szintén a μ- és γ-láncok konstans szakaszához kötött funkció (lásd 7. fejezet). Ismert továbbá, hogy a komplementaktiválódás eredményeként az antigénhez kötődő C3d fokozza a B-sejtek osztódását és az ellenanyag-termelést (lásd 7. fejezet).

Opszonizáció és fagocitózis

A komplementrendszer aktiválása következtében a mikrobák felszínére különböző fragmentumok kötődnek, amelyek a fagociták receptoraihoz kapcsolódhatnak. Ismert, hogy az C3b/iC3b-fragmentumokkal és IgG-vel fedett (opszonizált) mikrobák fagocitózisa a leghatékonyabb, mivel a fagocitózist mind a CR1, ill. CR3, mind az FcγR elősegíti (lásd 3. fejezet, 3.9. ábra). A makrofágok aktiválása IFNγ-val jelentősen fokozza a sejtek fagocitáló képességét. A poliszaharidban gazdag tokkal rendelkező baktériumok (pl. *Pneumococcus, Meningococcus*) ellen a humorális immunválasz a leghatékonyabb. Ennek során a poliszaharidok által aktivált

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

B-sejtek IgM-et termelnek, az IgM aktiválja a komplementrendszer klasszikus útját, majd a fagociták eltávolítják az komplementtel opszonizált baktériumot (17. 13. ábra).

Komplement közvetítette sejtoldódás – lízis

A patogénekhez kötődő ellenanyagok által aktivált komplementrendszer a mikrobák oldódását (lízisét) váltja ki. Ennek a fontos effektor funkciónak a részletes ismertetésére a 7. fejezetben került sor.

9. Citokinek által közetített effektor funkciók

Az antigénhez kötődő ellenanyagok által kiváltott effektor funkciók között említhetjük a gyulladási citokinek termelését is. Immunkomplexek kötődése makrofágok aktiváló típusú Fcγ receptoraihoz olyan jeleket indíthat el, amelyek a gyulladási citokinek (IL-1, IL-6, TNFα) génjeinek átírását váltják ki. A komplementet is tartalmazó immunkomplexek pedig a B-sejtek komplementreceptoraihoz kötődve indukálhatnak IL-10 és IL-12 termelést.

Fontos továbbá, hogy a *B-sejtek maguk is termelhetnek citokineket*. A szabályozó Breg-sejtek és a naiv B-sejtek IL-10-t termelnek, míg a B-effektor (Be) sejtek IFNγ-t és IL-12-t szekretálnak (14. 15. ábra). A gyulladási citokineket főként a memória-B-sejtek termelik. Citokintermelésük révén a B-sejtek részt vesznek más sejttípusok (T- sejtek, dendritikus sejtek) funkcióinak szabályozásában is.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

15. fejezet - 15. fejezet – Az immunrendszer evolúciója

(Erdei Anna)

Az immunrendszer evolúciójának tanulmányozása számos szempontból fontos és érdekes. A különböző fajok védekező mechanizmusainak összehasonlítása segít megkülönböztetni a véletlenszerűen kialakuló elemeket az alapvető fontosságúaktól. Megfigyelhető, hogy a gerincesek immunrendszerének nincs minden alkotóeleme jelen a fejlődés kezdeteitől fogva a különböző állatfajokban, de ugyanakkor fellelhetők hasonló elemek az evolúció során. Sok esetben a különböző állatfajok egyedei ugyanazt a védelmi funkciót különböző stratégiák révén látják el, analóg struktúrák ill. mechanizmusok alkalmazásával.

Mivel az immunrendszer génjeire a multiplikáció különösen jellemző, két fő evolúciós mechanizmus is működhet e védelmi rendszer fejlődése során: a *szelekcióra épülő* adaptív, valamint a génduplikációk, rekombinációk, konverziók következményeként kialakuló, *nagyfokú variabilitáson alapuló* fejlődés. Különösen figyelemreméltó, hogy az immunrendszer egyes elemei az ontogenezis során is, és az antigénre adott immunválasz során is szomatikus evolúción esnek át. *A limfociták működését a mutáció és a szelekció törvényei szabályozzák, ugyanúgy, mint a különböző fajok egyes egyedeinek létét*.

Az evolúció vizsgálata során a szelekciós nyomás figyelemmel kísérése legalább olyan fontos, mint a változékonyság és az alkalmazkodás forrásainak megismerése. A soksejtű szervezeteknek megjelenésükkel egy időben meg kellett küzdeniük *individualitásuk fenntartásáért is* a környezetükkel szemben. Annak érdekében, hogy leküzdjék a különböző patogéneket, és hogy megtartsák életterüket saját fajuk más egyedeivel szemben, ki kellett alakulni olyan struktúráknak és mechanizmusoknak, amelyek a sajátot a nem sajáttól képesek megkülönböztetni. Fontos volt az is, hogy az „idegen” felismerését követően olyan aktivációs és effektor mechanizmusok aktiválódjanak, amelyek a *külső támadót asaját szervezet veszélyeztetése nélkül képesek* eliminálni.

Mivel a többsejtű állatok létezésére állandó szelekciós nyomást jelent a különböző kórokozók jelenléte, ill. az ellenük való küzdelem, a fennmaradás érdekében szükséges, hogy minden faj rendelkezzék valamilyen védekező rendszerrel. Az evolúció során lépésenként megjelenő *immunológiai mechanizmusok*at a 15.1. táblázatban foglaltuk össze.

15.1. táblázat - 15.1. táblázat. Az immunrendszer kialakulásának egyes lépcsőfokai*

Evolúciós lépés/szelekciós nyomás	**Hatása az immunrendszer fejlődésére**
Többsejtűek kialakulása, kolóniaképző állatok megjelenése	iIdegen szövetet felismerő rendszer;allogénfelismerés és rövid távú memória
Mezoderma és keringési rendszer kialakulása, a táplálkozás és a védelem elkülönülése	Sokféle szabadon keringő vérsejt, vörösvérsejtek, sejtes immunitás kialakulása
Vírussal való fertőződés veszélye, tumorok kialakulása	Immunsejtek „őrjárata” a fertőzött és a rákos sejtek felismerésére
Alacsonyabb rendű gerincesek megjelenése: nagyobb test, hosszabb élettartam és a gerincteleneknél kisebb mértékű szaporodás	Limfociták, limfoid szövetek megjelenése,ellenanyag (IgM) termelés, hosszabb távú memória kialakulása
Hüllők, madarak, emlősök megjelenése	Újabb ellenanyagosztályok megjelenése, komplexebb limfoid szervek kialakulása, az immunrendszer diverzitásának és hatékonyságának növekedése
Állandó testhőmérséklet kialakulása;	A celluláris és a humorális immunválasz

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Kedvezőbb környezet a kórokozók számára	összehangolása, csíraközpontok kialakulása a másodlagos limfoid szervekben, nyirokcsomók megjelenése
Anya–magzat kapcsolat – élveszülés	Az immunrendszer működésének további finomítása a magzat kilökődésének elkerülésére

** Rowly, AF, Ratcliffe, NA. (eds): Vertebrate blood cells (Cambridge University Press, 1988) nyomán*

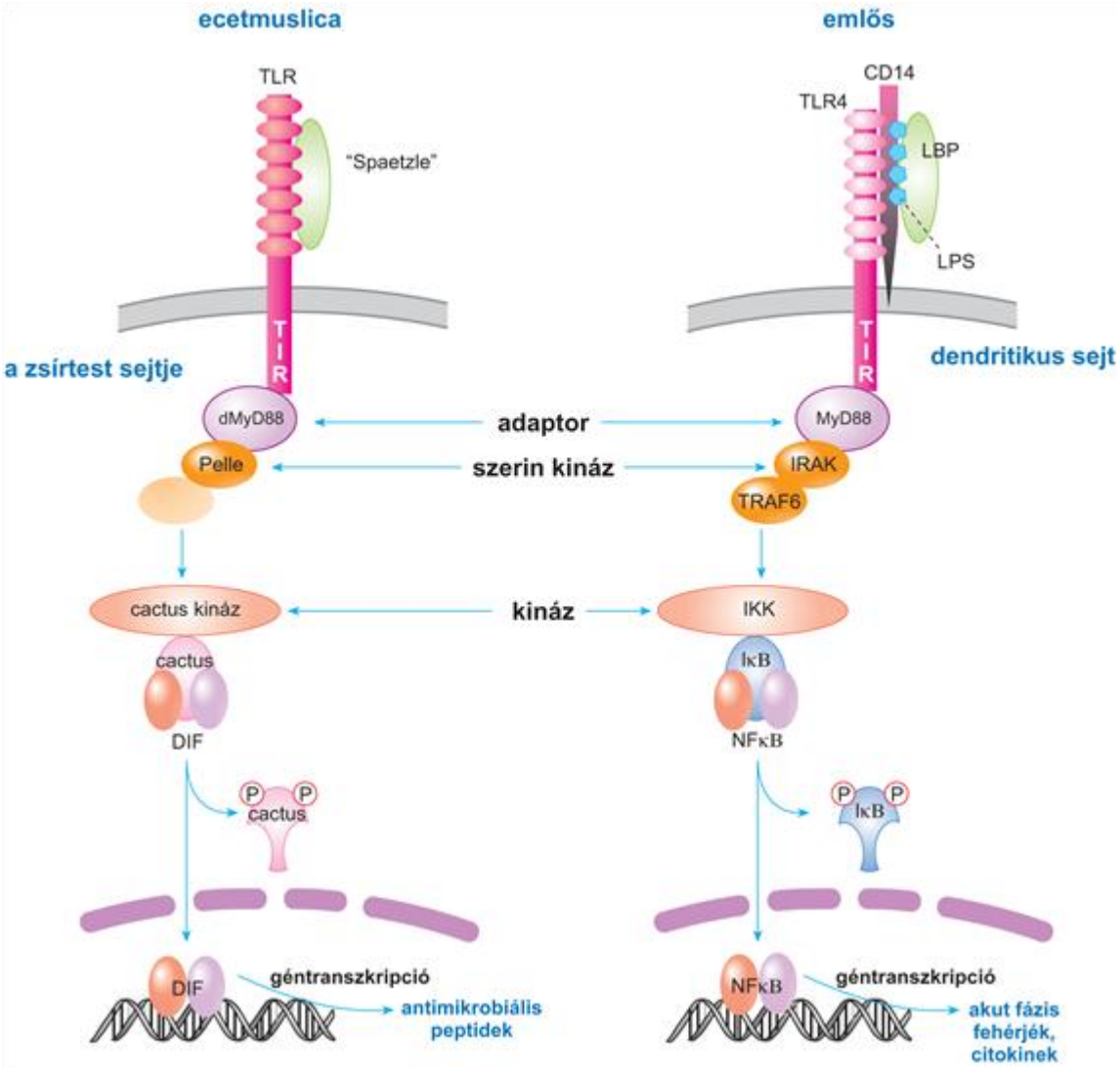
Az immunrendszer eredetének kutatása – kapcsolat a növényvilággal

Az utóbbi időben különböző fajok teljes genomszekvenciái, valamint a nagy méretű EST (*E*xpressed *S*equence *T*ag) adathalmazok elemzése során kiderült, hogy a gerinces fajok immunrendszerének eredete sokkal korábbi időkre nyúlik vissza, mint korábban gondoltuk. Nehézséget jelent, hogy a ma élő fajok közvetlen ősei nem élnek, ezért sokszor nem állapítható meg pontosan, hogy milyen mechanizmusok, ill. funkciók működtek a korábbi evolúciós szinteken. Ugyanakkor az immunrendszer egyes elemeinek a működését számos fajban ismerjük már, és ebből sok fontos következtetés levonható a fejlődés egyes lépéseire vonatkozóan. Így például ismert, hogy az általánosan elterjedt Toll–TLR (Toll-Like Receptor) útvonal, valamint az ősi effektor rendszer, a komplementkaszkád egyes elemei (C3 komponens, perforin) jelen vannak a csalánzók közé tartozó korallokban és a tengeri rózsákban is, ugyanúgy, mint a rovarokban vagy a fejlődés későbbi fokán megjelenő fajokban. Még korábbi időkre visszatekintve az is kiderült, hogy bizonyos védekezési mechanizmusok már a növény- és állatvilág szétválása előtt kialakultak. Így pl. a növények „nem saját” érzékelésében, vagyis a patogénnel asszociált mintázat (Pathogen Associated Molecular Pattern – PAMP) felismerésében ugyanolyan receptorok (Pattern Recognition Receptors – PRR) vesznek részt, mint az állatvilág egyedeiben.

Nagyon érdekes, hogy a csalánzók genomjában kódolva van egy, az újszájúak RAG 1 fehérjéjével rokon struktúra. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy *in silico* elemzéssel megtalálható ennek a célmolekulája a fejlődés alacsonyabb szintjén lévő állatokban.

A szervezetbe jutó kórokozók azonnali felismerését és jelentős részének gyors és hatékony elpusztítását az evolúció során korábban kialakult veleszületett (vagy natív) immunrendszer biztosítja (lásd 1. fejezet). Az ecetmuslica (*Drosophila*) antibakteriális védekező mechanizmusának vizsgálata arra világított rá, hogy a kórokozó érzékelését követően a védelem első vonalában szerepet játszó sejtekben *hasonló intracelluláris jelátviteli folyamatok zajlanak le a rovar és az ember esetében, aminek az eredménye mindkét esetben a patogén elpusztítását célzó molekulák (antimikrobiális peptidek, akut fázis fehérjék, citokinek) termelése(15.1. ábra).*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



15.1. ábra. A veleszületett immunrendszer hasonló felismerési és jelátviteli mechanizmusa rovarban és emlősökben. A rovarok (pl. Drosophila) szervezetébe jutó kórokozók a hemolimfa proteolitikus kaszkádját aktiválják, majd a hasítási termék (Spaetzle) a zsírtestek sejtjein kifejeződő Toll-receptorokhoz kötődnek. E molekulák extracelluláris része leucinban gazdag LRR-domént, míg intracelluláris szakaszain az emlőssejtekben – pl. az IL-1 receptorban – is megtalálható TIR (*T*oll-*I*L-1*R*) homológ domént tartalmaznak. A ligandum kötődése indítja el a jelátviteli kaszkádot, melynek során a ser/thr kináz aktivitású Pelle a Cactus fehérjét foszforilálja. Ennek hatására az embrionális fejlődés során nélkülözhetetlen DIF (*D*orsal-related *I*mmunity *F*actor) elnevezésű molekula leválik a komplexről, és a sejtmagba jutva gének átírását indukálja. Az emlősök sejtjeinek Toll-szerű receptorait (pl. TLR4 - *T*oll-*L*ike *R*eceptor4) az LPS-molekulák LBP-vel (*L*ipopolysaccharide *B*inding *P*reotein) és a fagocitákon kifejeződő CD14-gyel alkotott komplexe aktiválja. A jelátviteli kaszkádot a MyD88 adaptor molekulával való kölcsönhatás indítja el. A kináz-aktivitású IRAK (*I*L-1 *R*eceptor *A*ssociated *K*inase) a TRAF-6 (*T*NF *R*eceptor *A*ssociated *F*actor-6) molekula közvetítésével foszforilálja a IκB gátló fehérjét; a sejtmagba jutó NF-κB ezután gének átírását indukálja.

A veleszületett immunrendszer működésének megértése szempontjából döntő fontosságú volt az első Toll-szerű receptor (*T*oll *L*ike *R*eceptor – TLR, lásd 4.6. és 6.5. fejezet) felfedezése az ecetmuslicával végzett kutatások eredményeként. 1988-ban klónozták a receptor génjét, és kimutatták, hogy ez a molekula a Drosophila embrionális fejlődésében játszik szerepet. Később mutációs kísérletek alapján bebizonyosodott, hogy a rovar immunvédekezésében is részt vesz ez a receptor, mivel a gén hiányában gombás fertőzés pusztítja el a muslicát. *TLR-homológokat azóta kimutattak emlősökben és növényekben (pl. Arabidopsis) is, és bebizonyosodott, hogy ezekben a fajokban is kapcsolatban vannak a baktériumok, gombák és vírusok ellen kialakuló rezisztenciával. Az adatok egyértelműen bizonyítják, hogy e molekulák megjelenése a növény- és állatvilág szétválása előtti időszakra tehető, és a gazda immunvédelmében betöltött alapvető szerepükre utal, hogy megőrződtek az evolúció során.*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A *gerincesek adaptív immunrendszerének eredete* még nem teljesen tisztázott. A különböző fajok genomszekvenciáinak elemzése azt mutatja, hogy bizonyos adaptív elemek előfutárai már a gerinctelenek egyes fajaiban is megjelentek. Mindenestre döntő mozzanat volt, amikor a porcos halak őseiben az adaptív válasz kulcsszereplői, a T- és a B-limfociták, illetve azok antigén-felismerő receptorláncainak hatalmas diverzitása kialakult. Ez kb. *400 millió évvel ezelőttre tehető, amikor a BCR és a TCR génátrendeződési folyamatait szabályozó enzimeket kódoló RAG (Recombination Activating Gene) egy korai alakját hordozó transzpozon beépült az akkori állkapcsos gerincesek csíravonalába.* Szemben a szerzett immunitással, a gerincesek *veleszületett immunitásának* eredetéről – pl. a fagocitózissal kapcsolatban – sok mindent megtudhatunk a gerinctelen állatok tanulmányozása révén. Mivel az összes állatfaj kb. 95%-a ez utóbbiak közé tartozik, számos kísérleti alany kínálkozik, a vizsgálatok mégis elsősorban az ízeltlábúakra, a gyűrűsférgekre és kisebb mértékben a puhatestűekre korlátozódik. Ennek oka az, hogy elsősorban ezek a fajok játszanak szerepet különböző betegségek kórokozóinak átvitelében, továbbá a mezőgazdasági kártevők is főként ezek közül kerülnek ki. Azoknak az állatoknak a védekező rendszerét, amelyek filogenetikailag közelebb állnak a gerincesekhez (pl. az előgerinchúrosok közé tartozó zsákállatok (*Tunicata*) és tüskésbőrűek (*Echinodermata*) csak az utóbbi időben vizsgálják intenzíven. Mivel azonban a gerincesek közvetlen ősei kihaltak, ezek immunrendszere eredetének megállapítása ma már főként spekulatív úton lehetséges.

1. A gerinctelen állatok immunrendszere

A gerinctelen állatok szervezetében nincs immunglobulin, nincsenek limfociták, és limfoid szervekkel sem rendelkeznek ezek a fajok. A legtöbb *gerinctelen állatban fellelhetők fehérvérsejtek* (leukociták), de *vörösvérsejtekkel nem rendelkeznek.* A rovarokban leukociták jelen lehetnek az erekben szabadon vagy a testüregekben, mint *cölomociták* és *hemociták* a. Feltételezik, hogy az első vérsejtek egy protozoonszerű őssejtből származnak. A primitív többsejtűekben – pl. a szivacsokban, medúzákban és férgekben – a *vándorló, fagocitáló amőbociták* nemcsak a gazdaszervezet védelmét biztosítják, hanem részt vesznek a táplálkozás és a kiválasztás folyamatában is. A nagyobb méretű és összetettebb felépítésű testüreges állatokban *(Cölomata*) szükségszerűvé vált a táplálék felszívása és a salakanyag eltávolítása. Ehhez szükség volt a keringési rendszer kialakulására. Valószínűleg az amőbaszerű sejtek ekkor már nem vettek részt a táplálék felvételében, hanem a keringési rendszerbe vándoroltak a környező kötőszövetből. Itt különböző típusú sejtekké fejlődtek, amelyek az immunfolyamatok során specifikus szerepet töltenek be.

A gerinctelen fajok változatossága és hatalmas száma miatt nehéz csoportosítani a fehérvérsejtjeiket, de jellemző tulajdonságaik alapján öt fő kategóriába sorolhatók:

– *progenitor sejtek*, melyek számos más sejt előalakjai;

– *fagociták*, melyek valószínűleg minden állatfajban jelen vannak. Ezek a sejtek az emlősök granulocitáinak és makrofágjainak felelnek meg, de azoktól eltérő sejtmembrán molekulákat/receptorokat feejznek ki;

– *hemociták (*vagy granuláris sejtek*)*, melyek a koaguláció, továbbá a seb-gyógyulás folyamatában játszanak szerepet. Ezek a sejtek a nem-saját felismerésének folyamatában is fontosak;

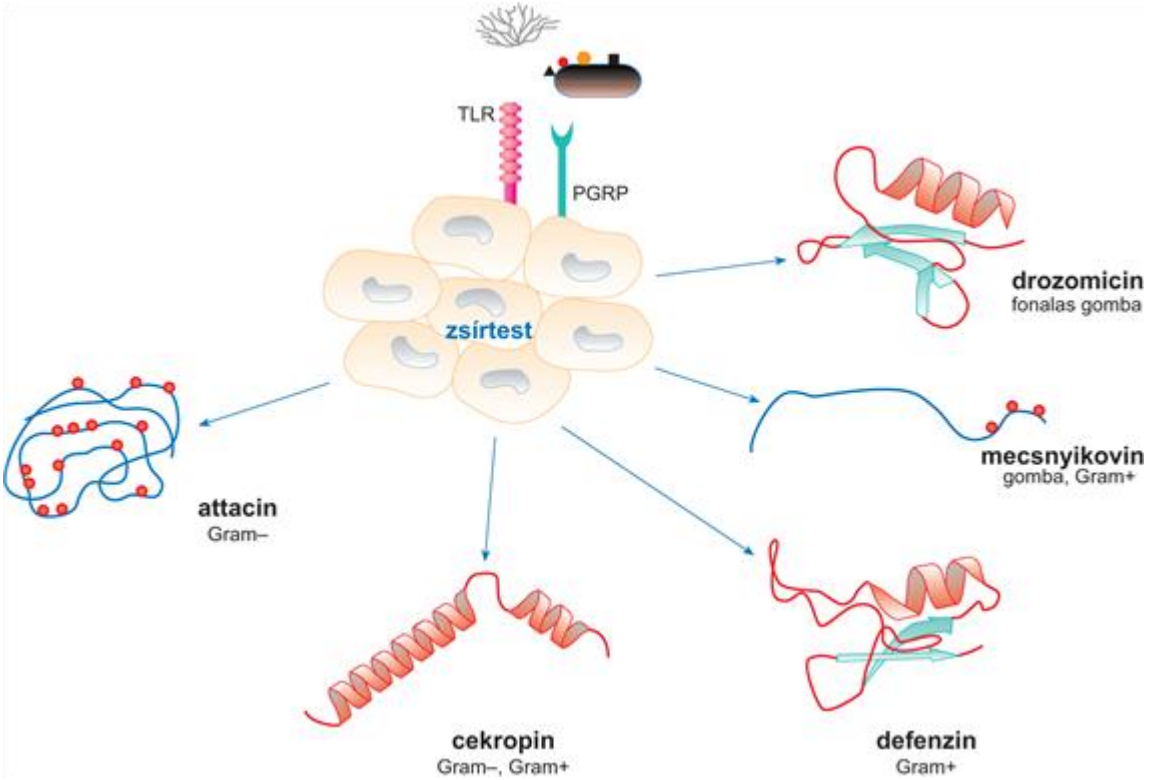
– *tápláló* (nutritív) *sejtek* – ezek nem minden fajban találhatók meg;

– *pigmentsejtek*, a vörösvérsejtekre emlékeztetnek, légzési pigmentet tartalmaznak.

A gerinctelen állatok számára nagyon fontos védelmet jelentenek a fizikai-kémiai barrierek: a külső kitinváz (*Arthropoda*), a nyák, ami a gyűrűsférgek (*Annelida*), a puhatestűek (*Mollusca*) valamint néhány zsákállat (*Tunicata*) testét körülveszi, és csapdába ejti, majd elpusztítja a kórokozókat. Ha ezeken a védelmi rendszereken átjutnak *a kórokozók (többnyire sérülés következtében), különböző humorális és celluláris tényezőkkel találkoznak.* Ezek közé tartoznak olyan faktorok, amelyek a testnedvek fehérjekomponenseinek koagulációját és a sebgyógyulást váltják ki, valamint a fagociták. Az állandóan jelen lévő ill. az indukálható mikrobaellenes oldékony faktorok az *agglutininek, különböző enzimek* (pl. lizozim), egyes *komplementfehérjékhez hasonló* molekulák, valamint az *antimikrobiális peptidek fontos humorális faktorok*. A fagocitózist fokozzák a puhatestűek és az ízeltlábúak testfolyadékában található *lektinek* és a *fenoloxidáz-kaszkád* egyes elemei.

Fontos szerepet tölt be a kórokozók elleni védelemben a rovarok testüregében található *zsírtest*, ami funkcióját tekintve a magasabb rendűek májához hasonlítható. Sejtjei agglutinineket és mikrobaellenes peptideket termelnek *(15.2. ábra)*, továbbá glikogénraktárként működnek.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



15.2. ábra. A Drosophila zsírtestje által termelt gomba-pusztító és antibakteriális peptidek. A kórokozók a TLR-hez és a PGPR-hez (*P*eptido*G*lycan *R*ecognition *P*rotein – PGRP) kötődve aktiválják a zsírsejteket, melyek az ábrán látható jellegzetes szerkezetű, a jelölt mikrobák pusztítására képes peptideket termelnek.

Az azonos fajba tartozó másik egyed szöveteinek felismerése a gerinctelenek esetében arra utal, hogy az MHC-gének előfutárai már jelen vannak ezekben a fajokban. Az allogénreakció nagyon fontos a telepképző fajok, a szivacsok (*Porifera)*, medúzák (*Cölonterata*), zsákállatok (*Tunicata)* esetében, mivel az egyes telepek integritását a környezetben növekvő kolóniák folyamatosan veszélyeztetik.

Az alacsonyabb rendű fajok közül legtöbb ismeretünk az *ízeltlábúak* (Arthropoda) törzsébe tartozó ecetmuslica (*Drosophila melanogaster*) és az atlanti tőrfarkú (*Limulus polyphemus*) immunrendszerével kapcsolatos, ezért a következőkben ezt ismertetjük.

1.1. Az ecetmuslica (*Drosophila melanogaster*) és a pókszabásúak közé tartozó atlanti tőrfarkú (*Limulus polyphemus*) immunvédekezése

Drosophila melanogaster

Az ecetmuslicának az egyedfejlődés különböző szakaszában más és más védelemre van szüksége. Az *embriókat* egy áthatolhatatlan burok védi, a *lárvákat* egy lágyabb kitinkutikula, míg a *kifejlett rovart* kemény kutikula védi a kórokozóktól. Ez utóbbiak azonban nem fedik a légző- és az emésztőrendszer nyílásait, és ezeken keresztül bejuthatnak a rovarba a mikroorganizmusok.

A Drosophila immunvédelmének három fő eleme van: a hemolimfa *proteolítikus enzimjeinek kaszkádrendszer*e, a fagocitózisra képes *plazmatociták* és a zsírtest sejtjeiből felszabaduló *antimikrobiális peptidek*. A fagociták a patogént bekebelezik, majd elpusztítják – hasonló módon, mint a magasabb rendűek makrofágjai. A *szerin-proteázok kaszkádjá*nak aktiválását a patogén mintázatát (PAMP – lásd 1. fejezet) felismerő molekulák indítják el. Érdemes megemlíteni, hogy az egyik ilyen molekulát kódoló gént *semmelweisnek* nevezték el *Semmelweis Ignácra* emlékeztetve, aki a kórházi fertőzések megakadályozásában szerzett elévülhetetlen érdemeket. Az aktiváció egyrészt olyan hasítási termékeket hoz létre (pl. „spätzle”), amelyek a zsírtest sejtjeinek Toll-szerű receptoraihoz (TLR) kötődve indukálják az antimikrobiális peptidek termelését (15.1. ábra), másrészt olyanokat, amelyek a fagocitózist fokozzák. A *fenoloxidáz enzimrendszer* szintén fontos, mert a kórokozó általi aktivációja

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

kapszulaképződéshez és *melanizációhoz* vezet. Ennek eredményeként a betolakodó körülhatárolódik, és a rovar szervezete számára ártalmatlanná válik (lásd box).

A melanin és a profenol-oxidáz rendszer szerepe a kapszulaképződés folyamatában

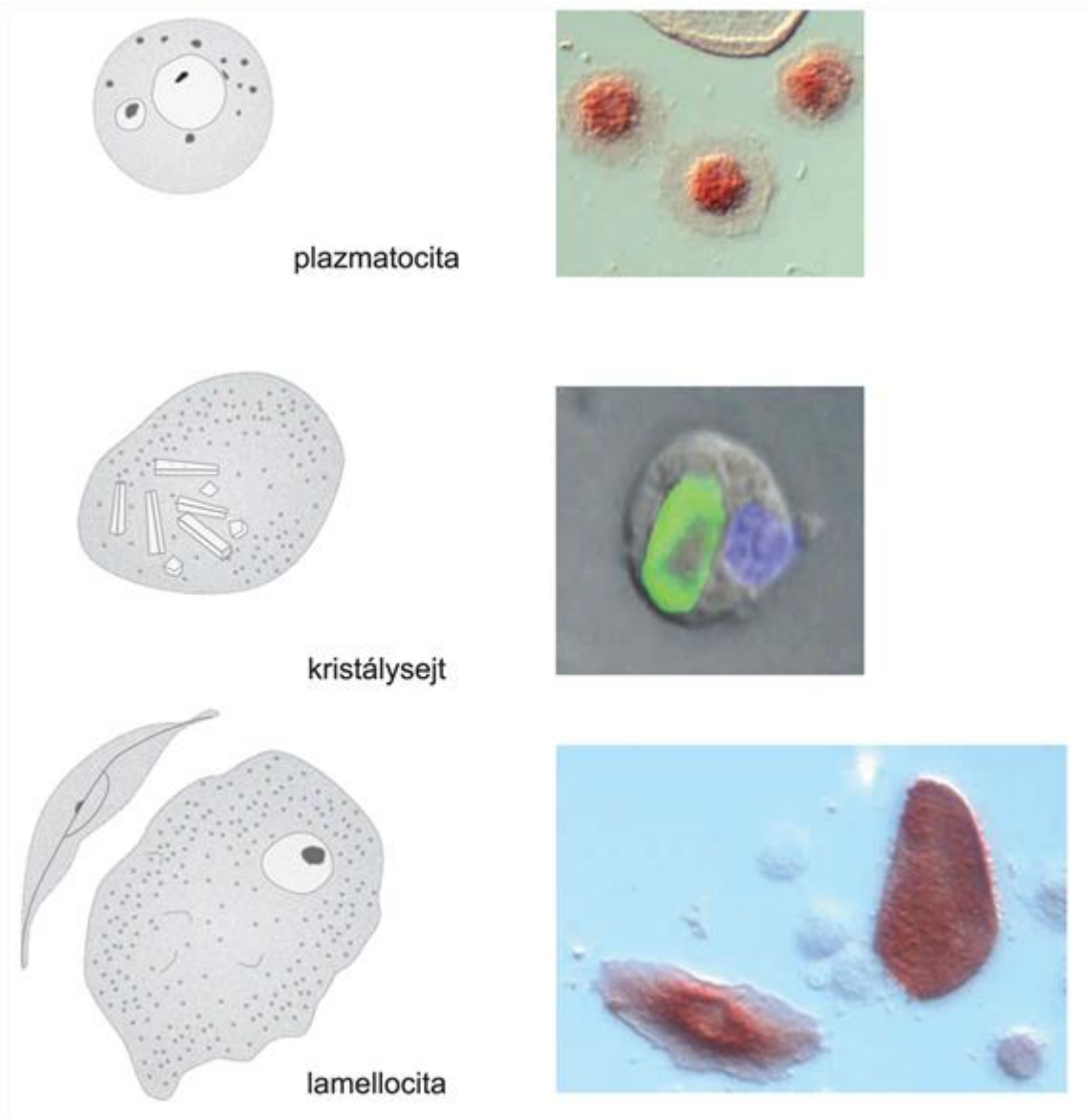
Amikor egy kórokozó a rovar szervezetébe jut, a hemociták által formált kapszula képződik körülötte. A tokképződés folyamatát a kapszula belső rétegének melanizációja kíséri. A melanin tirozin-molekulákból felépülő polimer, aminek különböző formái a növényekben és a magasabb rendű állatok szervezetében is jelen vannak. (Emberben a bőr, a szem és haj, rovarokban a kutikula színének kialakításában vesz részt.) A melanin bioszintézisének folyamatában a fenoloxidáz döntő szerepet játszik. Ez a tirozináz-enzim a rovarok kristálysejtjeinek granulumaiban inaktív prekurzorként, profenol-oxidázként van jelen, amit más proenzimek aktiválnak. Az enzimkaszkád akkor indul be, amikor baktérium vagy parazita jut a rovar szervezetébe. Miközben a profenol-oxidáz fenoloxidázzá alakul, a granuláris hemocitákból agglutininek és a fagocitózist fokozó anyagok – *opszoninek* – is felszabadulnak. A folyamat eredményeként a kapszulába záródó kórokozó elpusztul, amihez a melanin szintézise során keletkező toxikus anyagok is hozzájárulnak.

Az ecetmuslica-lárva fő nyirokszerve a *nyirokmirigy*, ahol a fő vérsejt-populációt alkotó plazmatociták, a lamellociták és a kristálysejtek (*15.3. ábra)* képződnek.

Az ecetmuslica lárvák számára elsősorban a különböző paraziták és a parazitoidok, elsősorban a fürkészdarazsak jelentenek veszélyt, melyek petéiket a lárva testüregébe rakják. Mivel a parazitoidok a Drosophila szöveteinek felhasználásával fejlődnek, a fertőzést követően a Drosophila lárváinak egy része elpusztul. Az egyensúly fenntartása szempontjából fontos, hogy vannak túlélők is, így a parazitoid és a gazdaszervezet is fennmarad. A Drosophila immunreakciója során nagyméretű, lapos vérsejtek, az ún. *lamellociták* jönnek létre, amelyek beborítják be a plazmatociták által nem bekebelezhető, nagyméretű parazitoid petéket. A kialakult kapszula melanizálódik, és a benne lévő pete elpusztul. A melanizációs folyamatban kitüntetett szerepet játszanak a kristályszerű zárványokat, a feltételezések szerint profenoloxidázt tartalmazó vérsejtek, az ún. *kristálysejtek*.

A kifejlett rovart az emésztő- vagy a légzőszerven keresztül behatoló baktériumok és gombák veszélyeztetik, melyeket az antimikrobiális peptidek és a falósejtek pusztítanak el. A $Gram^+$ baktériumok és a gombák, valamint a $Gram^-$ baktériumok különböző transzkripciós faktorok közreműködésével más és más antimikrobiális peptidek termelését indukálják (15.2. ábra).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



15.3. ábra. Az ecetmuslica-lárva nyirokmirigyében kialakuló sejtek. A plazmatociták szerepe a kórokozók fagocitózisa, a kristálysejtek a melaninképzésben játszanak szerepet, a lamellociták pedig körülveszik a betolakodót, amelyet a plazmatocita nem képes bekebelezni. A fotókat Dr. Andó István bocsátotta rendelkezésünkre.

Mintázatfelismerő receptorok (PRR)

Mint erről már több helyen is említést tettünk (lásd 1., 4. és 6. fejezet), TLR-ek kifejeződnek emlősök sejtjein is (eddig 11 TLR-t írtak le). *Lényeges különbség azonban, hogy míg ez utóbbiak közvetlenül a kórokozót érzékelik, felismerve azok patogénnel asszociált molekuláris mintázatát (PAMP – lásd 1. fejezet), addig a Drosophila TLR-je egy saját fehérje hasítási termékét („spätzle") köti meg. Ez a ligandum a hemolimfában keletkezik, a kórokozó által aktivált enzimkaszkád eredményeként.*

A TLR-ek valószínűleg a legősibb és legegyszerűbb patogén-felismerő receptorok. A ligandum receptorhoz kötődése olyan jelátviteli folyamatokat indít el az ecetmuslica zsírtestének sejtjeiben, aminek eredményeként mikrobapusztító peptidek szekretálódnak a hemolimfába 1-100 μM-os mennyiségben (15.2. ábra). A jelátvitel során az emlősök NFκB transzkipciós faktorával homológ molekula, a Rel családba tartozó DIF (*D*orsal-related *I*mmunity *F*actor) bejut a sejtmagba, és megindul a gombapusztító *drosomycin* átírása (15.1. ábra). *A Drosophilában a Toll-útvonal elsősorban gombák és Gram-negatív baktériumok általi fertőződéskor aktiválódik.*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A Drosophila másik PRR-je *a PGRP (PeptidoGlikán Receptor) a Gram-negatív baktériumokat ismeri fel*, és az ún. Imd (*Im*muno*d*eficiency) úton aktiválja a sejteket. Ez a felismerő rendszer az emlősök TNFR-útjával homológ (l. 6. fejezet), mivel az Imd fehérje a RIP (TNFR-kötő fehérje), míg a DREDD-molekula az emlősök kaszpáz-8 enzimjének homológja. A jelátviteli folyamatok eredményeként a szintén a Rel családba tartozó *Relish* transzkripciós faktor jut a sejtmagba. Ebben az esetben a génátírás eredményeként *diptericin, attacin, cekropin* termelődik. Ezek olyan antimikrobiális peptidek, amelyek a TLR-úton való aktiválás során nem keletkeznek.

Tehát a Drosophila különböző kórokozók elleni védelmét a TLR- és a PGRP-út együtt biztosítja (15.2. ábra).

Antimikrobiális peptidek

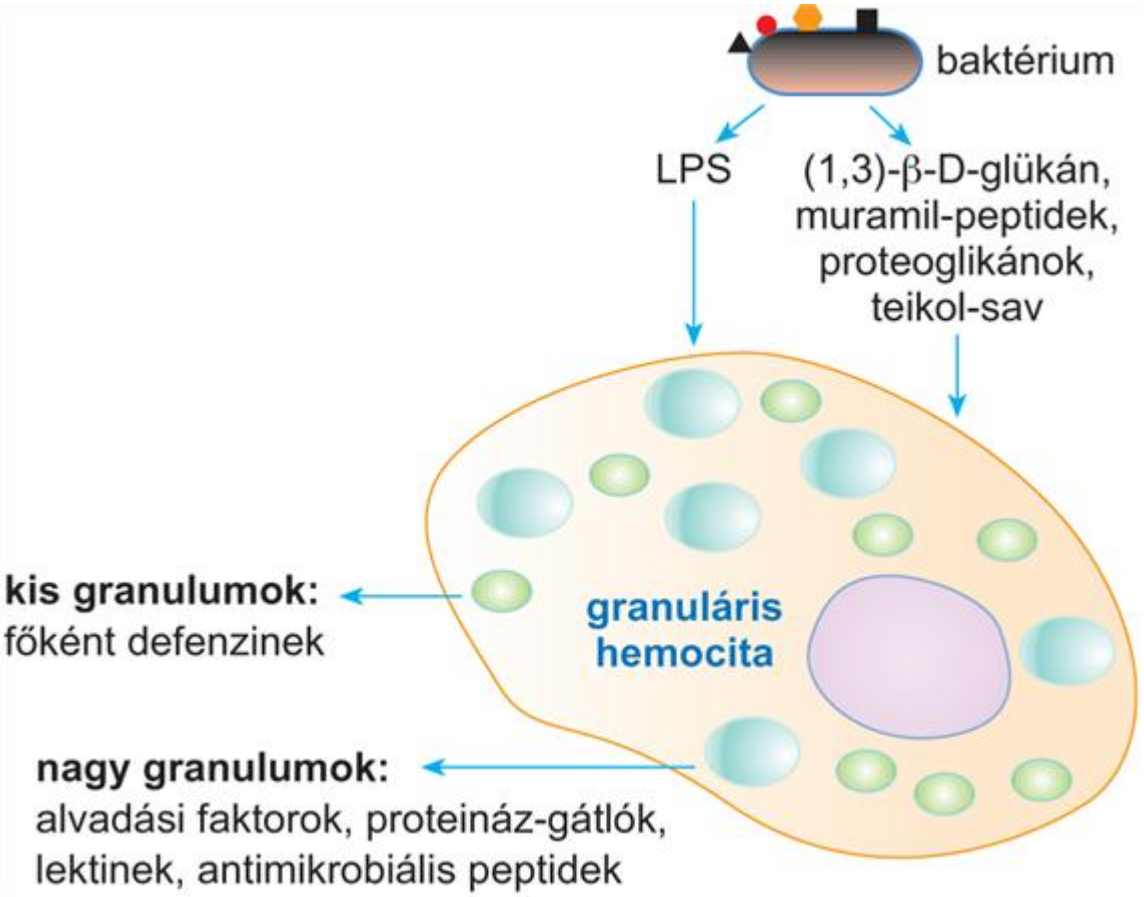
A Drosophila zsírtestje számos különböző antimikrobiális peptidet termel, melyek a fertőzést követően 1-2 órán belül megjelennek a hemolimfában (15.2. ábra). Legtöbbjük dugóhúzószerű α-helikális szakaszt is tartalmaz, ami a patogén sejtfalát „átfúrja", és az ionháztartás felborításával teszi ártalmatlanná a kórokozót. Az antimikrobiális peptidek szerkezetük és funkciói alapján több csoportba sorolhatók Legelőször a *drosomycint* írták le, ami gombák ellen biztosít védelmet. A *defenzinek* diszulfid-hidakat tartalmazó, proteázoknak ellenálló peptidek, melyek Gram+ baktériumok falában képeznek lyukakat. A *cekropinek* amfipatikus tulajdonságú peptidek, melyek Gram+ és Gram- kórokozókat egyaránt hatástalanítanak, szintén azok membránjának permeabilitása fokozása révén. Az *attacinok* glicinben gazdag peptidek, melyek az osztódásban levő Gram-baktériumok külső membránfehérjéinek szintézisét gátolják.

Az antimikrobiális peptidek kutatása intenzíven folyik abban a reményben, hogy egyes molekulák hatékonynak bizonyulnak olyan baktériumok esetében, amelyek már rezisztenssé váltak a más módon előállított, „hagyományos" antibakteriális szerek ellen.

Limulus polyphemus

A pókok/skorpiók közé tartozó *atlanti tőrfarkú* (*Limulus polyphemus)* vizsgálata során írták le először a *koagulációt* és a *noduláris reakciót, ami a kórokozók elpusztításához vezet*. Érdemes felhívni a figyelmet arra, hogy *200 millió éves fosszíliák* bizonyítják, hogy ezek az állatok az eredeti formában maradtak fenn a mai napig, ami arra utal, hogy a *limulus* veleszületett immunrendszere kellő védelmet biztosít az állat túléléséhez. A koagulációt *a patogének felszíni molekulái, a PAMP-ok* indukálhatják (pl. LPS, (1,3) b-D-glükán, muramil-peptidek, proteoglikánok, tejkolsav), amelyek a keringő sejtek 95%-át kitevő *granulárishemocitá*khoz kötődnek. Az aktivációt követően a sejtek granulumaiból másodperceken belül alvadási faktorok (szerin-eszterázok, proenzimek, koagulogén) kerülnek a környezetbe *(15.4. ábra)*. Ezek hatására gél képződik, ami agglutinálja, majd körülveszi a mikrobákat. Újabb hemociták exocitózisa eredményeként *nodulus*ok (csomók) alakulnak ki. Mindezek hatására a kórokozó elzáródik a környezettől, és elpusztul. Az atlanti tőrfarkú immunvédelmének biztosításában fontos szerepet játszanak az antimikrobiális peptidek is, melyek szintén a granuláris hemocitákból származnak (15.4. ábra). A limulus granuláris hemocitáinak nagyfokú LPS-érzékenysége az alapja a „LAL-esszének" (lásd box).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



15.4. ábra. Az atlanti tőrfarkú (*Limulus polyphemus*) granuláris hemocitáiból baktérium hatására felszabaduló anyagok

Endotoxin kimutatása LAL-teszttel

Az LPS(*L*ipo*P*oly*S*accharide) a Gram negatív baktériumok sejtfala külső membránjának jellegzetes alkotórésze, mely a vérkeringésbe jutva *pirogén* hatású, azaz lázas állapotot hoz létre (lásd 13. fejezet). Az endotoxinok hőstabil komplexek, így aktivitásuk sterilizációs eljárásokat követően is megmarad. Különösen fontos a különböző gyógyszerek és az orvos-biológiai kísérletek során használt anyagok pirogénhatásának ismerete, amit korábban kísérleti állatok (elsősorban nyulak) testhőmérsékletének mérésével vizsgáltak. Fontos előrelépés volt a jóval egyszerűbb *LAL* (*L*imulus *A*mebocyta *L*ysate) módszer kidolgozása, amivel lehetővé vált az endotoxin szemikvantitatív meghatározása. Az 1950-es években *Bang* és *Levin* kimutatta, hogy a *Limulus Polyphemus* vérében keringő amöbociták – enzimatikus folyamatok eredményeként – *in vitro* körülmények között is koagulálják a Gram-negatív baktériumokat. Ez a LAL-teszt alapja, ami lehetővé teszi a laboratóriumi gyakorlatban a vizsgálandó minta endotoxin-tartalmának kimutatását. A teszt során az amöbocitákból előállított LAL-reagens és az LPS kapcsolódása színreakcióval mutatható ki.

Összefoglalóan tehát, a gerinctelenek immunvédelmének fontos elemei, az *antimikrobiális peptidek,* a patogénről érkező információt a sejtek felé továbbító *PRR-ek*, valamint a kórokozót hatástalanító *enzimrendszerek* már a rovarokban megjelentek. Ez utóbbiak működése a komplementrendszeréhez hasonlítható, amely az immunvédekezés egyik leghatékonyabb effektor komponense.

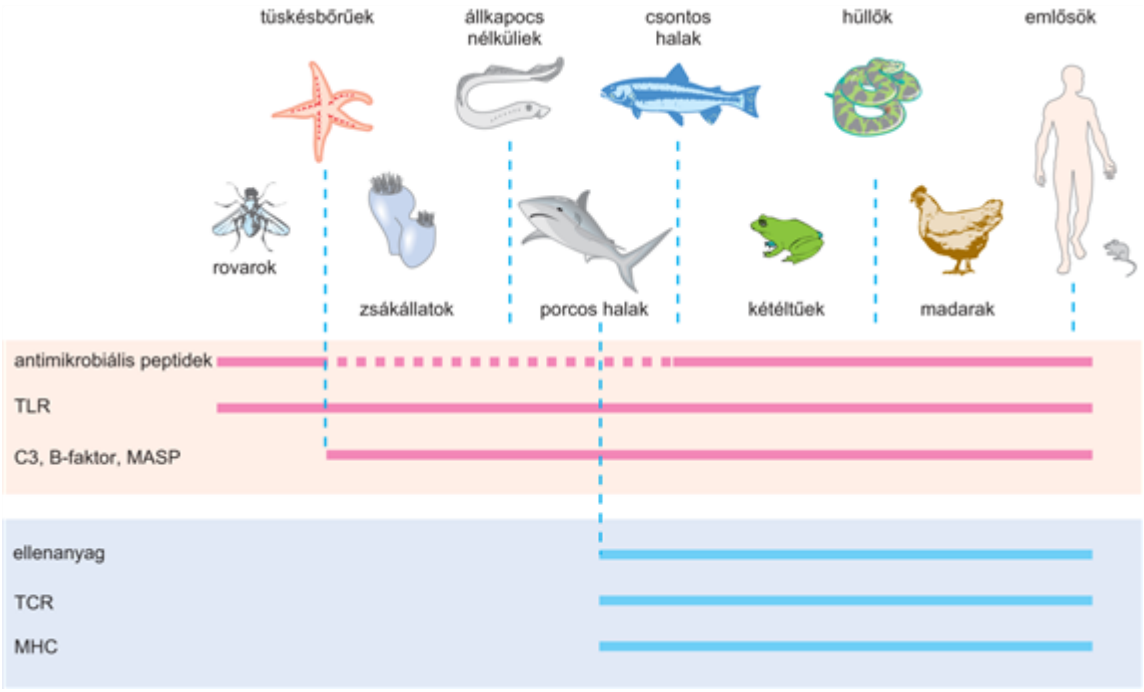
2. A komplementrendszer evolúciója

Az immunrendszer egyik legősibb effektor mechanizmusát a komplementrendszer biztosítja. Mint ezt az 1. és 7. fejezetben részleteztük, a magasabb rendűek több mint 30 komponensből álló komplementrendszere fontos szerepet játszik a veleszületett és az adaptív immunrendszer működésében egyaránt. Így például a kaszkád során keletkező anafilatoxikus peptidek – C3a, C5a – *gyulladás*t hoznak létre, az aktiváló ágens felszínére kötődő nagyobb fragmentumok – C3b, C4b, iC3b – *opszonin*ként fokozzák a kórokozók fagocitózisát, míg a kaszkád végső fázisában kialakuló membránkárosító komplex (MAC) a targeten – baktériumon, víruson, vírussal

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

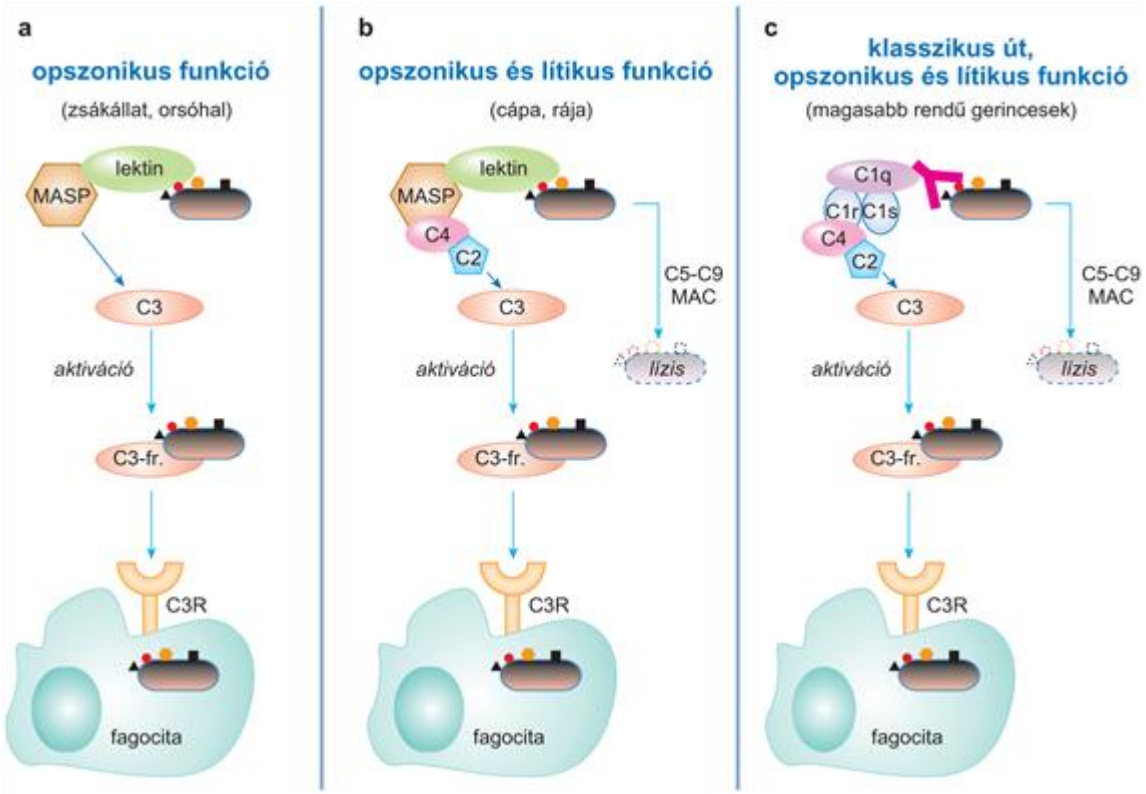
fertőzött vagy tumorsejten – *pórust formál,* és így okozza annak lízisét. Mindemellett a komplementrendszer működése az adaptív immunválaszt is számos ponton szabályozza (lásd 7. fejezet).

A komplementrendszer működésében központi szerepet játszó C3 komponens már a tüskésbőrűekben megjelent, és ettől kezdve minden fajban jelen van *(15.5. ábra)*. Amint ezt a 7. fejezetben részleteztük, a C3-fehérjében található tioészter-csoport a molekula aktivációját követően kovalensen kötődik a célsejthez, így opszonizálja azt. A C3 spontán aktivációra is képes, ami az alternatív aktivációs út elindítója. Az így keletkező C3b a B-faktorral együtt *C3-konvertázenzim*et (C3bBb) alakít ki, ami újabb C3-molekulákat hasít. A folyamat felerősödve egyre több biológiailag aktív C3-fragmentumot hoz létre, amelyek közül a C3b hatékony *opszonin*, ami a fagocitózist fokozza. A C3 és a B-faktor mellett jelen vannak ezekben a fajokban a kórokozó mintázatának (PAMP) felismerésére képes szénhidrátkötő *lektin*-molekulák is – így az MBL (mannózkötő lektin) és a különböző fikolinok, amelyek aktiválják a MASP szerin-észteráz enzimet, ami szintén a C3 hasításához vezet (lásd 7. fejezet). A *legősibb, lektindependens komplementkaszkád* fő funkciója, hogy a keletkező C3-fragmentumok opszonizálják a kórokozót, amit így a fagociták hatékonyan vesznek fel C3-receptoruk közvetítésével, majd elpusztítják *(15.6. ábra)*.



15.5. ábra. A veleszületett és az adaptív immunrendszer legfontosabb molekuláinak megjelenése az evolúció során

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



15.6. ábra. A komplementrendszer evolúciója. a.) A komplementrendszer legősibb funkciója a kórokozó opszonizálása, ami a lektinfüggő úton való aktiváció során keletkező C3-fragmentumok révén valósul meg. b.) A törzsfejlődés során kialakul a MAC (*M*embrane *A*ttack *C*omplex), ami a kórokozó lízisét is lehetővé teszi. c.) A magasabbrendű, adaptív immunrendszerrel is rendelkező fajokban az Ig-által aktivált klasszikus út teszi még tökéletesebbé a komplementrendszer funkcióját.

Figyelemre méltó, hogy a *Drosophilában nincs C3*, de egy másik, szintén tioészter tartalmú molekula, az α_2-macroglobulin megtalálható. Ez utóbbinak azonban nincs opszonikus funkciója, bár a két fehérje evolúciós szempontból rokon.

A komplementrendszer legősibb, opszonikus funkciója mellett a porcos halakban (cápák, ráják) megjelennek az *oldást közvetítő komplementkomponensek* is, és így kialakulhat a C5-C9 *lítikus komplexe* (MAC). Ezekben az állatokban tehát a kórokozó már nem csak fagocitózis áldozata lehet, de elpusztulhat lízis következtében is.

Végül az *adaptív immunitás megjelenésével* válik teljessé a komplementrendszer funkciója, mivel *az antigénhez kötődő ellenanyagok* képesek a *klasszikus út* aktiválására is, a C1-komplex megkötése révén.

3. A gerincesek immunrendszerének evolúciója

Az adaptív (vagy szerzett) immunrendszer a törzsfejlődés folyamán ráépült a veleszületett (vagy natív) immunrendszerre, felhasználva annak humorális és celluláris elemeit.

3.1. A veleszületett immunrendszer

Mint ezt az 1. fejezetben részletesen bemutattuk, *a magasabb rendű szervezetek immunhomeosztázisának fenntartása a veleszületett és az adaptív immunrendszer elemeinek összehangolt működésén alapszik*. Ahhoz tehát, hogy a gerinces állatok hatékony immunválasszal reagáljanak a különböző kórokozók elleni támadásokra, szükség van a veleszületett immunrendszer sejtjeire és humorális faktoraira egyaránt. Ezek előfutárai – mint ezt korábban részleteztük – már jóval az adaptív immunrendszer kialakulása előtt megjelentek. Mivel az azonnali immunválaszra képes sejtekről ill. molekulákról a könyv számos helyén szó esik (lásd 1., 3., 7. és 10. fejezet), itt most csak röviden emlékeztetünk néhány jellemzőjükre.

Sejtek

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Az ősi funkciójú *fagociták* minden gerinces fajban jelen vannak, és a kórokozók azonnali elpusztításának kulcsszereplői. E sejtek jellemzőinek és funkcióinak részletes bemutatása a 3. fejezetben található meg. A legtöbb alacsonyabb rendű gerinces állatban jelen vannak *NK-szerű* citotoxikus aktivitással rendelkező sejtek is, így a kétéltűekben, hüllőkben és a madarakban is. Az emlősök NK-sejtjeinek jellemzőit és funkcióját a 3. és a 13. fejezetben ismertetjük.

Humorális faktorok

A komplementrendszer evolúcióját az előzőekben bemutattuk.

A különböző *citokinek* jelenlétét és funkcióját az alacsonyabb rendű gerincesekben az utóbbi években kezdték vizsgálni intenzíven. T-sejtek növekedését stimuláló faktort halakban, kétéltűekben és csirkében azonosítottak. IL-1-szerű aktivitás mutattak ki csontos halak, kétéltűek és madarak makrofágjait vizsgálva, és egy interferonszerű molekula antivirális hatását bizonyították halakban.

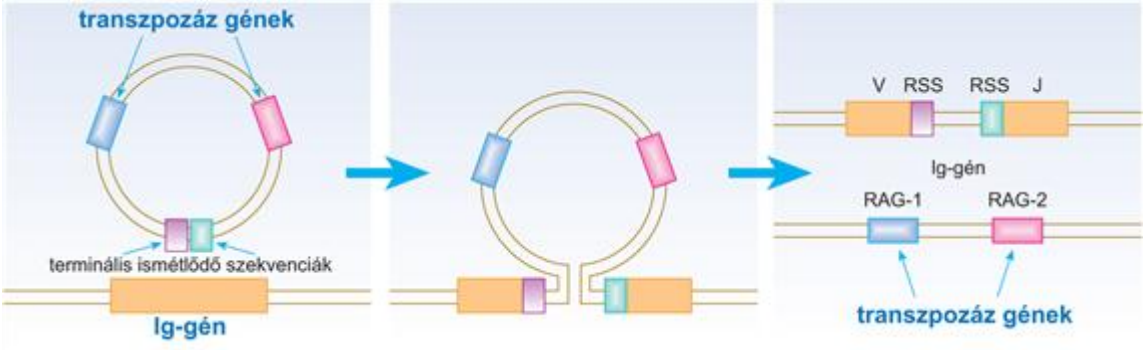
A *leukotriének és a különböző lipidmediátorok* (közös néven *eikozanoidok*) részvétele a gyulladási folyamatokban az emlősök szervezetében régóta ismert. Újabban kimutatták ezen anyagok jelelétét és szerepét halakban és hüllőkben is.

Az a*ntimikrobiális peptidek* a gerincesekben is fontos védelmet jelentenek. Így a *cekropineket* a disznó bélsejtjeiben, a *defenzin*eket az emlősök granulocitáiban és makrofágjaiban is kimutatták. A Gram- és a Gram+ pozitív baktériumok ellen egyaránt hatékony *magainin*eket a *Xenopusok* bőrének granuláris mirigyei termelik. Kimutatták, hogy ez az anyag emberi tumorsejtek elpusztítására is képes. A cápákban talált szteroidtermészetű *squalamin* szintén antibiotikus hatású.

3.2. Az adaptív immunrendszer

Az immunológiai „Big Bang”-et az adaptív immunrendszer – vagyis a B- és a T-limfociták – kialakulása jelenti. A 20. század közepétől tudjuk, hogy az *állkapcsos halak* (Gnathostomata) már képesek adaptív immunválasszal reagálni a patogének támadására – szemben az állkapocs nélküli (Agnathostomata) *körszájú halakkal*. Az állkapcsos halak legősibb csoportjaiban és a ma élő porcos halakban (cápák, ráják) már jelen van a tímusz, a limfoid szövetek, MHC-molekulák, TCR és Ig.

Az antigént nagy fajlagossággal felismerő, hatalmas diverzitásban megjelenő molekulák (BCR, TCR, Ig) kialakulását az tette lehetővé, hogy egy transzpozon („*ugráló gén*”), amely a RAG (*R*ekombinase *A*ctivating *G*en) szekvenciáját is tartalmazta, beékelődött az állkapcsos halak ősének DNS-ébe *(15.7. ábra)*. Ez a DNS-szakasz nagy valószínűséggel az ellenanyag variábilis doménjéhez hasonló fehérjét kódolt. A transzpozon *transzpozáz* enzimje feltételezhetően a RAG rekombináz őse volt, aminek kódoló szekvenciája az örökítő anyagba való beépülés után elkülönült az enzim felismerő szekvenciájától. Érdekesség, hogy – ellentétben a legtöbb, emlősben található génnel – a RAG-génben nincs intron. Mai ismereteink szerint a *RAG-transzpozon tehát egy V-domént kódoló szakaszba épült be, ami egy olyan C-doménnel kapcsolódott, amely a sejtmembránban rögzítette a fehérjét*.



15.7. ábra. A RAG beépülése az emlősök genomjába. A RAG (*R*ecombinase *A*ctivating *G*ene) ősi szekvenciáját (transzpozáz gének) és a terminális ismétlődő szekvenciákat (RSS) tartalmazó transzpozon beékelődött az ellenanyag variábilis doménjéhez hasonló fehérjét kódoló DNS-szakaszba. Az evolúció során azután feltehetőleg elkülönült az enzim és a felismerő szekvencia.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Figyelemre méltó, hogy az *előgerinchúros*ok (*Urochordata*) közé tartozó zsákállatokban (Ciona-fajok) is kimutattak V-és C-doméneket kódoló szakaszokat, és a *fejgerinchúros* (*Cepaholchordata*) lándzsahalban is találtak V-domén géneket. Ez utóbbi fajban a molekula szekrécióját is kimutatták. Egyelőre megválaszolatlan a kérdés, hogy van-e immunológiai funkciója ezeknek a fehérjéknek ezekben a nem-gerinces állatokban.

3.2.1. Az immunglobulin-gének és a repertoár kialakulása

Az állkapocs nélküli halakban (pl. orsóhal) nem található Ig-molekula, azonban minden más gerinces állat képes ellenanyagot termelni különböző idegen struktúrák ellen. Érdekesség, hogy a 2000-es évek elején az orsóhalban leucin-gazdag ismétlődő egységekből álló variábilis limfocita-receptort (VLR) azonosítottak, és ezek – hasonlóan a B-limfociták esetéhez – leválhatnak az orsóhal ún. VLR-B-sejtjeiről, és szolúbilis antitestként működhetnek

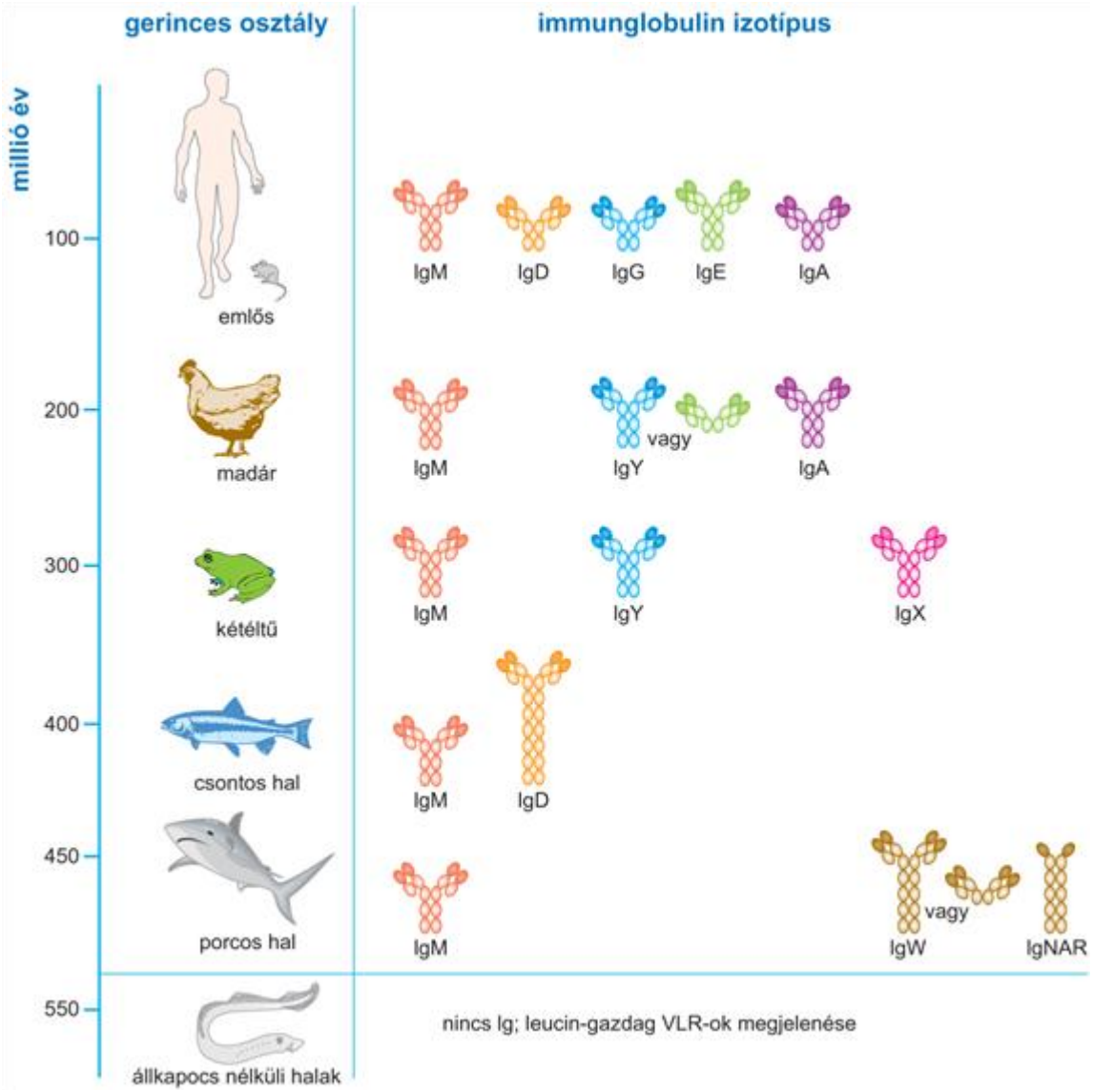
Az ellenanyag-molekulák négy láncból álló, Ig-doménekből álló felépítése konzerválódott az evolúció során, ez az alapszerkezet jellemző minden gerinces faj antitestjére (Az Ig szerkezetének részletes leírása a 10. fejezetben található meg). Ezek a molekulák megjelennek a B-sejtek membránján és szekretált molekulaként is. A változó testhőmérsékletű állatok (többnyire IgM izotípusú) antitestjei kis affinitásúak; az ellenanyagok *affinitásérése csak a csíraközponttal rendelkező állatokban* (madarak, emlősök) történik meg. Érdekesség, hogy az Ig-domén struktúra az immunrendszertől független fehérjékben is megjelenik (lásd box).

Ig-domént tartalmazó molekulák

Az adaptív immunrendszer által való antigén-felismerésben résztvevő molekulák – BCR, TCR, MHC – mind az Ig-szupercsaládba tartoznak, és emellett az immunrendszer működésében szerepet játszó számos egyéb molekula is tartalmaz Ig-domént (lásd 9. és 10. fejezet). Azonban nemcsak immunfunkcióval rendelkező fehérjékben van Ig-domén; ilyen szerkezeti egységgel rendelkezik pl. a *fibronektin*, valamint az aktinhoz és miozinhoz kötődő *titin* is. Ig-szerű domént tartalmazó fehérjék jelen vannak az alacsonyabb rendű fajokban is, így a rovarokban, puhatestűekben, férgekben, sőt baktériumokban is. Ez az egyik legnépesebb fehérjecsalád (innen a „szuperfamília" elnevezés). Az Ig-domén széleskörű elterjedését igazolja, hogy azokban a fajokban, amelyeknek a teljes genomja ismert, az egyik legnépesebb protein-csoportot képviselik. Fontos megjegyezni, hogy a fehérjék funkciója jelentősen eltérhet, ami arra utal, hogy az *Ig-domén fold* számos funkció ellátására alkalmassá teheti az adott fehérjét.

A *polimer IgM a halakban már megtalálható;* ez a fő antitest ezekben az állatokban *(15.8. ábra).* A nehézlánc szekvenciája nagyon változékony a filogenezis során: az egér μ-láncával pl. a halaké csak 24%-ban homológ.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



15.8. ábra. Az immunglobulin osztályok kialakulása a gerincesek evolúciója során Az Ig-doménekből felépülő ellenanyagok a porcos halakban jelennek meg az evolúció során. (IgNAR –*Ig N*ew *A*ntigen *R*eceptor). A variábilis doméneket sötétebb színnel emeltük ki.

Nagyon érdekes a *porcoshalakban(Chondrichthyes)* kialakult ellenanyagkészlet, – ami részben zsákutcának bizonyult, mivel más fajokban nem maradt meg minden változat. A cápákban és a rájákban az IgM nehézlánc-lókusz mellett két további is található, ami az IgW és az IgNAR (*N*ew *A*ntigen *R*eceptor) molekulát kódolja (15.8. ábra). Az IgW sejtfelszíni receptorként is működik, és előfordul olyan, *alternatív splicing* útján keletkező alakja is, ami csak a könnyűláncokat és a nehézlánc első két (N-terminális) doménjét tartalmazza. A cápákban és a rájákban az IgM pentamer és monomer formában egyaránt előfordul. A cápákban a szérumfehérjék kb. 50%-a ilyen ellenanyag.

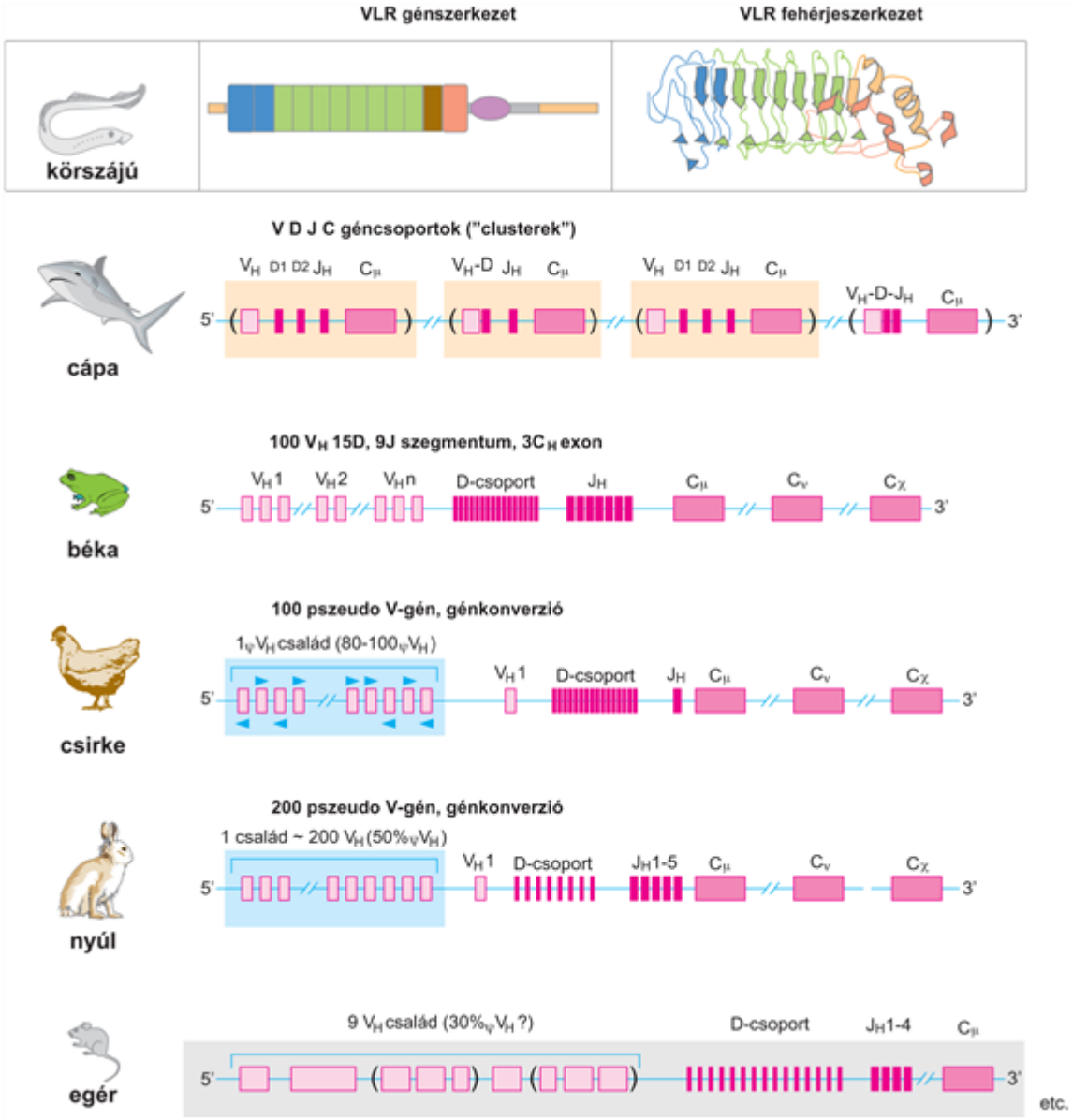
A *kétéltűekben (Amphibia), a hüllőkben (Reptilia) és a madarakban (Aves)* egy 4 konstans domént tartalmazó *IgY*-izotípus azonosítható. Ez az Ig az emlősök IgG és IgE molekulájának az őse. A *karmos béká*ban az *IgX* izotípus megjelenése tímusztól független. Feltételezik, hogy ezek az antitestek az emlősök szekretoros IgA molekuláinak felelnek meg, mivel főként a bélben vannak jelen. *IgA a filogenezis során először a madaraknál jelenik meg* (15.8. ábra).

A repertoár kialakulása

A legtöbb gerinces fajban – így az emberben is – a csontvelőben lezajló szomatikus rekombinációra épülve alakul ki az ellenanyagok sokfélesége a B-limfociták érése és differenciálódása során (ahogyan ezt a 10. fejezetben részleteztük), van azonban néhány kivétel *(15.9. ábra).* A *csirkében*, a *nyúlban* és a *birkában*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

génkonverzióval formálódik a repertoár. Ez a madarak esetében a Bursa Fabricii-ben, a nyúlban és a birkában a bélrendszerhez kapcsolódó Peyer-plakkokban zajlik le, ahol megfelelőek az anatómiai körülmények e folyamathoz.



15.9. ábra. Ig-nehézlánc-gének szerveződése különböző fajokban. Az ellenanyagkészlet nagy repertoárja a különböző gerinces fajok esetében más-más stratégia révén alakulhat ki. A csíravonalban a különböző génszegmentumok eltérő számban és más-más elrendeződésben vannak jelen, továbbá az átrendeződés mechanizmusa is eltérő. Bár Ig nincs jelen az állkapocs nélküli gerincesekben, variábilis szekvenciákat tartalmazó receptorok kifejeződnek bizonyos sejteken.

– A *porcos halak* esetében a könnyű- és a nehéz-láncokat is sok különálló, egymástól eltérő szekvenciájú *gén-csoport* (kazetta, *cluster*) kódolja. A sokféleség a V_L-J_L-C_L és a V_H-D_H-J_H-C_H kazetták változtatásával alakul ki.

– A *kétéltűek és a csontos halak e*setében *az emlősökéhez hasonló* az ellenanyagok sokféleségének kialakulása. A Xenopus esetében 80-100 VH, 15 D és 9 JH gén-szegmentum található, és jelen vannak a vázszekvenciát és a CDR-szakaszokat kódoló gének is. A nehézlánc konstans régióit (IgM, IgX és IgY) négy CH-exon kódolja. A Xenopus B-sejtjeinek érése során többszörös génátrendeződés történik, és az allélikus exlúzió eredményeként monospecifikus limfociták alakulnak ki. RAG is jelen van, de a keletkező ellenanyagok diverzitásának mértéke kicsi: kb. 5 x 10^5. Az ebihal-állapotban – bár már jelen van mind a három izotípus – a B-limfociták repertoárja még ennél is kisebb.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

– A *madarak* esetében az Ig-gének átrendeződése az állatok kloakájában található Bursa Fabricii-ben történik. A csirke Ig könnyűláncát kódoló lókuszban számos V-gén közül csupán egyetlen funkcionális szegmens csatlakozik egy J-C egységhez. Az IgH-lókuszban több D-régió van. Érdekesség, hogy a csirke Ig-gének átrendeződése csak egy bizonyos életszakaszban történik meg: akkor, amikor az őssejtek benépesítik a Bursa-t. Ez lényegesen eltér attól, ahogyan az emberek és az egerek esetében történik, ahol a génátrendeződés az egész élet folyamán, állandóan zajlik. *Madarakban – és hasonlóképp a nyúlban és a birkában is – az ellenanyagok variabilitását génkonverzió biztosítja*. Ennek során *pszeudogének* 10–120 bázispár hosszú szekvenciái épülnek be a V(D)J átrendeződésen már átesett Ig-génbe (15.9. ábra). A nyúlban a korai fázisban különböző helyeken történik meg a V(D)J génátrendeződés, majd ezután vándorolnak a B-sejtek a vakbélbe és egyéb bélrendszerrel kapcsolt limfoid szövetbe.

A körszájú, porcos és csontos halakat, a kétéltűeket, a hüllőket, a madarakat és az emlősöket magába foglaló gerincesek (*Chordata)* alapvető sejtes és molekuláris komponensei jelentős mértékben megőrződtek, és hasonlóak egymáshoz. Mint ezt részletesen tárgyaltuk a 12. fejezetben, az antigén T-sejtek általi felismerése MHC-molekulák közvetítésével történik. Érdemes tehát a T-sejtek és az MHC-molekulák filogenezisét együttesen tárgyalni.

3.2.2. Az MHC- és a T-sejtek törzsfejlődése

Ahogyan ezt korábban említettük, *az állkapcsos gerincesekben* (porcos és csontos halak, kétéltűek, hüllők, madarak, emlősök) *az adaptív immunrendszer minden építőeleme* megtalálható – így az ellenanyagok mellett TCR és a polimorf MHC-molekulák is. *Az állkapocs nélküliekben ezek az elemek nem jelennek meg* – bár Ig-családba tartozó fehérjék ezekben a fajokban is kimutathatók. Az *MHC-molekulákat* funkcionális és genetikai vizsgálatok alapján azonosították. A funkció vizsgálata többnyire a kevert limfocita kultúra reakciót (MLR – *M*ixed *L*ymphocyte *R*eaction*)* és az allograft akut kilökődését jelenti. E mellett más, MHC-kontroll alatt álló folyamatok, pl. a T- és a B-sejtek együttműködésének, valamint az antigén-specifikus citotoxikus T-sejtek allogén sejtekkel szembeni válaszának vizsgálata szintén fontos információkat ad.

Xenopus laevis

Az MHC vonatkozásában legtöbbet vizsgált változó testhőmérsékletű gerinces állat a *karmos béka* (*Xenopus laevis*, az MHC-antigének rövidítése: XLA – *X*enopus *L*eucocyte *A*ntigen). Az MHCI molekulák ebben az állatban is minden magvas sejten megjelennek, legnagyobb számban a hemopoetikus sejteken. Ellentétben azonban a humán és az egér MHC-I-molekulákkal, a *Xenopus laevis* MHC-I-fehérje csak egyetlen lókuszban kódolódik (az ember esetében 3, az egerében 2 lókusz van). A karmos béka MHC-II-molekulái polimorfak, kb. 30 alléljuk van, és konstitutívan csak néhány sejten jelennek meg (B-, T-sejtek, APC). Érdekes az MHC-I-molekulák expressziója ebben a fajban: a metamorfózis előtt egyetlen sejten sem jelennek meg – ellentétben az MHC-II-molekulákkal, amelyek már az ebihalállapotban jelen vannak a B-sejteken és a környezettel érintkező epitélsejteken. Ez arra utal, hogy az MHC-I-fehérjék megjelenése nem létfontosságú a korai fejlődésben, ellentétben az MHC-II-molekulákkal, amelyek megjelenése szélesebb körű. Elképzelhető, hogy a karmos béka primitívebb immunrendszerében az MHC-II-nek nagyobb szerep jutott az antigén-bemutatás folyamatában, mint az MHC-I-nek.

MHC más gerincesekben

Az MHC-I- és polimorf MHC-II-fehérjéket *porcos hal*akban is kimutatták. A csontos halak közül a *szivárványos pisztrángban* és a *pontyban* azonosítottak MHC-I, MHC-II és β_2 mikroglobulin géneket. A farkos kétéltű *axolotl* esetében igen polimorf MHC-I- és kevéssé változatos MHC-II-molekulákat mutattak ki. Különböző *hüllők* esetében MHC-I α-láncot és MHC-II-fehérjéket találtak.

A klasszikus, polimorf MHC-gének génduplikációval jöttek létre, és az evolúció során szorosan kapcsoltak maradtak. Természetesen azonban az sem zárható ki, hogy a szoros kapcsoltság annak a következménye, hogy a törzsfejlődés időtartama még nem volt elegendő a gének teljes elválására (lásd box).

MHC-gének kialakulása

A többi génhez viszonyítva a klasszikus MHC-fehérjéket kódoló gének a gerincesek genomjának legpolimorfabb génjei. A ma létező fajokban észlelhető sokféleség kialakulására két elvi lehetőség adódik. Az egyik az, hogy az MHC-gének későn keletkeztek, de a más géneknél gyorsabb mutációs ráta lehetővé tette a jelenleg tapasztalható sokféleséget. A másik lehetőség, hogy az MHC-gének a filogenezis korai stádiumában már megjelentek, így a polimorfizmus a más génekhez hasonló mértékű mutációs rátával is kialakulhatott. Az

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

allélek nagy száma mellett az MHC-polimorfizmus másik jellegzetessége, hogy az egy lókusz alléljei által kódolt fehérjék szekvenciájában akár 50 aminosavbeli eltérés is lehe. Ez kb. olyan mértékű, mint ami két faj homológ fehérjéi esetében is megfigyelhető, és sokkal nagyobb, mint általában az allélek között található különbség. Az allélikus változatok között kimutatható, több bázis cseréjével magyarázható különbségek a pontmutációk mellett más genetikai mechanizmusok fontosságára is felhívják a figyelmet. Ebben a nagyobb génszakaszok kicserélődésének (génen vagy exonon belüli *konverzió*) és rekombinációjának lehetett szerepe. Az MHC-gének sokfélesége a génekkel egyidős, így ez a jellegzetesség a gerinces fajok szátválása előtt alakult ki. Ezt azok az adatok támasztják alá, amelyek szerint viszonylag távoli fajok bizonyos MHC-alléljei nagyobb hasonlóságot mutatnak más fajok analóg alléljaival, mint a fajon belüli változatokkal. Az új allélek kialakulása folyamatosan zajlik, ahogy ezt érdekes populációgenetikai vizsgálatok igazolják.

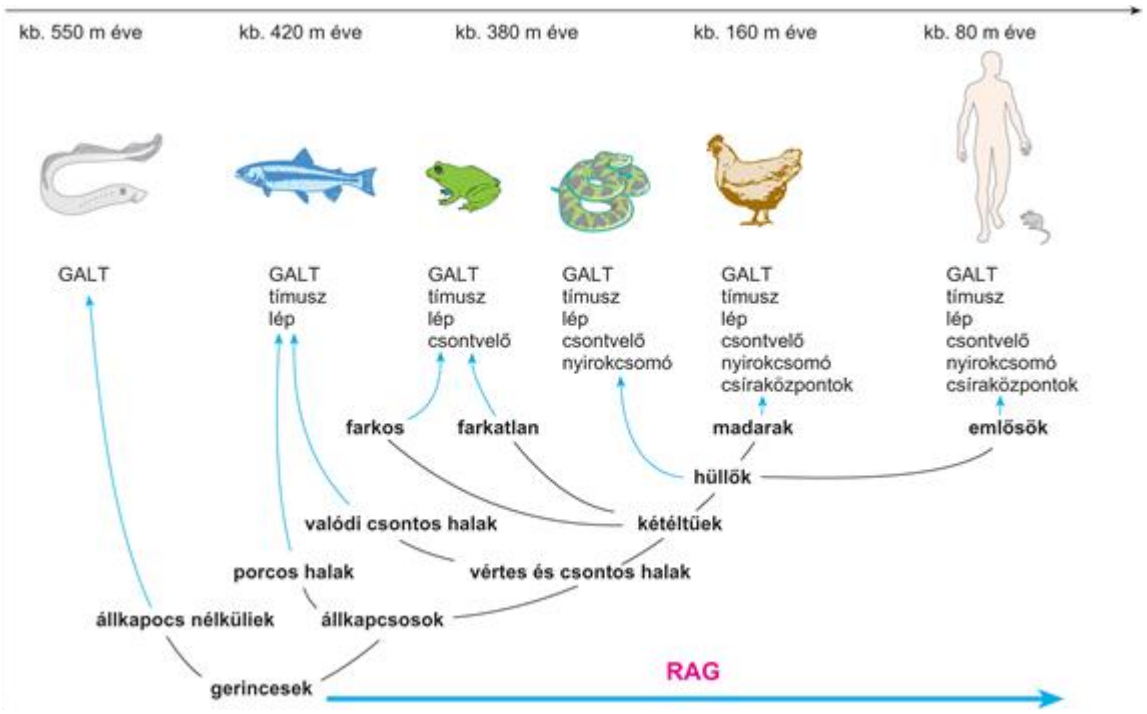
T-limfociták

Fontos megjegyezni, hogy már a *porcos halakban* jelen vannak a TCR αβ-, ill. γδ-láncai is. Ez azért különösen figyelemre méltó, mert még mindig nem ismert pontosan, hogy a γδ-láncot kifejező T-sejteknek mi a pontos szerepe az adaptív immunválasz során. A korai megjelenés, ill. a kétféle TCR elkülönülése, majd ennek a megőrződése az evolúció során mindenesetre arra utal, hogy fontos molekulákról van szó.

A *madarak*ban a TCR mellett már jelen vannak a CD4 és a CD8 koreceptor molekulák is. A *Xenopus* T-sejtjeinek DNS-ében a δ-lánchoz hasonló szekvenciát találtak, és monoklonális ellenanyagokkal azonosították a citotoxikus T-sejtek CD8-molekuláit. Ismert a szivárványos pisztráng TCR-β-lánca is.

3.2.3. A gerincesek limfomieloid szövetei és nyirokszervei

Az elsődleges és a másodlagos nyirokszervek megjelenését a gerincesek evolúciója során a *15.10. ábrán* mutatjuk be.



15.10. ábra. A nyirokszervek megjelenése az evolúció során. A gerincesek törzsfejlődése során először a bélrendszerhez kapcsolódó nyirokszövet (GALT – *G*ut *A*ssociated *L*ymphoid *T*issue) alakult ki. Ezt követően a nyirokszervek fokozatosan jelentek meg, és a már kialakult szervek megőrződtek. Az ábrán feltüntettük a limfociták antigénkötő receptorait kódoló gének átrendeződését irányító gén (RAG) megjelenését is.

A halak és a kétéltűek szervezetében a limfoid és a mieloid kompartmentumok keverednek. Ez az ún. *limfomieloid* rendszer – melyben a limfociták és a granulociták mellett más vérsejtek is találhatók – biztosítja a megfelelő anatómiai helyet az immunsejtek antigénnel való találkozásához.

Halak

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Az *állkapocs nélküli halaknak* sem tímusza, sem lépe nincsen; a limfociták az előveséből kialakuló limfoid szövetben vagy a bélben fejlődnek.

Az *állkapcsos halakban* nincs limfoid csontvelő, sem nyirokcsomó. Ugyanakkor jól fejlett tímuszuk és lépük van, és diffúzan megtalálható a májjal, a vesével és a béllel asszociált limfoid szövet (GALT). Az állatok kezdetleges májában megjelennek a *melanomakrofág-központok*. A pigmentek (melanin, ceroid, lipofukszin) felhalmozódása a makrofágok aggregátumaiban összefüggésben lehet az ezekben az állatokban nagy koncentrációban jelenlevő telítetlen zsírokkal, amelyek az alacsony hőmérsékleten a membránfluiditás fenntartásában játszanak fontos szerepet.

Kétéltűek

A *tímusz* a Xenopus középfüle mögött, a bőr alatt helyezkedik el. A magasabb rendűekéhez szerkezetileg is hasonló nyirokszerv a T-limfociták éréséhez, „tanulásához” nyújt megfelelő környezetet.

A *lép* – úgy mint a magasabb rendűekben – az egyik legfontosabb nyirokszerv, amely a keringés útján a szervezetbe jutó antigéneket szűri ki. A Xenopus lépének szerkezete hasonló az emlősökéhez, de *csíraközpontokat nem tartalmaz*. A kétéltűek lépe a B-sejtek fejlődésének fontos színhelye.

A nyirokcsomókra emlékeztető *limfomieloid csomók* a farkatlan kétéltűekben jelennek meg. Ezek a képletek elsősorban a vérből szűrik ki az antigéneket, és az ellenanyag-termelő sejtek kialakulásának helyei. Érdekes módon ennek ellenére az emlősök csíraközpontjaihoz hasonló képletek itt sem alakulnak ki.

A *vese* a kétéltűek fő limfomieloid szerve. A farkatlan kétéltűekben itt és a *májban* indul meg a B-sejtek fejlődése.

A veleszületett és az adaptív immunrendszer legfontosabb elemeinek megjelenését az evolúció során a 15. 2. táblázatban foglaltuk össze.

15.2. táblázat - 15.2. táblázat. A legjellemzőbb veleszületett és adaptív immunelemek megjelenése az állatvilágban az evolúció során *

	Rovarok	Tüskés-bőrűek	Zsák-állatok	Állkapocs nélküliek	Porcos halak	Csontos halak	Kétéltűek	Hüllők	Madarak	Emlősök
Veleszületett immunelemek										
AMP**	+*	*	*	*	*	+*	+*	+*	+*	+*
TLR	+*	+*	+*	+*	+*	+*	+*	+*	+*	+*
MBL	-	-	+*	*	*	+*	*	*	+*	+*
Fikolin	-	-	+*	*	*	*	*	*	*	+*
MASP	-	-	+*	+*	+*	+*	+*	+*	+*	+*
C3	-	+*	+*	+*	+*	+*	+*	+*	+*	+*
Adaptív immunelemek										
Ig	-	-	-	-	+*	+*	+*	+*	+*	+*
TCR	-	-	-	-	+*	+*	+*	+*	+*	+*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

MHC	-	-	-	-	+*	+*	+*	+*	+*	+*

* a csillag azt jelzi, hogy valószínűleg jelen van az adott molekula, de még nem bizonyították

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

16. fejezet - 16. fejezet – Az immunválasz folyamata és szabályozása

(Gergely János, Erdei Anna, Sármay Gabriella, Prechl József)

1. Az immunválasz folyamatának rövid áttekintése

A magasabbrendű gerincesek ép immunrendszere számos feladatot lát el: megvédi a szervezetet a környezetben jelenlévő, állandóan változó patogénekkel – vírusokkal, baktériumokkal, gombákkal és parazitákkal - szemben (lásd 17. fejezet), „emlékszik” egy korábban már leküzdött kórokozóra, védelmet biztosít a megváltozott saját struktúrákkal, valamint a tumorossá fajult sejtekkel szemben (lásd 22. fejezet). Ezeket a feladatokat bonyolult folyamatok és mechanizmusok révén látja el, melyek során különböző sejtek valamint a sejtek által termelt faktorok kölcsönhatása zajlik le. Alapvetően fontos az idegen struktúra *felismerése*, amely több szinten és többféle mechanizmus révén valósul meg (lásd 10., 11, 12., 13. és 14. fejezetek), továbbá az immunrendszer *válasza,* ami szintén számos formában valósulhat meg, függően a felismert struktúra jellegétől (lásd 13. és 14. fejezetek).

A kórokozókkal szembeni védelem első vonalát a szervezet külső és belső felületét borító bőr, ill. nyálkahártya jelenti (lásd 3. fejezet). E felületek sérülése esetén kerülhetnek a patogének a bőrön, valamint a légző- és az emésztőrendszeren keresztül a szervezetbe, ahol a kórokozók azonnal találkoznak a *veleszületett immunrendszer* elemeivel: makrofágokkal, dendritikus sejtekkel, hízósejtekkel, a komplementrendszer komponenseivel (Bevezető, 2. ábra, 1. és 7. fejezetek). Ezek aktiválódása olyan effektor funkciókat vált ki, ami a kórokozó teljes vagy részleges eliminációját eredményezi, megakadályozva így annak nagymértékű elszaporodását, azonban immunológiai memória nem alakul ki. Ez a folyamat sokszor szinte észrevétlenül zajlik le szervezetünkben.

Ha a természetes immunrendszer nem képes leküzdeni a patogént, az *adaptív immunrendszer* is aktivizálódik (Bevezető 2. ábra). Ezt a folyamatot a patogén által stimulált makrofágokból, hízósejtekből és granulocitákból felszabaduló citokinek (lásd 5. fejezet) segítik, elsősorban gyulladás kialakulása által (4. fejezet). A fajlagos immunválasz 7–10 nap, ill. több hét alatt zajlik le, és az esetek többségében e folyamatokat jellemző tünetek (láz, gyengeség stb.) kísérik. Fontos ismét hangsúlyozni, hogy a fajlagos immunreakciók nem játszódhatnak le a természetes immunrendszer elemeinek részvétele nélkül – elegendő csak arra utalnunk, hogy az APC-k javarészét a veleszületett immunrendszer sejtjei képezik, melyek azonnal kölcsönhatásba kerülnek a szervezetbe jutó patogénnel.

Az immunválaszt kialakító leukociták a csontvelői előalakokból fejlődnek ki (lásd 3. fejezet). E sejtek egy része – a makrofágok, polimorfonukleáris granulociták, hízósejtek és NK-sejtek – a veleszületett immunrendszer részei (lásd 1. és 3. fejezet), míg a limfociták két nagy populációja, a T- és a B-sejtek biztosítják az adaptív immunválasz létrejöttét (lásd Bevezető 2. ábra és 1., 13. és 14. fejezetek). A makrofágok és a hízósejtek a szervezet különböző szöveteiben telepszenek meg, míg a limfociták állandóan cirkulálnak a vér- és a nyirokerekben, lehetővé téve a másodlagos nyirokszervekben „csapdába ejtett” antigénekkel való találkozást. A perifériás nyirokszervek közül a lép a vérből szűri ki az antigéneket, a kórokozó bejutásához legközelebb eső nyirokcsomó a környéki szövetekből, a mukózával borított felületek nyirokrendszere (MALT), a bélrendszer és a légutak nyirokszövete (GALT és BALT) a megfelelő anatómiai helyek szöveteiből gyűjti össze az antigéneket. *Az adaptív immunválasz a perifériás nyirokszervekben alakul ki.*

A fajlagos immunválasz első lépése az antigén felismerése a megfelelő specificitású TCR-rel, ill. BCR-rel rendelkező limfociták által (10.1.2. és 10.2.2. ábrák). Mint erről a 13. és 14. fejezetben részletesen szó volt, alapvető különbség van a B- és a T-sejtek által történő felismerés között: míg az előbbiek az antigén natív formájával reagálnak, addig az utóbbiak csak az APC-k által átalakított, és azok MHC-molekuláin bemutatott peptideket ismerik fel (lásd 13.1. ábra és 13., 14. fejezetek). Az antigén-specifikus limfociták perifériás nyirokszervekben történő pozitív szelekcióját a sejtek klonális felszaporodása – *expanziója* –, majd a különböző végrehajtó funkcióval rendelkező effektor sejtek kialakulása követi (14.16 ábra, 13. és 14. fejezetek).

A B-limfocitákból plazmasejtek keletkeznek, melyek az aktiváló antigénnel fajlagosan reagáló, az adott sejt BCR-évl azonos specificitású ellenanyagot termelnek. Ehhez az esetek többségében szükség van az ugyanazon

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

antigénből származó peptiddel stimulált T_H-sejtekből felszabaduló limfokinekre is (Bevezető 2. ábra, 5. fejezet). A kialakuló immunkomplexek egyrészt a komplementrendszer aktiválása útján, másrészt pedig az ellenanyaggal ill. komplement eredetü fragmentumokkal opszonizált antigének fagocitózisa révén eliminálódnak (14.16. ábra). Az immunválasznak ez a formája a *humorális immunválasz,* mely elsősorban az *extracelluláris* kórokozók leküzdésében alapvető fontosságú.

A *celluláris immunválasz* főként *intracelluláris* patogének elpusztítására irányul, melynek a fertőzött, ill. megtámadott sejt is áldozatul esik. E folyamat végrehajtó sejtjei elsősorban aktivált T-limfociták és makrofágok. A T-limfociták két fő szubpopulációja, a Th- és a Tc-sejtek (lásd 3., 13. fejezetek) a feldolgozott antigénből származó peptideket csak abban az esetben ismerik fel, ha azok az APC-k, ill. a célsejtek MHC-molekuláihoz kötődve prezentálódnak (12. fejezet).

A $CD4^+$ Th-sejtek az MHC-II-molekulákhoz kötődő peptidek fajlagos felismerésére képesek, melyek az APS-ek által felvett és feldolgozott patogénekből – főként extracelluláris baktériumokból – származnak. A megfelelő specificitású TCR-t hordozó limfociták és az APC-k kölcsönhatása aktiválja a limfocitákat, ami a fajlagos immunválasz lezajlásához elengedhetetlenül szükséges *limfokinek* termelődését eredményezi (lásd 14.11. ábra és 5. fejezet).

A Th-sejtek által termelt limfokinek az immunválasz kialakulását és lezajlását több pontban döntően befolyásolják (5. fejezet). Így pl.:

– autokrin hatásuk révén lehetővé teszik az adott antigénnel fajlagosan reagáló Th-sejtek proliferációját;

– elősegítik a B-limfociták osztódását és ellenanyagtermelő plazmasejtté történő differenciálódását, izotípus-váltását;

– elősegítik a Tc-sejtek előalakjainak sejtpusztító aktivitással rendelkező effektor-sejtté történő differenciálódását;

– befolyásolják a makrofágok számos funkcióját.

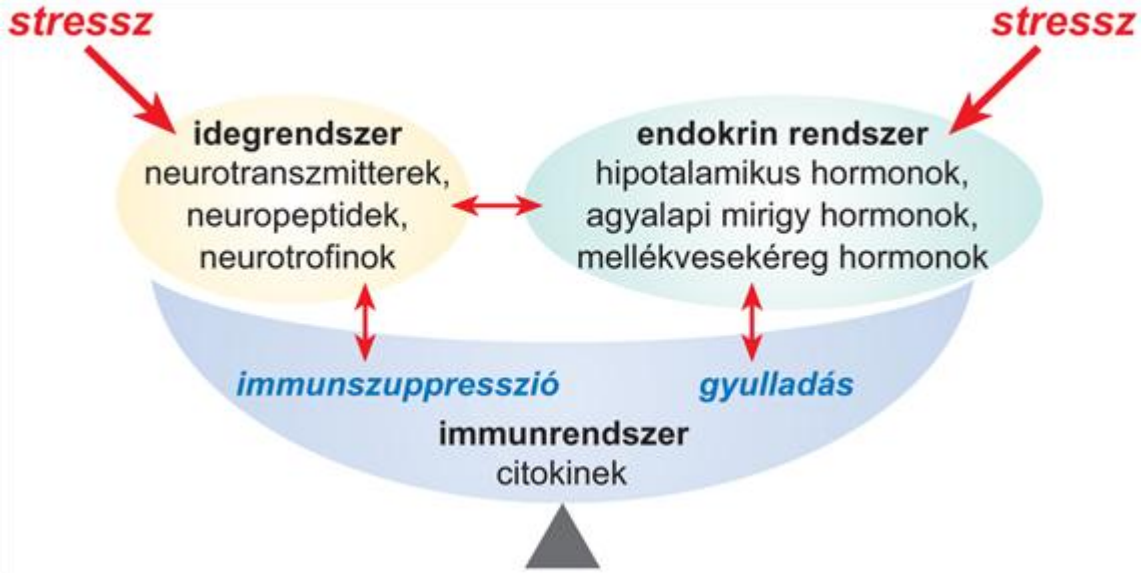
A Th-sejtek tehát a fajlagos immunválasz „karmesterei", mivel központi szerepet játszanak a limfociták klonális osztódásának elindításában, majd végrehajtó sejtté történő differenciálódásában, így a humorális és a celluláris immunválasz kialakításában egyaránt.

A $CD8^+$ Tc-sejtek az MHC-I-molekulákhoz kötődő, a célsejt által feldolgozott és prezentált *endogén* eredetű peptideket ismerik fel (lásd 13. fejezet). E kölcsönhatás aktiválja a megfelelő specificitású TCR-rel rendelkező Tc-sejteket, amelyek effektor sejtté érve képesek lesznek a vírussal fertőzött vagy a tumorossá fajult sejtek elpusztítására.

2. Az immunválasz szabályozása

Az immunrendszert gyakran emlegetik „kétélű kard"-ként, utalván ezzel arra, hogy normális működése a szervezet védelmét, funkcionális egyensúlyának kisiklása viszont a szervezet károsodását, esetleg elpusztítását eredményezheti. Hatékony effektor funkciói révén az immunrendszer valóban hatalmas pusztító erővel rendelkezik, és a fajlagosságot biztosító felismerő és információtovábbító mechanizmusoknak köszönhető, hogy ez a pusztító hatás csak a szervezet integritását fenyegető külső és/vagy belső tényezők kiiktatására és a saját struktúrák védelmére irányul. Könnyen érthető, hogy a rendszer legkisebb működési zavara a szervezet épségét veszélyeztetve kórfolyamatok forrása lehet. Ilyen kisiklásoktól az immunrendszert annak sokrétű szabályozása védi meg. Ebben a fejezetben ezeket a szabályozó mechanizmusokat foglaljuk össze. A regulációs folyamatok ismertetése egyben arra is alkalmat ad, hogy felvázoljuk az immunrendszer kapcsolatait más biológiai rendszerekkel. Ez azért is fontos, mert hosszú időn át kérdéses volt, hogy egy olyan biológiai rendszer, melynek sejtjei nem tömörülnek egyetlen szervbe, és nincs beidegzése, regulációs kapcsolatban állhat-e a szervezet más rendszereivel, elsősorban a neuroendokrin rendszerrel. Ma már bizonyított, hogy a három „szuper-rendszer" között többszintű, kölcsönösen szabályozott kapcsolat áll fenn. Stressz esetén az egyensúly megbomlik, ami kóros immunfunkciók kialakulásához vezethet (16.1. ábra).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



16.1. ábra. A három nagy szuperrendszer, az ideg-, immun- és endokrinrendszer közötti kölcsönhatások. Fiziológiás körülmények között az ideg-, immun- és endokrinrendszer kiegyensúlyozott állapotban van. Stressz hatására ez a kényes egyensúly megbomlik, és a szuperrendszerek között kis hírvivő molekulák (neurotranszmitterek, hormonok, citokinek stb.) létesítenek kapcsolatot. Mindez gyakran immunszuppresszióhoz, illetve gyulladás kialakulásához vezet.

2.1. Az antigén, az ellenanyag és az immunkomplex szerepe az immunfunkciók szabályozásában

Az *antigén* nemcsak indukálja, hanem befolyásolja és szabályozza is az immunválaszt. Egy adott nem saját struktúrával korábban már találkozott szervezet másként reagál a másodszori találkozáskor, mint a „naiv". Az antigén az immunrendszert szenzibilizálhatja, vagy toleránsá teheti azt. Természetétől függően humorális (pl. a baktériumok, bakteriális termékek, oldott fehérje antigének) vagy sejtközvetített immunválaszt (pl. az intracelluláris baktériumok, vírusok antigénjei) indukál. A fajlagos effektor funkciók következtében az immunválaszt kiváltó antigén mennyisége fokozatosan csökken, következésképpen az immunválaszt kiváltó ok eliminálódik: az antigén eltűnése egyben az immunválasz lezajlását eredményezi. Egy adott antigén azonban nemcsak az általa indukált immunválaszt befolyásolja, hanem hatással lehet egy másik nem-saját struktúra által kiváltott válaszra is. Ha röviddel egy adott immunogén beadása előtt egy másik antigént juttatunk a szervezetbe, akkor a kettő között versengés alakul ki (*antigén-kompetíció*) és az előzetesen bejutott antigénre adott válasz jelentősen csökkentheti a másikra adott immunválasz intenzitását. A „versengő" antigén befolyásolhatja a másik antigén prezentációját, a T_H-sejtek citokintermelését, ezáltal szabályozva az arra adandó választ.

A humorális immunválasz „végterméke" az *ellenanyag,* szerepe nemcsak egyes effektor funkciók kiváltása, hanem reguláció is, amennyiben visszacsatolási (*feedback*) gátlási folyamat(ok) beindításával gátolja, szabályozza az immunválaszt. Ha egy adott antigénnel egyidejűleg vagy azzal történő immunizálást követő néhány napon belül az antigénnel fajlagosan reagáló ellenanyagot juttatunk egy kísérleti állat szervezetébe, akkor a fajlagos immunválasz mértéke jelentősen (akár századrészre is) csökken. Ezt a jelenséget nevezzük *ellenanyag-közvetített szuppresszió*nak (gátlásnak). A jelenség nemcsak annak tulajdonítható, hogy a beadott ellenanyag az antigénnel kapcsolódva annak mennyiségét csökkenti, hanem a gátlásban szerepe van egyebek között az antigén és ellenanyag B-sejtekért történő versengésének is. Ilyen értelemben a jelenség hasonlít az ellenanyagok affinitás-érési folyamatához; a passzívan bejuttatott ellenanyaggal ui. csak a nagy affinitású antigénreceptorral rendelkező B-sejtek vehetik fel a versenyt, és csak ezeknek a B-sejt-klónoknak a proliferációjával lehet számolni. Másfelől viszont az ellenanyagszint csökkenése az ellenanyag-termelés fokozódását váltja ki.

Az antigén és a megfelelelő ellenanyag együttes adása kísérleti körülmények között az ellenanyag-termelés szuppresszióját is eredményezheti. Ez lehet determinánsspecifikus, ami annak a következménye, hogy az ellenanyag az antigén megfelelő epitópját elfedi. Ismeretes azonban az ellenanyag-termelés gátlásának olyan mechanizmusa is, amely az IgG-osztályba tartozó ellenanyagok Fc-része funkciójának tulajdonítható. A szabályozásnak ez a formája nem antigéndeterminánsspecifikus, nem T-sejt-függő és egy adott B-sejt felszínén

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

expresszióra kerülő BCR-ok és FcγRII-ok kölcsönhatásának a következménye. Az antigénkötő receptor és FcγRII kölcsönhatását in vivo körülmények között egy megfelelő összetételű immunkomplex hozhatja létre, melynek antigénkomponense a mIg-hez, az IgG-osztályba tartozó antitest Fc része pedig az Fc-receptorhoz kötődik. A két receptor ilyen kölcsönhatása (nagy valószínűséggel a p21*ras* – mitogénaktivált protein-kinázok szintjén) megváltoztatja a BCR útján beindított jeleátviteli események sorozatát (lásd 6.12. ábra, 6. fejezet), és az ellenanyag-termelés gátlását eredményezi.

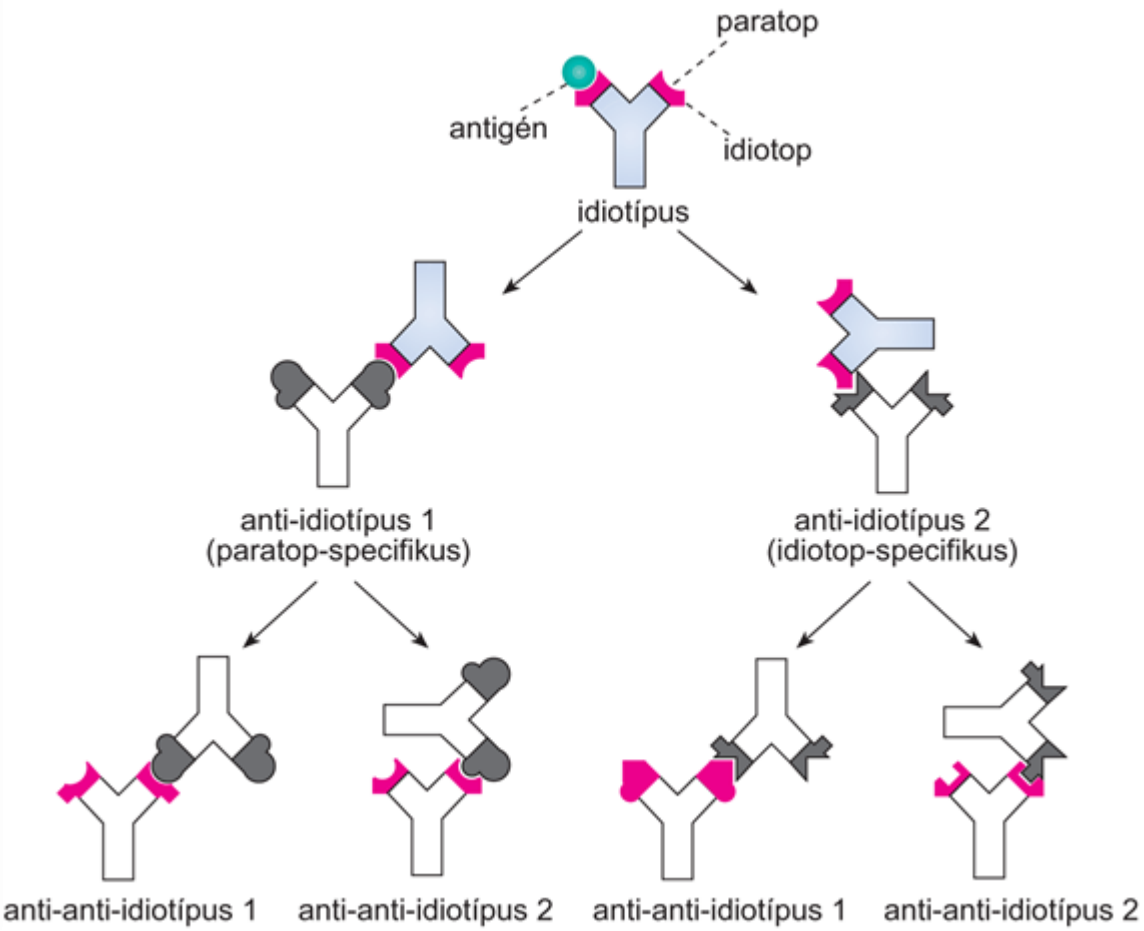
Az ellenanyag-közvetített szuppresszió formái

Ellenanyagok befolyásolhatják az ellenanyagok képződését. Így idiotípus-specifikus ellenanyagok a szervezetben képződve vagy a kísérleti állat szervezetébe juttatva tartósan megszüntethetik a kérdéses idiotípus tulajdonsággal rendelkező immunglobulin molekulák termelődését (*idiotípus szuppresszió*). Hasonlóképpen, ha a kísérleti állatnak vagy magzatának allotípus determinánsokra specifikus ellenanyagot adnak, tartósan megszűnik a kérdéses allotípusú immunglobulinok képződése (*allotípus szuppresszió*). Végül egy, több vagy valamennyi izotípusba tartozó antitest képződése megfelelő izotípus specifikus antitest(ek) segítségével gátolható (*izotípus szuppresszió*). Az ellenanyag-közvetített szuppresszió ezen formáinak egyfelől az immunfolyamatok szabályozásában van szerepe, másrészt gyakorlati szempontból is fontosak. Az anyai vérből IgG-osztályba tartozó ellenanyagok jutnak a magzat szervezetébe, és azok szintje jelentősen mintegy hat hónappal a születés után kezd csak csökkenni. Ezért egyes védőoltások (pl. kanyaró, mumpsz) adása 1 éves kor betöltése előtt nem célszerű, mivel az anyai ellenanyagok szuppresszív hatásával számolni kell. Egy másik gyakorlati szempontból fontos alkalmazása az elenanyag-közvetített szuppressziónak az intravénás Ig (IVIG) terápia, amelyet bizonyos autoimmun betegségek során sikerrel alkalmaznak. Az IVIG sokrétű hatásai: az idiotípus hálózatba való beavatkozása, az Fcγ receptorokkal való kölcsönhatásai, a DC-ket és az antigén-prezentációt moduláló hatása összességében az „immunrepertoár” normalizálását eredményezi.

2.2. Az idiotípus-hálózat szerepe az immunfolyamatok szabályozásában

Az *immunrendszer hálózat jellegére* elsősorban az ellenanyag szerkezetének megismerése hívta fel a figyelmet. *Jerne* szerint egy adott ellenanyag-molekula variábilis része kettős funkciót tölt be. Hordozza az antigénkötő helyet (*paratóp*, amely egy meghatározott epitóp felismerésére alkalmas), de egyben, éppen variabilitása miatt, az egyedi molekulára jellemző determinánst (*idiotóp*) is tartalmaz. Az idiotópok határozzák meg az ellenanyag-molekula *idiotípusát*, és ezek miatt az egyedi determinánsok miatt az ellenanyag maga is immunogén, következésképpen idiotípusspecifikus ellenyag(ok) termelését indukálhatja. Ez az immunválasz során alapja lehet egy idiotípus-antiidiotípus kölcsönhatásokon alapuló „hálózat”-nak, amelyben az idiotípus sajátságokat hordozó B- és T-sejtek, valamint ellenanyag-molekulák egyaránt résztvesznek. A *Jerne-féle hálózatelmélet* értelmében az antigén a szelekciót követően aktiválja a kiválaszott limfocitaklónt, az antigénreceptor, ill. a képződő ellenanyag idiotípus-determinánsai pedig egy másik klónt aktiválnak. Ez utóbbiak azok, amelyek a megfelelő antiidiotípus-receptorral rendelkeznek, és antiidiotípus-ellenanyagot termelnek. Ezeknek idiotípus-determinánsai viszont antiantiidiotípus-determinánsokat hodozó klónokat aktiválnak – és így tovább (13.2. ábra). Az immunrendszer tehát egymással kölcsönhatásba kerülő idiotípusok hálózata. Ez egyben azt is jelenti, hogy egy olyan idiotípus-specifikus ellenanyag, amelyik az első antitest antigénkötő helyét (a *paratopot*) ismeri fel, lényegében a hapténnel (antigénnel) egyenértékű, következésképpen annak „*belső képmása*” (internal image). Ebben az értelemben az immunrendszer magába foglalja a természetben előforduló valamennyi epitopot. Az antigén az egész hálózatra kiterjedő mozgást vált ki, amit az immunrendszer működését szabályozó mechnizmusok helyreállítanak. Ha erre nem kerül sor, autoimmun betegség alakulhat ki az állandósuló „zavar” következtében. Mai felfogásunk szerint az immunrendszer, mint hálózat, a Jerne által felvázolt rendszernél jóval nagyobb kiterjedésű. Az immunrendszer sejtjei adhéziós molekulák közvetítésével közvetlen, különféle humorális sejttermékek révén pedig közvetett kapcsolatot létesítve alkotnak hálózatot. Ugyanilyen módon a szervezet más hálózataival (pl. neuroendokrin rendszer) is kapcsolatba kerülve válnak az immunfolyamatok a szabályozó rendszerek szerves alkotó részévé (16.1. ábra).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



16.2. ábra. Az idiotípus hálózat kialakulása. Egy adott ellenanyag-molekula antigénkötő helye, a paratóp egy meghatározott epitóp felimerésére alakalmas, de egyben az egyedi molekulára jellemző determinánst (idiotóp) is kifejez. Az egyedi determinánsok miatt az ellenanyag maga is immunogén: idiotípus specifikus ellenanyagok termelését indukálja. Az immunválasz során az antigén aktiválja a kiválasztott limfocitaklónt, az antigénreceptor, illetve a képződő ellenanyag idotípusdeterminánsai pedig egy másik klónt aktiválnak. A képződő ellenanyagok (anti-idiotípus 1) idiotípus-determinánsai viszont anti-idiotípus 1 determinánsokat hordozó klónokat aktiválnak (anti-idiotípus 2 ellenanyagok), és így tovább. Az immunrendszer tehát egymással kölcsönhatásba kerülő idiotípusok hálózata. Az olyan második idiotípus-specifikus ellenanyag, amely az első antitest paratópja ismer fel, a hapténnel egyenértékű, tehát annak belső képmása.

2.3. A citokinek és a kemokinek szerepe az immunfolyamatok szabályozásában

A könyv szinte minden fejezetében szó esik a különböző citokinek és kemokinek hatásáról egyes immunsejtek funkciói, vándorlása, illetve az immunfolyamatok szabályozása kapcsán. Részletesen az 5. fejezetben taglaltuk a jellemzőiket, hangsúlyozva pleiotrop hatásukat, továbbá azt, hogy rendkívül kis koncentrációkban, képződési helyüktől távol elhelyezkedő sejteken is hatékonyak. Arra is utaltunk, hogy egymás hatását elősegíthetik, vagy éppenséggel gátolhatják (szinergista, antagonista hatás). Hangsúlyozzuk, hogy *a citokinek és a kemokinek az immunválasz minden fázisában – az antigén bemutatásától kezdődően az effektor funkciókig, a különböző immunsejtek érésén, differenciálódásán és vándorlásán át alapvetően fontos szerepet töltenek be.*

Most nem ismételjük meg a könyv más fejezeteiben leírtakat, csupán az adaptív immunválasz karmestereinek számító segítő T-sejtekkel kapcsolatos ismeretekre és a B-sejtek ellenanyagtermelésének citokinek általi szabályozására utalunk - példaként. A Th-sejtek két nagy szubpopulációját (Th1 és Th2) annak alapján lehet elkülöníteni, hogy különböző citokineket termelnek (lásd 13. fejezet). Ennek eredményeként a *Th1-sejtek a sejt-közvetített, a Th2-sejtek pedig az ellenanyag-közvetített (humorális) válasz irányába terelik az immunfolyamatot.* A két szubpopuláció termékei egymás képződését is befolyásolják. Így pl. a Th1-sejtek által termelt IFN-γ gátolja a Th2-sejtek proliferációját, míg a Th2-eredetű IL-10 a Th1-sejtek citokintermelését gátolja. Az

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

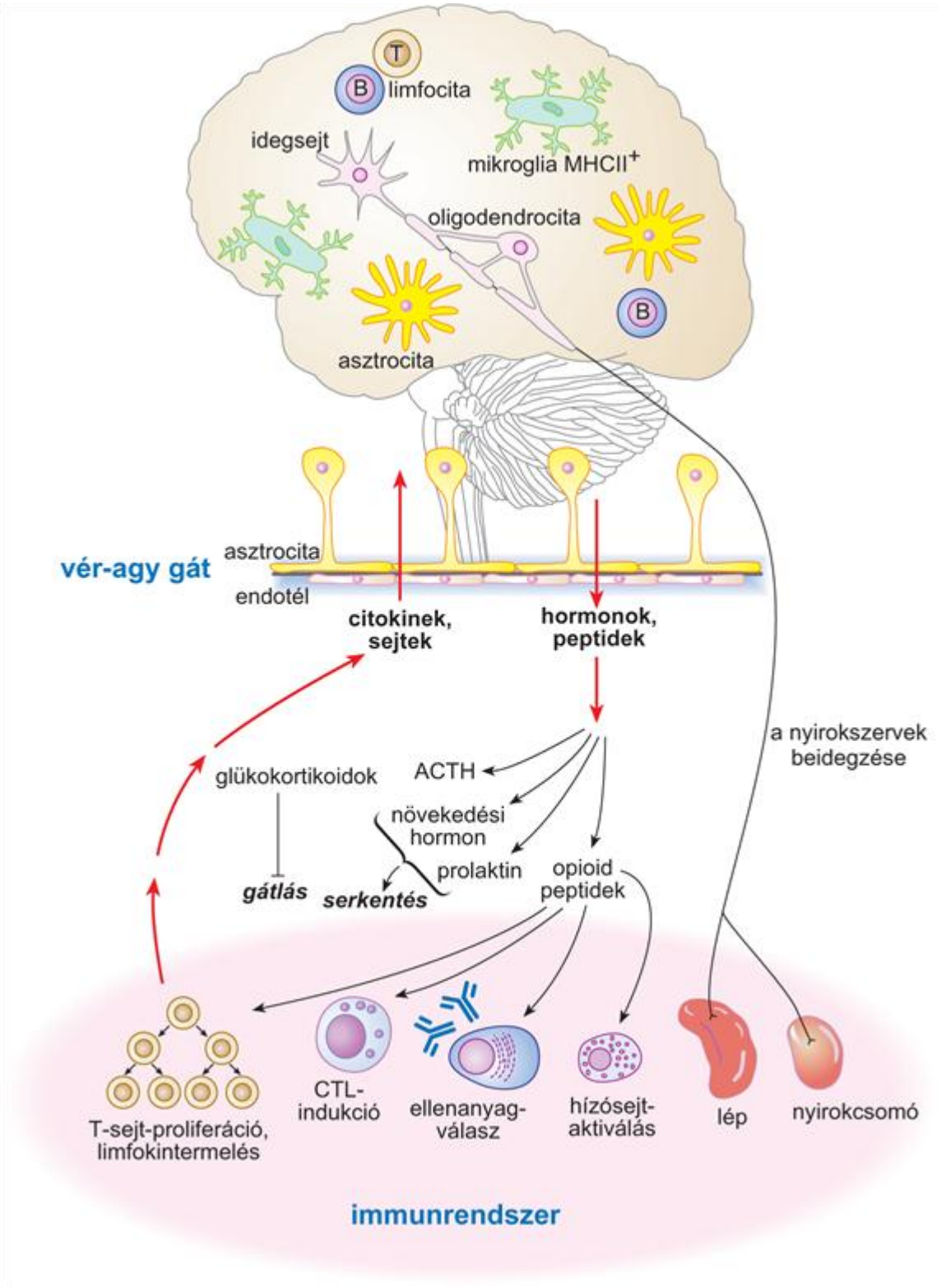
ellenanyagok izotípusváltása (lásd 14. fejezet) is citokinek által befolyásolt folyamat. Például IL-4 hatására pl. a B-sejtek ellenanyag-termelése IgE izotípusra „vált”, míg az IFN-γ gátolja az IL-4-nek ezt a hatását,

2.4. Neuroendokrin szabályozás

Az utóbbi években számos megfigyelés igazolta, hogy a neuroendokrin rendszer és az immunrendszer egymás működését kölcsönösen befolyásolja (16.3. ábra). Ezek az adatok ellene szólnak annak a korábbi felfogásnak, amely ezt a kölcsönhatást tagadta, mivel az immunrendszer nem áll közvetlen összeköttetésben az idegrendszerrel. A vegetatív idegrendszer mai ismereteink szerint beidegzi az elsődleges és másodlagos nyirokszerveket egyaránt. Elsősorban az adrenerg, szimpatikus rostok hálózzák be a csontvelő és tímusz strómasejtek alkotta mátrixát, de hasonló jellegű a nyirokcsomók és lép beidegzése is. A periarterioláris limfatikus hüvelyben (PALS) közvetlen kapcsolatot is leírtak az idegsejtek, valamint a T- és interdigitáló dendritikus sejtek között. Ugyanekkor az immunrendszer sejtjei neuroendokrin mediátorok felismerését lehetővé tevő receptorokat is hordoznak felszínükön, így pl. a makrofágokon kolinerg és adrenerg receptorok is találhatók. Míg a kolinerg stimulusok gyulladáscsökkentő hatásúak, az adrenerg hatások a körülményektől függően fokozhatják vagy gátolhatják is a gyulladási citokinek felszabadulását.

A két rendszer közötti szoros kapcsolatot jól illusztrálja a stressz-helyzetben kialakuló neuroendokrin válasz immunfolyamatokra gyakorolt hatása. Stressz hatására a hipofízisből adrenokortikotrop hormon (ACTH) szabadul fel, ami a mellékvese glükokortiokoidok (pl. hidrokortizon) fokozott elválasztását eredményezi. Ezzel egyidejűleg, a szimpatikus idegrendszer és a mellékvese stimulációjának hatására neurotranszmitterek (acetilkolin, noradrenalin), adrenalin és más neuroendokrin mediátor anyagok (növekedési hormon, prolaktin, melanotonin, endorfin, enkefalin) szabadulnak fel. Ezek serkenthetik vagy éppen ellenkezőleg, gátolhatják az immunrendszer működését (16.1. táblázat).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



16.3. ábra. A neuroendokrin- és az immunrendszer kölcsönhatása. A neuroendokrin- és az immunrendszer egymás működését kölcsönösen befolyásolják. Erre lehetőséget nyújt a nyirokszervek vegetatív beidegzése, valamint az, hogy a központi idegrndszer egyes sejtjei (aktivált gliasejtek, asztrociták) MHC-termékeket, adhéziós molekulákat, immunmediátorokat felismerő receptorokat fejeznek ki, és citokineket termelnek.Az immunrenszer egyes sejtjei viszont neuroendokrin mediátorokat felismerő receptorokat is hordoznak a membránjukon. Így a vegetatív idegrendszer útján közvetíteett ingerek, továbbá hormonok, opioid peptidek serkenthetik vagy gátolhatják az immunfunkciókat. Míg az immunsejtek termékei (pl. citokinek) az idegrendszer tevékenységére hatnak.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

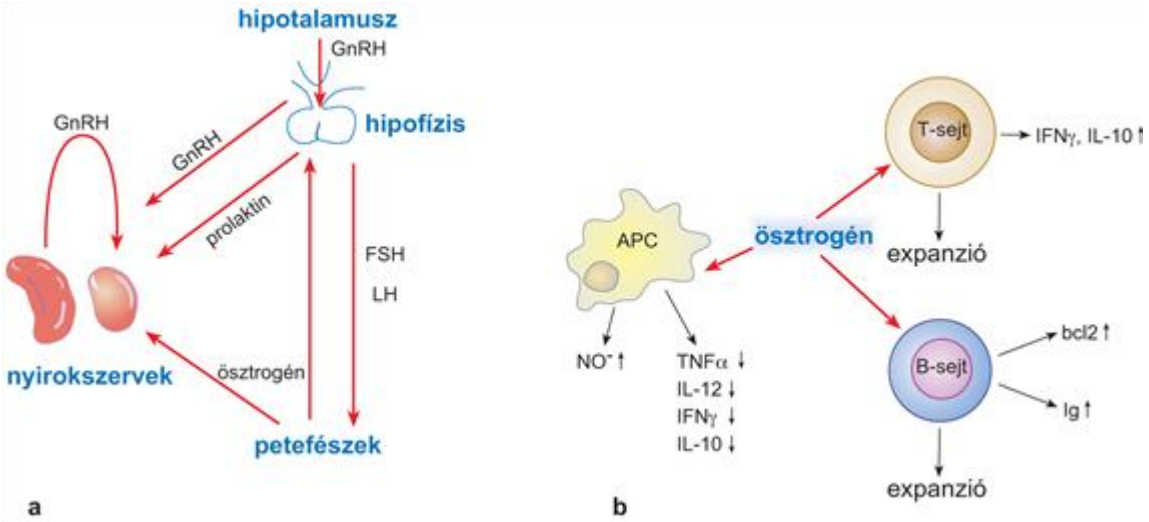
16.1. táblázat - 16.1. táblázat.Neuroendokrin mediátorok hatása az immunrendszerre

Mediátor	**Az immunrendszer válasza**	**Hatás**
Hidrokortizon	Ellenanyag-termelés, NK-aktivitás, citokintermelés	↓
Adrenalin	Limfocitaproliferáció mitogén hatásra	↑
Acetilkolin	Limfociták és makrofágok száma a csontvelőben	↑
β-endorfin	Ellenanyag-termelés, makrofág és T-sejt aktiváció	↑/↓
Enkefalin	T-sejt aktiválás	↑/↓
Prolaktin	Makrofág aktiválás, IL-2 termelés	↑
Növekedési hormon	Ellenanyag-termelés, makrofágaktiválás, IL-2	↑
Melanotonin	MLR, ellenanyag-termelés	↑
ACTH	Citokintermelés, NK-aktivitás, ellenanyag-termelés, makrofágaktiválás	↑/↓
Nemi hormonok	Limfocitatranszformáció, MLR	↑/↓

A neuroendokrin rendszerrel való kapcsolatnak tulajdonítható az is, hogy pszichés tényezők befolyásolhatják az immunrendszer működését olyan betegségekben, amelyekben az immunfolyamatok károsodtak (pl. rák, AIDS). Beszámoltak arról is, hogy a humorális immunválasz kondícionálható (feltételes reflexszel kiváltható).

Az immunrendszer és a központi idegrendszer között többszintű kommunikáció áll fenn, az immunrendszer sejtjei és termékei is befolyásolhatják a központi idegrendszer működését. Erre többek között példa az is, hogy fertőzések, gyulladások a központi idegrendszer által is szabályozott reakciókat indítanak el (láz, anorexia). Igazolták, hogy az immunválasz folyamán felszabaduló citokinek (IL-1, IL-6, TNF-α) aktiválják a stresszválasz szabályozásában résztvevő hipotalamusz–hipofízis–mellékvesekéreg (HPA - *H*ypothalamic-*P*ituitary-adrenal *A*xis) tengelyt. A másik, rendkívül fontos rendszer, a fertilitás szabályozásáért felelős hipotalamusz–hipofízis–gonád (HPG – *H*ypothalamic-*P*ituitary-*Gonadal*) tengely, amelynek immunfunkciókat moduláló szerepe van, és autoimmun betegségek kialakulásában, illetve lefolyásában is szerepet játszhat. A központi idegrendszerben található gonadotropint termelő neuronok (GnRH-neuronok axonvégződéseiken GnRH-peptidet szekretálnak, amelyek serkentik az agyalapi mirigy elülső lebenyének FSH (*F*ollikulus *S*timuláló *H*ormon) és LH (*L*uteinizáló *H*ormon) felszabadulását, ezáltal szabályozzák a petefészek ösztrogéntermelését (16.4. ábra). A HPG-tengely „végpontjában” felszabaduló ösztrogén pedig fontos szerepet játszik az immunrendszer szabályozásában, befolyásolja a limfociták fejlődését, valamint az immunsejtek funkcióit is. Régóta ismert, hogy bizonyos autoimmun betegségek (rheumatoid artritis, szisztémás lupus erithrematosus, SLE) előfordulási gyakorisága nőkben jóval nagyobb, mint férfiakban. A nemi hormonok szintjének módosításakor illetve posztmenopauzában a tünetek enyhülését írták le. Ezek a különbségek az ösztrogén immunmoduláló hatásával magyarázhatók. Bár a T-és B-sejtek fejlődését, éppúgy, mint a DC differenciálódást gátolja az ösztrogén, a felnőttkori immunválaszt serkenti, a T-sejtekből IFNγ és IL-10-termelést vált ki, és proliferációt indukál, a B-sejtekben antiapoptotikus jeleket közvetít, fokozza a túlélést, és a TD-antigénre adott ellenanyagválaszt. Túlélést fokozó hatása következtében az ösztrogén alkalmas a perifériás tolerancia áttörésére és a preautoimmun fenotípus kialakítására. Ugyanakkor kimutatták azt is, hogy T-sejteken GNRH-receptorok fejeződnek ki, így az ösztrogén immunválaszra kifejtett hatása a GNRH-receptoron keresztül is modulálható (16.4. ábra).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



16.4. ábra. Az ösztrogén és az immunrendszer kölcsönhatása. a) Az ösztrogén szerepet játszik más immunreguláló hormonok szabályozásában. Fokozhatja a limfociták által termelt GNRH-ra való érzékenységet, és a GNRH-receptorok kifejeződését T-sejteken. Fokozza a szintén immunmoduláló hatású prolaktin termelését is. GNRH; *G*on*a*dotropin Releasing Hormone, FSH; *F*ollikulus *S*timuláló *H*ormon, LH; *L*uteinizáló *H*ormon. b) Az ösztrogén immunrendszerre kifejtett hatása sokrétű, és sejtfajtánként eltérő lehet. Ösztrogénreceptorok jelen vannak monocitákon, makrofágokon, DC-n, T- és B-sejteken is. Az ösztrogén fokozza az nirogén-monoxid (NO) termelést antigén-prezentáló sejtekben, ugyanakkor csökkenti több citokin szekrécióját. T-sejteken IFNγ- és IL-10-termelést vált ki, fokozza mind a T-, mind a B-sejtek klonális szaporodását, továbbá a B-sejtekben a bcl2-kifejeződés fokozásával elősegíti a túlélést, és emeli az Ig-termelést is.

2.5. Treg-sejtek által történő szabályozás

A Treg-sejtekről a 13. fejezetben írtunk részletesen, de számos más fejezeetben is utalunk alapvetően fontos szerepükre az immunfolyamatok szabályozásában. *Ezek a T-limfociták az effektor T-sejtek funkcionális gátlására képesek, és így alapvető szerepet játszanak a perifériás tolerancia fenntartásában, a autoimmun betegségek megelőzésében, a gyulladási folyamatok (asztma, gyulladásos bélbetegségek) gátlásában, ugyanakkor gátolják a fertőző mikroorganizmusok eltávolítását és a tumorellenes immunitás hatékonyságát is.*

A Treg-sejtek nem alkotnak egységes populációt, a jellemzésükre alakalmas markerek (Foxp3, CD4+, CTLA-4, LAG-3) nem kizárólag Treg sejteken fordulnak elő. Ismert továbbá az is, hogy e markerek kifejeződése sejtaktiváció hatására megváltozhat.

A Treg-sejtek szabályozó hatásukat többféle mechanizmussal valósítják meg. Ezek között szerepel gátló citokinek termelése (TGFβ, IL-10, IL-35), közvetlen citolitikus folyamatok aktiválása, az anyagcserefolyamatok gátlása és a DC-k érésének, aktivációjának gátlásán keresztül megvalósuló szabályozás.

Mai tudásunk szerint a Treg-sejtek antigéntől függő szabályozó hatással rendelkeznek, és negatív visszacsatolás révén elnyomhatják az azonos antigén-specificitású Th-sejtek funkcióját.

Az utóbbi években derült fény arra, hogy az úgynevezett *mikro-RNS*-ek közül több mint 100 hat az immunrendszer működésére, ill. szabályozni képes immunfolyamatokat (lásd box).

Mikro-RNS-ek szerepe az immunológiai folyamatokban

A gének működését a kromatinszerkezet, a DNS-t és a hisztonokat érintő epigenetikai módosítások, valamint a transzkripciót szabályozó fehérjék irányítják. A gének által kódolt fehérjék expressziójának azonban létezik még egy, a közelmúltban leírt, poszt-transzkripciós szabályozási mechanizmusa: az *RNS-interferencia*. A jelenséget leíró *Andrew Fire-t* és *Craig Mellót* 2006-ban orvosi Nobel-díjjal tüntették ki.

Az RNS-interferencia (RNAi) vagy csendesítés (RNA silencing) egy meghatározott mRNS célzott lebontásának kiváltása, egy a cél mRNS szekvenciájával megegyező, kettősszálú RNS-darab által. A génexpresszió módosítására irányuló első kísérletek során *antisense* RNS-molekulákat alkalmaztak, feltételezve, hogy ezek a komplementer mRNS-molekulákhoz kapcsolódva gátolják a transzláció folyamatát. A kiváltott hatásokat

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

azonban nem magyarázta önmagában ez a mechanizmus, valamint *sense* RNS-szálakkal is gátolni lehetett a génexpressziót. Andrew Fire és Craig Mello írták le, hogy *a hatékony RNS-csendesítéshez valójában mindkét RNS-szálra szükség van.* A vizsgálatok során a kutatók szintetikus kettőszálú RNS-molekulákat fecskendeztek kísérleti állatok szervezetébe a kívánt fenotípus eléréséhez, azonban idővel kiderült, hogy a sejtek maguk is állítanak elő kettősszálú RNS-t a mRNS működés szabályozásához. Ezek a kísérletek vezettek el a mikroRNS-ek (miRNA) felfedezéséhez. A mikroRNS-ek érett állapotban rövid, egyszálú, nem kódoló RNS-darabok, melyek az RNS-indukált csendesítő komplexhez (RISC) kapcsolódnak. A célként szolgáló mRNS 3' nem kódoló végéhez kapcsolódva gátolják a transzlációt, és csökkentik a mRNS stabilitását, ezáltal gátolják a fehérjeexpressziót.

Az emberi genomban több mint 700 mikroRNS ismert, melyek közül száznál is több fejeződik ki az immunrendszer sejtjeiben. Ezek befolyással vannak a hematopoetikus sejtek megjelenésétől kezdve a fehérvérsejtek differenciálódásán át a gyulladási folyamatokra, a veleszületett és az adaptiv immunválaszra, az autoimmun folyamatok kialakulására és a daganatok képződésére is.

16.2. táblázat - Példák az immunrendszer szabályozásában ismerten szerepet játszó mikro-RNS-ekre

mikro-RNS	**Sejttípus**	**Szabályozott gének**
miR-10	Hemopoetikus őssejt	HOX-család
miR-17-92	B-sejt, T-sejt	BIM, PTEN
miR-142-3p	Regulátor T-sejt	AC9
miR-146	Monocita	IRAK1, IRAK6, TRAF
let-7e	Makrofág	TLR4
miR-9	Mieloid sejtek	NFKB1
miR-34	DC, B-sejt	FOXP1, WNT1, JAG1

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

17. fejezet - 17. fejezet – Kórokozók ellen kialakuló immunválasz és vakcináció

(Erdei Anna)

Könyvünkben a korábbiakban részletesen bemutattuk a veleszületett és az adaptív immunrendszer működésében résztvevő sejteket és molekulákat, továbbá megismertük az alapvető immunológiai folyamatok mechanizmusait. Ebben a fejezetben azt mutatjuk be, hogy mindezeket az eszközöket hogyan „használja” a szervezet a legkülönbözőbb kórokozók leküzdése érdekében.

Az evolúció során kialakult veleszületett és adaptív immunrendszer fő feladata a gazdaszervezet védelme a kórokozó baktériumok, vírusok, gombák és paraziták ellen (lásd 1. fejezet). Az ember és a környezetében élő patogének között folyamatos küzdelem zajlik, amelyben mindkét fél: a támadó mikroba és a gazdaszervezet egyaránt aktívan részt vesz. A magasabb rendűek immunrendszere „megtanult” védekezni a kórokozók ellen, és ezzel párhuzamosan a patogének is „kiismerték” az immunrendszer különböző felismerési és eliminációs mechanizmusait. Fontos szem előtt tartani, hogy a filogenetikai szelekció azoknak a kórokozóknak kedvez, amelyek a számukra kedvező életfeltételeket biztosító gazdaszervezeteket nem, vagy legalábbis nem túl korán pusztítják el. Ez az egyensúly meglehetősen labilis, részben a patogének változékonysága, részben pedig az ember általi beavatkozások – pl. gyógyszerek és védőoltások – miatt. Az egyensúly felborulása sok esetben a fertőzött egyed pusztulásával jár (lásd a kórokozók által okozott halálozások számát), ritkábban egy patogéntől való végleges vagy legalábbis véglegesnek látszó megszabadulást (lásd feketehimlő) eredményezi.

Szükséges megemlíteni azonban azt is, hogy számos mikroorganizmus – főként baktériumok és gombák – a magasabb rendű szervezetek *fiziológiás mikrobiális flórájához* tartoznak, élőbevonatot („*biofilm*”) képezve különböző testfelületeken. Egészséges szervezetben ezek nem patogének, sőt számos közülük nélkülözhetetlen a normális működés fenntartásához. Az emberben pl. kb. 1 kg-nyi, több mint 400 kommenzalista baktériumfaj él – többségük a vastag- és a csípőbélben (*colon, ileum*), de a bőr felületének védelmét biztosító biofilm mikrobái is idesorolhatók. A normális bélflóra fontos szerepe, hogy nem enged teret a patogén baktériumok megtelepedésének. Ezzel magyarázható, hogy a nem kellő körültekintéssel alkalmazott antibiotikum-kezelés nemcsak rezisztens törzsek kialakulásának kedvez (lásd box), de a kommenzalista bél-baktériumflóra elpusztításával lehetővé teszi patogének – pl. a hasmenést okozó toxint termelő *Clostridium difficile* – elszaporodását is. Ugyanakkor azonban korábban ártalmatlan mikrobák is kórokozóvá válhatnak egy szervezetben, ha a gazdaszervezet immunrendszere károsodik, és immunhiányos vagy immunszupresszált állapot alakul ki – ilyenkor lépnek fel az ún. *opportunista fertőzések*, mint pl. az AIDS esetében (lásd 20. fejezet). Egyes mikrobák azáltal is védik a gazdaszervezetet, hogy a káros fajokat elpusztító antibakteriális fehérjéket termelnek.

Baktériumok antibiotikum-rezisztenciája

Az 1940-es években felfedezett „csodagyógyszerek”, az *antibiotikumok* olyan természetes vagy (a későbbiekben mesterségesen előállított) szintetikus anyagok, amelyek megakadályozzák a baktériumok szaporodását, ill. elpusztítják azokat. A *tetracyclin* pl. a riboszómákhoz kötődik, a *penicillin* és a *vancomycin* a baktériumok sejtfalának szintézisét gátolja. E gyógyszerek egyre könnyebb elérhetősége, gyakran meggondolatlan alkalmazása elősegítette *rezisztens baktériumtörzsekkialakulását* és elterjedését bizonyos mikroközösségekben, pl. kórházakban. Az utóbbi években egyre gyakrabban bukkannak fel olyan törzsek, amelyek az eddig megismert több mint 100 féle antibiotikum közül többel szemben is ellenállóak. Ezeket nevezzük MDR (*M*ulti *D*rug *R*esistant) törzseknek, melyek elsősorban a legyengült immunrendszerű egyedekben szaporodhatnak el, túlnőve az ártalmatlan mikrobákat. Rezisztens törzsek alakultak ki pl. a tuberkulózis már eltűntnek hitt kórokozója, a *Mycobacterium tuberculosis*, a húgyvezetékeket és az epeutakat fertőző *Enterococcus faecalis* és a tüdőgyulladást és vérmérgezést okozó *Pseudomonas aeruginosa* esetében. Az antibiotikumoknak ellenálló törzsek különböző *rezisztenciagéneket* hordoznak, így pl. olyanokat, amelyek molekuláris pumpákat kódolnak, vagy olyan enzimeket, amelyek lebontják az antibiotikumot. Ezek a gének gyakran transzpozonokba épülnek be, így fokozva a rezisztencia elterjedését.

Megjegyezzük, hogy a *természetes antibiotikumok* közé sorolhatók a veleszületett immunrendszer részeként működő *antimikrobiális peptidek* is, melyek a kórokozó felismerésekor szabadulnak fel alacsonyabb rendű fajok

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

különböző sejtjeiből (lásd *Drosophila, Limulus* – 15. fejezet), és a magasabb rendűekben is jelentősek az azonnali védelem során – pl. a granulocitákból felszabaduló defenzinek (lásd 1. fejezet.)

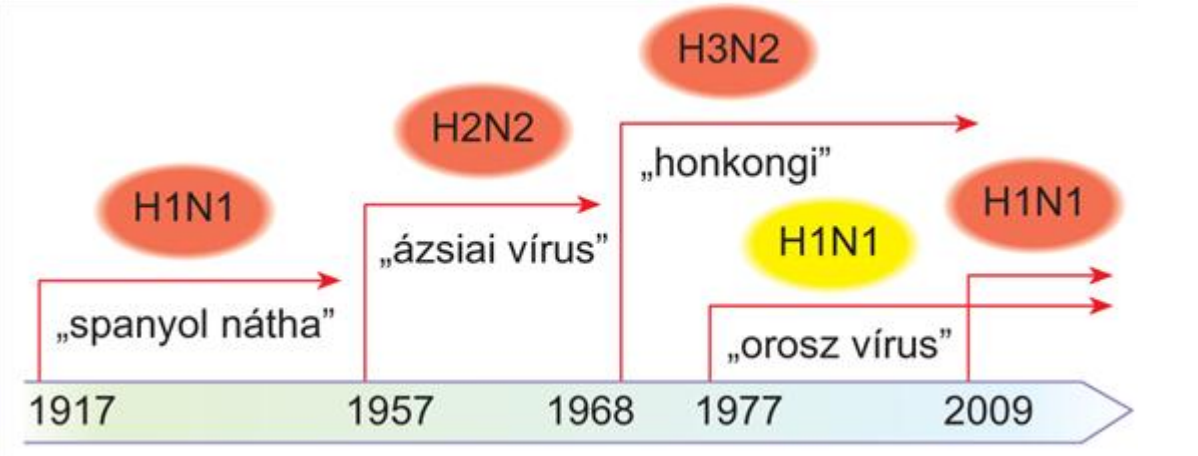
1. A patogénnel való fertőződés fokozott előfordulása

Környezetünk korábbiakhoz képest jelentősen felgyorsult megváltozása következtében olyan teher nehezedik immunrendszerünkre, amilyen az emberiség kialakulása óta talán még soha. E tényezők közé sorolható a Föld népességének rohamos növekedésével kialakuló *túlzsúfolt városok kialakulása*, az *intenzív állattartás* a fokozott mennyiségű élelem előállítása érdekében, az egyre nagyobb méreteket öltő *szegénység, a rossz higiénés körülmények* és *szexuális szokások*. Az emberek jelentős része nagyvárosokban lakik, ahol az életkörülmények egyrészt jelentősen megváltoztatták a kórokozókkal való találkozás és együttélés jellegét, másrészt megfosztották a „partnereket" az adaptációhoz szükséges időtől. A repülőgép emberek sokaságát viszi nagy távolságokra rövid idő alatt, és ezzel olyan kórokozókat is szállít egyik kontinensről a másikra, amilyenek korábban egy adott, viszonylag izolált környezetben nem fordultak elő. A sűrűn lakott nagyvárosokban az emberek könnyen fertőzik meg egymást a különböző patogénekkel, közöttük olyanokkal is, amelyek új mutációk eredményeként éppen a körülmények hatására, ill. azokhoz alkalmazkodva fejlődtek ki. Jó példa az immunrendszert ért új kihívásokra a *HIV*, a *Legionellabaktérium*, a Lyme-kórt okozó *spirochéta* (lásd box), vagy a minden évben megváltozott formában támadó influenzavírus, de ide sorolhatjuk egyes kórokozók gyógyszerrezisztenssé vált törzseit is (lásd box). *A régi és az új kórokozók leküzdése érdekében egyaránt nagyon fontos a patogének és az immunrendszer kapcsolatának, sokrétű kölcsönhatásának megismerése.*

A Borrelia burgdorferi által okozott Lyme-kór

Először 1975-ben, az amerikai Lyme városban írták le ezt a fertőzést, amely 2-3 héttel a kullancs-csípést követően alakul ki, és növekvő méretű (akár 30–50 cm átmérőjű), kör alakú, a kerületén piros kiütésként jelenik meg. A kór tüneteit a *Borrelia burgdorferi* spirocheta ellen kialakuló immunválasz okozza. A baktérium ostorának egyik fehérjemolekulája ellen termelődő ellenanyag a fertőzés után 2-3 héttel kimutatható, de az antitest nem biztosít védelmet a Lyme-kór kialakulása ellen. A kórokozóhoz kötődő ellenanyag jól aktiválja a komplementrendszert, aminek következtében gyulladás alakul ki. Antibiotikummal (penicillinnel és tetracyclinnel) – amely megakadályozza a kórokozó elszaporodását a szervezetben –, gátolható a kór kialakulása.

A történelmi idők során a különböző patogének által okozott számos járványról tudósítottak a korabeli beszámolók (lásd pl. az influenzavírus által okozott epidémiák és pandémiák, *17.1. ábra),* és sajnos évente több millió ember hal meg még ma is különböző fertőzések következményeként. A fejlődő országokban a halálesetek legnagyobb részét jelenleg is különböző, elsősorban paraziták (pl. malária) által okozott fertőző betegségek okozzák. A védőoltások és a különböző gyógyszerek egyre szélesebb körű alkalmazása jelentősen csökkenti a halálesetek számát, ugyanakkor számos esetben újabb, a gyógyszereknek ellenálló patogéntörzsek alakulnak ki, mint pl. a *Mycobacterium tuberculosis* esetében. Nemcsak az emberek között, hanem az állatok körében is lezajlanak járványok, amelyek számos esetben nemcsak a gazdaságra, hanem a környezetre is nem kívánt hatással vannak.



17.1. ábra. Az influenza A vírus járványt, ill. pandémiát okozó altípusainak megjelenése az 1900-as évektől kezdődően. Három hemagglutinin-altípust (H1, H2, H3) és két neuraminidáz-altípust (N1, N2)

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

tartalmazó vírust azonosítottak eddig az emberi populációban. A legsúlyosabb világméretű járvány (*pandémia*), a H1N1 vírus által okozott ún. „spanyolnátha” mintegy 40 millió ember halálát okozta 1917-18-ban. (A pandémiát okozó vírusokat vörös, az endémikus járványt okozó vírust sárga színű háttérrel jeleztük.) A 2009-es H1N1 – noha a legenyhébb lefolyású, de világjárvány volt – a WHO (*W*orld *H*ealth *O*rganization) minősítése alapján.

2. A patogénekkel való kölcsönhatás általános jellemzői

A kórokozóval történő fertőzés során sokrétű kölcsönhatás alakul ki a gazdaszervezet és a patogén között. Ennek főbb lépései a következők: a kórokozó bejutása a szervezetbe, a gazdaszervezet szöveteiben/sejtjeiben való szaporodása és megtelepedése, az immunrendszer működésének kijátszása, szövetek roncsolása, funkcióinak károsítása. Ez utóbbi két folyamatot gyakran éppen maga az immunválasz eredményezi. Számos baktérium termel toxinokat, melyek a szövetek kolonizációja nélkül is elpusztítják a gazdaszervezet sejtjeit. Sokféle tényező befolyásolja a kórokozó betegséget okozó képességét *(virulenciáját)*, és többféle mechanizmus vehet részt a fertőzés létrejöttében.

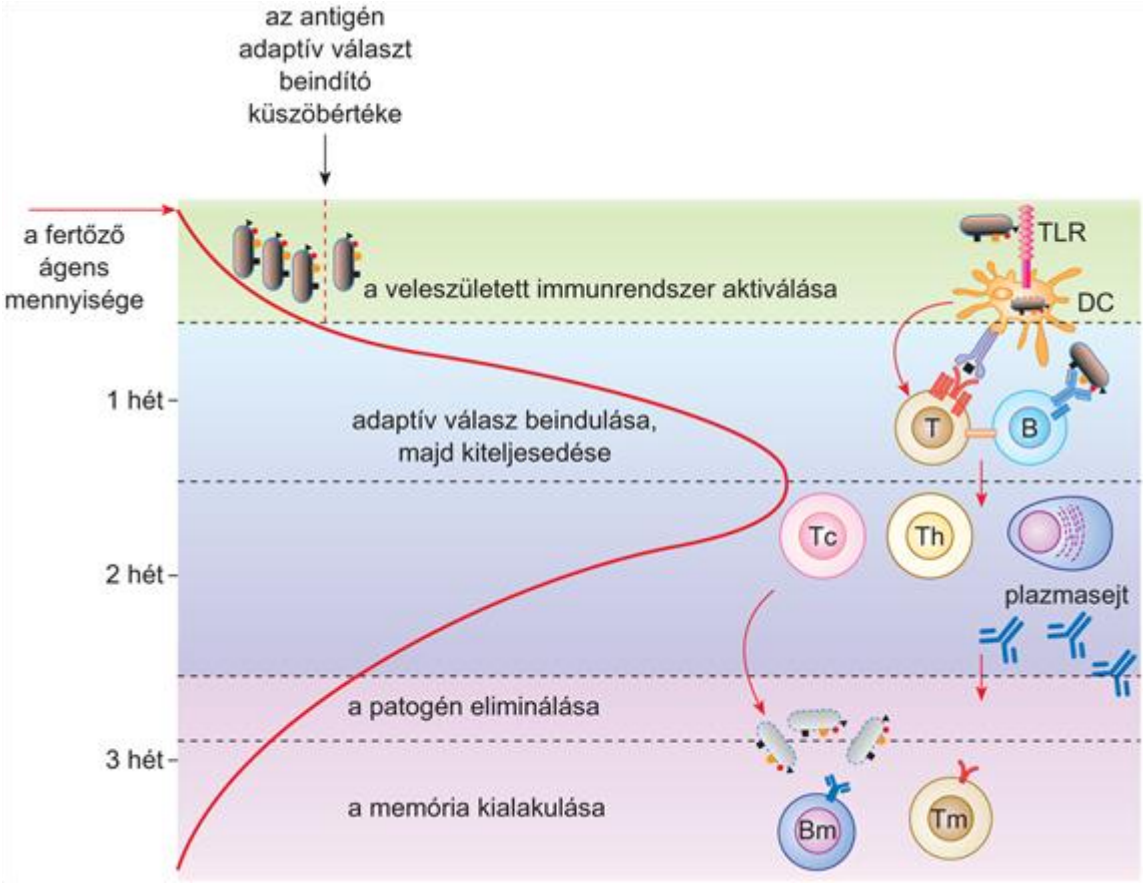
A már fertőzött egyedekből különböző módon, pl. cseppfertőzéssel, sérülés révén, rovarcsípéssel vagy közvetlen kontaktus útján kerülhet a patogén az egészséges szervezetbe (17.I. táblázat). *A fizikai és kémiai gátak leküzdése után a kórokozók leggyakrabban a nyálkahártyán át jutnak a szervezetbe.* Az esetek többségében a veleszületett immunitás eredményeként, helyi reakciók révén, szinte észrevétlenül eliminálódik a kórokozó. Ha azonban ezen az első immunvédelmi vonalon túljut a patogén, és mennyisége a szervezetben elér egy bizonyos küszöbértéket, akkor aktiválódik az adaptív immunrendszer, aminek eredménye kettős: a kórokozó eliminációja mellett immunológiai memória is kialakul. A *17.2. ábrán* egy fertőzés időbeli lezajlásának legjellemzőbb immunológiai történéseit foglaltuk össze. Fontos megemlíteni, hogy a patogének egy része sértetlenül jut ki a szervezetből, és újabb gazdaszervezeteket fertőzhet meg – pl. köhögés, tüsszentés vagy érintés útján. Amint az 1. fejezetben részleteztük, a veleszületett immunrendszer nélkülözhetetlen az adaptív válasz beindításához, mivel az antigén-specifikus T- és B-limfociták aktiválásához olyan kostimulátor molekulák szükségesek, amelyek a veleszületett immunrendszer sejtjein jelennek meg a kórokozóval való kölcsönhatás eredményeként.

17.1. táblázat - 17.1. táblázat. Különböző patogének eltérő utakon jutnak a szervezetbe

Nyálkahártyán keresztül			
	A bejutás módja	**Patogén**	**Betegség**
Légutakon	Cseppfertőzéssel	Influenzavírus	Influenza
	Spórák belégzésével	*Neisseria meningitidis*	Agyhártyagyulladás
		Bacillus anthracis	Inhalációs anthrax
		Aspergillus fumigatus	Allergiás aszpergillózis
Emésztőrendszeren	Fertőzött étellel vagy itallal	*Salmonella typhi*	Hastífusz
		Rotavírus	Hasmenés
Reproduktív traktuson	Fizikai kontaktussal	*Treponema pallidum*	Szifilisz
		HIV	AIDS
Külső hámon keresztül			
	A bejutás módja	**Patogén**	**Betegség**

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Sérüléssel, horzsolással	Bőrhorzsolással	Bacillus anthracis	Bőranthrax
	Szúrt seben	*Clostridium tetani*	Tetanuszos merevgörcs
	Fertőzött állat útján	*Francisella tularensis*	Tularemia
Rovarcsípéssel	Kullancs-csípéssel	*Borellia burgdorferi*	Lyme-kór
	Szúnyogcsípéssel (*Aedes aegypti)*	Flavivírus	Sárgaláz
	Szúnyogcsípéssel (*Anopheles)*	*Plasmodium* spp.	Malária



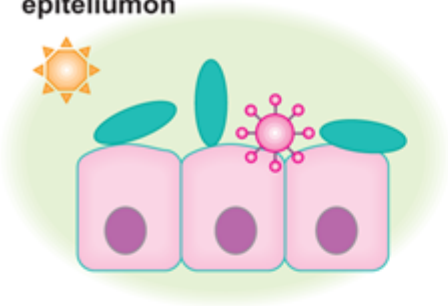
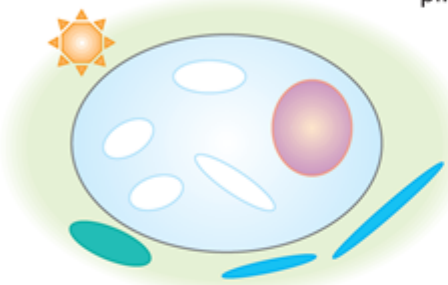
17.2. ábra. Az immunválasz kialakulása és lezajlása patogén hatására. A patogént azonnal észlelő *veleszületett immunelemek* meggátolják a kórokozó mértéktelen elszaporodását a gazdaszervezetben, és az APC-k – köztük elsősorban a DC-k – a patogén felvételét és feldolgozását követően elindítják az adaptív immunválaszt. Kb. egy hét múlva megindul az antigén-specifikus T- és B-sejtek felszaporodása és effektorsejtté alakulása. A kialakuló celluláris és humorális mechanizmusok a kórokozót 2-3 hét alatt eliminálják a szervezetből. A folyamat során antigén-specifikus T- és B- memóriasejtek is kialakulnak.

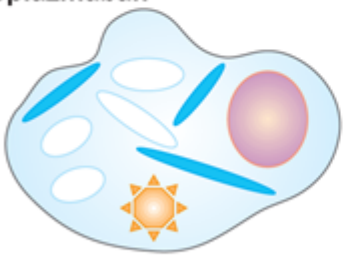
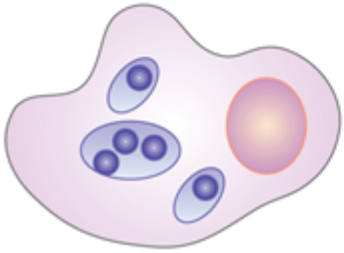
A szervezetbe jutó fertőző mikroba aktiválja a szervezet védelmi rendszerét, miközben az immunrendszer sejtjei közvetlenül vagy különböző oldékony faktorok közvetítésével továbbítják a kórokozóra vonatkozó információt. Az esetek döntő többségében a veleszületett immunrendszer elemei lépnek először kapcsolatba a patogénnel, és ezt követően indul be az adaptív válasz. Számos esetben a mikroba megtelepszik, és szaporodni kezd a gazdaszervezet szöveteiben, ahol károsodást okozhat.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A hatalmas számban előforduló patogénnel szemben csak olyan védekező rendszer képes felvenni hatékonyan a küzdelmet, amelynek egyes elemei hasonló nagyságrendben rendelkeznek a támadó mikroba felismerésére képes receptorstruktúrákkal. Emellett fontos az is, hogy a különböző tulajdonságokkal rendelkező és a szervezet más-más helyein megtelepedő és szaporodó kórokozók ellen a leghatékonyabb immunválasszal reagáljon a megtámadott szervezet. A magasabb rendű szervezeteket veszélyeztető rendkívül sokféle kórokozót az immunrendszer különbözőképpen „kezeli", és más-más végrehajtó mechanizmussal próbálja eltávolítani, attól függően, hogy azok a sejtek közötti térben, *extracellulárisan,* vagy pedig a sejten belül, *intracellulárisan* dúsulnak fel vagy szaporodnak. *A sejten kívül szaporodó mikrobákat leghatékonyabban a humorális immunrendszer elemei – az antitestek és a komplementrendszer – képesek semlegesíteni (lásd 14. fejezet), míg az intracelluláris patogének elpusztításában elsősorban a celluláris immunválasz hatékony(17.3. ábra)*. Az utóbbi kórokozók két csoportba sorolhatók annak alapján, hogy a megfertőzött sejt citoplazmájában vagy annak vezikulumaiban képesek szaporodni. A *citoplazmában élősködő* vírusok ellen a legsikeresebb védelmet a különböző sejtpusztító mechanizmusok (ADCC, CTL-ek, NK-sejtek által közvetített citotoxikus reakciók) biztosítják, míg a *vezikulumokban szaporodó* baktériumokkal szemben a leghatékonyabban a Th1-sejtek által aktivált makrofágok veszik fel a harcot (lásd 13. fejezet).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

EXTRACELLULÁRIS PATOGÉNEK		A VÉDEKEZÉS ELEMEI
epitéliumon 	*pl. Streptococcus pneumoniae, Escharichia coli, Neisseria gonorrhoeae, Vibrio cholerae, Mycoplasma, Candida albicans Helicobacter pylori stb.*	*veleszületett:* -antimikrobiális peptidek -fagociták -komplement *adaptív:* -szekretoros IgA
vérben, nyirokban 	pl. vírusok, baktériumok, gombák, protozoa, férgek	*veleszületett:* -fagociták -komplement *adaptív:* -neutralizáló ellenanyagok

INTRACELLULÁRIS PATOGÉNEK		A VÉDEKEZÉS ELEMEI
citoplazmában 	pl. *vírusok, Chlamydia spp., Listeria monocytogenes, protozoa, Plasmodium, Rickettsia spp. stb.*	*veleszületett:* -NK-sejtek -aktivált makrofágok (IFNγ) *adaptív:* -Tc-sejtek -ADCC
vezikulumokban 	pl. *Mycobaktériumok, Salmonella typhimurium, Leishmania spp., Listeria spp., Trypanosoma spp., Yersinia pestis, Histoplasma, Legionella pneumophila stb.*	*veleszületett:* -NK-sejtek -aktivált makrofágok (IFNγ) *adaptív:* -Th1-sejtek által aktivált makrofágok (IFNγ)

17.3. ábra. A sejtközötti térben és a sejten belül élő és szaporodó kórokozók ellen kialakuló védekezési mechanizmusok. Az *extracelluláris patogének* ellen elsősorban a humorális faktorok nyújtanak védelmet – a komplementrendszer és az antitestek. A mukózával fedett testfelületeken (pl. a légutak, az emésztő-kiválasztási

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

rendszer nyálkahártyával borított felülete) a dimér (*szekretoros*) IgA biztosítja a védelmet. A sejtközötti térben kialakuló immunkomplexeket a fagociták kebelezik be – elsősorban Fc- és komplementreceptoraik révén. Az *intracelluláris patogének* leküzdésében főként a különböző „pusztító" sejtek – NK-sejtek, CTL-ek, aktivált makrofágok – vesznek részt. Ilyenkor a kórokozó a gazdasejttel együtt esik az immunreakció áldozatául. A kórokozó hatékony eliminálásához minden esetben fontos a veleszületett és az adaptív immunrendszer együttműködése.

Bár a vírusok, baktériumok, gombák és paraziták jelentősen eltérő tulajdonságúak, az ellenük kialakuló immunválasznak számos közös jellemzője van:

– a kórokozók elleni védelemben az *azonnal aktiválódó veleszületett immunrendszer* valamint a *később kialakuló adaptív immunitás* elemei egyaránt részt vesznek; e két rendszer összehangolt működése a patogén leküzdésének feltétele (17.3. ábra);

– *a különböző típusú kórokozók* – elsősorban előfordulási, letelepedési helyük, azaz *tropizmusuk* következtében – eltérő effektor funkcióval rendelkező limfocitákat, ill. különböző járulékos sejteket aktiválnak, *következésképpen más-más jellegű immunválaszt indukálnak* (17.3. ábra);

– a mikroba túlélése és patogenitása szorosan összefügg azzal a képességével, hogy milyen mértékben tud ellenállni a immunrendszer működésének vagy hogyan tudja elkerülni azt;

– a szövetek károsodását ill. a betegséget számos esetben a *kórokozók termékei* (pl. toxinok) okozzák;

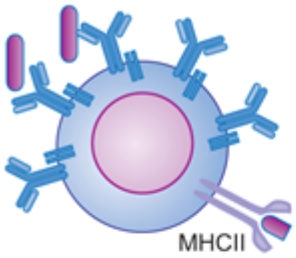
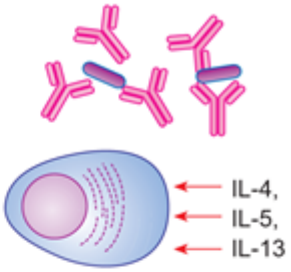
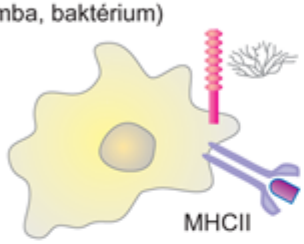
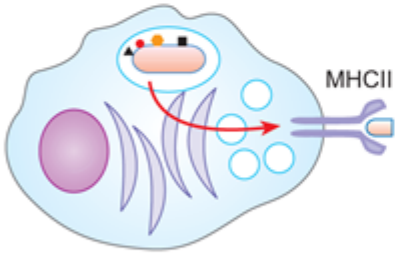
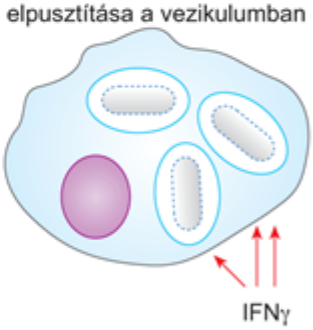
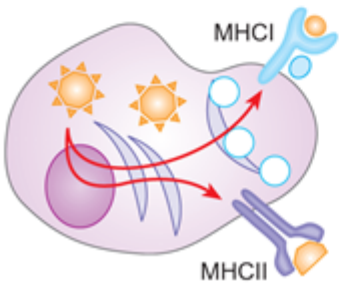
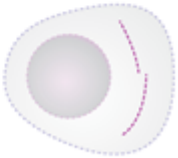
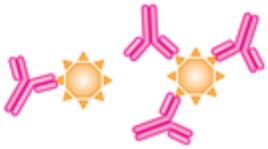
– a gazdaszervezet túlzott válasza nem kívánt reakciók (pl. túlérzékenység, lásd 18. fejezet) kialakulásához is vezethet.

A veleszületett és az adaptív immunrendszer működésének molekuláris mechanizmusait a korábbi fejezetekben részletesen tárgyaltuk. A különböző kórokozók által okozott fertőzések leküzdésének módjaival, a patogének menekülési útjaival kapcsolatban érdemes azonban ezeket összegezni. A patogén típusától, szervezetbe jutásának körülményeitől függően ugyanis eltérő lehet a kórokozóval legelőször kölcsönhatásba kerülő sejt, ill. receptor, más-más lehet az antigén feldolgozásának és bemutatásának útja, és a folyamat eredményeként aktiválódó különböző effektor funkciók is eltérő mechanizmusok révén vezetnek a káros mikroba eliminációjához *(17.4. ábra).*

Az egyes kórokozók ellen kialakuló immunválasz jellegét a T-sejtek polarizációja döntően befolyásolja: *a naiv CD4+ T-sejtek az intracelluláris kórokozók ellen Th1 típusú, míg az extracelluláris patogénekkel szemben a Th2 típusú citokineket termelő sejtekké differenciálódnak (17.5. ábra).* Mint az 1. fejezetben részleteztük, az immunválasz jellege a patogén szervezetbe jutásakor eldől, mivel a veleszületett immunrendszer elemei – elsősorban a dendritikus sejtek – a T-sejtek aktiválása révén irányítják a folyamatot *(1ásd 17.5. ábra).*

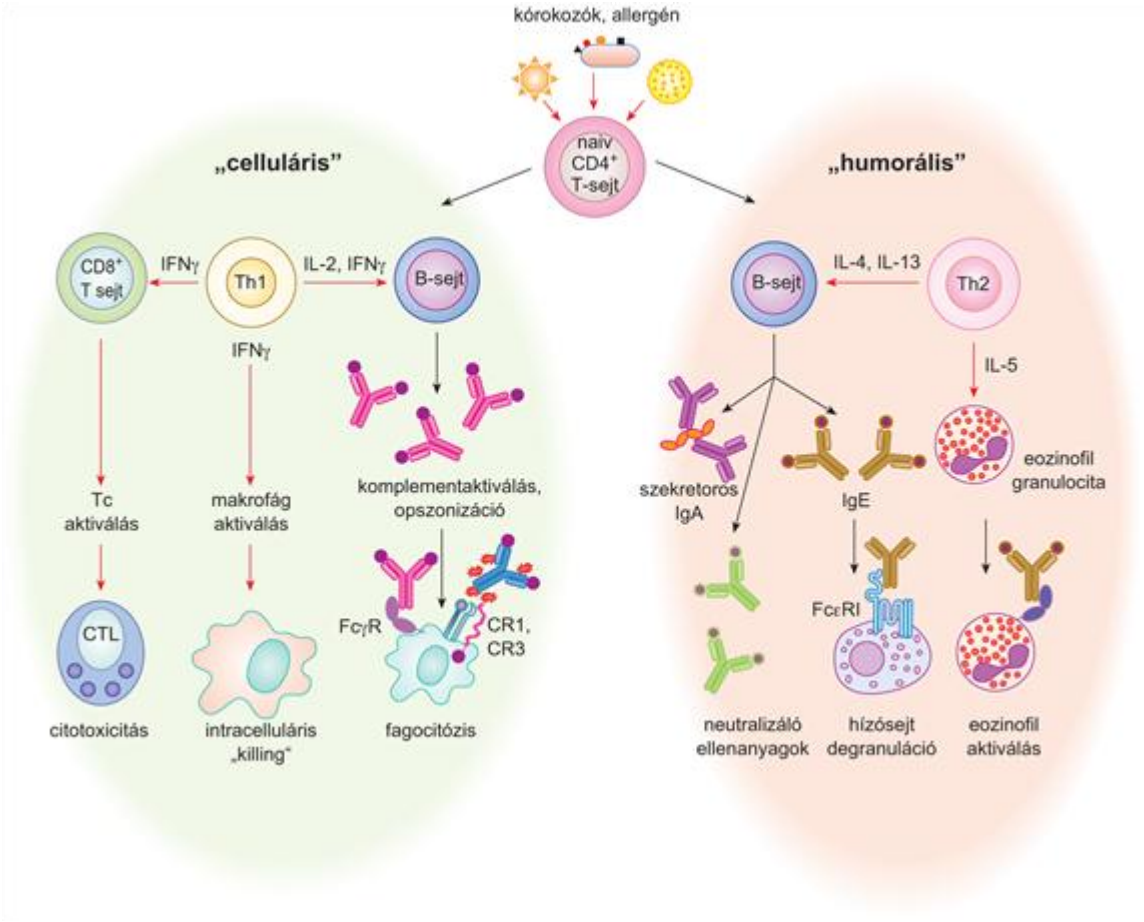
A *17.2.táblázatban* azokat a vírusokat, baktériumokat, gombákat és parazitákat soroljuk fel, amelyek leggyakrabban okoznak emberi megbetegedést. Érdemes megjegyezni, hogy a legtöbb kórokozó állatokból került az emberbe az idők folyamán (*zoonózis* – lásd box).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

a patogén tipusa	az antigén bemutatása	a folyamat eredménye
extracelluláris (parazita, baktérium) 	patogén lebontása: savas vezikulumokban peptidek kötődése: MHCII-molekulákhoz prezentáció: CD4+ T-sejteknek **Th2**	ellenanyag-termelés 
extracelluláris (gomba, baktérium) 	patogén lebontása: savas vezikulumokban peptidek kötődése: MHCII-molekulákhoz prezentáció: CD4+ T-sejteknek **Th17**	neutrofil toborzás, aktiváció, gyulladás
intravezikuláris 	patogén lebontása: savas vezikulumokban peptidek kötődése: MHCII-molekulákhoz prezentáció: CD4+ T-sejteknek **Th1**	a baktérium vagy parazita elpusztítása a vezikulumban 
citoszolikus 	patogén lebontása: a citoplazmában peptidek kötődése: MHCI-molekulákhoz MHCII-molekulákhoz prezentáció: CD8+ T-sejteknek CD4+ T-sejteknek **Tc, Th1, Th2**	 a fertőzött sejt pusztulása  ellenanyag-termelés

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

17.4. ábra. A kórokozó tulajdonságai meghatározzák az antigén-prezentáció módját és az adaptív immunválasz fő mechanizmusait. Az APC-k a felvett, majd feldolgozott *extracelluláris kórokozók* peptidjeit az MHC-II molekuláikon mutatják be a Th-sejteknek. Az aktiváció eredménye a Th2 irányú polarizáció, és az adott kórokozót fajlagosan felismerő ellenanyagok termelődése. Egyes extracelluláris kórokozók felvételét követően az APC-k a Th17-sejteket aktiválják; ennek eredményeként főként neutrofil granulociták vesznek részt az effektor folyamatokban. A makrofágok vezikulumaiban élő és szaporodó kórokozók peptidjei szintén az MHC-II-molekulán prezentálódnak, de Th1 irányú polarizáció történik. Ennek eredményeként a fertőzött makrofágokat aktiváló IFNγ termelődik, ami az intravezikuláris patogén pusztulását okozza. A megfertőzött sejtek citoszoljában élő és szaporodó vírusokból származó peptidek az MHC-I-molekulákhoz kötődve aktiválják a Tc-sejteket, amelyek citotoxikus aktivitásuk révén elpusztítják a fertőzött targetsejtet. Ugyanekkor az MHC-II-molekulán keresztül prezentált peptidek vírusspecifikus ellenanyagok megjelenését indukálják.



17.5. ábra. T-limfociták „polarizációja". A kórokozók ellen kialakuló immunválasz jellegét a T-sejtek polarizációja döntően befolyásolja. A naiv CD4+ T-sejtek az APC-kből felszabaduló különböző citokinek hatására Th1- vagy Th2-sejtekké differenciálódhatnak. A Th1-sejtek által megindított celluláris immunválasz az intracelluláris kórokozók ellen hatékony reakciókat indukál: vírusspecifikus CTL keletkezését, fertőzött makrofágok aktiválását, és olyan izotípusú ellenanyagok termelését, amelyek a fagocitózist segitik elő. Ebben a folyamatban elsősorban az IFNγ-nak van döntő szerepe: hatására a naiv CD4+ sejtek Th1 típusú sejtekké differenciálódnak. A Th2-sejtek által termelt citokinek a humorális immunválaszt segítik elő különböző izotípusú ellenanyagok (IgA, IgE, IgG) termelésének megindításával.

17.2. táblázat - 17.2. táblázat. A leggyakoribb emberi megbetegedést okozó kórokozók

Vírusok	**DNS-vírusok**	Adenovírusok	3-as, 4-es, 7-es típusú humán adenovírus
		Herpeszvírusok	Herpes simplex, varicella zooster, Epstein–Barr-

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

			vírus, cytomegalovírus
		Poxvírusok	Variola, vakcinia
		Parvovírusok	Humán parvovírus
		Papovavírusok	Papillomavírus
		Hepadnavírusok	Hepatitis B
	RNS-vírusok	Orthomyxovírusok	Influenzavírus
		Paramyxovírusok	Mumpsz-, kanyaróvírus
		Coronavírusok	Megfázás „cold” SARS vírus
		Picornavírusok	Gyermekbénulás (polio), hepatitis A, coxackie, rhinovírus
		Reovírusok	Rotavírus, reovírus
		Togavírusok	Rubeola, ízeltlábúakkal terjedő encephalitis vírusa
		Flavivírusok	Sárgaláz, dengue-láz, ízeltlábúakkal terjedő vírusok
		Rhabdovírusok	Veszettség vírusa
		Retrovírusok	HIV
Baktériumok	**Gram + coccus**	Staphylococcusok	*Staphylococcus aureus*
		Streptococcusok	*Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes*
	Gram - coccus	Neisseria-félék	*Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis*
	Gram + bacillusok		*Corynebacterium diphteriae, Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes*
	Gram - bacillusok		*Salmonella typhi, Vibrio cholerae, Yersinia pestis, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Legionella pneumophilus, Bordetella pertussis*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

	Firmicutes	Clostridium-félék	*Clostridium tetani, C. botulinum*
	Spirochéták		*Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, Leptospira interrogans*
	Actinobaktériumok	Mycobaktériumok	*Mycobacterium tuberculosis, M. Leprae, M. Avium*
	Protobaktériumok	Rickettsia-félék	
	Chlamydiák	Chlamydia-félék	*Chlamydia trachomatis*
	Mollicutes	Mycoplasma-félék	*Mycoplasma pnemumoniae*
Gombák	**Ascomyceták**		*Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Aspergillus fumigatus,* *Pneumocystis carinii*
Paraziták	**Egysejtűek, protozoa**		*Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, Leishmania donovani, Plasmodium falciparum, Trypanosoma brucei, Toxoplasma gondii*
	Férgek	Bélben élősködők	*Trichuris trichura, Trichinela spiralis, Ascaris lumbricoides*
		Szövetekben élősködők	*Onchocerca volvulus*
	Mételyek	Vérben, májban	*Schistosoma mansoni*

Zoonózis

Az embereket fertőző kórokozók többsége állatokból került az emberbe, az így kialakuló betegségeket nevezzük zoonózisnak. A következő táblázatban néhány példát sorolunk fel:

17.3. táblázat -

Patogén/betegség	**A kórokozó típusa**	**Állat-hordozó/eredet**
Tehéntuberculosis	baktérium	tehén
Lyme-betegség	baktérium	őz

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Salmonella	baktérium	tojás/tejtermékek
Pestis	baktérium	patkány
Veszettség	vírus	denevér, kutya, róka
Influenza	vírus	sertés, madár
Ebola-vírus	vírus	majom
HIV	vírus	majom

Az állati eredetű patogének emberi patogénné válása több lépésben történik meg. Az első fázisban a primer infekció állatról emberre terjedhet, de emberek között ilyenkor még nincs transzmisszió, nincs szekunder infekció. Erre példa az anthrax (a lépfenét okozó baktérium), a veszettség vírusa és a West Nile-vírus. A következőkben az állati patogén néhány szekunder transzmissziós cikluson átmehet az emberben, de a primer fertőzés által kiváltott járvány gyorsan elhal. Erre példa az ebola és a Marburg-vírus által okozott fertőzés. Ezután az állati eredetű kórokozónak olyan változatai jöhetnek létre, amelyek hosszasan fennmaradnak az emberben, és emberről emberre is terjednek. Ilyen pl. a sárgaláz, a malária, a kanyaró, a mumpsz, a rubeola, a bárányhimlő kórokozója. Ezekben az esetekben a patogén idővel kolonizálta az emberi szervezetet, és humán kórokozóvá specializálódott. Végül kialakulhat egy adott – eredetileg állati – kórokozónak kizárólag emberről emberre terjedő változa (lásd HIV).

A könyv keretei nem teszik lehetővé, de nem is célunk minden veszélyes kórokozó által kiváltott folyamat részletes bemutatása. A következőkben néhány kiemelt példán szemléltetjük, hogy egy immunkompetens szervezetben milyen immunreakciók aktiválódnak a különböző kórokozók hatására.

3. A vírusok ellen kialakuló immunválasz

A vírusok olyan élősködők, amelyek csak a gazdasejten belül képesek szaporodni, életciklusuk során felhasználják annak nukleinsav komponenseit, a fehérjeszintézishez szükséges összetevőket és anyagcserefolyamatokat. Különböző sejtfelszíni struktúrákhoz kötődhetnek, és különböző típusai a szervezet számos sejtjét megfertőzhetik. A vírusok egy része az akut fertőzést követően az immunrendszer működésének eredményeként gyorsan eliminálódik a szervezetből. Más vírusok (pl. a herpeszvírusok, a HIV) azonban látens állapotban hosszú ideig képesek megbújni a gazdaszervezet valamelyik sejtjében, majd bizonyos ingerek hatására újra aktiválódhatnak, és szaporodni kezdenek.

A vírusok rendkívül sokfélék, ezért az immunrendszer számára eltérő kihívásokat jelentenek. Mivel a genetikai állomány természete és mérete nagymértékben befolyásolja a vírusok túlélési stratégiáit, a következőkben ennek alapján hasonlítjuk össze néhány vírus sajátságait.

A *DNS-genommal* rendelkező vírusok közé tartozik a pl. a himlőt okozó vírus, valamint a herpeszvírusok, köztük a *herpes simplex* vírus (HSV) és az *Epstein–Barr*-vírus (EBV, 17.2. táblázat). Vannak olyan DNS-vírusok – mint pl. a *hepatitis B* vírus –, amelyek genomja a szaporodás során RNS-ből képződik. Az AIDS-et okozó *HIV* (lásd 20. fejezet) azok közé az RNS-vírusok közé tartozik, amelyekben a képződő DNS képes beépülni a gazdasejt genomjába. A *negatív szálú RNS*-sel rendelkező *influenzavírus*ban egy enzim segítségével képződik a pozitív szálú RNS-másolat, majd ezt követően indul el a fehérjeszintézis. A vírusok életciklusa szintén a genetikai állomány függvénye, és a vírusok tropizmusától, speciális mechanizmusaitól függően jelentősen eltérhet egymástól.

A vírusok életciklusának lépései a következő főbb szakaszokra oszthatók:

– A *vírusreceptoron keresztül történő bejutás a sejtbe,* amelyhez számos vírus a gazdasejt fiziológiai szempontból fontos sejtfelszíni molekuláját „használja fel”. Így pl. a HIV a T-sejtek és a monociták/makrofágok CD4-molekuláihoz kötődik (lásd 21. fejezet); az EBV a CR2 komplement-receptorhoz (lásd 7. fejezet) kötődve fertőzi a B-limfocitákat, a náthát okozó rhino-vírus a légutak epithelsejtjein megjelenő adhéziós molekulákkal (pl. ICAM-1) reagál *(17.3. táblázat)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

– A bejutást követően lezajló, ún. „kicsomagolási” (*unpacking*) folyamatok a genetikai állomány hozzáférhetőségét biztosítják. A burokkal rendelkező vírusok esetében (pl. herpeszvírusok, HIV, influenzavírus) e folyamatok fontos lépése a *membránfúzió*, amelynek során a vírus és a gazdasejt membránja összeolvad.

– A vírusgenom szabaddá válásával megkezdődhet a *vírusfehérjék termelése*, majd a vírus genetikai anyagának (RNS vagy DNS) újraképződése.

– Az *újratermelődött víruskomponsek virionná szerveződését követően a kész vírusok elhagyják a gazdasejtet*, majd újabb sejteket fertőznek meg.

A vírusfertőzést követően a betegség és a szövetkárosodás többféle módon alakulhat ki. Ha a vírus replikációja a fertőzött sejt „normális” fehérjeszintézisének gátlásához, majd a sejt pusztulásához vezet, *citopatikus* vírusról beszélünk. Vannak azonban *nem citopatikus* hatású, látens fertőzést okozó vírusok is, és olyanok is, amelyek csak bizonyos sejttípusban képesek a litikus sejtciklusra (pl. az EBV a B-sejtekben látens, a garat hámsejtjeiben litikus fertőzést okoz). A látens fertőzés eredményeként az érintett sejtekben a szervezet számára idegen vírusfehérjék termelődnek, amelyek specifikus immunitást indukálhatnak. E sejtek elpusztításában elsődleges szerep jut a Tc-effektor sejteknek.

17.4. táblázat - 17.3. táblázat. Vírusok célsejtekhez való kötődésében szerepet játszó molekulák

Vírus	**Receptor/Molekula**	**Célsejtek**
EBV	CD21 (CR2)	B-limfocita
HIV	CD4, kemokinreceptorok	Th-sejt, monocita
Influenzavírus	sziálsav	Számos sejt
Kanyaróvírus	CD46 (MCP)	Számos sejt
Rhinovírus	ICAM 1	Számos sejt
Poliovírus	Poiliovírus receptor (Ig-szuperfamília)	Neuron
Veszettségvírus	Acetilkolin receptor	Idegsejt
HSV1	Fibroblaszt növekedési hormon receptor	Idegszövet, fibroblaszt

3.1. Veleszületett immunválasz

Mint minden patogén esetében, a vírusok elleni védelemben is döntő fontosságú a **v** *eleszületett immunitás elemeinek azonnali aktivációja,* ami a szervezetbe jutását követően azonnal meggátolja a vírus nagymértékű elszaporodását *(17.6. ábra).*

A vírusellenes veleszületett immunitás fő mechanizmusai a következők:

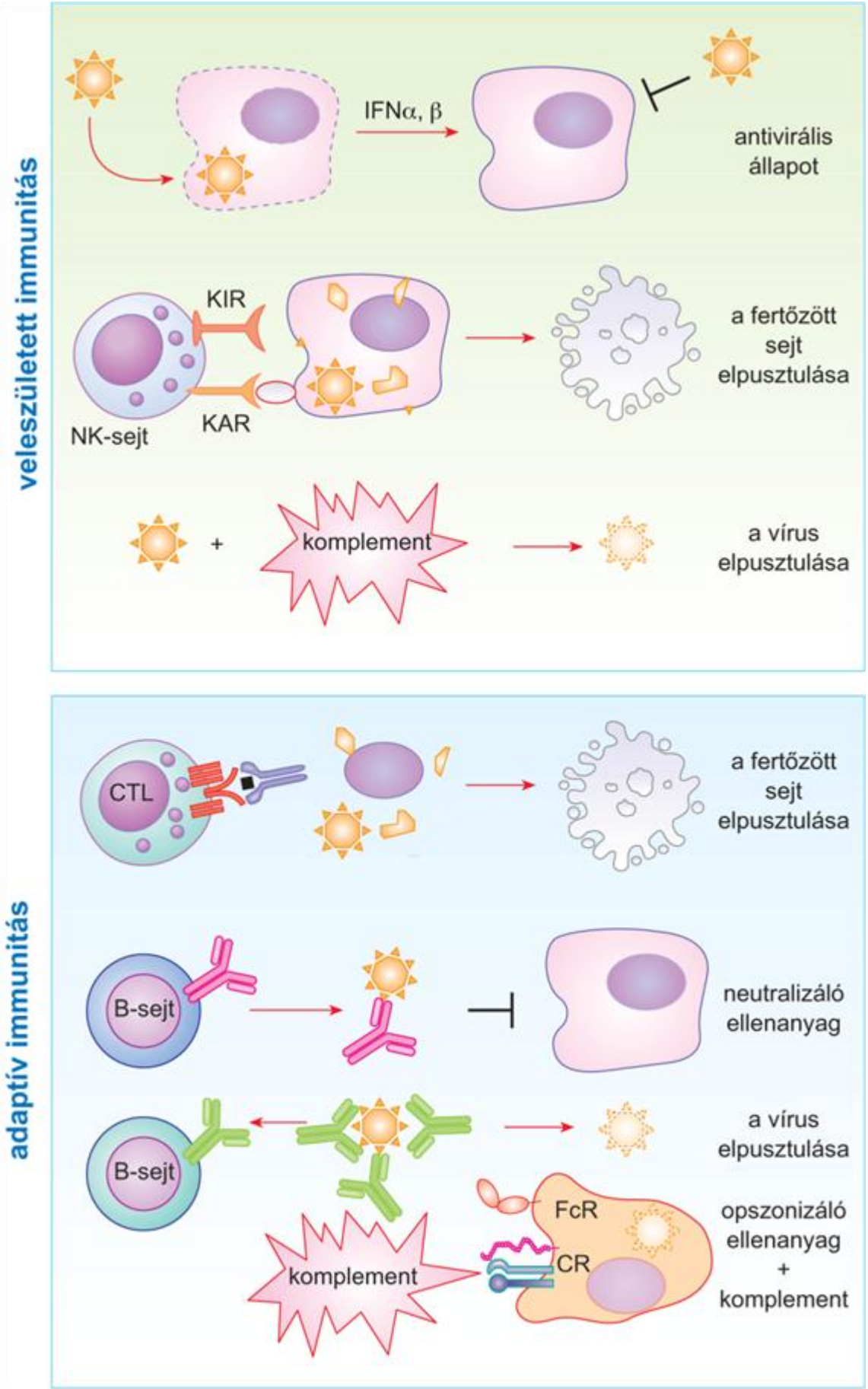
– a vírussal fertőzött sejtek azonnali reakcióként *I. típusú interferonokat*, IFNα-t és IFNβ-t termelnek, melyek hatására *antivirális* állapot alakul ki a fertőzött sejthez közeli sejtekben és gátlódik a vírus szaporodása (lásd még 8. fejezet).

– a DC-kből felszabaduló IL-12 hatására aktiválódó *NK-sejtek* a vírussal fertőzött sejtek pusztulását okozzák, és jelentős mértékben hozzájárulnak a kórokozó eliminálásához. Ennek mechanizmusa az, hogy az NK-sejtek felismerik azokat a vírussal fertőzött sejteket, amelyek már nem fejeznek ki MHC-I-molekulák, és a pusztító funkció azért indul be, mert ezeknek a molekuláknak a hiánya „kikapcsolja” az NK-sejtek gátló receptorát (*K*iller *i*nhibitor *r*eceptor, KIR – lásd 13. fejezet).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

– a keringésben jelenlevő vírusok aktiválhatják a *komplementrendszer alternatív és lektin útját* (pl. HIV). Ez egyrészt a kórokozók lízis általi pusztulását idézheti elő, másrészt a komplement-fragmentumokkal (főként C3b-, C4b-vel) opszonizált vírusok fagociták általi felvételét segítik elő.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



Created by XMLmind XSL-FO Converter.

17.6. ábra. A vírusfertőzés gátlása és a fertőzött sejtek eliminálása a veleszületett és az adaptív immunválasz által. A vírussal fertőzött sejtek a *veleszületett immunválasz* során IFNα-t és β-t termelnek, melyek a környező sejtekben antivirális rezisztenciát indukálnak. A fertőzött sejtek gyors elpusztításában az NK-sejtek szerepe döntő, míg a komplementrendszer lektin vagy alternatív úton való aktiválása a vírusok lízisét okozhatja. Az *adaptív válasz* során aktiválódó és effektorsejtté differenciálódó CD8+ T-sejtek citotoxikus aktivitásuk révén nagy fajlagossággal pusztítják el a fertőzött sejteket. Az ezzel párhuzamosan kialakuló antitestek a vírushoz kötődve megakadályozzák a további fertőzést, ill. opszonizáció révén fokozzák a patogén fagociták általi felvételét és elpusztítását.

3.2. Adaptív immunválasz

A vírusok elleni védelem során az adaptív válasz humorális és a celluláris ága egyaránt aktiválódik (17.6. ábra).

Az ellenanyagoknak fontos szerepük van a fertőző hatás megakadályozásában és a vírus eliminációjában egyaránt. A vírusburok antigénjei ellen termelődő ellenanyagok egy része *neutralizáló* hatású, vagyis képes megakadályozni a vírus kötődését a gazdasejt megfelelő receptorához. Az *opszonizáló* ellenanyagok a fagocitózis fokozása révén járulnak hozzá a vírus eliminációjához. Mivel az ellenanyaggal fedett vírusok aktiválják a komplementrendszer klasszikus útját, az opszonizált részecskék nemcsak az Fc-, hanem a komplementreceptorokhoz (CR3, CR4) is kötődnek, ami még hatékonyabbá teszi a vírus bekebelezését és eliminálását. Fontos azonban megjegyezni, hogy *az opszonizácó révén akár fokozódhat is a fertőzés* azáltal, hogy segítik a kórokozó Fc- és komplementreceptorokon keresztül történő sejtbe jutását. Így tehát *egy adott vírus olyan sejtekbe is bejuthat, amelyek nem hordozzák a vírusspecifikus receptort.* Az IgA-ellenanyagok a légutakon át a szervezetbe jutó kórokozók elleni védelem alapvető humorális elemei.

Az adaptív immunválasz a kórokozó teljes vagy részleges eliminációját, szaporodásának gátlását és immunológiai memória kialakulását eredményezi. Ha az immunrendszer nem képes a vírus teljes és megfelelő eltávolítására, *perzisztáló vírusfertőzés* jön létre.

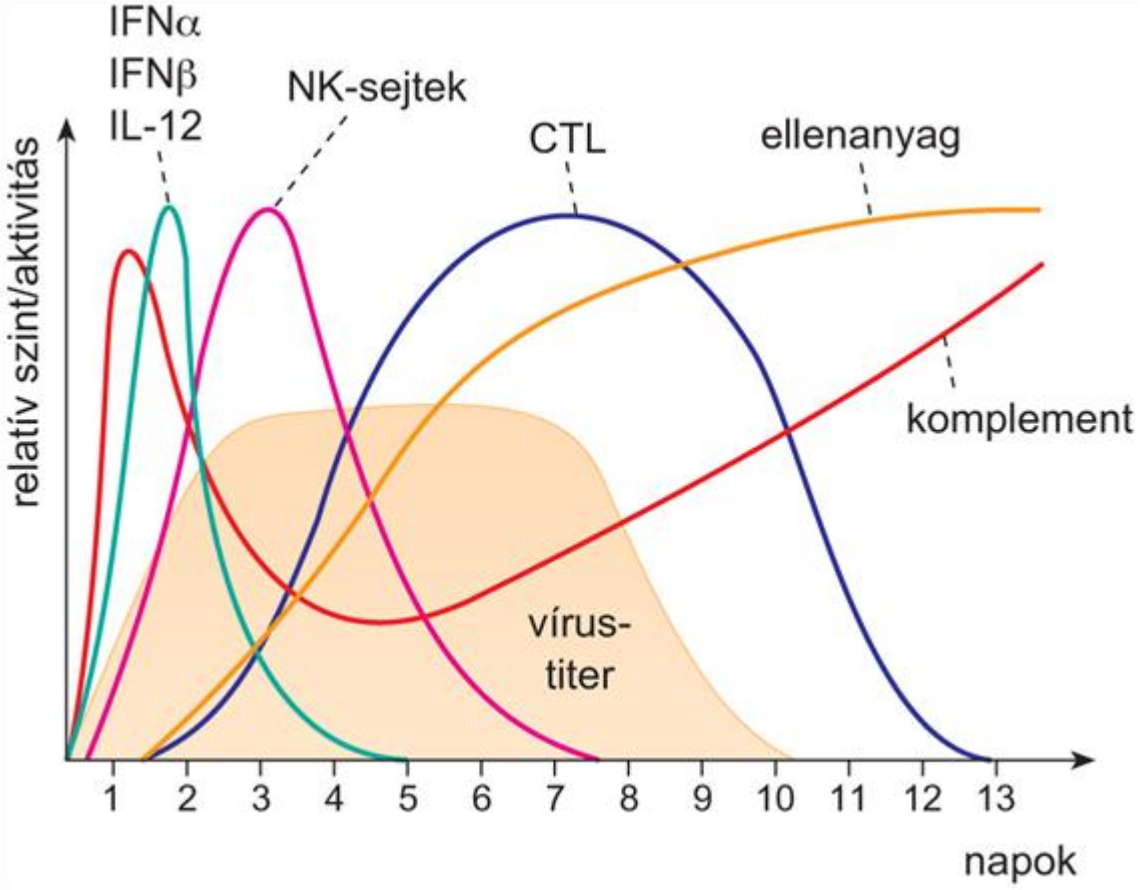
A legyengített vagy az elölt vírussal történő vakcináció eredményességének fontos tényezője a megfelelő specificitású ellenanyagok megjelenése. Annak alapján, hogy egy adott szervezetben IgM vagy IgG típusú ellenanyag van jelen, megkülönböztethető, hogy elsődleges vagy másodlagos fertőzésről van-e szó. Ennek fontos diagnosztikai jelentősége van, pl. a terhesség alatt történő *rózsahimlő (rubeola)* fertőzés megállapításában; a primer immunválasz ugyanis IgM izotípusú ellenanyagok megjelenésével jár, és indokolhatja a terhesség megszakítását. A vírusellenes antitestek azonban számos esetben (így pl. az influenzavírus esetében is) csak egy adott szerotípusú kórokozó ellen biztosítanak kellő védelmet, az évről-évre újonnan felbukkanó variánsok ellen ismételten védettséget kell kialakítania a szervezetnek.

A vírusok elleni immunitás alapvető fontosságú elemei a CD8+ T-sejtekből differenciálódó citotoxikus vagy CTL-sejtek, amelyek az MHC-I-molekulákkal társult peptidantigéneket ismerik fel a fertőzött sejteken (lásd 12. fejezet). A CD8+-limfociták effektor sejtté történő differenciálódásához a segítő, CD4+ T-sejtekkel való együttműködésre és az általuk termelt limfokinekre is szükség van. A CTL-ek a felismert, vírussal fertőzött célsejteket (*target*) a granulumaikból felszabaduló enzimek és a membránban pórust formáló perforin-molekulák által pusztítják el (lásd 13. fejezet), továbbá az általuk termelt IFNα, IFNβ és TNFα révén megakadályozzák más sejtek fertőződését. A CTL-ek szerepét a vírusfertőzés során számos kísérletben igazolták. Így pl. azonos törzsbe tartozó egereket védetté lehet tenni vírus-specifikus CTL-ek adoptív transzferével. *Ellentétben az ellenanyagokkal, a CTL-ek többsége nem szerotípus-specifikus, mivel nem a nagy változékonysággal jellemezhető burokfehérjékkel (hemagglutininnel, neuraminidázzal) reagál,hanem a konzervatív szekvenciájú belső fehérjékből (matrix-proteinből, nukleoproteinből) származó peptidekkel.*

A vírusfertőzés során lezajló veleszületett és adaptív immunreakciók időbeli lezajlását a *17.7. ábrán* foglaltuk ösze.

A következőkben az influenzavírus és az Epstein–Barr-vírus által okozott fertőzések immunológiai vonatkozásairól lesz szó. A HIV-fertőzés immunológiai hátterét a 21. fejezetben tárgyaljuk.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

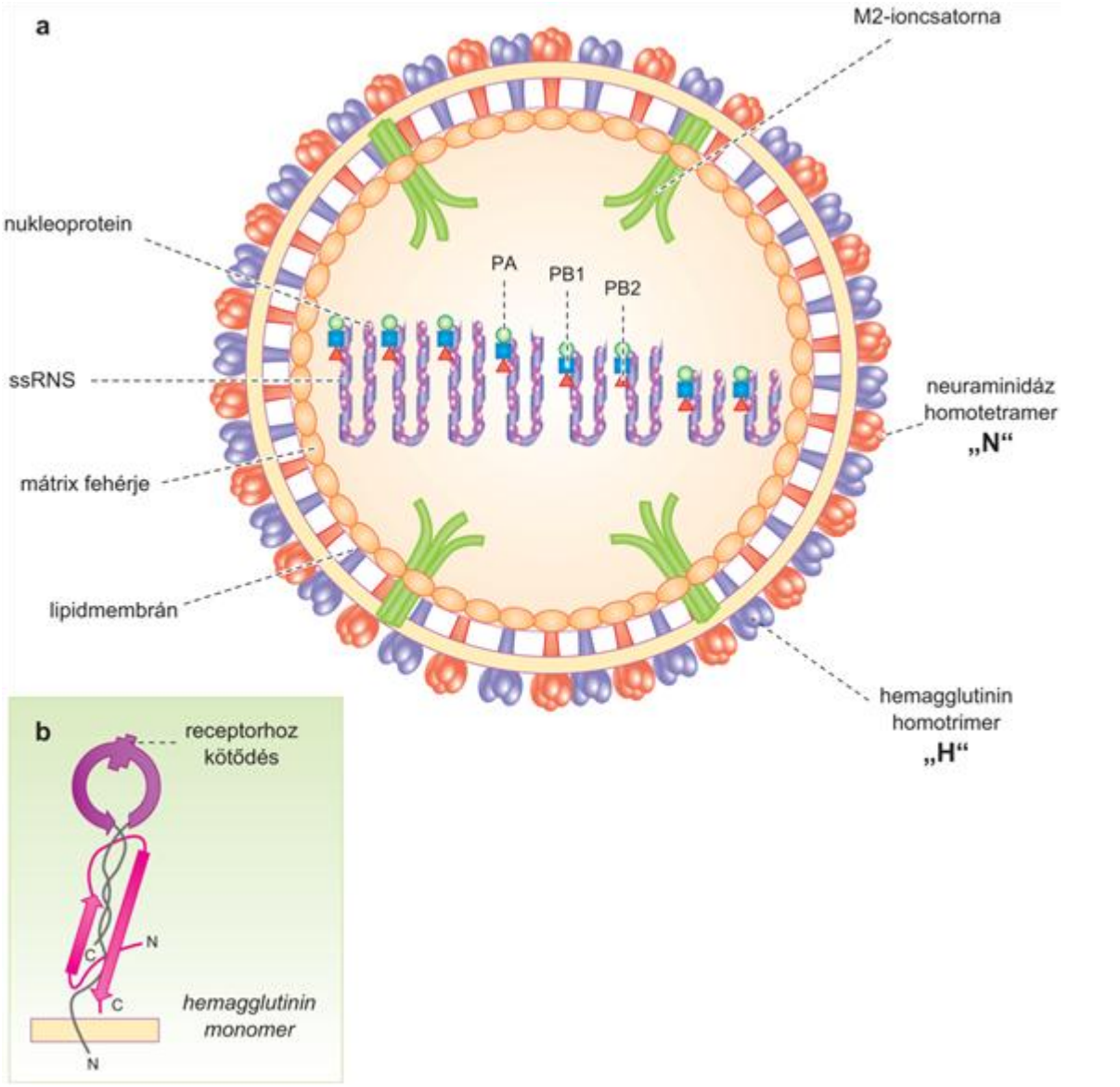


17.7. ábra. A vírusfertőzés alatt lezajló veleszületett és adaptív immunreakciók időkinetikája. A vírus szervezetbe jutásakor azonnal aktiválódik a komplementrendszer alternatív és lektinfüggő útja, és a vírussal fertőzött sejtekből nagyon rövid időn belül IFNα és β, valamint IL-12 szabadul fel. Ezt követi az NK-sejtek megjelenése. Ezek a veleszületett immunreakciók jelentős mértékben visszafogják a vírus szaporodását, miközben megindul az adaptív immunválasz. Kialakulnak a vírust nagy fajlagossággal pusztító CTL effektor sejtek, és megindul a vírusspecifikus ellenanyagok termelődése is. Az antitestek megjelenésével a komplementrendszer klassszikus útja aktiválódik. Mindezek a folyamatok kb. 10 nap elteltével vezetnek a vírus teljes eliminálásához.

Influenzavírus

Az influenza kórokozója 90–100 nm átmérőjű RNS-vírus *(17.8. ábra)*. A virionokat a gazdasejtből felvett lipid kettős-membrán fedi, amivel a burokkal rendelkező vírus szaporodása és a fertőzött sejtből történő kiszabadulása, a „rügyezés” (*budding*) során borítódik be. Ez a külső burok két, a vírus életképessége és az immunológiai felismerés szempontjából is fontos glikoproteint tartalmaz: a hemagglutinint (kb. 1000/virion) és a neuraminidázt. A trimer hemagglutinin a gazdasejt glikoproteinjeinek és glikolipidjeinek sziálsavcsoportjaihoz kötődik, a vírus endocitózisát követően pedig elősegíti a gazdasejt endoszómamembránjának és a kórokozó membránjának a fúzióját, ezáltal bejuttatja a vírusgenomot a citoplazmába. A neuraminidáz a naszcens virális glikoproteinről és a gazdasejt membránjának glikoproteinjéről hasítja le a sziálsavat, és így elősegíti a vírus leválását a gazdasejtről. A vírus belsejében található mátrixfehérje veszi körül a 8 szakaszból álló, egyszálú RNS-t, amelyek az RNS-polimerázzal társulnak. Mindegyik RNS más-más vírusfehérjét kódol. Az influenzavírus három altípusa, az A-, B- és C-variánsok a nukleoproteinek és a mátrixfehérjék alapján különíthetők el. A leggyakoribb és a legtöbb járványt okozó A-típus a neuraminidáz és a hemagglutinin antigén-variációi alapján további altípusokba sorolhatók (H1N1, H3N2 stb., lásd 17.1. ábra).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

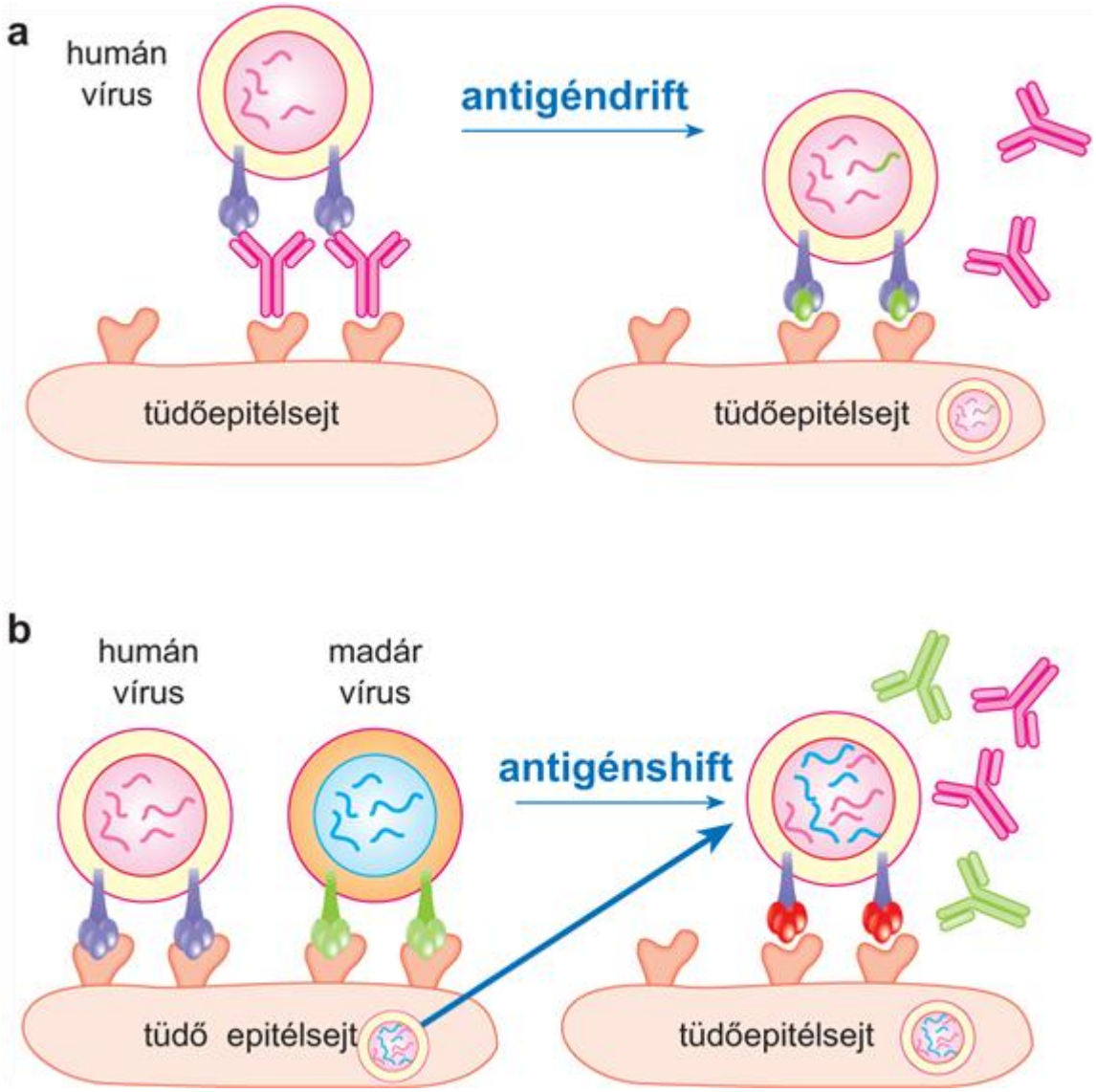


17.8. ábra. Az influenzavírus szerkezete. a) A nyolc negatív, egyszálú RNS, a nukleoprotein és három polimeráz (PA, PB1, PB2) által alkotott ribonukleoprotein magot lipidmembránba ágyazódó burokfehérjék veszik körül. A neuraminidáz (N) tetramer formában, a hemagglutinin (H) trimérként van jelen a vírus burkában, ami a fertőzött gazdasejt membránjából származik. A burokba, ill. a lipidmembránba ágyazódik az M2-ioncsatorna. A mátrixfehérje a ribonukleoproteinhez és a burokhoz is kapcsolódik. **b)** A hemagglutinin monomer „feji" részen keresztül kötődik a vírusreceptorhoz; ehhez a szakaszhoz kapcsolódnak a neutralizáló ellenanyagok. Az ábrán a monomér sejtfelszíni enzim által hasított formáját mutatjuk be.

Az influenzavírus kitüntetett figyelmet érdemel, úgy az emberek között, mint az állatvilágban. Ennek oka, hogy – ellentétben pl. a kanyaró, a himlő és a gyermekbénulás kórokozójával – az influenzavírus antigénjei évről-évre változnak, és az állatvilág – főként a madarak és a sertések – folyamatos rezervoárként szolgálnak az újabb vírustörzsek megjelenéséhez. (Ezért szükséges évente új influenzavakcina előállítása.) A változások elsősorban a vírust borító hemagglutinin (H) és a neuraminidáz (N) molekulákban történnek, kétféle mechanizmus útján *(17.9. ábra)*. Az *antigén-drift* („sodródás") a folyamatosan zajló pontmutációk eredménye. Ez kisebb mértékű változást okoz a két burokfehérjében (elsősorban a hemagglutininben), de ez elegendő ahhoz, hogy a korábbi, más törzsbe tartozó influenzavírussal fertőzött szervezetben kialakult immunitás, vagyis a specfikus ellenanyagok, már nem biztosítanak védelmet az újonnan kialakult vírussal szemben. Az *antigén-shift* („eltolódás") során egy *új vírusaltípus* jön létre. Ilyen nagy mértékű változás akkor alakul ki, ha különböző fajok virionjai *ugyanazt a sejtet fertőzik meg egyidejűleg*, ilyenkor ugyanis a gazdasejtben lehetőség adódik a különböző eredetű vírusok RNS-einek keveredésére, majd újraösszeállására („*reassortment*"). Az így létrejövő kórokozóban a H- és N-molekulák szerkezete jelentősen eltér az eredeti vírusokban jelen lévőtől, és a korábbi

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

vírusokat felismerő antitestek egyike sem reagál az új törzzsel (17.9. ábra). Erre a jelenségre az első bizonyítékot 1971-ben nyerték, amikor emberből és sertésből származó vírus RNS-t egyaránt kimutattak egy emberből izolált új vírustörzsben. Fontos megemlíteni, hogy az antigén-shift következtében kialakuló új vírus több földrészre kiterjedő *pandémiát* okozhat.



17.9. ábra. Influenzavírus felszíni antigének változásának mechanizmusa – az antigén-drift és az antigén-shift. Az influenzavírus felszíni antigénjei két módon változhatnak meg. 1. *Antigén-drift* esetében pontmutációk következtében megváltozik a H- és N-molekulák antigenitása, és így az újonnan keletkező vírust nem ismeri fel az eredetivel szemben keletkezett antitest. Az ilyen vírusok kisebb földrajzi területre korlátozódó *epidémiát* okoznak. 2. *Antigén-shift* akkor alakul ki, ha ugyanazt a sejtet két különböző fajból származó (pl. emberi és madár) vírus fertőzi meg egyidejűleg. Ilyenkor az ssRNS-ek kicserélődnek, új vírustörzs jön létre, amivel nem reagál a korábbi vírusok ellen termelődött ellenanyagok egyike sem. Ezek a vírusok több földrészre kiterjedő járványokat, *pandémiát* okozhatnak.

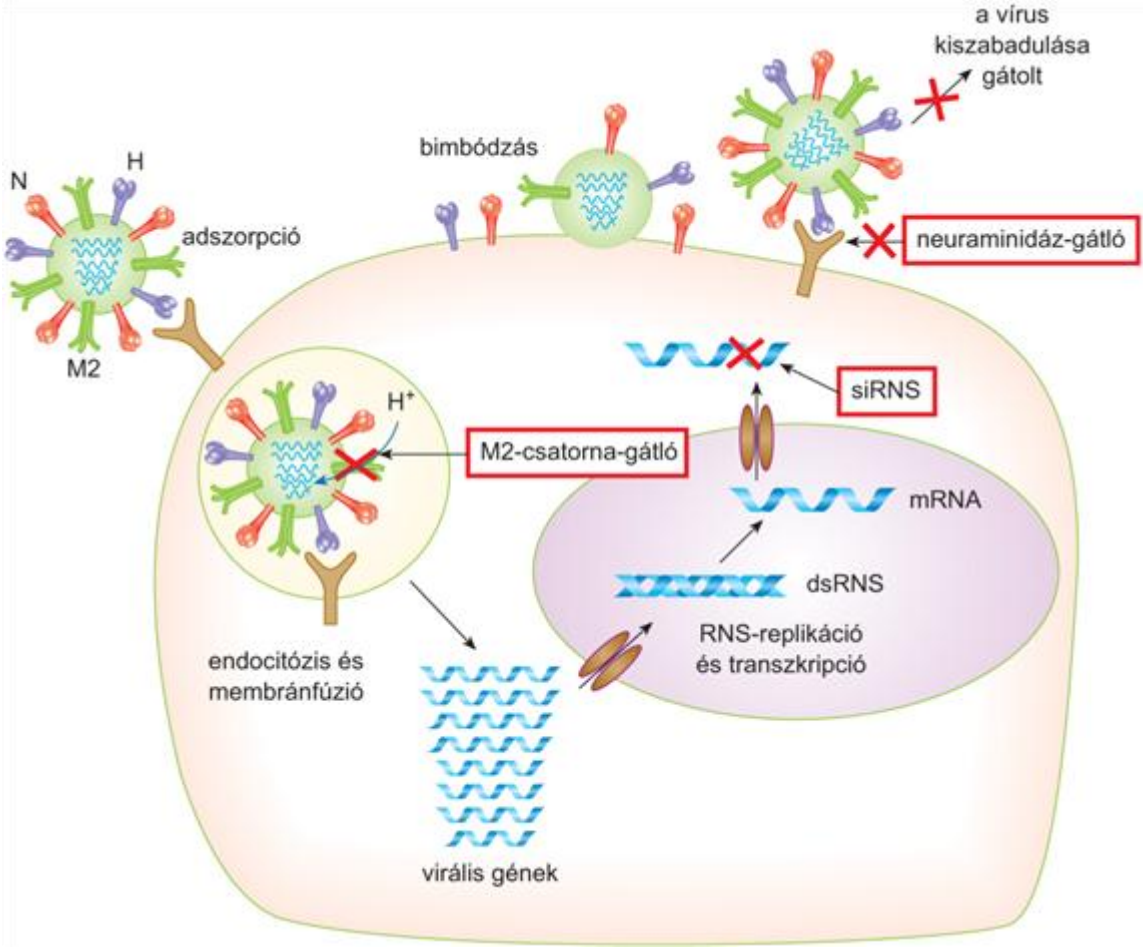
Az influenzavírus a felső légutakat fertőzi meg. A tüdő epitélsejtjeinek sziálsavreceptoraihoz kötődő vírus endocitózissal kerül a sejtbe, ahol a savas közegű endoszóma segíti a vírus és az endoszóma membránjának fúzióját. Az M2-csatornán keresztül beáramló H+-ionok hatására a virális gének a citoplazmába kerülnek. Mivel a citopatikus vírus csak néhány napig szaporodik a tüdő hámsejtekben, az IgA+ memória B-sejteknek kiemelt szerepük van a védelemben. A CTL-sejtek csak később, súlyos szövetkárosító hatással kísérve veszik fel a harcot a vírus ellen, ami növeli a vírus sejtoldó hatását. Ez vezethet el olyan gyulladáshoz, amelyhez a károsított szöveteken megtelepedő baktériumok által okozott *koinfekciók* („ráfertőződés") is nagymértékben hozzájárulnak (lásd box). A celluláris immunválaszban résztvevő influenzavírus-specifikus Tc-sejtek gyakran keresztreagálnak a különböző vírustörzsekkel. Ezért olyan vakcinák, amelyek a keresztreakciót adó epitópokkal reagáló memória

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Tc-sejtek kialakulását indukálják, nagy valószínűséggel védelmet biztosíthatnak több típus ellen is. Ilyen, minden A típusú vírusban azonos T-sejt-epitóp található, pl. a vírus nukleoproteinjén. Az influenzavírussal való fertőzést, ill. a vírus szaporodásának megakadályozását célzó beavatkozási lehetőségeket a *17.10.ábrán* mutatjuk be.

Influenza-vírusinfekció tüdőgyulladás-szövődménnyel – *esetismertetés*

Influenza A vírusjárvány idején egy óvodai közösségbe járó 3 és fél éves kisgyermek köhögni kezdett, majd hirtelen felszökött a láza. Otthoni ápolás, lázcsillapítók és köptetők adása eredményesen csökkentette a lázat, de a köhögés száraz, kínzó maradt. Általános állapota jó volt a lázmentes időszakokban, de étvágya és kedélyállapota romlott. Szakorvosi vizsgálat a hólyagos, vörös garatképletek alapján vírusfertőzést valószínűsített, és további tüneti kezelést javasolt. A tüdők felett kórosat nem lehetett hallani. Esténként továbbra is magas láza volt, mely az 5. lázas nap éjszakáján, hidegrázás után, 40 °C fölé emelkedett. Az ügyeletes orvos tüdőgyulladásra gyanakodott, és kórházba utalta a kis beteget. A szakorvosok *az elsődleges vírusfertőzés által legyengített immunrendszerű szervezetben bakteriális szövődmény* kialakulására gyanakodtak. Fizikális vizsgálattal a tüdők felett jobb oldalon tompulat és kétoldali szörtyzörej volt hallható. A mellkasi röntgenfelvétel jobb oldalon a szív-rekesz szögletben kb. 3 cm átmérőjű tüdőgyulladásnak megfelelő árnyékot, és mindkét oldalon bazálisan kötegezettséget igazolt. Azonnal intravénás lázcsillapítás és antibiotikus kezelés indult. A kezelés előtt levett garatváladék tenyésztése Pneumococcus és Streptococcus törzsbe tartozó baktériumkórokozókat igazolt. A láz nem tért vissza, de a tüdőgyulladás tüneteit még egy hétig lehetett észlelni, mely alatt 3 napig vénásan, később szájon át kapott antibiotikumot a beteg.



17.10. ábra. Az influenzavírus szaporodásának és fertőzőképességének gátlása. A tüdő hámsejtjeinek sziálsavreceptorához kötődő influenzavírus endocitózissal jut a sejtbe. A vírus és az endoszóma membránfúzióját és a H-ionok beáramlását követően a virális RNS a citoplazmába kerül. Bizonyos gyógyszerek a vírus M2-csatornáit gátolják, így megakadályozva az RNS kiszabadulását. A sejtmagban lezajló RNS-replikációt és transzkripciót csendesítő RNS-sel (siRNS) lehet gátolni. A vírus elszakadását a sejtmembránról neuraminidázgátlókkal lehet megakadályozni, amelyek nem engedik a sziálsav lehasítását, és így a vírus nem képes újabb sejteket fertőzni.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Epstein–Barr-vírus (EBV)

Ez a herpeszvírus *a garat epitéliumában szaporodik,* és a B-limfocitákat azok komplementreceptorán, a CR2-n (CD21) keresztül a sejtbe jutva, látensen fertőzi meg. Az emberek kb. 90%-a átesik a fertőzésen, és életük végéig vírushordozó marad. Az EBV ellen kialakuló humorális immunválasz specificitása és mértéke a vírus időszakos reaktivációja miatt az élet során változó. Az EBV burokfehérjéi ellen irányuló ellenanyagok az elsődleges fertőzés során, míg a nukleáris antigénekre (*Epstei Barr vírus Nuclear Antigen* – EBNA) specifikus antitestek csak hetekkel vagy hónapokkal a fertőzés után jelennek meg. Amennyiben az első fertőzés kisgyerekkorban történik, a folyamat tünetmentes. A serdülőkor közeledtével és azután azonban az elsődleges EBV-fertőzés mintegy 50%-os gyakorisággal a mononukleáris sejtek gyors ütemben történő proliferációját idézi elő, és fertőző mononukleózist okoz. (A fertőzés könnyű módjára utal a betegség angol elnevezése: „*kissing disease*”.) Az életkortól függő eltérő reakció feltételezhetően az immunrendszer érettségi állapotával van összefüggésben. Az EBV-vel fertőzött B-sejtek egy részét a CD8+T-limfociták elpusztítják, de egy részükben a vírus látens állapotban jelen van. Ezek a sejtek a T-limfociták működésének gátlásával *in vitro* körülmények között immortalizált sejtvonalakká transzformálhatók. Ez a folyamat *in vivo* körülmények között is végbemehet, elsősorban immundeficiens betegekben. A transzformáló hatású EBV különböző B- és hámsejteredetű tumorok kialakulásában is szerepet játszik. Egészséges szervezetben az EBV által okozott B-sejt-transzformáció megakadályozásában a Tc-sejteknek elsődleges szerepük van.

3.3. A vírusok menekülési útjai

A vírusok genetikai állományának mérete, jellege, a vírusfehérjék száma és funkciói jelentős mértékben befolyásolják azokat a mechanizmusokat, amelyek lehetővé teszik az immunrendszer védekező folyamatainak elkerülését, és ezáltal szaporodásuk biztosítását. A kisméretű genommal rendelkező, gyors mutációra képes RNS-vírusok elsődleges menekülési útja az antigén-variánsok létrehozása (pl. influenzavírus, HIV). A nagy genetikai állománnyal rendelkező DNS-vírusok (pl. herpeszvírusok) a filogenezis során olyan mechanizmusokat fejlesztettek ki, amelyek segítségével elkerülik vagy módosítják az immunrendszer működését *(17.4. táblázat).* A vírusok további hatékony „trükkje”a gazdaszervezet által történő felismerés elkerülésére a sejten belüli túlélés, *a genetikai állomány genomba történő beépülése*.

17.5. táblázat - 17.4. táblázat. Vírusok menekülési mechanizmusai

A vírus stratégiája	**Mechanizmus**	**Eredmény**	**Példa**
A felismerés gátlása	A virális genom látens állapotban van jelen a gazdasejtben	Nem jelennek meg virális antigének a fertőzött sejten	Herpes simplex vírus
A humorális válasz gátlása	Vírus által kódolt FcR	Ig-által mediált effektor funkciók gátlása	Herpes simplex vírus, Cytomegalovírus
	Vírus által kódolt komplement-receptorok	komplement-mediált effektor funkciók gátlása	Herpes simplex vírus
	Vírus által kódolt komplement regulátor ill. homológ fehérjék	A fertőzött sejt általi komplementaktiváció gátlása	Vakcínia vírus Herpes simplex vírus
Gyulladás gátlása	Vírus által kódolt kemokin- receptor homológok	A fertőzött sejtet érzékenyíti a β-kemokinek hatására	Cytomegalovírus
	Vírus által kódolt szolubilis citokin-receptor homológok (IL-1R, TNFR, IFNγR)	A citokinhatást gátolja	Vakcínia vírus

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

	Adhéziós molekulák expressziójának gátlása	Gátolja a limfociták adhézióját a fertőzött sejthez	EBV
	NFκB aktiválás gátlása	Az IL-1 által kiváltott gyulladás gátlása	Vakcínia vírus
Antigén-bemutatás gátlása	MHCI-expresszió gátlása	A fertőzött sejt Tc általi felismerésének gátlása	Adenovírusok, Herpes simplex vírus, Citomegalovírus
	A TAP általi peptidtranszport gátlása	A peptid – MHCI asszociáció gátlása	Herpes simplex
	MHCII-expresszió gtálása	Az antivirális Th sejtek funnkcijának gátlása	Citomegalovírus Kanyaróvírus HIV
Immunszupresszió	IL-10 homológ kódolása	A Th1 válasz gátlása, IFNγ termelés csökkentése	EBV
Az I-es típusú interferonok hatásának gátlása	A protein-kináz R-gátló hatását blokkolja	IFN α és β hatástalan, ezért a vírus fehérjeszintézise zavartalan	Hepatitis C
Vírusfelszíni antigének folyamatos változtatása	Mutáció	Nincs védelem a felbukkanó új törzsek ellen	Rhinovírus Influenzavírus HIV stb.

Több vírusra jellemző, hogy antigénjeiket sok variációban képesek megjeleníteni, és így számos, szerológiai szempontból eltérő törzsük izolálható. Így pl. a nagy, világméretű influenzajárványokat, a *pandémiákat* (1917, 1957, 1968 – 17.1. ábra) a vírus *antigén-shifttel* keletkező különböző altípusai (H1N1, H2N2, H3N2) okozták (17.9. ábra). A szinte évente megismétlődő, szűkebb területekre korlátozódó *epidémiákat* az *antigén-drift következtében* kialakuló, kisebb eltérést mutató variánsok idézik elő (17.9. ábra). A náthát okozó *rhinovírusnak* olyan sokféle variánsa van, hogy specifikus immunizálással nem is érdemes ellene próbálkozni. Az AIDS-et okozó HIV esetében (lásd 21. fejezet) is nagyfokú a variabilitás, nemcsak az egyedek között, hanem a fertőzött egyed szervezetében is, a fertőzés bekövetkeztétől az AIDS-betegség kialakulásáig terjedő időszakban egyaránt. Ez a változékonyság érintheti nemcsak az ellenanyagok, de a Tc-sejtek által felismert epitópok szerkezetét is.

A vírusok az *immunválasz gátlása* révén is próbálják elkerülni a gazdaszervezet válaszát. Ilyen mechanizmus a veleszületett immunitást és a gyulladási folyamatokat gátló, a citokinekhez, limfokinekhez, adhéziós és MHC-molekulákhoz vagy az FcR-okhoz hasonló fehérjék kódolása és szintézise. Egyes vírusok (pl. EBV, HIV) pedig – trójai falóként - magának az immunrendszernek a sejtjeit használják fel a gazdaszervezet hatékony megtámadásához és szaporodásukhoz, (17.4. táblázat).

Az antivirális hatású *interferon szintézisének gátlására* sok vírus (pl. EBV, influenza, HIV) képes. Más vírusok egyes génjeinek termékei a magasabb rendű szervezetek különböző funkciójú fehérjéivel homológ molekulák segítségével gátolják az immunválaszt. A komplementfehérjék SCR szerkezeti egységével homológ domének megjelenése a vakcinia- és a herpes simplex vírusokban a C3b/C4b fragmentumokhoz való kötődés révén *gátolják a komplementrendszer aktiválását*. Az EBV esetében az emberi IL-10-et kódoló génnel homológ szekvenciát mutattak ki, és a gén által kódolt fehérje gátló hatását feltételezik. Ez a citokin ugyanis a makrofágok számos funkcióját: *fagocitózist, citokintermelést* (IL-1, TNF, IL-12) *gátolja*, aminek eredményeként

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

a Th1-sejtek válasza nem alakulhat ki. A vakcinia vírus az IL-1R-ral homológ fehérjét termel, amely gátolja az oldott IL-1β kötődését. A himlővírus az IL-1β elhasításához szükséges enzimhez hasonló fehérjét termel, ami szintén a gyulladási reakciókban fontos citokin működését akadályozza. Egyes herpeszvírusok (az AIDS-ben szenvedő betegekben Kaposi-szarkómát okozó, EBV-vel rokon vírus) a sejtek *apoptózisát gátló* fehérjét termelnek. A humán citomegalovírus a gyulladási folyamatokban fontos szerepet játszó kemokinekkel homológ fehérje szintézisére képes, valamint a herpes simplex vírushoz hasonlóan, FcR-szerű fehérjéket termel. A vírusok fontos menekülési mechanizmusa az is, hogy az MHC-I-molekulák felszínre jutását, átírását vagy a TAP-fehérjék révén történő peptidellátását akadályozzák meg, így is elrejtve a fertőzött sejtet a Tc-sejtek általi felismeréstől (lásd 6. fejezet).

4. Az extracelluláris baktériumok ellen kialakuló immunválasz

Az extracelluláris baktériumok a sejtek közötti térben és a hámmal borított felületeken képesek szaporodni, így jelen vannak pl. a keringésben, a kötőszöveti állományban, a légutakat és a bélüreget borító epiteliumon. Ezek közé a mikrobák közé tartoznak a gennykeltő, Gram-pozitív coccusok (*Staphylococcus, Streptococcus),* a Gram-negatív coccusok (*Meningococcus*, *Gonoccoccus*, két *Neisseria*-faj), a Gram-negatív (pl. *Escherichia coli),* továbbá a Gram-pozitív bacillusok (pl. az anaerob *Clostridium*-fajok) valamint a Lyme-kórt okozó spirocheta, a *Borrelia burgdorferi* (lásd még 17.3. ábra).

Ezek a kórokozók kétféleképpen okozhatnak betegséget. Egyrészt gyulladási folyamatot indítanak el, ami a fertőződés helyén a szövetek károsodását okozza. Másrészt mérgező anyagokat, toxinokat termelhetnek, amelyek vagy a kórokozó sejtfalában vannak jelen, vagy oldott fehérjeként kerülnek a környezetbe. Az előbbiek az *endotoxinok*, az utóbbiak az *exotoxin*ok. A Gram-negatív baktériumok falában levő endotoxin, az LPS (lipopoliszacharid) a makrofágokra hatva citokinek termelését eredményezi, ami gyulladás kialakulásához vezet (lásd 8. fejezet). Ezzel magyarázható az LPS régóta ismert adjuváló hatása is. Számos exotoxin citotoxikus hatású, de a sejtek elpusztításának mechanizmusa e kiválasztott anyagok által még nem ismert pontosan. Ismert azonban, hogy a *diftériatoxin* fehérjeszintézist gátló hatású, míg a *koleratoxin* a bél epitélsejtjeinek cAMP-termelését fokozza, ami a kloridionok kiáramlásához, vízvesztéshez és hasmenéshez vezet. Az izomgörcsöt okozó *tetanusztoxin* a gerincvelő szintjén hat: megakadályozza gátló neurotranszmitterek felszabadulását, míg a *botulinustoxin* az izomsejtek motoros véglemezéhez kötődve gátolja az idegsejtekből történő ingerületvezetést. A *Staphylococcus aureus* által termelt exotoxinok szuperantigénként aktiválhatják az immunrendszert (lásd box).

Bakteriális szuperantigének szerepe a toxikus sokk kialakulásában

A leggyakoribb toxinok, amelyek ételmérgezést okozhatnak, a Gram negative *Staphylococcus aureus* által termelt exotoxinok (SE – *S*taphylococcal *E*nterotoxins). Ezek a molekulák (melyek közül a legismertebb az SE-B) *a leghatékonyabb természetes eredetű T-sejt-mitogének.* Emberben és egérben kb. *minden ötödik T-limfocitát képesek aktiválni,* mivel szuperantigénként egy adott V_β-géncsalád által kódolt TCR-lánc külső régiójához, nem annak antigénkötő zsebébe kötődnek, továbbá az MHC-II-molekulákhoz is APC által való feldolgozás nélkül kapcsolódnak, szintén „kívülről", nem a peptidkötő mélyedésbe (lásd még 12. fejezet). *Mindez független az MHC-polimorfizmustól; a különböző allélikus variánsok nem befolyásolják.* A nagyobb koncentrációban a szervezetbe jutó *Staphylococcus* eredetű enterotoxinok tehát nagy számú Th-sejtet aktiválhatnak rövid idő alatt. A reakció során részben ezekből a sejtekből, részben az aktivált makrofágokból TNFα szabadul fel, ami *toxikus sokkhoz* vezető szisztémás választ indukálhat jellemzője a magas láz, az intravaszkuláris koaguláció.

Az extracelluláris baktériumok elleni védelemben a veleszületett és az adaptív immunrendszer egyaránt részt vesz (17.3. ábra).

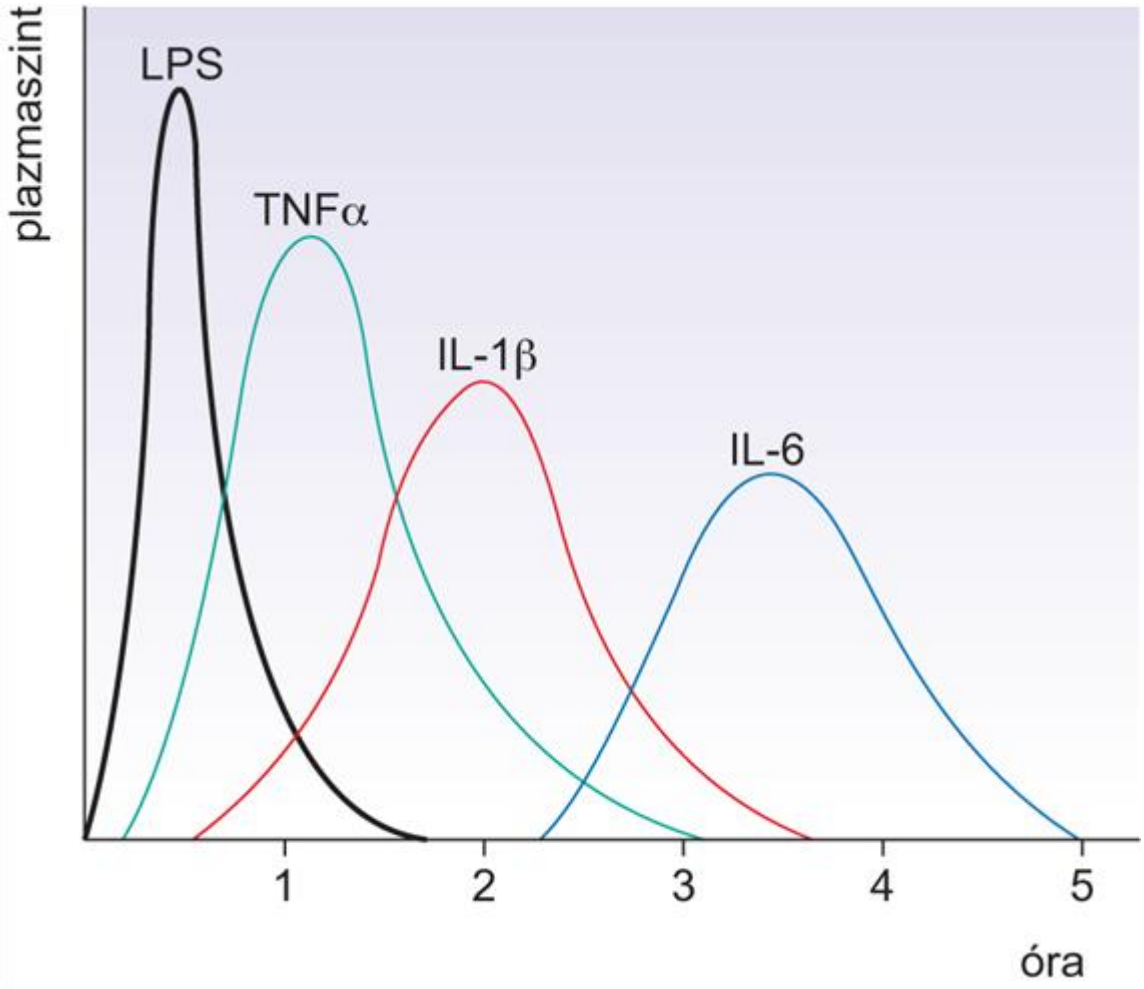
4.1. Veleszületett immunválasz

Az extracelluláris patogének elpusztításának egyik leghatékonyabb mechanizmusa a neutrofil granulociták, monociták és a szöveti makrofágok általi fagocitózis. A makrofágok elsősorban mannóz- és scavenger receptoraikkal ismerik fel és kebelezik be a baktériumokat, míg különböző TLR-jeik révén aktiválódnak. *Hatékony fegyver számos baktérium ellen a komplementrendszer alternatív útjának, valamint a mannóz-dependens útnak az aktiválása* (lásd 7. fejezet). Ismert, hogy az LPS az alternatív utat indítja el, a felszínükön mannóz, fruktóz, glukóz vagy N-acetilglukózamin szénhidrát-oldalláncot hordozó kórokozók pedig a lektin-dependens utat aktiválják – mindkét esetben Ig jelenlététől függetlenül. Így tehát *ez a két aktivációs út az*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

adaptív immunválasz kialakulása, ill. a specifikus ellenanyagok megjelenés előtt, a kórokozó szervezetbe jutásakor azonnal működésbe lép. A komplementaktiválás eredménye többrétű. Egyrészt a keletkező nagyobb méretű – elsősorban C3- és C4-eredetű – fragmentumok *opszonizálják* a baktériumot, és így fokozzák azok makrofágok és granulociták általi fagocitózisát, másrészt a kórokozó felületén keletkező MAC a baktérium *lízis*ét okozhatja. Az aktiváció során keletkező kis moleklulatömegű peptidek (C5a, C3a és C4a) ugyanekkor a *gyulladás* előidézésében vesznek részt a leukociták aktiválása és a fertőzés helyére történő vonzása révén (lásd 7. fejezet). Mindemellett az aktivált makrofágokból is felszabadulnak olyan gyulladási citokinek és kemokinek, amelyek a leukocitákat a fertőzés színhelyére vonzzák.

Az endotoxinok (LPS) a makrofágokat és az erek endotélsejteit is aktiválják, ami különböző citokinek – elsősorban TNFα, IL-1β és IL-6 – kaszkádszerű termelését indítja el *(17.11. ábra)*. E citokinek a gyulladás kiváltásában és fokozásában játszanak döntő szerepet, valamint a láz kialakulását és az akutfázis-fehérjék termelését indukálják (lásd 8. és 13. fejezet).



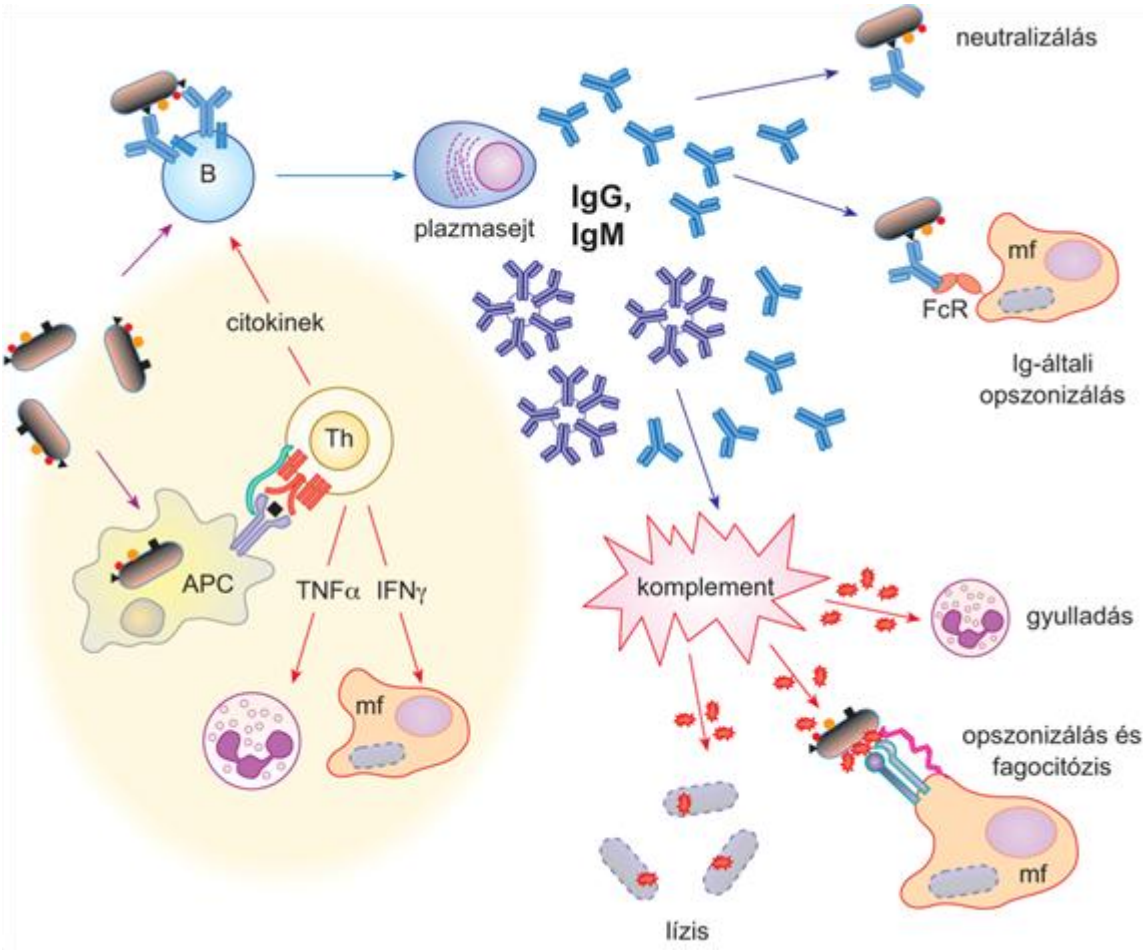
17.11. ábra. Gyulladási citokinek kaszkádja Gram-bakteriális fertőzést követően. A Gram-baktériumok általi fertőzés következtében a makrofágokból rövid időn belül TNFα szabadul fel, ezt követően IL-1, majd IL-6 jelenik meg a plazmában.

4.2. Adaptív immunválasz

Az extracelluláris baktériumok ellen a fajlagos védelmet a patogén szervezetbe jutása után 1-2 héttel megjelenő, elsősorban a bakteriális sejtfal szénhidrátkomponenseivel reagáló antitestek biztosítják (17.12. ábra) Ezeket az ellenanyagokat a regionális nyirokcsomókban, illetve a légutak, valamint az emésztő- és bélrendszer nyálkahártyájához asszociált *nyirokszövetben kialakuló plazmasejtek termelik* nagy mennyiségben. A szervezetbe kerülő kórokozókat a dendritikus sejtek (bőrben a Langerhans-sejtek) veszik fel, és a másodlagos nyirokszervekbe, az immunválasz lezajlásának színhelyére szállítják. Miközben érett dendritikus sejtté alakulnak, az aktiválódás eredményeként kialakuló másodlagos nyiroktüszőkben nagy hatékonysággal mutatják

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

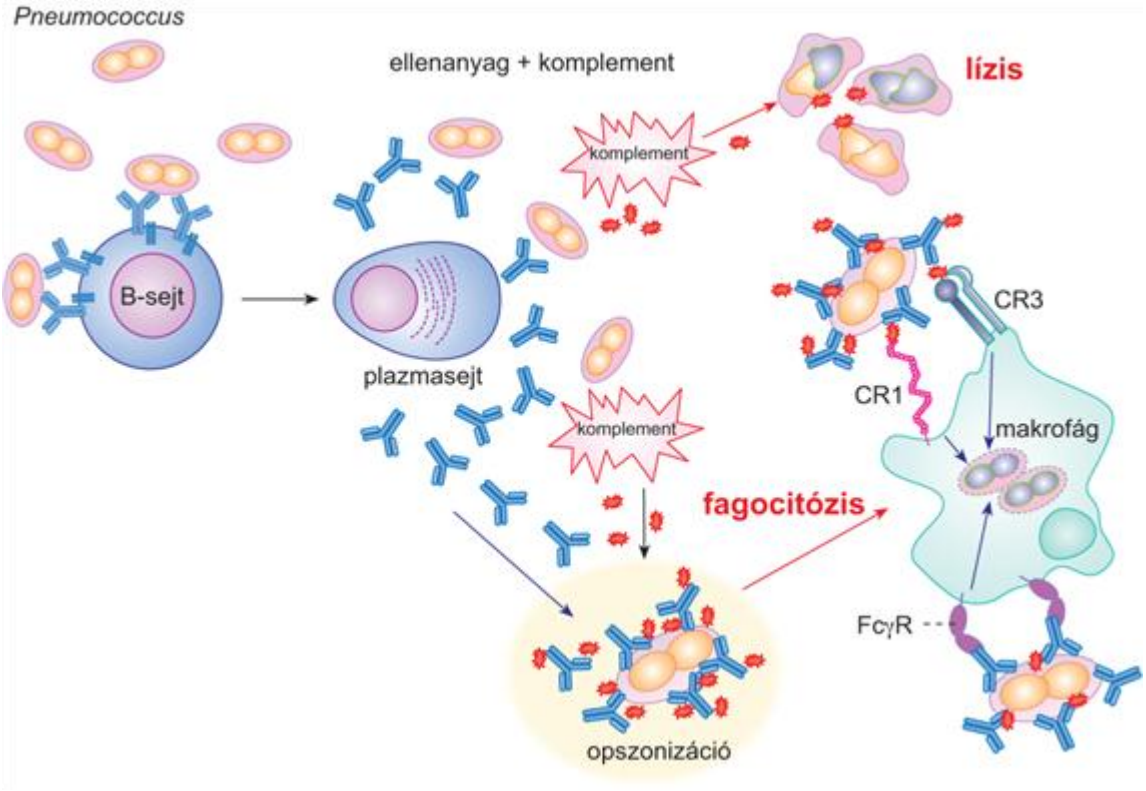
be az antigéneket a megfelelő fajlagosságú TCR-rel rendelkező Th-sejtek számára (lásd 12. fejezet). A patogén felvételét a mukózán át az *M-sejtek* biztosítják, majd a Peyer-plakkok follikulusaiban zajlanak le azok a folyamatok, amelyek az IgA-termelő plazmasejtek kialakulását eredményezik (lásd 2. fejezet). Az enzimatikus lebontás ellen védő szekretoros darabot is tartalmazó dimer IgA-nak fontos szerepe van a gyomor-, bél- és urogenitális rendszer, valamint a légutak nyálkahártyájának védelmében, mivel a táplálékkal, a belélegzett levegővel vagy egyéb úton a szervezetbe jutó baktériumokat, illetve az általuk termelt toxinokat semlegesítik.



17.12. ábra. Az extracelluláris baktériumok ellen kialakuló adaptív immunválasz. Az APC által felvett baktérium feldolgozását követő antigénprezentáció során a CD4+ T-sejtek aktiválódnak. A Th-sejtekből felszabaduló citokinek egyrészt a fagociták tevékenységét fokozzák, másrészt stimulálják a B-sejteket. A plazmasejtek által termelt ellenanyagok egy része neutralizálja a kórokozót (és a toxinjait is), más részük pedig a komplementrendszert aktiválja. Az opszonikus fagocitózis révén, a lízis és a gyulladás kialakulásával a baktérium eliminációja teljessé válik.

Az ellenanyag-termelő plazmasejtek kialakulásához, ill. az izotípus-váltáshoz az esetek többségében szükség van a Th-sejtek által termelt limfokinekre, azonban néhány baktérium T-sejtek segítsége nélkül is indukál ellenanyagválaszt (*T-sejt-independens antigének* – lásd 14. fejezet). E kórokozók felszínén ismétlődő egységek – *molekuláris mintázatok* – vannak jelen, amelyek a BCR keresztkötésével együtt a B-sejtek egy csoportját IgM-termelésre serkentik. Az esetenként ilyenkor is bekövetkező izotípus-váltást a különböző járulékos sejtek által termelt citokinek váltják ki, így pl. az alveolusokban megtelepedő, tüdőgyulladást okozó pneumococcus (*Streptococcus pneumoniae)* által okozott fertőzés esetében is, amikor (emberek esetében) IgG2 izotípusú ellenanyag termelődik nagy mennyiségben *(17.13. ábra)*. A *Streptococcus pneumoniae* poliszacharid kapszulája nagyon hatékonyan gátolja a patogén bekebelezését fagociták által. Ennek a coccus-nak több mint 80 szerotípusa ismert, melyek a poliszacharid szerkezetében különböznek egymástól. Fertőzés során csak az adott szerotípusú baktérium ellen alakul ki védelem, a többivel szemben nem, tehát egy egyed többször is megfertőződhet a baktérium által.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



17.13. ábra. Pneumococcus ellen kialakuló fajlagos immunválasz. E kórokozó poliszacharid-kapszulája megakadályozza, hogy a makrofágok bekebelezzék, de a B-sejtekhez kötődve képes azokat közvetlenül aktiválni. A T-sejt independens immunválasz eredményeként antitestek termelődnek, amelyek egyrészt opszonizálják a baktériumokat, másrészt aktiválják a komplementrendszert. E folyamatok következtében a kórokozók egy része oldódik, más részüket pedig a fagociták pusztítják el Fc- és komplementreceptorok közvetítésével.

Az extracelluláris baktériumok ellen kialakuló humorális immunválaszban a CD4+ Th-sejtek vesznek részt, amelyek az APC-n az MHC-II molekulákhoz kötődő, bakteriális eredetű peptideket ismerik fel (17.12. ábra, lásd még 12. fejezet). Az aktivált Th-sejtekből felszabaduló *limfokinek* segítik a B-limfociták aktiválódását, ellenanyag-termelő plazmasejtté történő differenciálódását (lásd 5. fejezet). A termelődő IgM- és IgG-antitestek számos effektor mechanizmust indítanak el:

– Bizonyos ellenanyagok *neutralizálják a bakteriális toxinokat*, vagyis megakadályozzák a patogén célsejthez való kötődését. Ezért életmentő az antitetanusz ellenanyag vagy a kígyóméreg elleni szérum beadása a mérgezést követően, minél rövidebb időn belül;

– Az IgM és az IgG izotípusú ellenanyagoknak egyaránt fontos szerepük van a patogén *opszonizáció*jában is. A baktériumokat beborító IgG-típusú ellenanyagok fokozzák a kórokozóknak a makrofágok és a neutrofil granulociták FcγR-aihoz történő kötődését, majd fagocitózisát. Mindkét izotípusú ellenanyag képes aktiválni a komplementrendszert (lásd 7. fejezet). Ennek eredményeként elsősorban C3-fragmentumok kötődnek a kórokozó felszínére, amelyek fokozzák a patogének opszonikus fagocitózisát a sejtek komplementreceptorain (CR1, CR3) keresztül is (lásd 7. fejezet);

– Az opszonizáló hatás mellett a komplementrendszer aktiválása a MAC kialakulásához, következésképpen a *baktérium líziséhez* vezethet (lásd 7. fejezet). Elsősorban a Gram-negatív baktériumok érzékenyek a komplementmediált oldásra;

– Szintén a komplementrendszer aktiválódása eredményezi olyan kis molekulatömegű, gyulladáskeltő fragmentumok – C3a, C5a, C4a – felszabadulását, amelyek kemotaktikus hatásúak, és a környezetben levő hízósejteket is aktiválhatják. E mellett előidézik az erek tágulását és átjárhatóságuk fokozását, és ez által lehetővé teszik a limfociták és a neutrofil granulociták véráramból történő kijutását – *extravazációját* – (lásd 8. fejezet). Mindez a fagocitáló sejteknek a fertőzés színhelyére történő toborzásában, a kórokozó eliminálásában játszik fontos szerepet (17.12. ábra).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

4.3. Extracelluláris baktériumok menekülési útjai

Az extracelluláris baktériumok számos tulajdonsága a kórokozó virulenciájának fenntartását, szövetekben való megtelepedését és szaporodását, továbbá az eliminációs mechanizmusok elkerülését szolgálja. Ilyen az *adhéziót fokozó fehérjék* termelése a *Bordetella pertussis* esetében: ezek a molekulák a felső légutak csillószőrös epitéliumához „ragasztják" a patogént, így fokozva annak fertőzőképességét. A fagocitózist gátló poliszaccharidok jelenlétét először a *Streptococcus pneumoniae* felszínén mutatták ki. A *Streptococcus pyogenes* felszínén egy *M-proteinnek* nevezett fehérje akadályozza meg a felvételét. Számos patogén *Staphylococcus*-faj olyan *koagulázenzimet* termel, amelynek hatására a baktérium körül *fibrinburok* alakul ki, ami megakadályozza a fagocitáló sejtek által történő bekebelezést. *A komplementrendszer működésének gátlása* szintén a kórokozó megmenekülését jelentheti. Sok Gram-negatív baktérium esetében a sejtfal poliszacharid lipid A oldallánca akadályozza meg a MAC által történő lízist, míg más baktériumok sziálsavoldalláncok, továbbá a kaszkádot gátló, SCR-tartalmú fehérjék (7. fejezet) kifejezése révén gátolják a komplementrendszer aktiválódását.

A nyálkahártyák védelmében alapvető fontosságú IgA-ellenanyagok funkcióját a *Neisseria gonorrhoeae*, a *Neisseria meningitidis* és a *Haemophilus influenzae* baktériumok olyan *proteázok* termelésével gátolják, melyek a szekretoros IgA-molekulát a kapocsrégióban hasítják. Az így keletkező Fab-fragmentumok nem képesek agglutinálni a kórokozót, és az ellenanyag féléletideje is csökken.

Egyes baktériumfajok úgy kerülik el az immunválaszt, hogy a fertőzés során a gazdasejthez történő tapadásban fontos szerepet játszó felszíni antigénjeit – melyek elsősorban a *pilusokban* fejeződnek ki – génkonverzió révén megváltoztatják. Így pl. a *Neisseria gonorrhoeae* felszínén található *pilinfehérje* olyan szakaszokra osztható, amelyek állandó, változó, ill. hipervariábilis aminosav-szekvenciákat tartalmaznak. A pilinmolekulát kódoló génszakaszban két kifejeződő és mintegy 10-20 „csendes" gén található, ún. *minikazettákban* elrendeződve. A kódoló szekvenciák *génkonverzió* útján alakulnak ki, amelynek során a „csendes" minikazetták helyet cserélnek az addig kifejeződő génnel. (Érdekesség, hogy e folyamat eredményeként az Ig-gének átrendeződésekor keletkező variációk számához hasonló mértékű változatosság alakulhat ki.) Ez jelentősen fokozza a *Neisseria gonorrhoeae* fertőzőképességének fenntartását, és csökkenti a humorális immunválasz hatékonyságát, mivel a neutralizáló ellenanyagok nem ismerik fel a génkonverzió eredményeként kialakuló új antigén-determinánsokat.

5. Az intracelluláris baktériumok ellen kialakuló immunválasz

Számos baktérium, gomba, protozoon és minden vírus a gazdaszervezet sejtjein belül élősködik, ahol a humorális immunválasz elemei – az ellenanyagok és a komplementrendszer – által elérhetetlenek. Az endocitózissal sejtekbe kerülő, majd ott szaporodó baktériumok az endo- és lizoszómákban telepszenek meg, ezért nem könnyű eliminálásuk a szervezetből, és elsősorban a celluláris immunválasz hatékony a leküzdésükben. Ilyen kórokozók többek között (lásd 17.3. ábra) a *tuberkulózist* és a *leprát* okozó mycobaktériumok, a *Mycobacterium tuberculosis* és a *Mycobacterium leprae*, az ételmérgezést kiváltó *Salmonella typhimurium*, valamint a központi idegrendszert megbetegítő, *liszteriózist* okozó baktérium, a *Listeria monocytogenes*.

5.1. Veleszületett immunválasz

Mint a szervezetbe kerülő legtöbb kórokozót, *az intracelluláris baktériumokat is a fagocitasejtek kebelezik be*. Mivel azonban ezek a mikrobák ellenállnak a mononukleáris sejtek által történő lebontásnak, a veleszületett immunitás más celluláris elemei – főként a természetes ölősejtek (NK-sejtek – lásd 13. fejezet) – játszanak döntő szerepet a fertőzött sejtek elpusztításában mindaddig, amíg az adaptív immunválasz kialakul. Fontos szerepe van a folyamatban az aktivált makrofágokból felszabaduló IL-12-nek, ami az NK-sejtek pusztító képességét fokozza. Az NK-sejtek által termelt IFNγ ugyanekkor fokozza a makrofágok aktivitását.

5.2. Adaptív immunválasz

Az intracelluláris kórokozók ellen a fő védelmet a sejtközvetített (celluláris) immunitás biztosítja. A celluláris immunválaszt egyrészt a *CD8+ T-sejtek citotoxikus aktivitása*, másrészt a Th1-sejtekből felszabaduló limfokinek – elsősorban az IFNγ – hatására *aktiválódó makrofágok* által jön létre *(17.14. ábra)*. Az ilyenkor aktiválódó segítő Th1-sejteket T_{DTH}-sejteknek is nevezik (lásd 13. és 18. fejezet). *Az intracelluláris patogének*

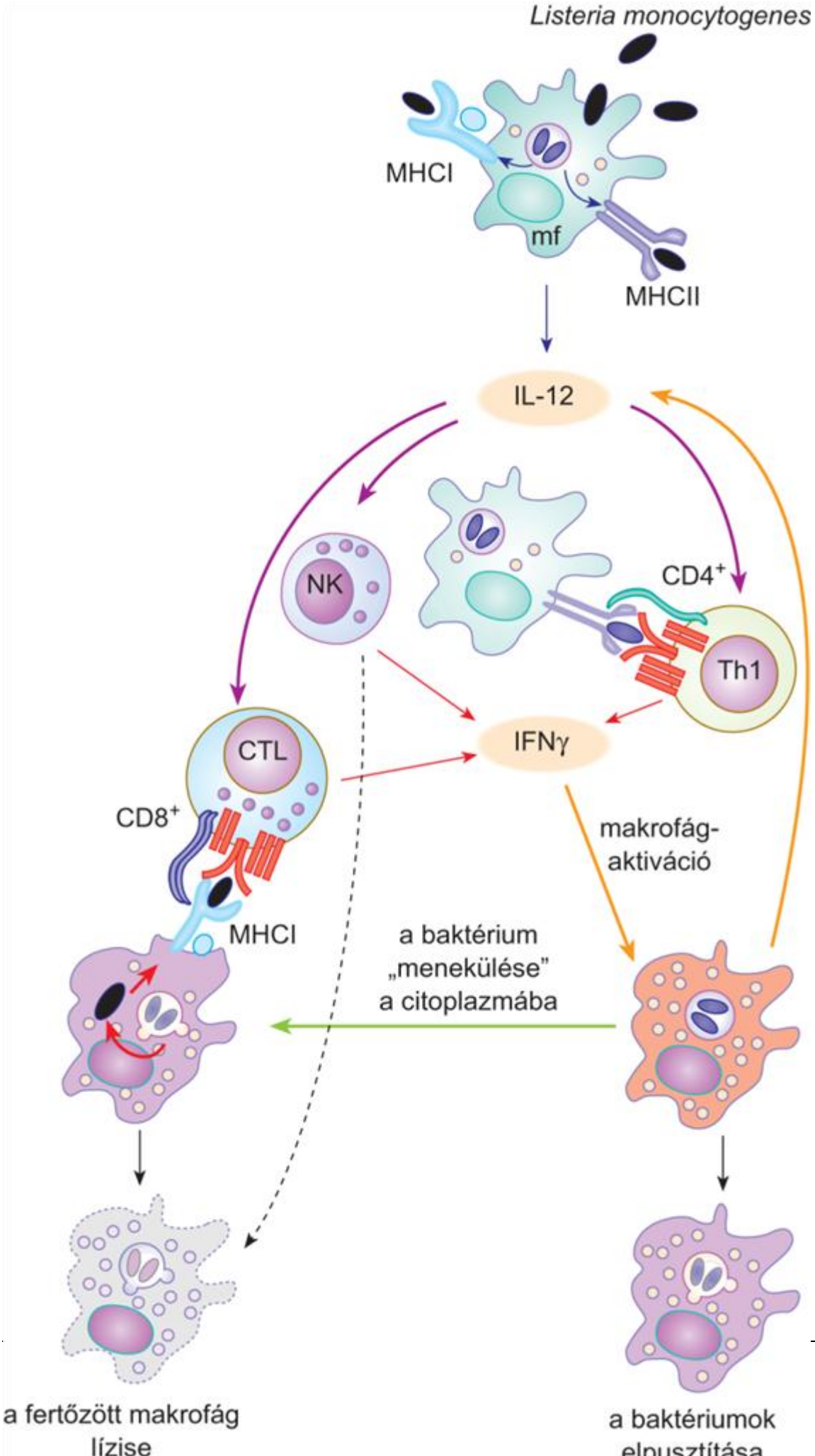
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

feldolgozása során keletkező peptidek az MHC-I- és az MHC-II- molekulákkal is társulhatnak, így a CD8+ és a CD4+ T-sejteket is aktiválhatják („keresztprezentáció" – lásd 12. fejezet).

Kísérleti eredmények bizonyítják, hogy a *Mycobacterium tuberculosis* tisztított fehérjeszármazékát, a PPD-t (*P*urified *P*rotein *D*ervative) a makrofágok elsősorban az MHC-II-molekulán prezentálják a Th1-sejtek számára. Amint az előzőekben említettük, a veleszületett immunválasz során az intracelluláris baktériumok fokozzák a makrofágok IL-12 termelését és az NK-sejtek IFNγ szintézisét, amelyek a Th1-sejteket aktiválják. Az IFNγ a makrofágok aktivitását fokozza, aminek eredményeként a sejtek reaktív oxigén-gyökök és enzimek által pusztítják el a bekebelezett mikroorganizmust. *Az IFNγ emellett izotípusváltást is indukál, és így olyan antitestek termelődnek (egérben IgG2a, emberben IgG1), amelyek hatékony opszoninok és jól aktiválják a komplementrendszert*. Mindez tehát fokozza a kórokozó eliminálását. Fontos szerepe van a Th1-sejtek által termelt TNF-nek is, amely lokális gyulladáskeltő ágensként járul hozzá a kórokozók elpusztításához.

A Gram-pozitív *Listeria monocytogenes* a makrofágok fagoszómáiban él és szaporodik. A kórokozó által okozott *liszteriózis*gennyes agyhártyagyulladással jár, és mivel a baktérium átjut a placentán, terhesség esetén spontán abortuszt okozhat. Az intravezikuláris baktérium emésztése során keletkező peptidek MHC-II-molekulákkal asszociálva aktiválják a CD4+ Th1-sejteket, melyek IFNγ-át termelnek (17.14.ábra). Ha a kórokozó nem pusztul el a fagolizoszómában lezajló folyamatok során keletkező aktív oxigén-gyökök hatására, és antigénjei megjelennek a citoplazmában, akkor az MHC-I-molekulákon bemutatott peptidek a CD8+ T-sejteket stimulálják. Az aktivált sejtekből ismét IFNγ, valamint a fertőzött célsejtek elpusztítására képes anyagok szabadulnak fel.

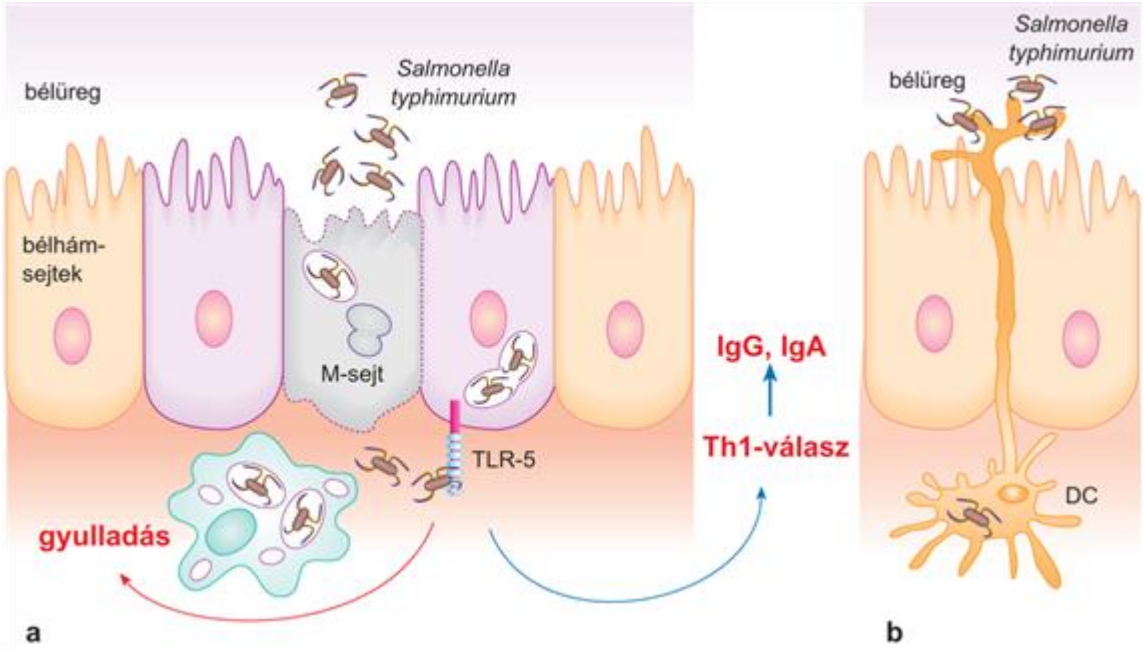
Created by XMLmind XSL-FO Converter.


Listeria monocytogenes
MHCI
mf
MHCII
IL-12
NK
CD4+
Th1
IFNγ
CTL
CD8+
MHCI
makrofág-
aktiváció
a baktérium
„menekülése”
a citoplazmába
a fertőzött makrofág
lízise
a baktériumok
elpusztítása

17.14. ábra. Listeria monocytogenes ellen kialakuló immunválasz. Ez az intracelluláris baktérium a makrofágok fagoszómáiban szaporodik. A fertőzött sejtekből felszabaduló IL-12 aktiválja az NK-sejteket, melyekből IFNγ szabadul fel. Ez a citokin stimulálja a makrofágokat, és a vezikulumokban keletkező aktív oxigén-intermedierek elpusztítják a baktériumot. Később a Th- és a Tc-limfociták is aktiválódnak.

Fontos megemlíteni, hogy *a patogén eliminálása során az aktivált makrofágok szövetkárosodást is okozhatnak,* a késői típusú túlérzékenységi (DTH) reakció résztvevőiként (lásd 13. és 17. fejezet). Ebben a *lokális gyulladást* kiváltó reakcióban a Th1-sejtek által termelt limfokinek – elsősorban az IFNγ és a TNF – játszanak fontos szerepet.

Salmonella typhimurium. Annak ellenére, hogy a bélrendszer igen szoros ellenőrzés alatt áll úgy a veleszületett, mint az adaptív immunrendszer által, mégis gyakran kerül étellel-itallal a szervezetbe fertőző ágens. Vírusok, baktériumok (*Salmonella, Yersinia, Shigella, Listeria*) és különböző protozoonok (pl. *Entamoeba histolytica*) okozhatnak kellemetlen tünetekkel járó, többnyire csupán helyi gyulladást. A bél epitéliumának védelméhez jelentősen hozzájárulnak a felszínt borító kommenzalista mikroorganizmusok. A patogénnek át kell jutnia hámsejtrétegen, ami a *Salmonella typhi* és a *Salmonella typhimurium* esetében főként az M-sejtek fertőzésével történik *(17.15. ábra)*. E mellett a *S. typhimuriumot* a dendritikus sejtek a hámrétegen átnyúló „karjaival" is felvehetik. A kórokozók felismerésében a mintázatfelismerő intracelluláris Nod-receptoroknak és a TLR-eknek van szerepük (lásd 4. fejezet). Így a baktérium közvetlen kapcsolatba kerül a gazdaszervezet limfoid rendszerével, és a kialakuló Th1-válasz IgG- és IgA-ellenanyagok termelését eredményezi.



17.15. ábra. Az ételmérgezést okozó Salmonella typhimurium átjutása a bél epitélrétegén. A baktérium többféle módon juthat át a bél hámsejtrétegén. **a)** A patogén a bél epitéliumában található M-sejteket megfertőzi, melyek apoptózissal elpusztulnak a kórokozó hatására. A hámsejteken átjutó kórokozó megfertőzi a makrofágokat és a bél epitélsejtjeit. A bakteriális flagellint felismerő TLR5-ön keresztül az NFkB-út aktiválódik, és gyulladási mediátorok szabadulnak fel. A folyamat hatására meginduló Th1-válasz eredményeként *Salmonella typhimurium* specifikus IgG és IgA izotípusú ellenanyagok termelődnek. **b)** A kórokozó oly módon is kapcsolatba kerülhet a szervezet limfoid rendszerével, hogy a bélüregből „mintát vevő" DC-k a lumenbe nyúló „karjaikkal" veszik fel a baktériumot, és ezzel indul el az immunválasz.

Azok az intracelluláris kórokozók, amelyeket a fagociták nem képesek elpusztítani, gyakran *granulómákat* alakítanak (lásd 14. és 15. fejezet, 14. ábra). A granulómákban egyrészt körülzáródik (*lokalizálódik*) a kórokozó, tehát nem terjed tovább a szervezetben. Ugyanekkor azonban ez a folyamat súlyos károsodásokhoz, szövetelhaláshoz (*nekrózis*) és rostos elfajuláshoz (*fibrózis)* is vezethet. Tehát a gazdaszervezet fajlagos immunválasza a *protektív immunitás és a kóros túlérzékenységegyidejű kialakulását* jelenti. Ezt bizonyítják a tuberkulózist és a leprát okozó *Mycobacteriumok* által kiváltott folyamatok.

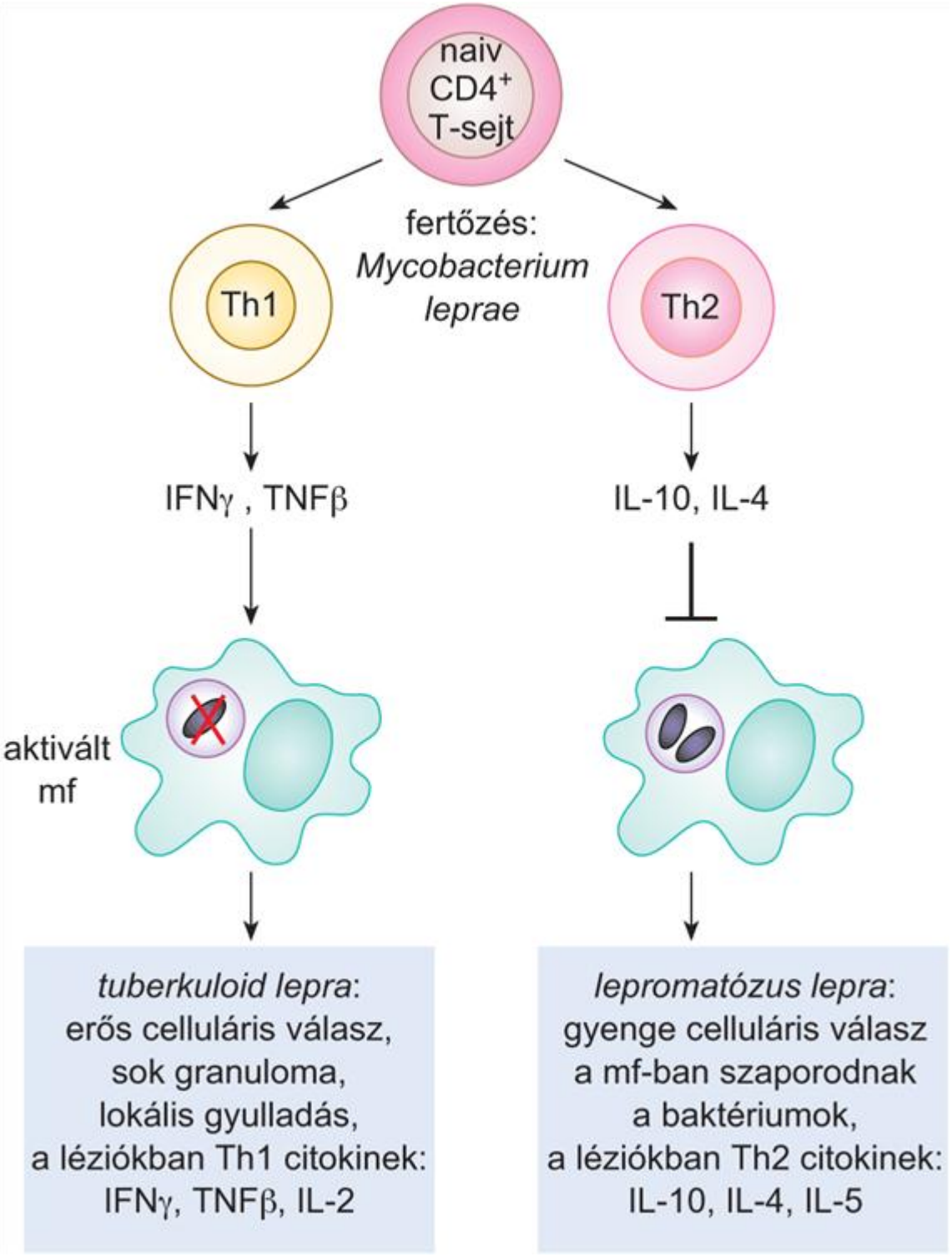
Mycobacterium tuberculosis. A tuberkulózis okozója az 1990-es évektől kezdődően újra járványszerű megbetegedéseket okoz elsősorban azokon a helyeken, ahol a HIV-vel történő fertőződés is halmozódik. Az

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

emberi populáció kb. egyharmada fertőzött ezzel a mikrobával, és évente mintegy 3 millió ember hal meg tuberkulózisban. E patogén terjedése azért is fenyegető, mert napjainkban olyan törzsei alakulnak ki, amelyek rezisztensek a legtöbb ismert antibiotikummal szemben. A kórokozó cseppfertőzés útján terjed, a légutakon át a tüdőbe jut, ahol az alveoláris makrofágok bekebelezik. E sejtek fagolizoszómáiban telepszenek meg, szaporodnak, majd a makrofágok lízise eredményeként nagy számú fertőzőképes bacillus szabadul ki. *A kialakuló celluláris immunválaszt a TDTH-sejtek közvetítik; e sejtek működésének eredménye a szövetek roncsolása.*

Mycobacterium leprae. Általában elmondható, hogy az intracelluláris baktériumokkal történő fertőződés, ill. a kialakuló immunválasz során tapasztalható egyedi eltérések fontos jelzést jelenhetnek az orvos számára a kórkép kialakulása és a klinikai folyamatok lezajlása szempontjából. Így pl. a *M. leprae* által okozott megbetegedéseket két csoportba lehet sorolni: *tuberkuloid és lepromatózus lepra(17.16.ábra)*. A *lepromatózus* lepra esetében magas a specifikus ellenanyag szintje, de a celluláris immunválasz nagyon gyenge – elsősorban a Th2-sejtek aktiválódnak. Ebben az esetben a mikobaktériumok megtelepszenek a makrofágokban, és ott szaporodnak, miközben léziókat hoznak létre a bőrben és a csontokban, ahol Th2-citokinek (IL-10, IL-4, IL-5) vannak jelen. Ilyen esetben nem alakulnak ki granulomák. Ezzel ellentétben, a másik csoportban, a *tuberkuloidlepra* esetében, a sejtközvetített immunitás nagyon erős – elsősorban a Th1-sejtek aktiválódnak –, és a betegek szervezetében nem mutatható ki specifikus ellenanyag. Sok granuloma alakul ki, lokális gyulladási folyamatok játszódnak le, és a léziókban Th1-citokinek – IFNγ, TNFβ, IL-2 – jelentős mennyisége mutatható ki (17.15. ábra).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



17.16. ábra. A polarizált T-sejtek által termelt citokinek szerepe a *Mycobacterium leprae*- vel való fertőzés hatására kialakuló kórképekben. A CD4+ T-sejtek bizonyos körülmények között Th1-sejtekké differenciálódnak, amelyek aktiválják a makrofágokat, melyek elpusztítják a bekebelezett mikrobát. Más hatásokra Th2-sejtekké alakulnak, amelyek a makrofág aktivációját gátló citokineket termelnek. A két T-sejt-alpopuláció között kialakuló egyensúly befolyásolja a *Mycobacterium leprae* által okozott fertőzéskimenetelét.

5.3. Intracelluláris baktériumok menekülési útjai

Az intracelluláris kórokozók túlélésének kulcsfontosságú mozzanata, hogy a fagociták tevékenységének különböző folyamatok révén ellenállnak. A *Mycobacteriumok* pl. a fago-lizoszóma képződésének gátlásával érik

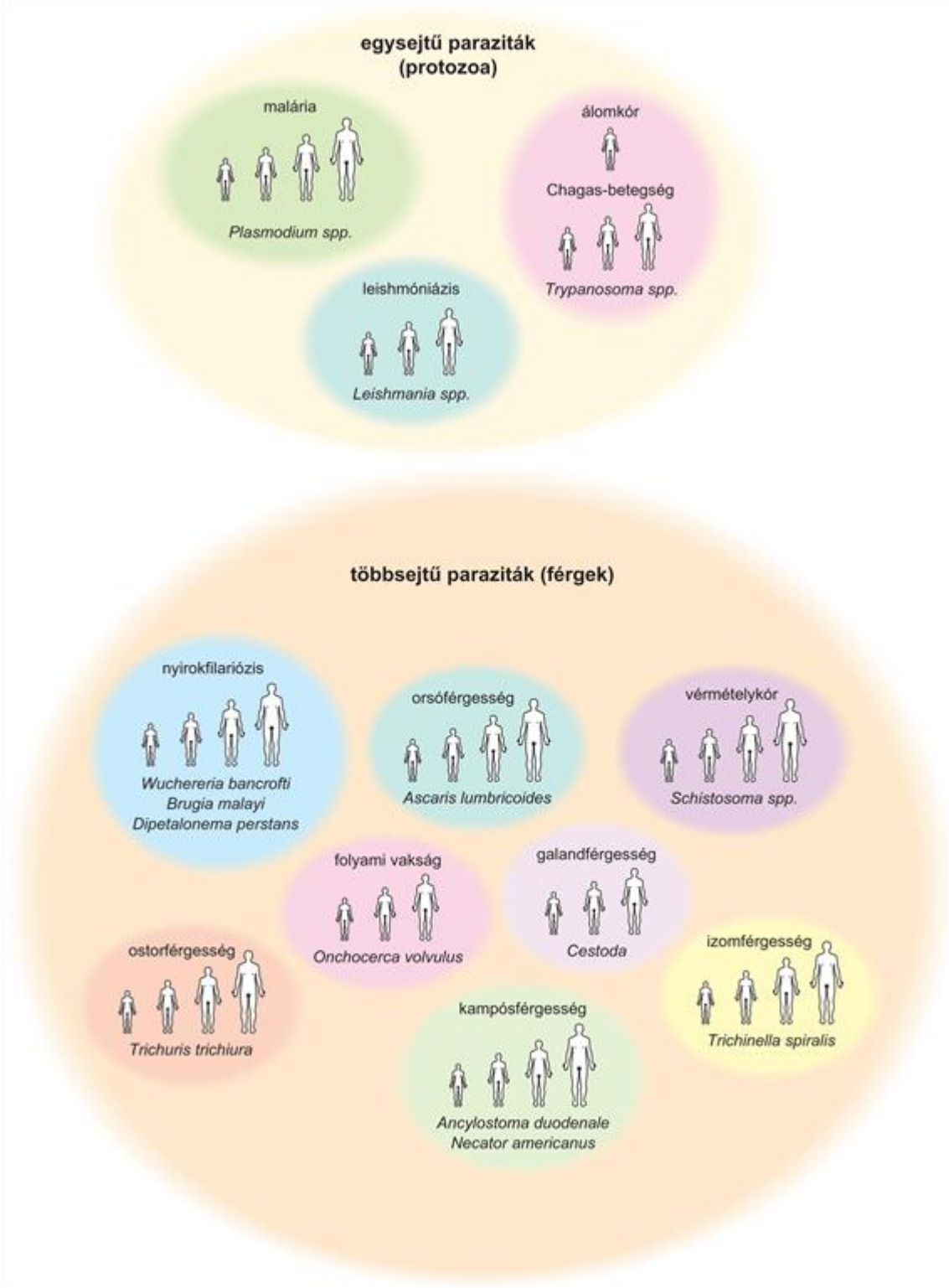
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

ezt el, a *Mycobacterium leprae* fenoltermészetű glikolipidje a reaktív oxigén-gyököket semlegesíti. A *Lysteria monocytogenes* által termelt hemolizin a fagoszóma membránját roncsolja, és ezáltal lehetővé válik, hogy a citoplazmába „meneküljön" a kórokozó.

6. A paraziták ellen kialakuló immunválasz

A parazita-fertőzések közé sorolhatók az *egysejtű élősködők* (*protozoa*) valamint a *többsejtű férgek* által okozott kórképek. A fejlődő országokban ezek a patogének okozzák a legtöbb fertőzést és halálesetet. *(17. 17. ábra).* Egyes adatok szerint a Föld népességének mintegy 30%-a szenved parazita által okozott fertőzésben, a legtöbben maláriában. A legtöbb parazita komplex életcikluson megy át, melynek egyik fázisában az emberben élősködik, másik szakaszában pedig köztes gazdákban, mint pl. légy, csiga, szúnyog fejlődik. Az emberek leggyakrabban a köztes gazda csípése útján fertőződnek (mint pl. a malária és a trypanosoma esetében), de a köztes gazdával azonos környezet (pl. a féreggel fertőzött csigákat tartalmazó víz) is terjesztheti a kórokozót, mint pl. a vérmételykór (*shistosomiasis*) esetében *(17.5. táblázat).*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



17.17. ábra. Az emberek számára legnagyobb veszélyt jelentő egy- és többsejtű paraziták. Egy szimbolikus figura 100 000 fertőzött egyént jelent; a méret a betegek számának nagyságrendjére utal. Így pl. a maláriás betegek száma több mint 100 millió.

17.6. táblázat - 17.5. táblázat. Néhány fontos protozoon jellemzői

A terjedés módja:	Extracelluláris kórokozó	Intracelluláris kórokozó

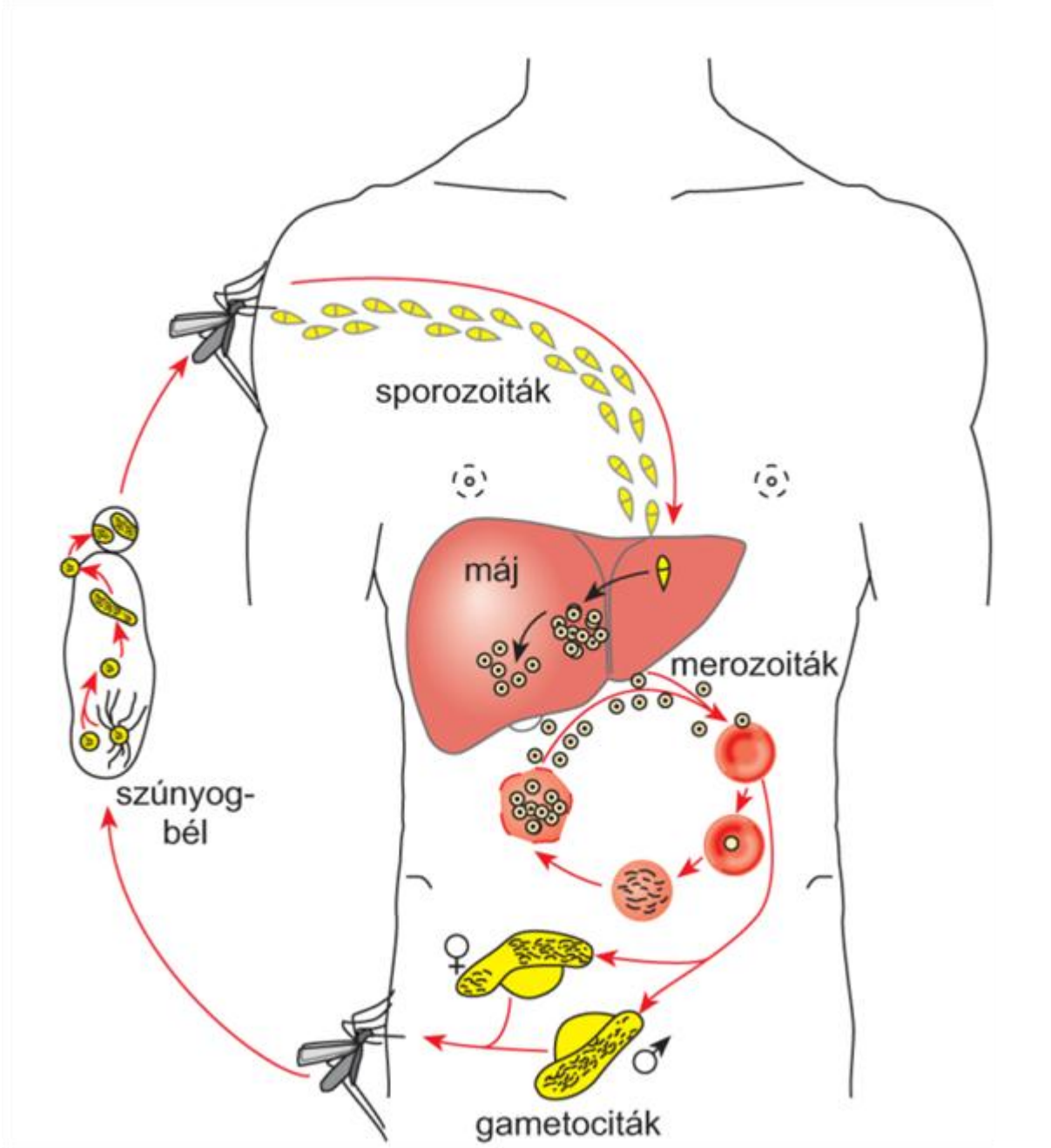
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Rovar által	Afrikai *trypanosoma* (vér)	*Plasmodium* (máj, vörösvérsejt) *Leishmania* (makrofág)
Vízben	Amőba (bél) *Giardia* (bél) *Trichomonas* (urogenitális r.)	*Toxoplazma* (makrofág)

A fertőző betegségek közül világszerte az egyik legnagyobb problémát a *malária* okozza. A világ népességének 10%-át érintő betegségben becslések szerint évente 2 millióan halnak meg. A *maláriás váltóláz* kialakulását okozó *Plasmodium-fajok* életciklusát a *17.18 ábrán* mutatjuk be. A betegséget okozó egysejtű protozoont a maláriaszúnyogok (*Anopheles-fajok*) terjesztik – elsősorban a trópusokon. A köztes gazda csípésekor a *sporozoitok* az ember vérével a májba jutnak, ahol intenzíven osztódnak. Az itt kialakuló *merozoitok* a vérbe kerülnek, és a vörösvérsejteket fertőzik meg. A szaporodó egysejtűek nagy mennyisége miatt a vörösvérsejtek 24, illetve 48 óránként szétesnek – ilyenkor újabb merozoiták kerülnek a vérbe. Ez a ciklusosan lezajló esemény okozza a lázat, innen a betegség *váltóláz* elnevezése. A merozoitok gametocitákká differenciálódnak, amelyeket egy újabb csípés során a szúnyog a vérrel együtt felszív. A gametocitákból a rovar nyálmirigyében jön létre a zigóta, amiből kialakulnak az újabb sporozoitok. Látható, hogy *a kórokozó bonyolult életciklusa során számos alakban előfordul az emberi szervezetben*. Ezért nagy kihívás a maláriavakcina létrehozása – gyakorlatilag az élősködő minden fejlődési stádiumának (sporozoit, merozoit, gaméták) antigénje ellen kell kialakítani a hatékony immunológiai védelmet.

Fokozza a nehézségeket, hogy a paraziták által okozott fertőzések krónikus, visszatérő jellegűek. A különböző gyógyszeres kezelések (antibiotikumok) hatása nem tartós, mivel a környezetben élő kórokozók újrafertőzik az embereket. Az élősködők állandó jelenléte a szervezetben olyan krónikus immunológiai reakciókat idéz elő, amelyek szövetroncsoláshoz vezetnek, és számos esetben nagyobb kárt okoznak, mint maga a parazita.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



17.18. ábra. A malária (váltóláz) kialakulása – a Plasmodium falciparum életciklusa. A egysejtű protozoon *sporozoitái* szúnyogcsípéssel kerülnek az ember vérébe. A májba jutva intenzíven osztódnak, és a kialakuló *merozoitok* megfertőzik a vörösvérsejteket. A szaporodó egysejtűek 24, ill. 48 óránként a vörösvérsejtek szétesését okozzák – ilyenkor alakul ki a lázas állapot *(váltóláz)*. A gametocitákká differenciálódó merozoitokat egy újabb csípés során a szúnyog a vérrel együtt felszívja, és a rovarban kialakul a zigóta, amiből létrejönnek az újabb sporozoiták.

6.1. Veleszületett immunválasz

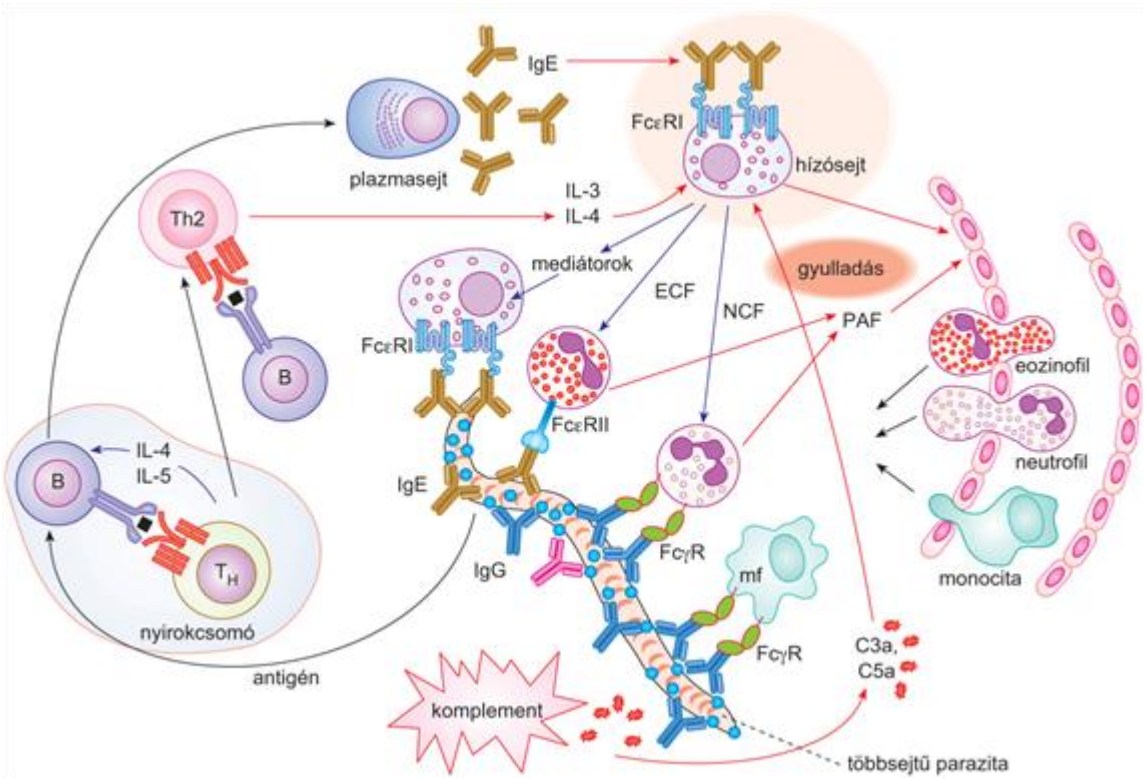
A legtöbb egysejtű parazita és féreg ellenáll a magasabbrendűek veleszületett immunrendszerének, mivel a gazdaszervezet „természetes” környezete a kórokozónak. (Kivételt csupán az alacsonyabbrendű köztesgazdából származó paraziták képeznek; ezek közül számos elpusztul a komplementrendszer aktiválódásának eredményeként.) Szintén hatástalanok a fagociták: a legtöbb bekebelezett parazita külső burkát (*tegmen*) nem képesek megemészteni.

6.2. Adaptív immunválasz

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A különböző paraziták jelentősen eltérnek szerkezeti felépítésük, biokémiai tulajdonságaik szempontjából, tehát érthető, hogy az immunválasz legkülönbözőbb formáit indukálják.

Számos féreggel – így pl. a *filária* (nyirokféreg), *Ascaris* (orsógiliszta) és *Schistosoma* parazitával – történő fertőzés következtében jelentősen megnő az eozinofil granulociták száma, és megemelkedik a vérben az IgE-szint. A többsejtű paraziták ellen kialakuló Th2-irányú adaptív immunválasz igen komplex *(17.19. ábra)*. Az IgE-termelő plazmasejtek a nyirokcsomóban lezajló, T- és B-sejtek kölcsönhatását követő izotípusváltás eredményeként alakulnak ki. Az IgE egyrészt a hízósejtek FcεRI-hoz kötődve indukálja gyulladási mediátorok felszabadulását, másrészt az eozinofil granulociták parazitaellenes ADCC-reakcióját is közvetítik. Az utóbbi sejtek granulumaiból kiszabaduló *fő bázikus fehérje* (MBP – lásd 3. fejezet) hatékonyan pusztítja el a paraziták jelentős részét. A parazitaellenes védekezés során a komplementrendszer is aktiválódik, és a felszabaduló anafilatoxikus peptideknek a C3a-nak és a C5a-nak a helyi gyulladás fokozásában van szerepe. Mindez segíti a parazita szervezetből való eltávolítását.



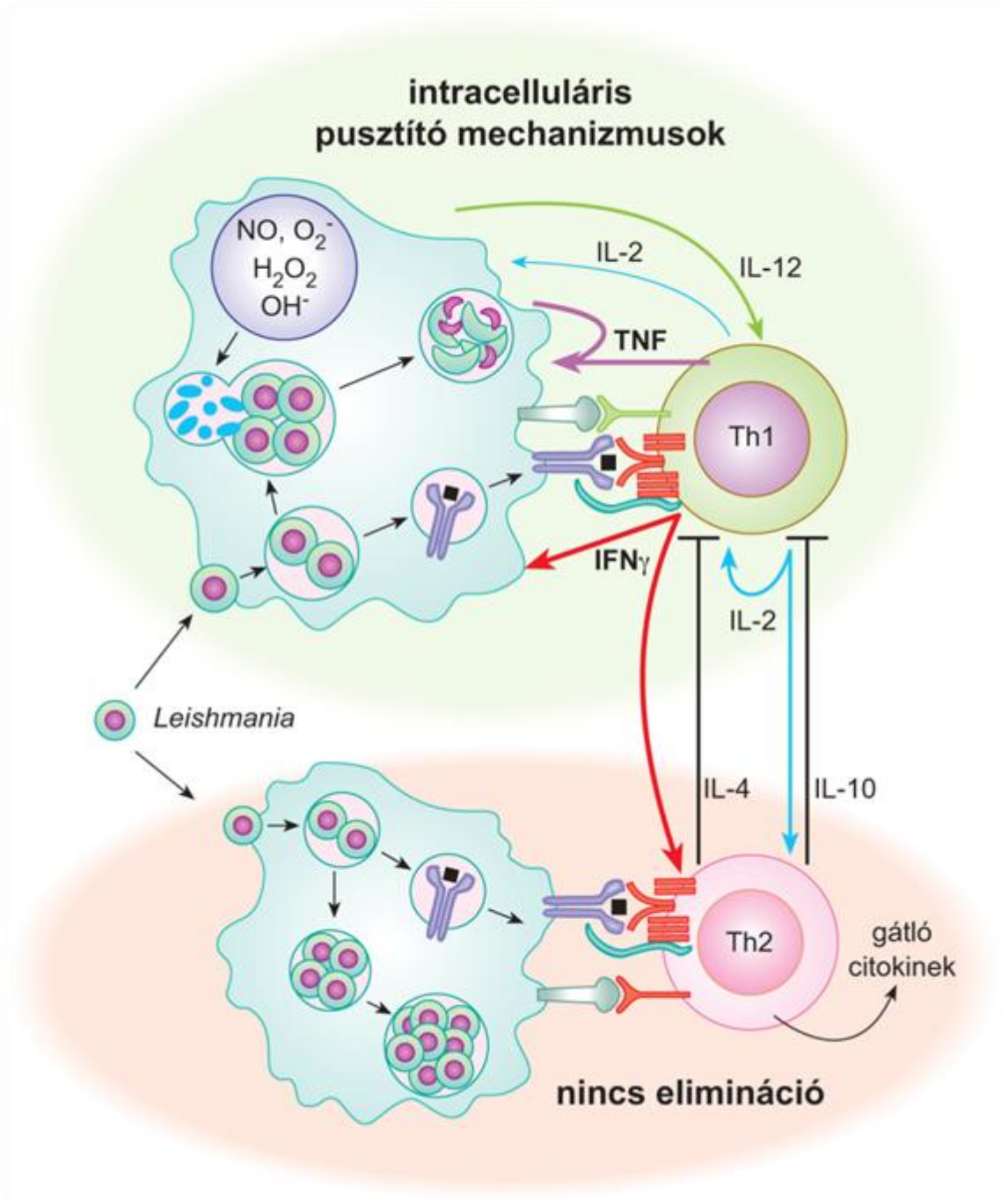
17.19. ábra. Többsejtű paraziták (pl. Schistosoma) ellen kialakuló immunreakciók. A többsejtű paraziták ellen kialakuló immunválaszban fontos szerepet játszanak az IgE-antitestek, a hízósejtek és a bazofil granulociták. Az IgE-termelő plazmasejtek a nyirokcsomóban lezajló, T- és B-sejtek kölcsönhatását követő izotípusváltás eredményeként alakulnak ki (IL-4 és IL-5 hatására). A hízósejtek IgE-közvetített aktiválása gyulladási mediátorok felszabadulását indukálja, amelyek – egyebek között – eozinofil és neutrofil granulocitákat, valamint monocitákat toboroznak a vérből a féreg behatolásának helyszínére. Az IgE az eozinofilek parazitaellenes ADCC-reakcióját is közvetíti. A veleszületett immunitás elemei közül – a makrofágok mellett – a komplementrendszer aktiválásakor felszabaduló anafilatoxikus peptideknek, a C3a-nak és a C5a-nak a helyi gyulladás fokozásában van szerepe. Mindez segíti a parazita szervezetből való eltávolítását. (ECF – *E*osinophil *C*hemotactic *F*actor; NCF – *N*eutrophil *C*hemotactic *F*actor, PAF – *P*latelet *A*ctivating *F*actor)

Néhány parazita, illetve azok termékei *granulómaképződést* és ezzel párhuzamosan *fibrózis* (rostos szöveti elfajulást) kialakulását okozzák. Így pl. a *Schistosoma mansoni* petéi a CD4+ T-sejteket aktiválják, amelyek a makrofágok stimulálása révén DTH-reakció, majd granulóma kialakulását segítik a tojások körül. A krónikus, sejtközvetített immunválasz során kialakuló rostos kötőszövet megakadályozza a máj vénáiban a vér áramlását, így károsítva ezt a létfontosságú szervet.

A CD4+ T-sejtek és az általuk termelt citokinek számos, parazita által okozott fertőzésben részt vesznek. A legtöbbet a *Leishmania major*, a makrofágokban élősködő protozoon immunválaszt indukáló mechanizmusairól tudunk *(17.20. ábra)*. Ez a kórokozó a makrofágok lizoszómáiban él és szaporodik. A Th1-jellegű immunválasz

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

során aktiválódó fagociták aktív oxigén- és nitrogén-származékokkal (ROI, NOI – lásd 3. fejezet) pusztítják el az élősködőt. Azonban, ha az egyensúly eltolódik, és a Th2-sejtek aktiválódnak, akkor a szupresszív hatású citokinek – IL-4 és IL-1 – gátolják a fagociták mikrobapusztító aktivitását.



17.20. ábra. A *Leishmania* egysejtű parazita által okozott fertőzés ellen kialakuló adaptív immunválasz. A makrofágok lizoszómáiban élő és szaporodó kórokozó ellen kialakuló immunválasz során a lebontott patogénből származó peptideket a sejtek MHC-II-molekulái prezentálják a Th1-sejteknek. Az aktivált limfocitákból felszabaduló IFNγ és TNFα stimulálja a fagocitákat, melyek vezikulumaiban a parazitákat elpusztító aktív oxigén- és nitrogén-származékok keletkeznek. Ugyanekkor IL-12 is felszabadul a makrofágokból, ami serkenti a Th1-sejtek proliferációját. A fertőzés leküzdése szempontjából fontos a Th1- és a Th2-sejtek aránya, mivel az utóbbiak által termelt IL-4 és IL-10 gátolja a kórokozó elpusztításához vezető folyamatokat.

6.3. A paraziták menekülési útjai

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Mint minden patogén fennmaradásának, a paraziták létének, illetve túlélésének is feltétele, hogy ne váltsák ki a gazdaszervezet immunreakcióit, de ugyanakkor ne is pusztítsák el azt. A paraziták a fejlődés során számos mechanizmust „fejlesztettek ki”, melyek túlélésüket szolgálják.

A paraziták egyik legfontosabb jellemzője, hogy antigenitásuk elenyésző. Az is az immunválasz elkerülését szolgálja, hogy *számos protozoon az immunrendszer elől elzárt helyen telepszik meg.* Így pl. a maláriaparazita és a *Toxoplasma* a sejteken belül élősködik, más paraziták pedig az immunrendszer működésének ellenálló cisztákat formálnak – ilyen pl. a bélben élősködő Entamoeba és a vékonybélben élősködő hengerféreg, a *Trichinella*. Gyakran megfigyelhető – pl. a *Schistosoma mansoni* esetében is –, hogy *a paraziták felszínüket a gazdaszervezet fehérjéivel vonják be, „maszkírozzák” az antigéndeterminánsaikat* (*„antigen masking”)*. Másik módja az immunreakciók elkerülésének a felszíni antigének struktúráinak megváltoztatása az életciklus során. Ahogy ezt korábban részleteztük, igen feltűnő a *trypanosomák* felszínének változása.

Számos parazita – pl. a Trypanosoma cruzi – úgy menekül meg, hogy olyan molekulát jelenít meg a felszínén, amely a komplementrendszer kaszkádját gátló fehérjék szerkezetével (pl. DAF) analóg. Mások – pl. a *Schistosoma* lárva – az ellenanyagok és a komplementrendszer, valamint a CTL-ek működésének *ellenálló burkot alakítanak ki.* A makrofágok általi eliminációt a *Toxoplasma gondii* úgy kerüli el, hogy *a fagoszóma és a lizoszóma fúzióját gátolja.* A *Trypanosoma cruzii* pedig *a fagoszóma membránját oldja, és így jut a citoplazmába.*

7. A gombák ellen kialakuló immunválasz

A környezetünkben előforduló – becslések szerint közel egymillió – gombafaj közül kb. 400 okozhat emberi megbetegedést. Számos gomba hasznos, így pl. azok, amelyeket erjesztéshez használunk (kenyérkovász, sajt, bor és sör előállítása során), vagy pl. a penicillint termelő gombafaj.

A gombás fertőzéseket a mikroba szervezetbe jutása, belégzése okozhatja, és a hatás lehet toxikus vagy bizonyos esetekben rákkeltő is. A gombás betegségek (*mikózis*) vizsgálatakor több tényezőt figyelembe kell venni – pl. azt, hogy a fertőzés csak a bőr felszínét érinti, vagy a mélyebb rétegeket is, esetleg az egész szervezetre kiható, szisztémás hatás alakult-e ki. *Felszíni fertőzést* leggyakrabban az ubikviter *Candida* okoz, elsősorban a mukozális felületeket (száj, gyomor- és bélrendszer, vagina) érintve. De ez a kórokozó – hasonlóan a *Cryptococcushoz és a Pneumocystishez* – az egész szervezetre kiterjedő fertőzést is okozhat. Fontos az is, hogy virulens variánsról van-e szó, amely az egészséges embert is megfertőzi, vagy gyengébb fertőzőképességű, *opportunista kórokozóról*, ami elsősorban az immunszupresszált szervezetet támadja meg (pl. AIDS-betegek esetében).

A gombás fertőzéseknek számos hatása lehet különböző immunfolyamatokra. Így, ha a gombát a szervezet nem eliminálta teljesen, vagy a perzisztáló kórokozó újrafertőzést okoz, a gazdaszervezet túlérzékenységi reakcióval reagálhat. Az *Aspergillus fumigatus* esetében *allergiás aszpergillózis* alakulhat ki, mely folyamatban a gomba antigénjei ellen termelődő IgE játszik döntő szerepet.

7.1. Veleszületett immunválasz

A gombák ellen kialakuló immunválaszról jóval kevesebbet tudunk, mint a többi patogén elleni reakciókról, de az bizonyos, hogy *elsősorban a veleszületett immunrendszer elemeinek van fontos szerepe eliminációjukban*. A védelemben nagyon fontos a *kommenzális organizmusok* jelenléte a különböző felületeken – mint ezt a hosszú ideig tartó széles spektrumú antibiotikum-kezelés után kialakuló *Candida-fertőzések* jelzik. Ilyenkor a gyógyszer hatására „megüresedett” mukózafelszíni *niche*-ben könnyen elszaporodnak az addig kordában tartott gombák, és kifejtik káros hatásukat. A neutrofil granulociták a bekebelezést követően a TLR2 és TLR4 általi felismerés következtében aktiválódnak, és elpusztítják a kórokozót, ezért a *neutropéniás* emberek (akiknek csökkent a neutrofilszámuk) jóval érzékenyebbek az ilyen fertőzésekre. *Számos gomba falának komponensei aktiválják a kompementrendszer alternatív, ill. lektinfüggő útját*. A mannózkötő lektin (MBL) felismeri a leggyakoribb gombapatogének – *Candida albicans, Candida neoformans* és az *Aspergillus fumigatus* falának szénhidrátkomponenseit, és beindítja a kaszkádot. A komplementrendszer aktiválását követően opszonikus fagocitózis is segíti a gombák felvételét, amelynek eredményeként a sejtekben oxigénfüggő és oxigéntől független mechanizmusok révén is elpusztulhatnak kórokozók.

7.2. Adaptív immunválasz

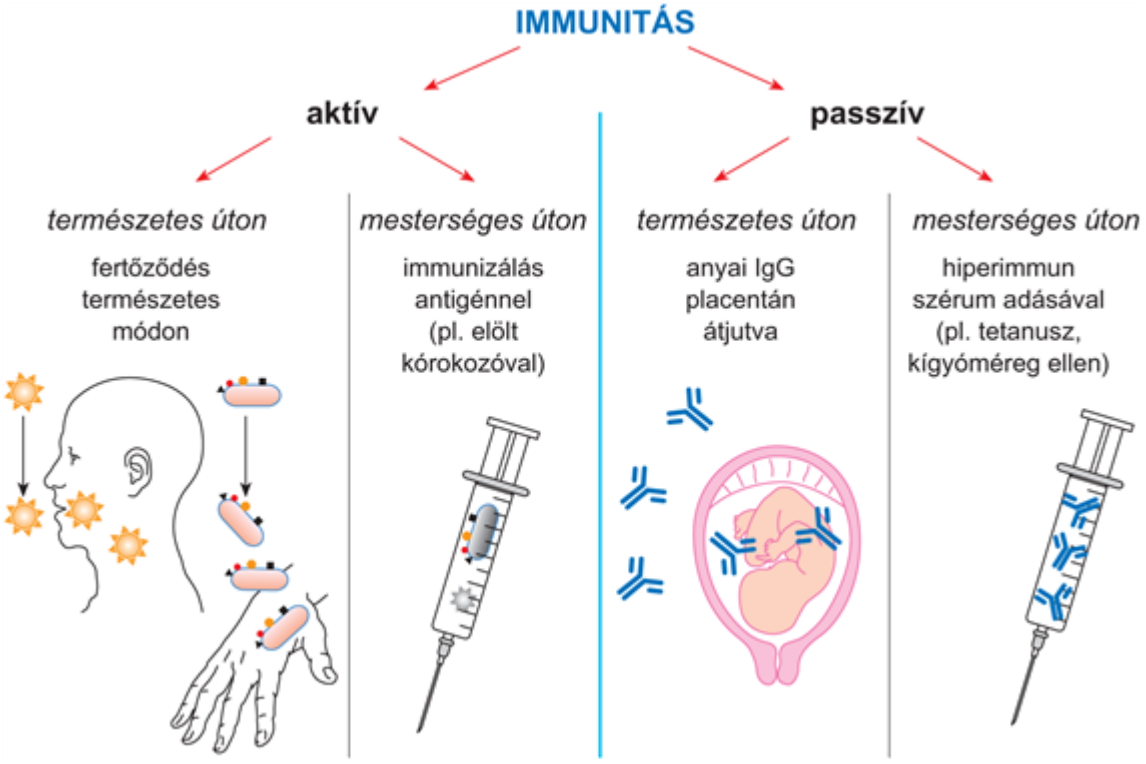
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A *Candida neoformans* elleni antitestek jelenléte az egészséges emberekben arra utal, hogy a fertőzés – feltehetően észrevétlenül – lejátszódik, és adaptív válasz is indukálódik. A gombaspecifikus sejtes immunválaszt pozitív bőrreakció bizonyítja, valamint az esetenként kialakuló *granulomás gyulladás*, ami megakadályozza a kórokozó terjedését.

8. A szervezet immunológiai védettségének kialakítása, vakcináció

A fertőző betegségek terjedésének megakadályozása a kórokozó eliminálásával, a fertőzési lánc megszakításával, és így a patogén terjedésének megakadályozásával, továbbá a veszélyeztetett egyedek védettségének kialakításával lehetséges. A fertőzés terjedését a higiénés körülmények javításával – tiszta víz biztosításával, a személyes tisztálkodási lehetőségek megteremtésével –, az egyének ellenállóképességének növelésével – aminek egyik fontos feltétele a megfelelő táplálkozás – meg lehet akadályozni, de a leghatékonyabb mód az *immunizálás*. Hatékony és olcsón előállítható vakcinák szükségesek nemcsak az elsősorban a trópusokon pusztító paraziták – malária, Leishmania stb. – ellen, hanem az újonnan előtörő, világméretű járvánnyal (pandémiával) fenyegető kórokozók ellen is, mint pl. az influenza egyes törzsei, a hepatitis C vírusa, a HIV vagy az ARS-t (*A*cute *R*espiratory *S*yndrome) okozó patogén.

Immunológiai védettséget aktív és passzív immunizálással lehet elérni (17.21. ábra). Mindkét esetben elérhető a védettség természetes és mesterséges úton is. Az aktív immunizálás úttörői *Edward Jenner* (feketehimlő elleni vakcina – lásd box) és *Louis Pasteur* (kolera elleni oltás) voltak, míg a passzív immunizálást *Emil von Behring* és *Hidesaburo Kitasato* javasolta először.



17.21. ábra. Az immunológiai védettség kialakításának módjai. *Aktív* immunitás alakul ki akkor, ha maga a kórokozó, míg *passzív*, ha az ellene védő ellenanyagok jutnak a szervezetbe – akár természetes, akár mesterséges úton.

Itt jegyezzük meg, hogy a daganatellenes vakcináció lehetőségeiről a 22. fejezetben írunk.

Vakcináció – Edward Jenner

A *vakcináció* elnevezést *Jenner* vezette be, majd *Pasteur* – Jenner iránti tiszteletből – kiterjesztette általában a kórokozók elleni védelem létrehozásának módjára. A kifejezés a *vacca* – latinul tehén – szóból származik, a következők miatt. Angliában figyeltek fel arra, hogy a teheneket fejő emberek „megkapják” ugyan a

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

tehénhimlőt, akik azonban átestek ezen az enyhe lefolyású betegségen, himlőjárványok alatt sohasem betegedtek meg. Több mint 200 évvel ezelőtt (1776-ban) *Edward Jenner* angol orvos ezen megfigyelés alapján vállalkozott egy „emberkísérlet" elvégzésére – ami mai szemmel nézve meglehetősen etikátlan. Tehénhimlővel fertőzött tehenészlány himlőhólyagjának tartalmával beoltott egy fiút, akit egy héttel később emberi himlőhólyagból nyert váladékkal fertőzött meg, és a gyermek védettnek bizonyult az akkor halálos kór ellen. Bár saját korában nem ismerték el a jelentőségét, Jenner *ezzel a kísérlettel az immunológia alapkövét rakta le*. Fényes bizonyíték Jenner biztos tudására, hogy az elsőként általa alkalmazott vakcináció segítségével szabadult meg az emberiség a himlőtől – 200 év elteltével.

8.1. Aktív immunizálás

Aktív immunizálás során az antigén beadását követően *adaptív immunválasz* alakul ki, vagyis effektor T- és B-limfociták, továbbá memória T- és B-sejtek keletkeznek. Ez történhet *természetes fertőződés* útján, ilyenkor sokszor észrevehetetlen a folyamat (*szubklinikai fertőzés*), és sok esetben egész életre szóló védettséget biztosít. *Mesterséges aktív immunizálás* során *vakcina* formájában adják be az immunogént. *A vakcina tartalmazhat élő vagy elölt kórokozót, vagy ezek módosított toxinjait.* Akkor ideális az oltóanyag, ha a beadását követő reakció a természetes fertőződéshez hasonló, vagyis nincsenek mellékhatásai, és életreszóló védelmet biztosít.

A vakcina akkor hatékony, ha megfelel az alábbi kritériumoknak:

– aktiválja az antigén-bemutató sejteket, így azok citokineket termelnek, és prezentálják az antigént;

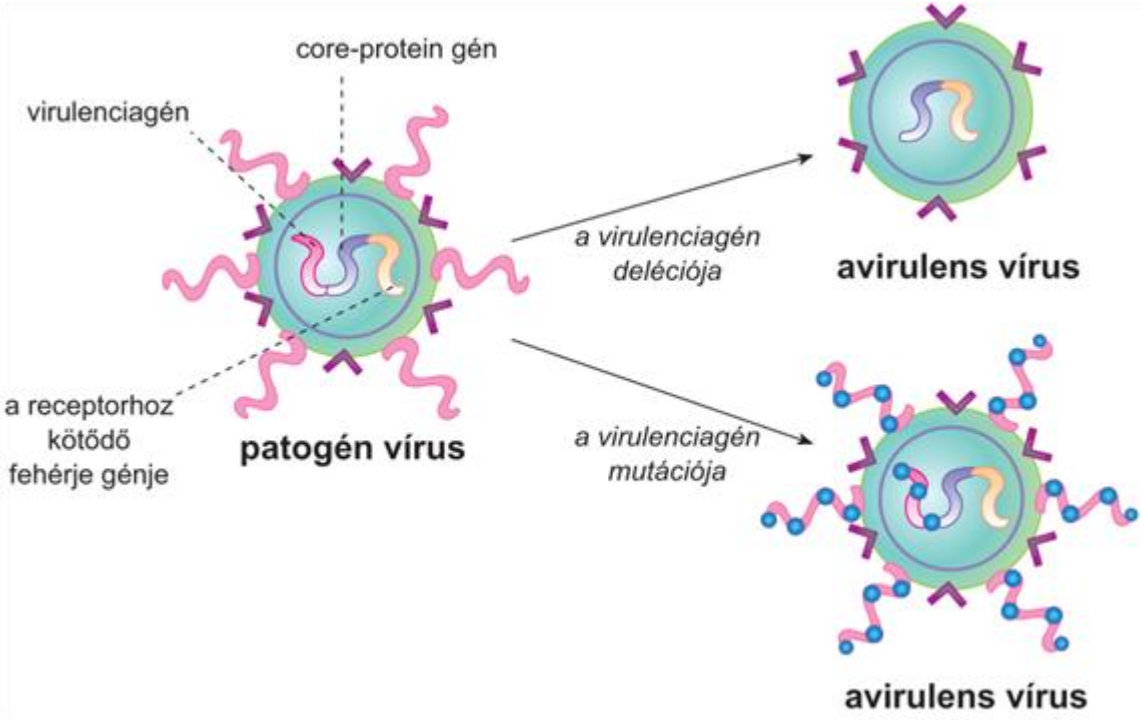
– a T- és a B-sejtek stimulálása memóriasejtek keletkezését eredményezi;

– a T-sejtek számos epitópra specifikusak, hogy leküzdjék a patogén antigén-variációit, és kivédjék a gazdaszervezet immunválaszának az MHC-polimorfizmusból adódó variabilitását;

– az antigén perzisztáljon (sokáig fennmaradjon) a limfoid szövetek csíraközpontjainak follikuláris dendritikus sejtjein, ahol a nagy affintású BCR-rel rendelkező B-limfociták pozitív szelekciója végbemegy, és kialakulnak a memória B-sejtek.

Ezeknek a kritériumoknak leginkább az élő vakcinák felelnek meg, amelyek azonban a biztonságosság szempontjainak figyelembe vétele miatt nem alkalmazhatók minden esetben. A TBC ellen védelmet biztosító BCG-oltás (*B*acillus *C*almette–*G*uérin), a gyermekbénulás megelőzését szolgáló Salk-vakcina és a kanyaró-, a mumpsz- és a rubeolavírus elleni vakcina élő, de legyengített kórokozót tartalmaz. Ez azt jelenti, hogy a mikrobák immunválaszt kiváltó képessége (*immunogenitás*) megmaradt, de kórokozó tulajdonsága (*patogenitás*), ill. virulenciája jelentősen csökkent. A vírusok „legyengítése" jelentősen felgyorsítható rekombináns DNS-technika alkalmazásával, a virulenciát okozó gén deléciójával vagy mutációjával *(17.22. ábra)*. Az így nyert *avirulens* patogén vakcinaként használható.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



17.22. ábra. Patogén vírus gyengítésének módjai genetikai módszerekkel. Az ábrán látható mindkét beavatkozás a vírus virulenciagénjét célozza meg; az egyik esetben a gén deléciójával, a másik esetben annak mutációjával alakul ki az *avirulens* patogén. Mindkét esetben megmaradnak a vírus immunválaszt kiváltó felszíni antigénjei, míg a patogenitását elveszíti.

A vakcinák az elölt kórokozót általában szuszpenzióban tartalmazzák. Ilyen pl. a diftéra vagy a tetanusz toxoidját (*inaktivált toxin*) tartalmazó oltóanyag, vagy az egyes vírusok antigenikus alegységeit tartalmazó készítmények.

A rekombináns DNS-technológia elterjedésével lehetővé vált *szintetikus antigén vakcinák* előállítása is. Rekombináns DNS alkalmazásával előállított antigént alkalmaznak a hepatitis, a herpes simplex és a száj és körömfájás betegség vírusa elleni vakcina előállítására.

További kísérleti stádiumban levő módszer a *DNS-vakcinák* alkalmazása, amikor az antigént kódoló DNS-t építik be a bakteriális plazmidba, amely bejutva az antigén-prezentáló sejtekbe, elindítja a kórokozók fehérjéinek szintézisét, és erős CTL-választ vált ki adjuváns alkalmazása nélkül is. A DNS-vakcinák hatékonyságát befolyásoló faktorok tisztázása még várat magára.

A poliszaharidok, melyek a kórokozó baktériumok külső tokját képezik, közismerten rossz antigének. Ennek kiküszöbölésére fejlesztették ki a *protein–poliszacharid konjugátum* vakcinát a *Haemophilus influenzae B-típusa* (Hib), a *Neisseria meningitidis C* és a *Streptococcus pneumoniae* egyes törzsei ellen. Így a hordozóval összekapcsolt antigént alkalmazva, a TI-választ TD-válasszá alakították. Az 1990-es években megkezdődött Hib-vakcinációval jelentős eredményt értek el a Hib-okozta meningitis (agyhártyagyulladás) megelőzésében.

Adjuvánsok. Mint ezt a 2. fejezetben részleteztük, az adjuvánsoknak elengedhetetlen szerepük van az immunizálás hatékonnyá tételében, mivel ezek az anyagok teremtik meg a gyulladásos, stimuláló környezetet az adaptív válasz kialakulásához – elsősorban a veleszületett immunelemek mozgósításával. A állati kísérletekben alkalmazott erős hatású *komplett Freund-adjuvánsembereknek nem adható*, mivel szöveti nekrózissal járó gyulladást okoz a beadás helyén. Emberben az alumíniumszármazékokat alkalmazzák, amelyek precipitátumot képeznek a fehérjeantigénekkel. Ma már ismert, hogy a legtöbb adjuváló hatású anyag a dendritikus sejtek TLR-jeihez kötődve fejti ki hatását. Ennek felismerése nagy lendületet adott új, az egészségre ártalmatlan adjuvánsok kidolgozására.

8.2. Passzív immunizálás

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Passzív immunizálás során *preformált antitesteket juttatnak (ill. juthatnak) a recipiens egyedbe, ami azonban csak 3-4 héten át biztosít védelmet, mert ennyi idő alatt lebomlik a szervezetbe juttatott ellenanyag. Mivel ilyenkor nem aktiválódnak a T- és a B-sejtek, immunológiai memória sem alakul ki.*

A passzív immunizálás *természetes módja* az anyai IgG placentán való átjutása a magzatba (lásd FcRn, 4. fejezet). Egyes állatok *kolosztrumában* (előtej) és az anyatejben levő ellenanyagok szintén passzív immunvédelmet biztosítanak az újszülöttnek.

A passzív immunizálást a vakcináció (vagyis az aktív immunizálás) bevezetése előtt gyakran alkalmazták a fertőző betegségek leküzdésére. Mivel állati eredetű (többnyire immunizált lóból származó) szérumot alkalmaztak, a *szérumbetegség* (lásd 18. fejezet) gyakori mellékreakciója volt a kezelésnek.

A passzív immunizálást ma is alkalmazzák mérgező anyagcseretermékek ill. toxinok semlegesítésére. Szükség esetén tisztított ellenanyagot oltanak be egyebek között tetanusz, diftéria, veszettség, botulizmus, kígyómarás esetében.

A védettség biztosítása érdekében egészséges emberek szérumából izolált ellenanyagot adnak primer ellenanyaghiányban szenvedő betegeknek – általában intravénásan (IVIG – *I*ntra*V*enous *I*mmuno*G*lobulin).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

18. fejezet - 18. fejezet – Túlérzékenységi reakciók

(Erdei Anna)

Az immunrendszer alapvető feladata a szervezet integritásának védelme kórokozók és különböző idegen struktúrák ellen. Ennek során az antigén szervezetbe jutását követően lezajló, több szinten szabályozott immunválasz eredményeként a patogén eliminálódik a szervezetből, majd helyreáll az immunhomeosztázis. *Bizonyos esetekben azonban az immunrendszer nem megfelelő módon reagál az idegen anyagra, és túlérzékenységi vagy hiperszenzitivitási reakció jön létre.* Ez a kóros aktivitás az esetek többségében gyulladás kialakulásához, és ennek következtében a szövetek roncsolásához vezet. Ilyen folyamatot számos antigén kiválthat, és a reakció intenzitása egyénenként jelentősen változhat. A túlérzékenységi reakciók az *ugyanazzal az antigénnel való másodszori (ill. többszöri) találkozás eredményeként* alakulnak ki. Szinte bármelyik szerv érintett lehet; így pl. az emésztőrendszer, az ízületek vagy a központi idegrendszer, de *leggyakrabban a bőr és a tüdő a túlérzékenységi reakciók kialakulásának színhelye*.

Bár gyakran egyidejűleg zajlanak le, és megjelenési formájuk tekintetében nem különíthetők el élesen egymástól, didaktikai szempontból mégis célszerű e reakciókat csoportosítani. *Gell* és *Coombs* négy típusba sorolta a hiperszenzitivitási reakciókat mechanizmusuk, a folyamat kialakulásának időtartama és a keletkező effektor molekulák alapján. Ezek közül hármat különböző izotípusú *antitestek* közvetítenek, míg a negyedikben különböző *sejtek* – elsősorban Th1-sejtek, makrofágok és CTL-ek – vesznek részt *(18.1. táblázat).*

Felhívjuk az olvasó figyelmét arra, hogy a 23., klinikopatológiai fejezetben bemutatjuk az immunrendszer működésével kapcsolatos különböző kórképek – köztük a túlérzékenységi reakciók – legjellemzőbb szövettani elváltozásait, immunológiai paramétereit.

18.1. táblázat - *18.1. táblázat.* A túlérzékenységi reakciók csoportosítása *Gell* és *Coombs* szerint

Elnevezés	**A reakció kezdete**	**M Mechanizmusa**	**Megnyilvánulási formái**
Azonnali típusú reakciók – Ig- és IC-követített			
I. Azonnali típusú túlérzékenység	*Néhány percen* belül	Az antigén (*allergén)* reagál az IgE-vel szenzibilizált hízósejtekkel és bazofil granulocitákkal; az FcεRI-ok keresztkötése aktiválja a sejteket, amelyekből különböző mediátor anyagok szabadulnak föl	*Lokalizált anafilaxia*: szénanátha, asztma, csalánkiütés, ekcéma, ételallergia; *szisztémás anafilaxia*
II. Sejtfelszínhez kötődő antitestek által kiváltott reakció	*4–8 órán* belül	A sejtfelszíni antigénekkel reagáló IgG és IgM izotípusú antitestek komplementaktiválás vagy ADCC révén pusztítják el a célsejtet A receptorhoz kötődő ellenanyag megváltoztatja a sejt metabolizmusát	transzfúziós reakció, fötális eritroblasztózis, autoimmun hemolítikus anémia Graves-betegség, Myasthenia gravis
III. Immunkomplex-	*2–8 órán* belül	A szövetekben lerakódó	*Generalizált*

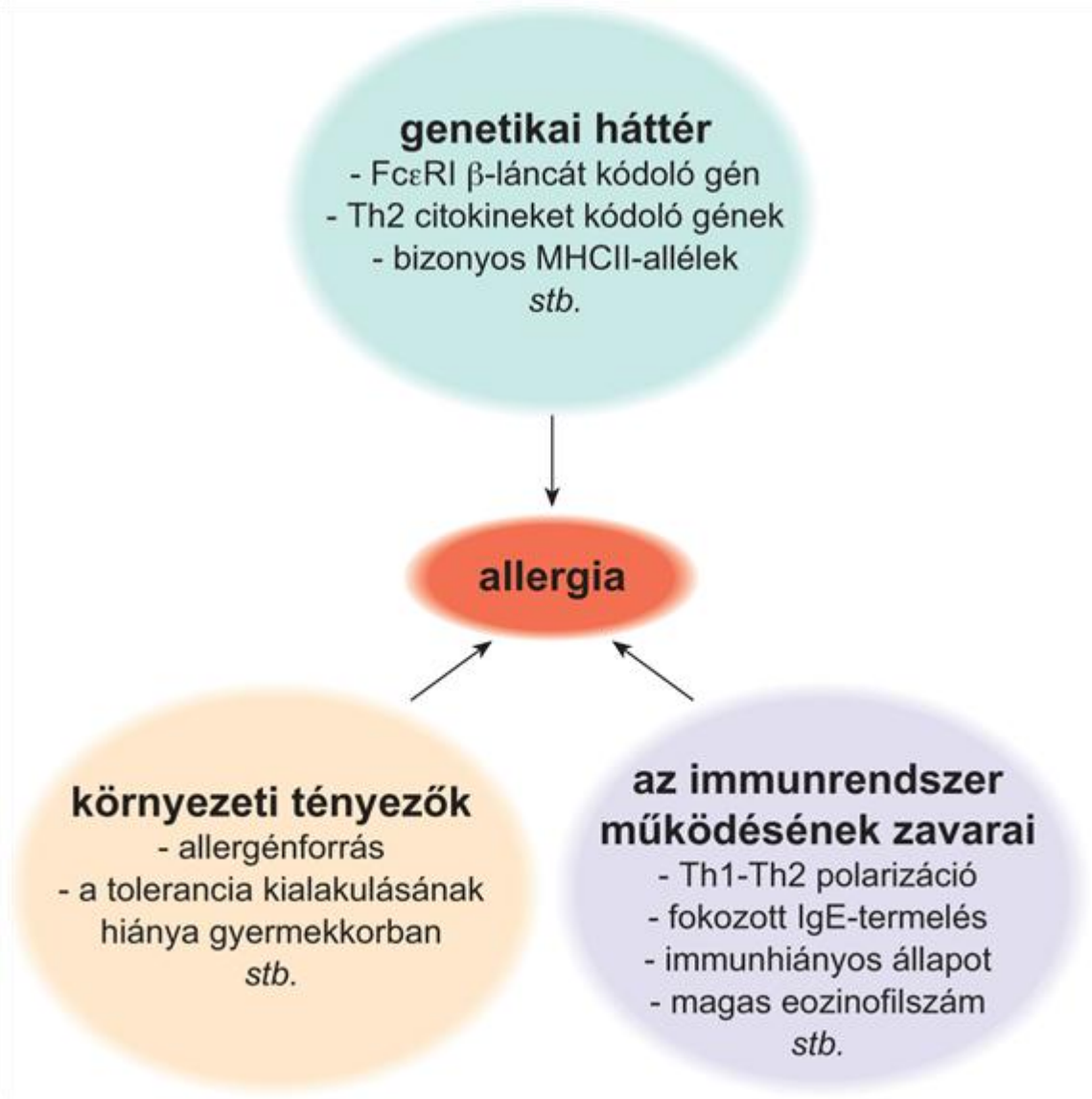
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

közvetített reakció		antigén-ellenanyag komplexek, ill. szöveti antigénekhez kötődő ellenanyagok komplementet aktiválnak, és ezáltal gyulladást indukálnak	reakciók:szérumbetegség, reumatoid artritisz, egyes glomerulonephritiszek, SLE; *lokalizált:* Arthus-reakció
Késői típusú reakció – T-sejtközvetített			
IV. Sejtközvetített reakció	*1–3 napon* belül	- A szenzibilizált Th1-sejtekből felszabaduló citokinek aktiválják a makrofágokat; - CTL-ek a sejtekhez társult antigéneket felismerve okoznak szövetkárosodást	Tuberkulin típusú reakció granuloma kialakulása, krónikus asztma, krónikus allergiás rhinitis kontakt dermatitisz, virális hepatitisz, cöliákia

1. Az I-es típusú vagy azonnali túlérzékenységi (allergiás) reakció

Az allergia tipikusan sok tényező által meghatározott, ún. *multifaktoriális* kórkép, amit az egyén genetikai adottságai mellett immunrendszerének állapota, valamint a környezeti tényezők egyaránt jelentős mértékben befolyásolnak *(18.1. ábra).* Régi tapasztalat, hogy az allergiára való hajlam, az *atópia* kialakulását nagymértékben befolyásolják öröklött tényezők. A gyermek rizikóját 10%-ról 20%-ra, illetve 50%-ra növeli, ha az egyik, ill., ha mindkét szülő atópiás. Az atópia létrejöttében számos olyan gén vehet részt, mely az antigén-prezentáció, az IgE-izotípusváltás, Th2-irányú polarizáció, ill. a hízósejt-aktiválás folyamatait szabályozza. E "jelölt" gének közül sorolunk fel néhányat a *18.2. táblázatban*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



18.1. ábra. Az allergia multifaktoriális kórkép. Az allergia kialakulásában a genetikai háttér mellett a környezeti tényezők és az egyén immunrendszerének állapota is szerepet játszik.

18.2. táblázat - 18.2. táblázat. Gének, melyek strukturális, ill. promoter variánsai kapcsolatban állhatnak az atópiás hajlam kialakulásával

Gén	**Funkció**
IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 és GM-CSF klaszter	Th2-citokinek – polarizáció
IL-4 receptor α lánca	Fokozott válasz IL-4-re
FcεRI β-lánca	Csökkent hízósejt-aktiválás
MHCII	Bizonyos allergén eredetű peptidek fokozott bemutatása
ADAM 33 metalloproteináz	A légutak szöveti átalakítása

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

β_2-adrenerg receptor	Fokozott simaizom-aktivitás a hörgőkben

Az I-es típusú túlérzékenységi reakció az antigénnel, vagyis az allergénnel való ismételt találkozás után azonnal bekövetkezik. Az allergia a gazdaszervezet megváltozott reaktivitását jelent, ami egy adott ágenssel való második (vagy többszöri) találkozás eredményeként alakul ki. Az allergia kifejezést először *von Pirquet* használta az 1900-as évek elején, míg a reakciót *Prausnitz* és *Küstner* írta le 1921-ben, saját magukon végzett kísérlet alapján. Ennek során a halra allergiás Küstner szérumát a nem allergiás Prausnitz bőrébe fecskendezték, majd a halból kivont extraktumot az érzékennyé tett bőrbe oltották. Ezen a helyen rövid időn belül jellegzetes bőrreakció alakult ki: pír, ödémás duzzanat, viszketés. A kutatók így bizonyították, hogy *az érzékenység szérummal átvihető egy másik – nem allergiás - egyedbe*, és az "érzékenyítő" anyagot *reaginnak* nevezték el. Azt, hogy ez a bizonyos szérum-faktor *IgE izotípusú immunglobulin*, csak jóval később, 1968-ban írta le a japán *Ishizaka-házaspár*.

Az allergiás reakciók kialakulásával, mechanizmusával, a kezelés ill. a megelőzés módjaival számos kutatócsoport foglalkozik, amit az is indokol, hogy az allergia népbetegségnek számít, mivel az iparilag fejlett országok lakosságának kb. egyötöde szenved allergiás betegségekben. Nagyon gyakori a *szénanátha*, melynek jellemző tünete a tüsszögés, könnyezés, viszketés, a fokozott nyáktermelés. Szintén nem ritka a rohamokban jelentkező, nehézlégzéssel járó *allergiás eredetű asztma*.

1.1. Allergének

Az immunrendszer szinte robbanásszerűen lezajló, *azonnali túlérzékenységi* reakcióját *allergének váltják ki, amelyek egyébként ártalmatlan, nem invazív antigének.* A korábbi elképzelésekkel ellentétben ma már nyilvánvaló, hogy *az allergéneknek nincs különleges szerkezeti vagy biokémiai tulajdonsága.Kis molekulatömegű, fehérjetermészetű anyagok (gyakran enzimek),* melyek eredete igen változatos lehet *(18.3. táblázat)*. Származhatnak növényből (fa, fű, virágpollen stb.), rovarból (háziporatka, csótány, hangya, méh stb.), lehetnek ételeredetűek (csonthéjasok, tengeri állatok, tejtermékek, tojás, gyümölcsök, zöldségek stb.), ill. lehetnek idegen szérum-, vakcinaösszetevők. Mára már számos növényi és állati eredetű allergén determináns peptidszakaszait azonosították, és ez szükségessé tette a nomeklatúra egységesítését. Az állati és növényi eredetű allergének ma használatos elnevezésének alapja a latin *taxonómiai név*, amit az azonosításuk sorrendjére utaló római szám követ. Így például a *parlagfű* (Ambrosiaartemisiifolia) pollenjéből elsőként izolált allergén megnevezése *Amb aI*, (*Amb*- Ambrosia, *a* – artemisiifolia), a macska (Felis domesticus) szőréből izolált peptid *Fel dI* (*Fel* – Felis, *d* – domesticus), a háziporatka (Dermatophagoides pteronyssimus) ürülékének fő allergénje pedig *Der pI* (*Der* – Dermatophagoides, *p* – pteronyssimus).

Ismert egyes *allergének keresztreakciója*, vagyis az a jelenség, hogy pl. egyes pollenre érzékeny egyénekben bizonyos ételek fogyasztásakor is megjelennek az allergiás tünetek. Ennek alapja a *pollen- és az ételeredetű allergén szerkezeti rokonsága*, aminek következményeként *a pollenspecifikus IgE-ellenanyag az ételből származó fehérjedeterminánst is felismeri, és így kiváltja a reakciót*. Ez okozza például a parlagfűre allergiás egyének görögdinnyére való érzékenységét, vagy a nyírfapollen-érzékenyek hiperszenzitivitási reakcióját számos gyümölccsel (alma, körte, cseresznye, barack, szilva, kiwi).

18.3. táblázat - 18.3. táblázat. A leggyakoribb allergének

Eredet		
Növény	Pollen	Parlagfű, nyírfa, mogyoró, vadkender, pázsitfű-félék,
	Egyéb	gyermekláncfű
		Latex
	étel	Csonthéjasok, földimogyoró,
		csokoládé,
		borsó, bab, alma, paradicsom, kivi, eper, dinnye, banán, zeller, répa

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

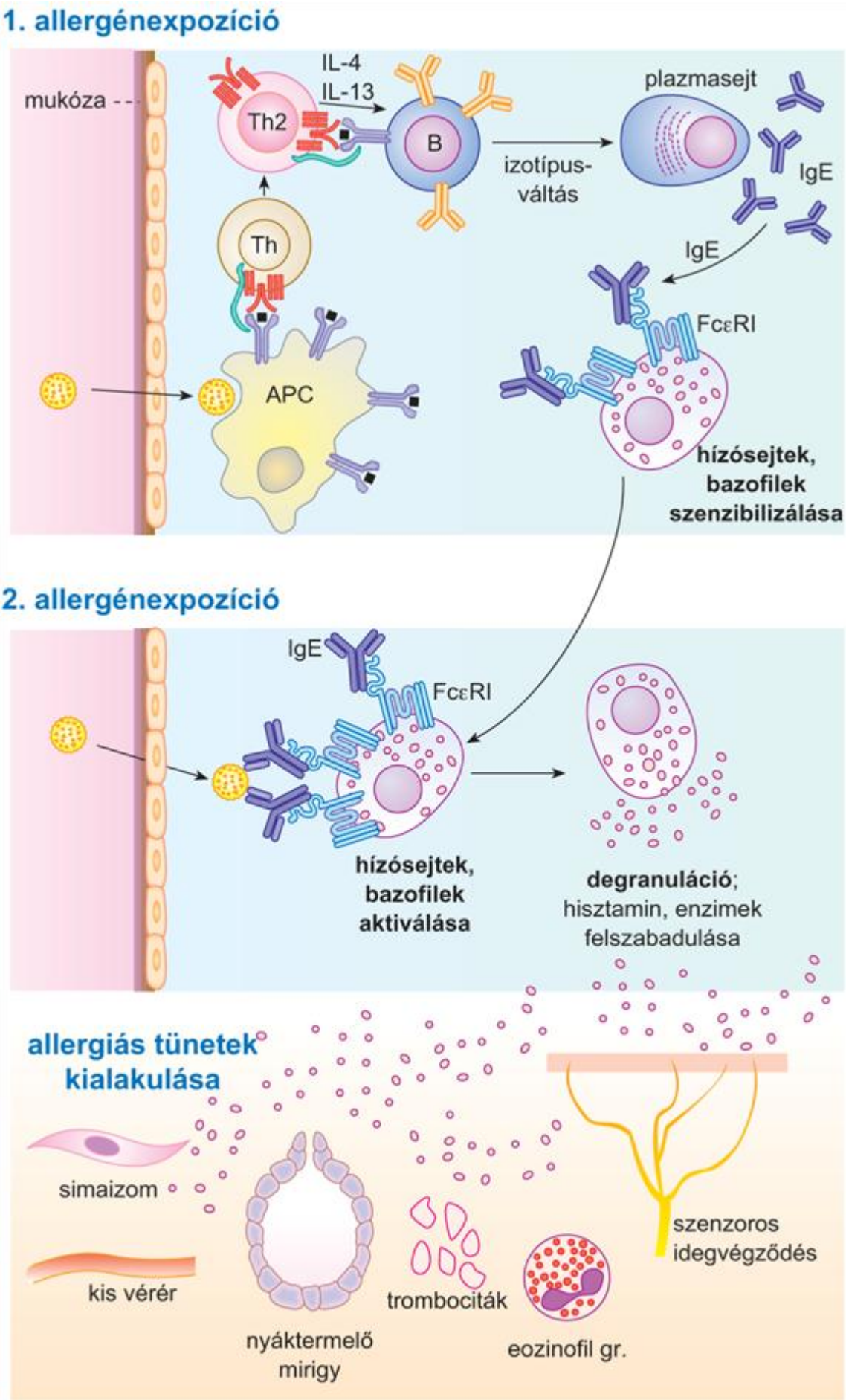
Állat	Szőr	Macska, kutya, nyúl, ló
	Rovar	Háziporatka, csótány, méh-méreg, csótány-méreg
	Étel	Tejtermékek, tojás, tengeri hal, rák
	Szérum	Idegen fehérje
Gomba	Spóra	Aspergillus, Fusarium, Candida
Egyéb	Gyógyszer	Penicillin-, szulfonamid-, szalicil-származékok

Az allergének gyakran enzimatikus aktivitással rendelkeznek, ami segíti átjutásukat a légutak vagy a gyomor-bélrendszer epitélsejtjein. A háziporatka egyik allergénje pl. a *cisztein-proteinázok*, közé tartozik, ami a "tight-junction"-t kialakító *okkludin fehérjét hasítja*. Hasonló aktivitású a bizonyos detergensekben jelenlévő, bakteriális eredetű *szubtilizin* is. Nincs azonban közvetlen összefüggés az enzimaktivitás és az allergiakeltő hatás között, tehát természetesen nem minden enzim allergén is egyben. Az allergének általában jól oldódó molekulák, és könnyen diffundálnak a nyálkahártya rétegeiben.

1.2. Az effektor sejtek érzékenyítésének fázisa – *szenzibilizáció*

Az allergiás reakció kialakulásának első fázisában, az allergén által kiváltott immunreakció során IgE-izotípusú ellenanyag termelődik, ami az I-es típusú reakció effektor sejtjeihez, a hízósejtekhez és bazofil granulocitáknak kötődik. A mechanizmus részleteit a *18.2. ábrán* mutatjuk be.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



Created by XMLmind XSL-FO Converter.

18.2. ábra. Az azonnali típusú túlérzékenységi reakció kialakulásának mechanizmusa. A leggyakrabban a nyálkahártyával borított felületeken keresztül a szervezetbe jutó allergént az APC-k a $CD4^+$ T-sejteknek prezentálják, melyek aktiválódnak, és Th2-limfocitákká differenciálódnak (*lásd allergénexpozíció*). Ezek a segítő T-sejtek részben közvetlen kapcsolat, részben az általuk termelt citokinek (IL-4, IL-13) révén vesznek részt a B-sejtek IgE-termelő plazmasejtté való alakulásában. Az allergénspecifikus IgE a szervezet különböző szöveteiben elszórtan jelen lévő hízósejteknek és a bazofil granulocitáinak nagy affinitású IgE-kötő FcεRI-éhez kötődik. Az ezt követően a szervezetbe jutó allergén (*2. allergénexpozíció*) keresztköti ezeket a receptorokat, ami a sejtek aktiválását és degranulációját eredményezi. A fölszabaduló mediátor anyagok a különböző célsejtekre (simaizom-, endotél-, eozinofil, idegsejtek, trombociták stb.) hatva okozzák az allergiás reakciók jellegzetes tüneteit (tüsszögés, könnyezés, viszketés, ödémás duzzanat stb.).

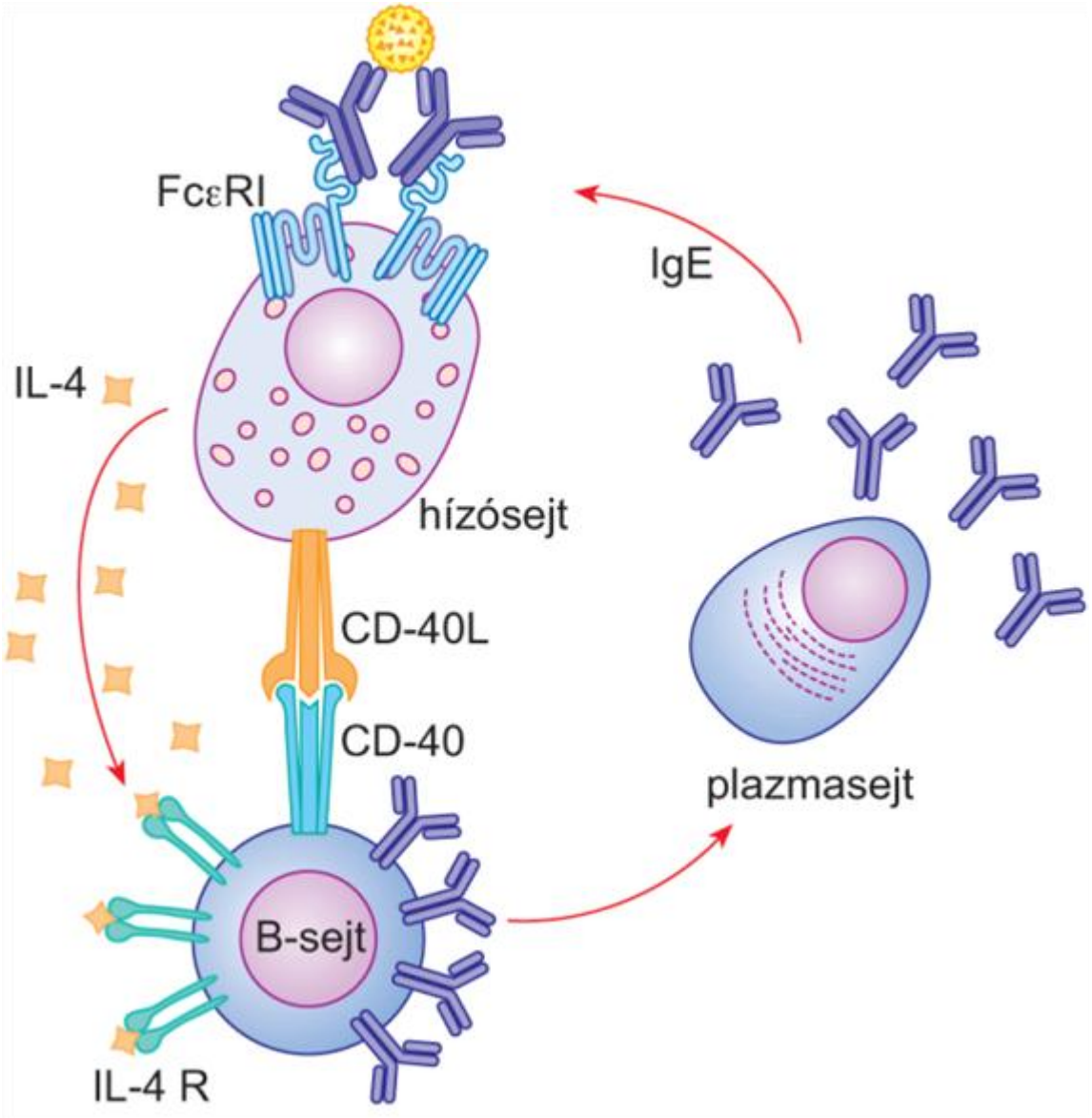
Az allergének leggyakrabban nyálkahártyával borított felületen, a légutakon vagy a gyomor- és bélrendszeren keresztül jutnak a szervezetbe. A szubepiteliális rétegben a dendritikus sejtek veszik fel, majd a feldolgozást és átalakítást követően a peptid-antigéneket MHC-II-molekuláikon mutatják be a Th-sejteknek – hasonlóképpen, mint más antigének esetében. Lényeges különbség azonban, hogy az *allergének hatására a Th2-sejtek stimulálódnak, és a sejtekből felszabaduló IL-4 és IL-13 limfokinek az antigén-specifikus B-sejtekben IgE-izotípusváltást indukálnak* (18.2. ábra).

Felvetődik a kérdés, hogy mi lehet a naiv CD4+ T-sejtek Th2-irányú polarizálódásának a hátterében? Az egyik ok valószínűleg az, hogy ebben az esetben nem alakul ki gyulladás az APC környezetében (ami a Th1-sejtek kialakulásának kedvezne), és ezt az is segíti, hogy az allergének nagyon kis dózisban hatékonyak. A Th2-sejtek által termelet citokinek (IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 és IL-13) fenntartják, és tovább fokozzák a polarizáltságot. A limfocitákban aktiválódnak a Jak1 és Jak3 Janus tirozin-kinázok, ami a Stat6 transzkripciós faktort foszforilálja (lásd 6. és 14. fejezet). E jelátviteli folyamat fontos szerepét Stat6 *knock out* egerek vizsgálata során bizonyították, mivel ezekben az állatokban csökkent a Th2-válasz és az IgE-termelés.

Az IgE-termelést a Th2-sejtekből származó IL-4 és IL-13 citokinek mellett tovább fokozza az, hogy a B-sejteken kifejeződő CD40 kapcsolódik a hízósejteken megjelenő CD40L-hez, ami IL-4 termelést vált ki ez utóbbi sejtekből is. Az egyre nagyobb mennyiségben keletkező IgE nagy affinitása révén azonnal a bazofil granulocitákhoz és a hízósejtekhez kötődik, ami újabb IL-4 felszabadulást eredményez, és további IgE-termeléshez vezet *(18.3. ábra).*

Az allergénnel való első találkozás hatására tehát allergénspecifikus IgE-ellenanyag termelődik, ami a bazofil leukociták és a hízósejtek nagy affinitású IgE-kötő receptorához, az Fc ε RI-hez kötődik. Ily módon az allergiás reakció effektor sejtjei szenzibilizálódnak, de ekkor még nem alakul ki semmiféle káros reakció (18.2. ábra).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



18.3. ábra. A hízósejtek és a B-sejtek kölcsönhatása fokozza az allergiás reakciót. Az aktivált hízósejteken megjelenő CD40L a B-sejtfelszíni CD40-hez kapcsolódva fokozott IL-4-termelést vált ki. A citokin a B-sejtek IgE-termelését növeli, ami a hízósejtekhez kötődve tovább erősíti az allergiás reakciót.

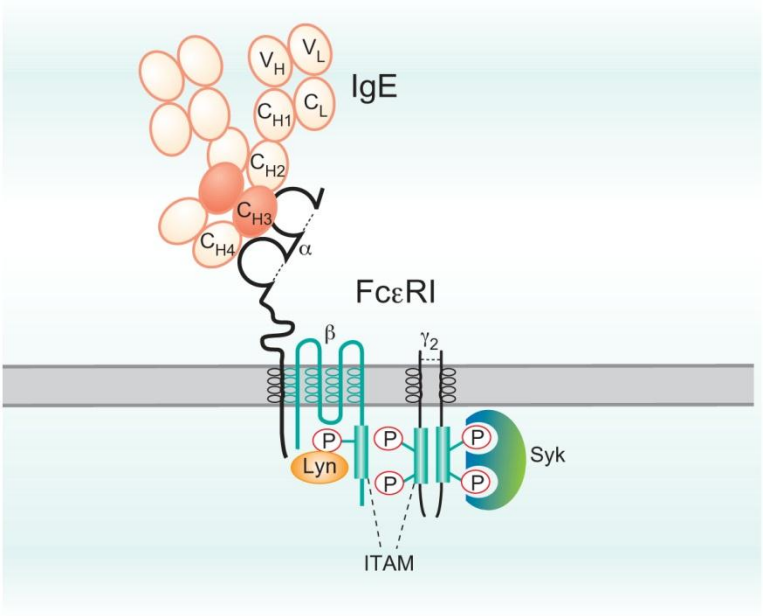
1.3. Az effektor sejtek – hízósejtek és bazofil granulociták – jellemzői és aktiválódása

Az allergén másodszori, ill. többszöri szervezetbe jutásakor a specifikus IgE-vel már szenzibilizált bazofilekhez és hízósejtekhez kötődik (18.2. ábra). Ezek az effektor sejtek a csontvelő CD34+ mieloid előalakjaiból alakulnak ki, de míg a bazofil granulociták a vérben vannak jelen, addig a hízósejtek a különböző szövetekben telepszenek meg, és ott válnak érett sejtté (lásd 3. fejezet). Mindkét sejtféleség tartalmaz savas proteoglikánokat a citoplazmatikus granulumaiban; ezért könnyen felveszik a bázikus festékeket. A *bazofil*-sejtek a vér leukocitáinak kb. 1%-át teszik ki. *A hízósejtek – Ehrlich elnevezése alapján masztociták – közvetlen előalakjai nem azonosak a bazofil sejtek progenitorával.* Felszínükön a növekedésüket biztosító őssejt-faktor (SCF – *S*tem *C*ell *F*actor) receptorát, a c-kit molekulát (CD117) fejezik ki. Ezek a sejtek a szövetekben termelődő citokinek hatására válnak éretté. Testszerte elszórtan, de összességében jelentős számban találhatók hízósejtek – főként a kötőszövetekben, a vér- és nyirokerek valamint az idegek körül, továbbá a bőr, a légutak és az emésztőcsatorna felületi rétegiben. A bőr kötőszöveti rétege az *irha*, valamint a légutak és az emésztőcsatorna *mukóza alatti* területe különösen gazdag hízósejtekben. Fontos megemlíteni, hogy ezek a sejtek fontos szerepet játszanak a baktériumok és a többsejtű paraziták elleni védelemben is (lásd 3. és 17. fejezet).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

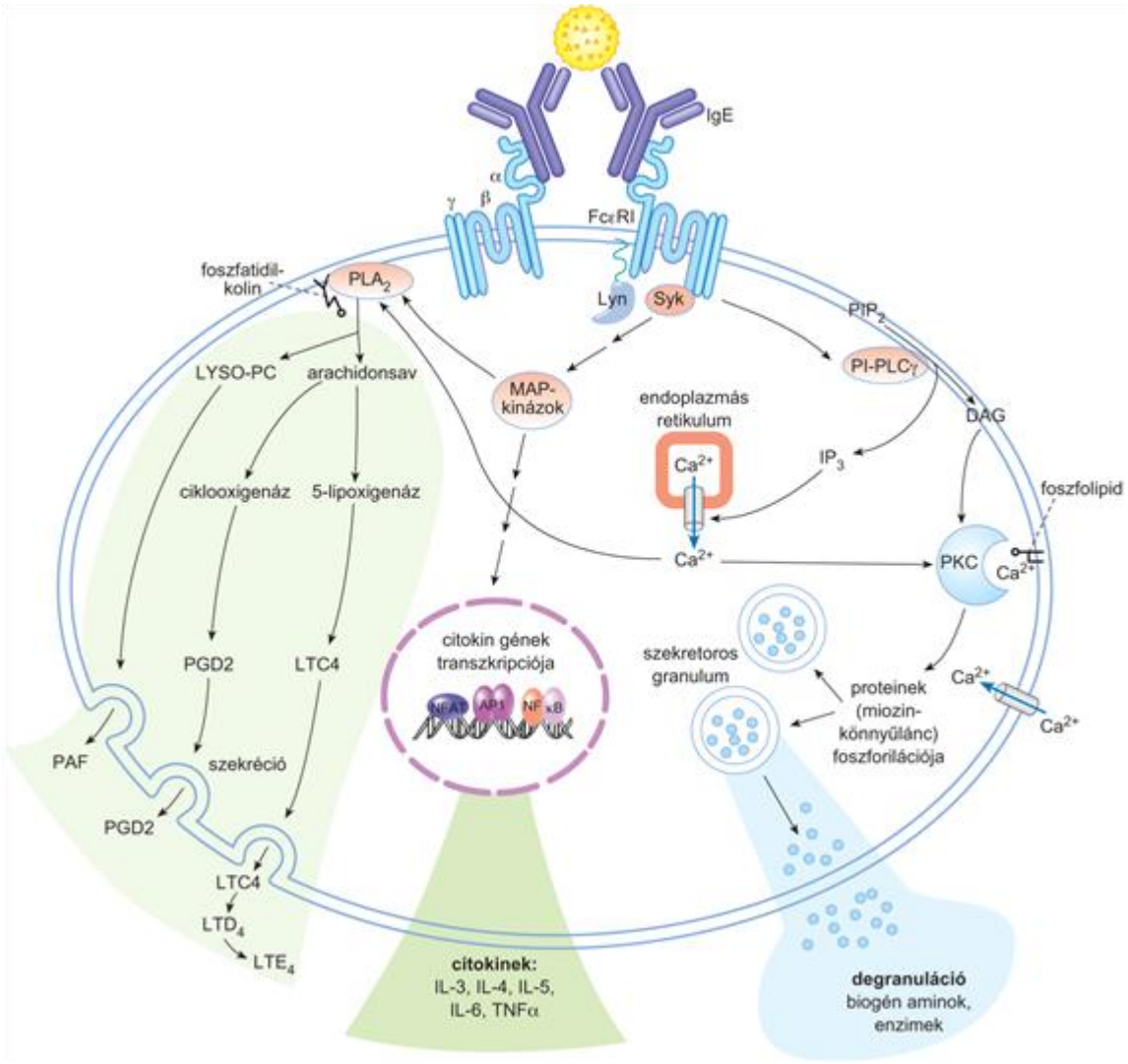
Egerekben és patkányokban a különböző anatómiai helyeken található hízósejtek – így a kötőszöveti (*C*onnective *T*issue *M*ast *C*ells – CTMC) és a mukózában jelenlévő (*M*ucosal *M*ast *C*ell – MMC) masztociták – számos tulajdonsága, így pl. aktiválhatóságuk, citokinekre való érzékenységük és enzimtartalmuk jelentős mértékben különbözik. Ismert, hogy a kötőszöveti hízósejtek kialakulásához T-sejtek szükségesek, és a mukozális sejtekből IL-3 hatására differenciálódhatnak. Emberben a neutrális proteázok expresszió alapján elkülöníthetők a *csak triptázt* tartalmazó MC_T- és a *triptázt és kimázt* is kifejező MC_{TC}-sejtek. Míg az MC_T-sejtek leginkább a rágcsálók mukozális hízósejtjeihez hasonlíthatók, addig az MC_{TC}-sejtek a szerózatípusúaknak, ill. a CTMC-nek feleltethetők meg.

A hízósejtek és a bazofil granulociták legjellemzőbb felszíni struktúrája az IgE-t nagy affinitással kötő Fc ε RI, melyet konstitutíven fejeznek ki. A trimolekuláris receptorkomplex α-lánca az IgE-molekula Fc-részének Cε3-as doménjét köti meg, míg az ITAM-okat tartalmazó β- és γ-alegységek a jelátviteli folyamatokat indítják be *(18. 4. ábra,* 6. fejezet). Az FcεRI keresztkötése a sejtek aktiválásához vezet, aminek következtében a citoplazma-granulumok tartalma kiürül, megindul különböző citokingének átírása, majd lipidmediátorok is felszabadulnak *(18. 5. ábra,* és lásd később).



18.4. ábra. IgE kötődése az Fc ε RI-hez; a jelátvitel első lépései. Az IgE ε-nehézláncának CH3-as doménje kapcsolódik a trimer receptorkomplex α-láncához. A β-lánchoz kötődő Lyn foszforilálja a γ-dimér ITAM-jait, majd az aktivált Syk foszforilálja a β-lánc ITAM-ját. Ezek a lépések indítják el a hízósejtek és a bazofil granulociták aktivációját.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



18.5. ábra. Hízósejtek FcεRI-közvetített aktiválása. Az allergén a hízósejteket szenzibilizáló IgE-vel reagálva keresztköti a FcεRI komplexeket. Az ITAM-szekvenciákat tartalmazó β- és γ-láncok jelátviteli folyamatokat indítanak el, amelyek különböző utakon vezetnek a effektorfunkciókat közvetítő molekulák sejtből való fölszabadulásához. A Lyn- és a Syk-kinázok aktiválása a PLCγ és a PKC útján elsősorban az intracelluláris raktárakban tárolt Ca^{2+}-ok felszabadulást indukálja, ami az allergiás reakciót kiváltó mediátorok (pl. hisztamin, különböző enzimek, heparin stb.) granulumokból való kiürülését indukálja. A MAP-kináz aktiválásával megindított kaszkád a citokingének átírásához és a fehérjék szekréciójához vezet. A PLA_2-közvetített folyamatok a membránalkotó foszfatidilkolin lebontása révén PAF, prosztaglandinok és lipidmediátorok keletkezését eredményezik.

Bár az allergiás reakciókat az esetek döntő többségében az FcεRI-hez kötődő IgE váltja ki, számos más ágens is stimulálhatja az effektorsejteket. *A hízósejtek és a bazofil granulociták IgG-vel is aktiválhatók, mivel kifejeznek ITAM-ot hordozó FcγRI- és FcγRIII-receptorokat.* Emberben a Th2-sejtek hatására IgG2 és IgG4, míg egérben IgG1 és IgG3 izotípusú ellenanyagok jelennek meg, melyek kötődhetnek ezekhez a receptorokhoz (4. és 6. fejezet). Fontos megemlíteni azt is, hogy az *ITIM-et tartalmazó FcγRII szintén* megjelenik a hízósejteken és a bazofileken, és ezek keresztkötésével *gátolható* a sejtaktiválás. Ez utóbbi terápiás beavatkozás lehetőségét veti fel.

Megjegyezzük, hogy régóta ismert, hogy a komplementrendszer aktiválása következtében kialakuló gyulladásban is fontos szerepük van a hízósejteknek és a bazofil granulocitáknak. A kaszkád során felszabaduló *anafilatoxikus peptidek* (C3a, C5a) ugyanis szintén stimulálják ezeket az effektorsejteket. (Megjegyzendő, hogy a mukózatípusú masztociták nem aktiválódnak, mivel ezek nem fejeznek ki C3a- és C5a-receptorokat.)

Kiemelendő, hogy függetlenül attól, hogy milyen módon aktiválódott a bazofil granulocita vagy a hízósejt – Fc ε RI, Fc γ RI, III vagy C3aR, ill. C5aR közvetítésével, esetleg különböző szekretagógok által –, minden esetben

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

megtörténik a degranuláció, és az allergiás reakciót kiváltó mediátor anyagok a környezetbe kerülnek (18.5. ábra).

1.4. Az allergiás reakció azonnal lejátszódó eseményei, a tünetek kialakulása

Az *allergiás reakciót leggyakrabban az váltja ki, hogy az ismételten a szervezetbe jutó allergén a specifikus IgE-vel már érzékennyé tett hízósejtekhez és bazofil granulocitákhoz kötődik, és a receptorok keresztkötése következtében elinduló jelátviteli kaszkád a sejtek degranulációját eredményezi* (lásd 18.5. ábra, 6. fejezet).

Az aktiválás hatására a sejtek granulumaik tartalmát néhány percen belül a környezetbe bocsátják. A granulumok egyrészt *preformáltan jelenlévő,* azonnal felszabaduló anyagokat tartalmaznak. Ezek a különböző célsejtekhez (izom-, ideg-, endotélsejtek stb.) kötődve idézik elő az allergiás reakciók jól ismert tüneteit: könnyezés, tüsszögés, viszketés, a bőr kivörösödése, ödémás duzzanat kialakulása (18.2. ábra, *18.4. táblázat)*. E mediátor anyagok közül a leghatékonyabb a legnagyobb mennyiségben felszabaduló *hisztamin* (rágcsálókban szerotonin), mely különböző *hisztamin-receptorokhoz* kötődhet. A H1-receptorhoz kötődő ligandum a bél és a bronchus simaizomsejtjeinek összehúzódását okozza, növeli a vénák permeabilitását, míg a H2-receptor közvetítésével a hisztamin az erek tágulását idézi elő, és az exokrin mirigyekre hat. A szintén felszabaduló kimáz, triptáz, szerin-észteráz enzimek aktiválják a mátrix metalloproteinázokat, melyek a szövetek roncsolását okozzák. Nagy mennyiségű tumor nekrózis faktor-α (TNFα) is felszabadul az aktivált hízósejtek granulumaiból, ami aktiválja az endotélsejteket. Ennek hatására adhéziós molekulák jelennek meg, ami fokozza a gyulladási leukociták szövetekbe vándorlását.

18.4. táblázat - 18.4. táblázat. Hízósejtek, bazofil és eozinofil granulociták aktiválásakor felszabaduló mediátor anyagok és funkcióik

Sejtek	Mediátor eredete	Mediátoranyag	Patológiai hatás
Hízósejtek és bazofil granulociták	Preformált, a citoplazma granulumaiban tárolt	**Hisztamin**	Erek permeabilitásának fokozása,
		Enzimek:	simaizom összehúzása
		triptáz, kimáz,	Szövetek roncsolása, majd helyreállítása,
		savas hidroláz,	mikrobiális anyagok degradálása
		kaboxipeptidáz,	
		katepszin G	
	Aktiválás eredményeként keletkező lipidmediátorok	**Prosztaglandin D 2**	Erek tágulása, bronchusok összehúzódása, neutrofilek kemotaxisa
		Leukotriének	bronchusok összehúzódása,
		(C 4 , D 4 , E 4)	nyákelválasztás, érpermeabilitás fokozása
		Trombocita aktiváló faktor (PAF)	Leukociták kemotaxisa és aktiválása, bronchusok összehúzódása, érpermeabilitás fokozása
	Aktiválás eredményeként termelődő citokinek	**IL-3**	Hízósejtek osztódása
		TNF α , MIP-1 α	Gyulladás

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

		IL-4, IL-13	IgE-termelés, nyákelválasztás
		IL-5	Eozinofil termelés, aktiválás
Eozinofil granulociták	Preformált, a citoplazma granulumaiban tárolt	**Fő bázikus protein (MBP),**	Toxikus a gazdasejtre, férgekre, baktériumokra
		Eozinofil kationos protein (ECP)	Szövetek roncsolása, majd helyreállítása,
		Enzimek:	Férgek, protozoonok degradálása
		eozinofil peroxidáz	
		lizoszóma-hidroláz	
		lizofoszfolipáz	
	Aktiválás eredményeként keletkező lipidmediátorok	**Leukotriének**	Bronchusok összehúzódása, nyákelválasztás, érpermeabilitás fokozása
		(C_4, D_4, E_4)	
	Aktiválás eredményeként termelődő citokinek	**IL-3, IL-5, GM-CSF**	Eozinofil termelés és aktiválás
		IL-8, IL-10, RANTES	Leukociták kemotaxisa
		MIP-1 α, eotaxin	

1.5. Az allergiás reakció késői fázisa

Az azonnali reakciót az érintett betegek jelentős részében az ún. *késői fázisú* reakció (*L*ate *P*hase *R*esponse – LPR) követi, *ami akár két napig is fennállhat*. *Ebben a lokalizált gyulladási folyamatban az eozinofil granulociták fontos szerepet játszanak* (18.4. táblázat). A túlérzékenységi reakciónak ebben a szakaszában az antihisztaminok hatástalanok, a szteroidok azonban hatékony gátlószerek. *Az LPR-t a hízósejtek és bazofil granulociták által újonnan szintetizált mediátorok indítják el*, köztük a prosztaglandinok, leukotriének, kemokinek, citokinek (18.2. ábra, 18.4. táblázat). A folyamat fontos szereplői a *lipidmediátorok,* melyek a sejtmembránban jelenlévő prekurzor molekulákból foszfolipáz A_2 (PLA_2) hatására keletkeznek. A citokingének átírása az NF-At, NFkB és AP-1 transzkripciós faktorok aktiválásának hatására indul be, és elsősorban IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 és TNFα termelődik. Az allergiás reakció által érintett szövetekbe (tüdő, gyomor, bőr stb.) neutrofil, eozinofil és bazofil granulociták, makrofágok és limfociták (Th2-sejtek) szűrődnek be. *A gyulladás helyére vonzott sejtek kb. 30%-a eozinofil granulocita,* melyek IgG-t kötő Fc-receptorai (CD16, CD32), valamint az ún. "kis affinitású" IgE-kötő receptor (FcεRII, CD23) révén megkötik az IgG ill az IgE allergénnel alkotott komplexeit. Ez a sejtek aktiválásához vezet, aminek következtében újabb gyulladási mediátorok (leukotriének, MBP *(Major Basic Protein),* ECP *(Eosinophil Cationic Protein)* szabadulnak fel (18.4. táblázat). A fő bázikus fehérje (MBP) szövetroncsoló hatású. A késői fázisban felszaporodó eozinofilek hozzájárulnak a brochiális mukóza krónikus gyulladásához, a perzisztáló asztma kialakulásához. *A neutrofil granulociták szintén kb. 30%-ban vannak jelen a késői reakció színhelyén,* ahol lítikus enzimeket, PAF-ot és leukotriéneket szabadítanak fel az érintett szövetekből.

1.6. Az I-es típusú túlérzékenységi reakció megnyilvánulási formái

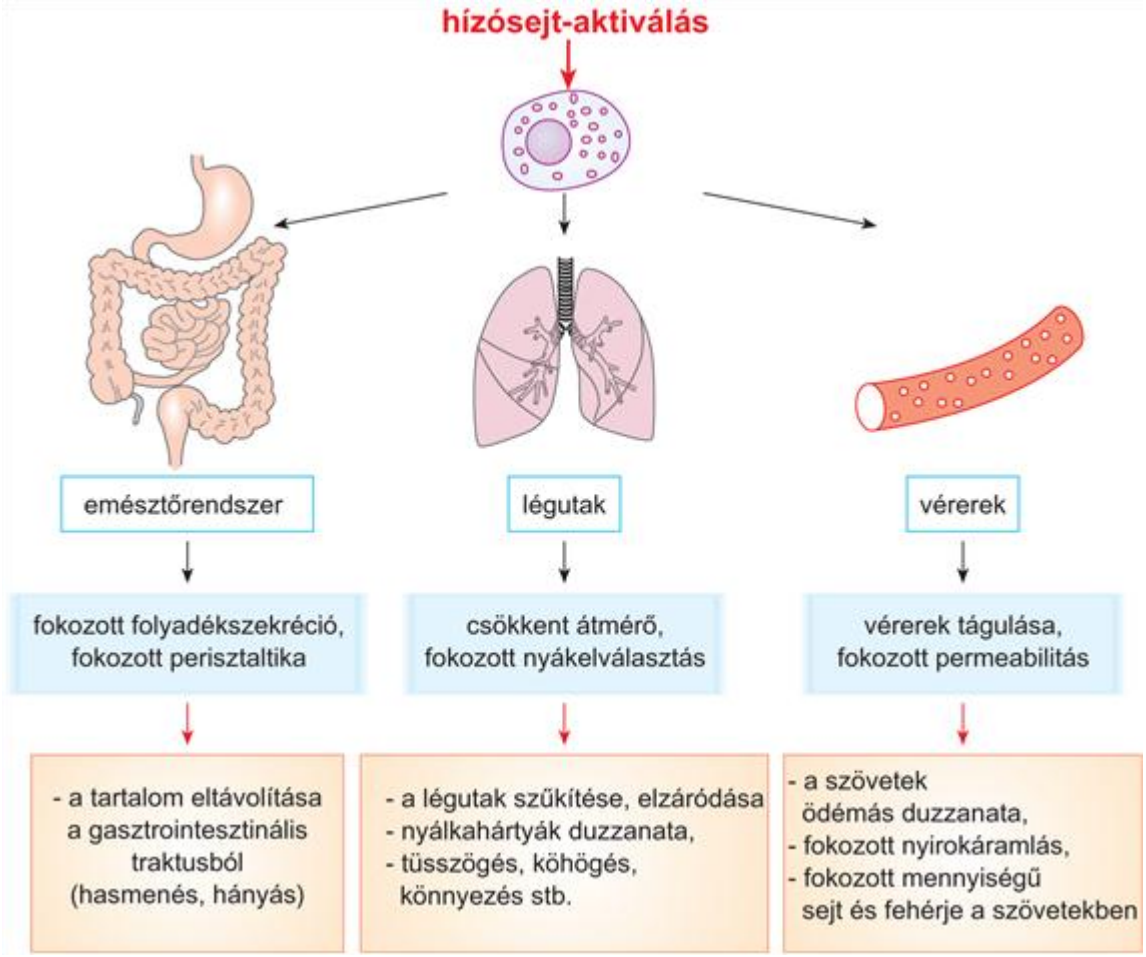
A *lokalizált anafilaxis* során az allergén bejutásának helyszínén alakul ki a túlérzékenységi reakció, és csupán a célszövetre/szervre korlátozódik. Ilyen folyamat következménye a gazdaságilag fejlett országok lakosságának

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

több mint 20%-át érintő szénanátha (allergiás rhinitis), asztma (lásd *box*), ételallergia és az atopiás dermatitisz (lásd *box*).

Szisztémás anafilaxiás reakció azokban a ritka esetekben alakulhat ki, ha az allergén a vérkeringésbe kerül – pl. rovarcsípéssel, vagy gyógyszer esetében nagyon gyors felszívódás következményeként. *Az allergiás reakciónak ebben a súlyos formájában az egész szervezet érintett.* Az esetenként fatális klinikai képet súlyos sokk uralja, ami a hirtelen nagy mennyiségben felszabaduló TNFα hatására jön létre. Túlélés esetén a lokális anafilaxia tünetei (csalánkiütés, tüdővizenyő, asztma) alakulnak ki.

Attól függően, hogy milyen szövet érintett a túlérzékenységi reakcióban, más és más mechanizmus okozza az eltérő tüneteket. E folyamatok jellemzőit a *18.6. ábrán* mutatjuk be.



18.6. ábra. A hízósejt-aktiváció hatása különböző szövetekben

Asztma

Az asztma a légutak krónikus gyulladásos betegsége. Ezt a kórképet a bronchus simaizomzatának különböző stimulusokra való túlzott érzékenysége és a légutak következményes beszűkülése jellemzi. Az ún. *extrinsic* asztma az I-es típusú túlérzékenységi reakció következtében alakul ki, általában már gyermekkorban. A folyamatra jellemző a hörgők gyulladása, amelyet az allergiás reakció során felszabaduló mediátor anyagok idéznek elő. Az ilyen betegségben szenvedők szérumában magas az IgE-szint, a bőrpróba számos ismert allergénre pozitív, továbbá a családban öröklődhet az atópiás hajlam. A betegség fellángolása szezonális, ill. epizodikus jellegű. Az ún. *intrinsic* asztma általában felnőttkorban alakul ki, a szérum IgE-szintje nem emelkedett, és a betegség genetikai háttere nem ismert. Nevezik *nem allergiás asztmának* is.

Atopiás dermatitisz (ekcéma)

Ez a gyakori, erős viszketéssel járó bőrbetegség elsősorban a gyermekeket sújtja: 5–10%-uk esetében életük első évében jelentkeznek a kellemetlen tünetek. Először többnyire az arcon jelenik meg a kellemetlen érzés, majd

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

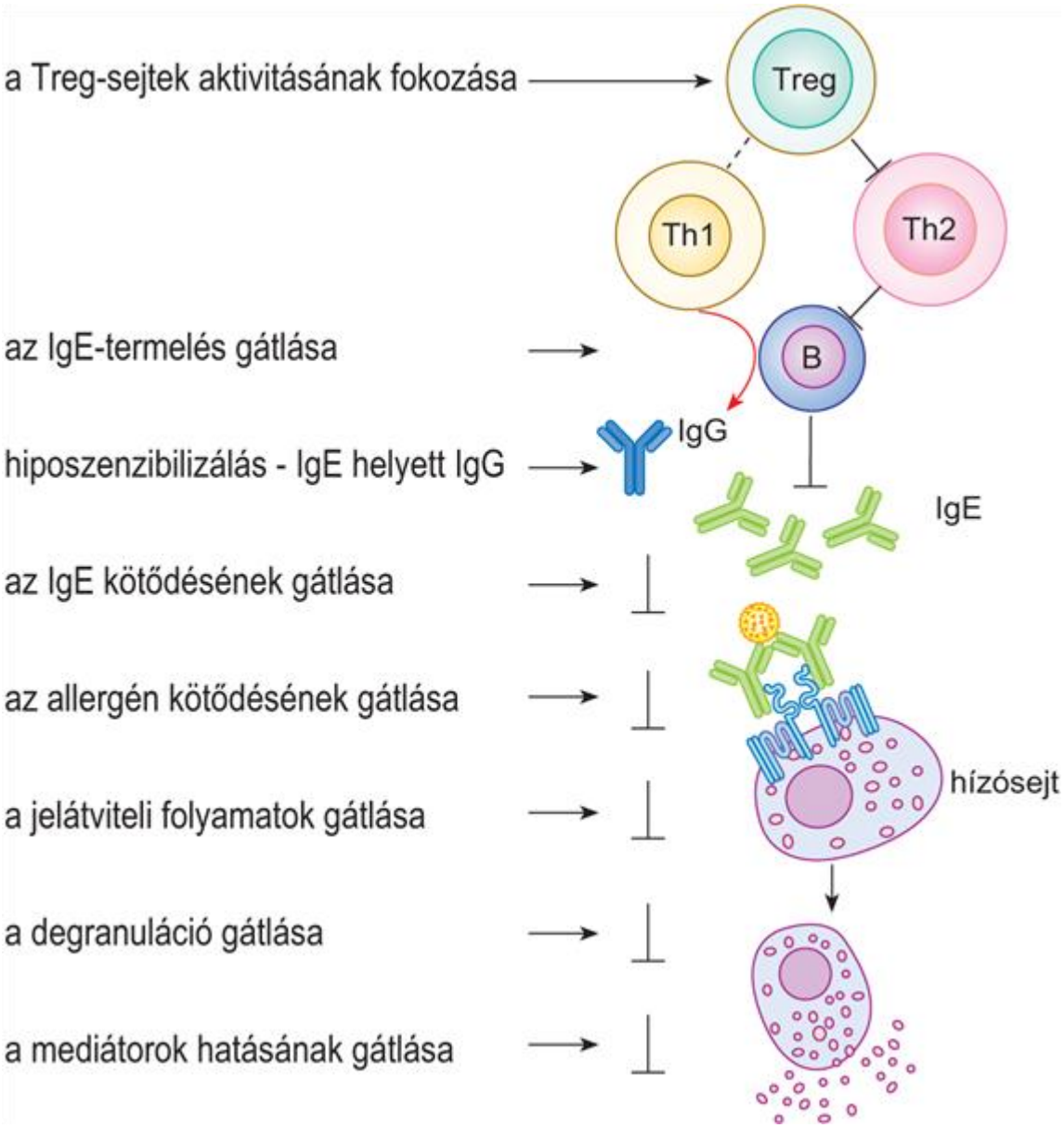
később a kar és a láb hajlatai is érintetté válnak. Nagyobb gyerekek és felnőttek esetében gyakran megvastagszik a bőr, szárazzá válik, kisebesedik, és könnyen befertőződik. A betegek szérumában általában magas az IgE-szint. Az esetek döntő többségében (90%) kb. 7 éves korig spontán gyógyulás történik, megszűnnek a panaszok. Jelentős szerepe van e bőrbetegség kialakulásában az atópiás hajlamnak és a környezetnek – az egyik jól ismert provokáló tényező a háziporatka.

Az atópiás ekcéma patológiájában bizonyított az IL-4, IL-5, IL-6 és IL-13 termelő Th2-sejtek szerepe. Ismert továbbá az is, hogy a viszketést követő vakarás stimulálja a keratinocitákat, melyekből ennek következtében újabb gyulladási citokinek szabadulnak fel.

1.7. Lehetséges beavatkozási pontok az allergiás reakció gátlására

Mivel az iparilag fejlett országok lakosságának kb. egyötöde szenved az allergiás reakciók valamelyikében, szükséges minél hatékonyabb gyógyszerek fejlesztése, ill. terápiás eljárások kidolgozása. A reakció sejtes és molekuláris mechanizmusának egyre részletesebb megismerése alapján számos beavatkozási pont lehetséges *(18.7. ábra)*. Ezek közül a legújabb irány *a Treg-sejtek funkciójának megismerésén alapszik: e sejtek szuppresszív hatásával (IL-10 termelésével) a Th2-sejtek nemkívánatos működését célozzák gátolni.* Szintén az IL-10 szabályozó szerepén alapul a többsejtű parazitákból készített kivonat alkalmazásával tervezett terápia (lásd box.). Régebbi gyakorlat az ún. *hiposzenzibilizálás* (vagy *deszenzibilizálás)*. Ennek során az egyre növekvő dózisban adagolt allergén az immunrendszert túlérzékenységi reakció közvetítésére nem képes IgG izotípusú ellenanyagok termelésére készteti – feltehetően a Th1-sejtek aktiválása révén. Ezek az antitestek "semlegesítik" az allergént, és így az már nem képes hízósejtekhez és bazofil granulocitákhoz kötődni. *Az IgE és az FcεRI között kialakuló kölcsönhatás gátlását monoklonális ellenanyagokkal is el lehet érni.* A rekombináns technikával előállított, "humanizált" anti-IgE-ellenanyagoknak csak a hipervariábilis régiója tartalmaz nem emberi eredetű szekvenciát. Így tehát a molekula 95%-ban emberi Ig-ből származik, ezért nem vált ki immunválaszt a terápia során. *A sejten belüli jelátviteli folyamatok gátlására jól bevált a Na-kromoglikátok alkalmazása.* Ez a *spray* formában alkalmazott szer a hízósejtek membránjának stabilizálása révén fejti ki hatását. A már lezajlott reakció eredményeként felszabaduló *hisztamin hatását antihisztamin-készítményekkel lehet semlegesíteni, míg a késői fázisú reakció mértéke szteroidok alkalmazásával csökkenthető.* Mint számos más betegség, az allergia kialakulásával kapcsolatban is hangsúlyozandó a *megelőzés* (*profilaxis*) fontossága. A túlérzékenységi reakciók kialakulása legbiztonságosabban a kiváltó ágens elkerülésével, és – ha ez lehetséges –, a környezetből való kiiktatásával akadályozható meg.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



18.7. ábra. Az allergiás reakció gátlásának lehetséges beavatkozási pontjai

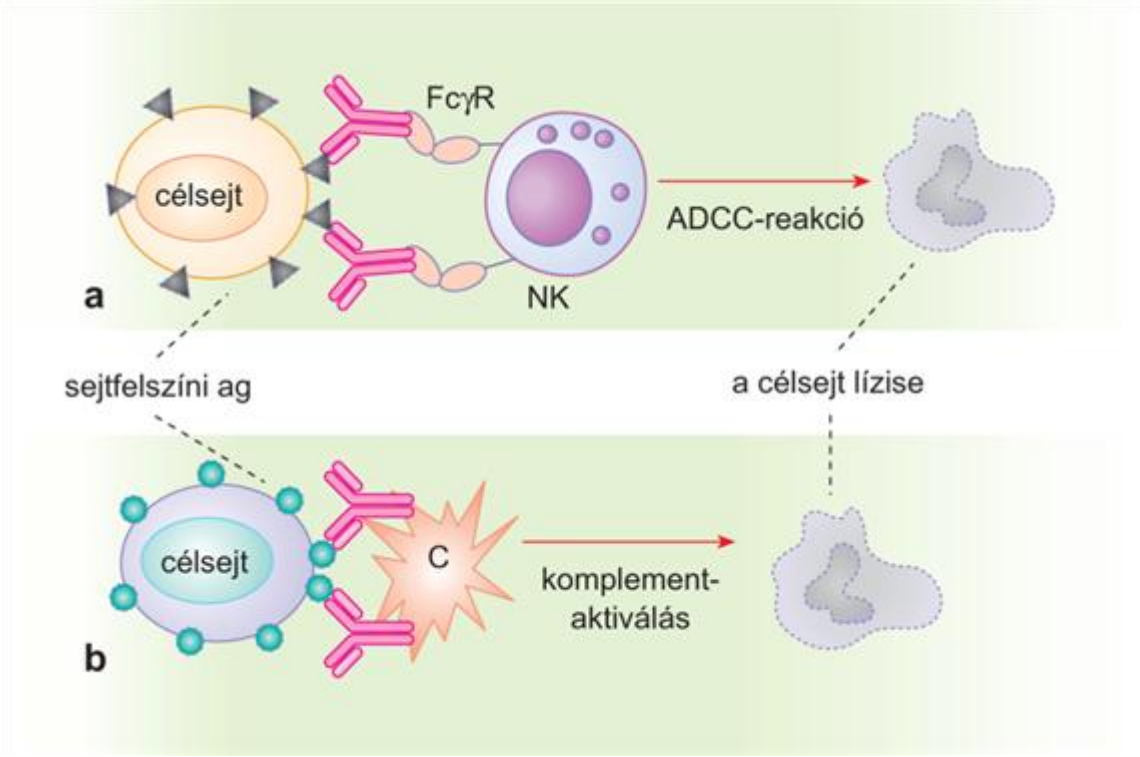
Allergiaterápia – férgekkel?

Amint ezt a 17. fejezetben részleteztük, a parazitás fertőzésekre is jellemző az IgE-szint jelentős mértékű növekedése. A kapcsolatot a többsejtű parazita, a *Schistosoma* általi fertőzés és az allergia kialakulása között módszeresen vizsgálták Gabonban, ahol a *Schistosoma haematobium*, és Brazíliában, ahol a *Schistosoma mansoni* endémikus. Mindkét esetben erős (kb. 70%-os) negatív asszociációt találtak az allergiás érzékenység és a parazitás fertőzöttség között. Asztma vonatkozásában is hasonló eredményre jutottak a kutatók, és azt is megállapították, hogy a folyamat IL-10-citokinfüggő. Kimutatták továbbá, hogy a féreggel fertőződött emberekben az IL-10 szintje magasabb, mint az egészségeseké. Mindez arra utal, hogy a többsejtű paraziták finom szabályozó mechanizmusok révén képesek a gazdaszervezet IL-10 szintjét növelni annak érdekében, hogy így meggátolják az ellenük kialakuló immunreakciót. A fenti vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy ezzel egyben szuppresszálják az allergiás reakciót is – nagy valószínűséggel a Treg-sejtek működésének eredményeként. Mindezek alapján próbálnak olyan terápiás eljárást kidolgozni, melynek során parazitaféreg kivonatát, ill. annak bizonyos összetevőit tervezik alkalmazni az allergia kezelésére.

2. II-es típusú túlérzékenységi reakció

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A II-es típusú reakciót a különböző sejtekhez, szövetekhez valamint az extracelluláris mátrixhoz kötődő IgG és IgM izotípusú antitestek idézik elő. Ezek az Ig-k az esetek többségében autoantitestek, ritkábban idegen anyag ellen termelődő, de a saját struktúrákkal keresztreagáló ellenanyagok. Az antigén lehet a célsejt valamely membránkomponense, vagy pl. sejthez kötődő gyógyszer-bomlástermék is. A sejtfelszíni antigénnel reagáló ellenanyagok aktiválhatják a komplementrendszert vagy kiválthatják az ADCC (*A*ntibody *D*ependent *C*ellular *C*ytotoxicity) reakciót, ami a target pusztulásához vezet (18.1. táblázat és *18.8. ábra).* Az ilyen folyamatok közül a legismertebb a *transzfúziós reakció* és az *újszülöttek hemolitikus betegsége (anémia)*, de II-es típusú túlérzékenységi reakció alakul ki számos autoimmun betegség során is, amikor a szöveti antigénekhez kötődő autoantitest indítja el a kóros folyamatot (18.1. táblázat, lásd később, 23. fejezet).



18.8. ábra. A II-es típusú, ellenanyag-közvetített túlérzékenységi reakciók mechanizmusa. A sejtfelszínhez kötődő, IgG-izotípusú ellenanyag citotoxikus reakciót (ADCC) közvetít, melynek effektor sejtjei leggyakrabban NK-sejtek és makrofágok. Szintén a célsejt líziséhez vezet a komplementrendszer aktiválása az antigénhez kötődő (esetenként IgM-izotípusú) ellenanyag által.

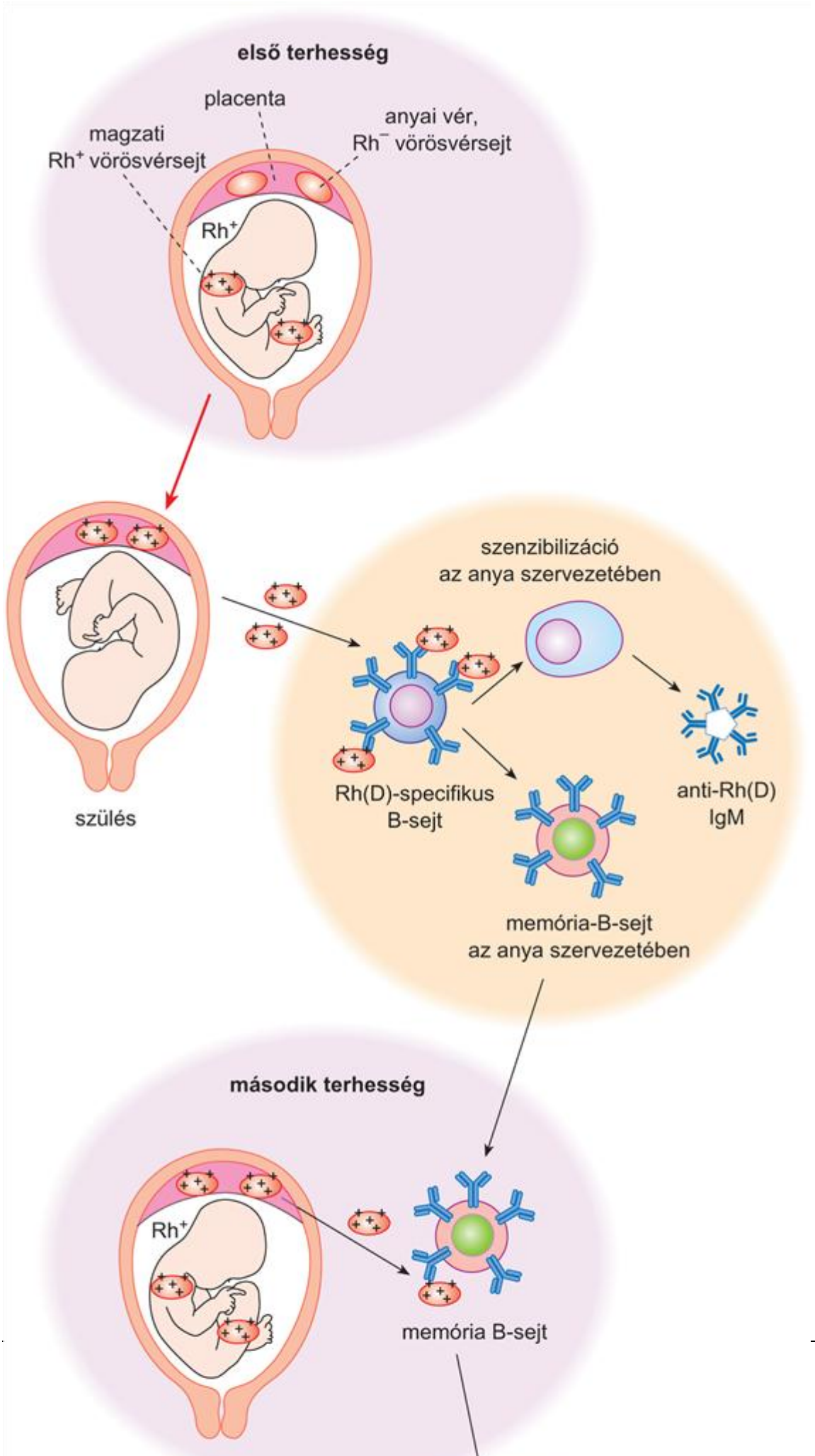
Transzfúziós reakció a nem megfelelő donorból származó, *inkompatibilis vér átömlesztésekor jön létre,* amikor a recipiens szervezetében a donor vörösvérsejtjeivel reagáló ellenanyag van jelen, és ez kötődik az eritrocitákhoz. Ismert, hogy az eritrociták membránjában található proteineket és glikoproteineket – hasonlóan a magvas sejteken megjelenő MHC-molekulákhoz – számos allél kódolja. Egy adott vércsoportantigént hordozó egyén immunrendszere a másik allél által kódolt vörösvérsejt-felszíni molekulát idegennek ismeri fel, és ellenanyagválasszal reagál. Számos ellenanyag termelődését – így pl. az ABO-vércsoport antigénjeivel reagáló antitestekét is – a normál bélflóra mikroorganizmusai váltják ki. Pl. egy B-vércsoportba tartozó egyén a szervezetében élő mikroba A-hoz hasonló epitópja ellen ellenanyagot termel, de a B (vagyis "saját") epitóppal szemben toleráns. Így, ha A-antigént hordozó vörösvérsejtek jutnak a B-vércsoportú egyén szervezetébe, akkor a kötődő ellenanyagok komplementmediált lízis révén elpusztítják azokat. A transzfúziós reakció, vagyis az *intravaszkuláris hemolízis* következtében lázas állapot alakul ki és hemoglobin jelenik meg a vizeletben. A vörösvérsejtekkel reagáló ún. *izohemagglutininek* általában IgM típusúak, tehát jól aktiválják a komplementrendszert. A többi (azaz nem AB) vércsoportantigén ellen általában csak többszöri transzfúzió esetén alakul ki immunválasz, és ilyenkor legtöbbször IgG izotípusú ellenanyag termelődik. A vörösvérsejteken kívül (különösen többször terhes nők és politranszfundált egyének esetében) fehérvérsejtek és trombociták is károsodhatnak.

Az újszülöttek hemolitikus betegsége akkor jön létre, ha a fejlődő magzat vörösvérsejtjei immunizálják az anya szervezetét (18.9. ábra). Ez leggyakrabban az Rh (D) antigének esetében történik meg, ha Rh (D) negatív anyában Rh (D) pozitív magzat fejlődik. (Megjegyzendő, hogy más vércsoportantigének (leggyakrabban a K-

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

antigén) is kiválthatnak hasonló reakciót.) Az ilyenkor termelődő IgG izotípusú ellenanyagok átjutnak a placentán, és a következő, szintén Rh (D) pozitív magzat vörösvérsejtjeit károsítják. Ez a hemolitikus reakció megelőzhető a veszélyeztetett anya szervezetébe juttatott anti-RhD-ellenanyag segítségével (*Rh-profilaxis*). Az antitestet az *első Rh-pozitív magzat megszületése után* oltják az Rh-negatív anyába azzal a céllal, hogy a szülés során az anya vérkeringésébe jutó inkompatibilis eritrocitákat eliminálják. Így a következő terhesség esetében nincs jelen az Rh (D) negatív anya szervezetében az Rh (D) pozitív vörösvérsejtekkel reagáló antitest, és így nem károsodik a magzat.

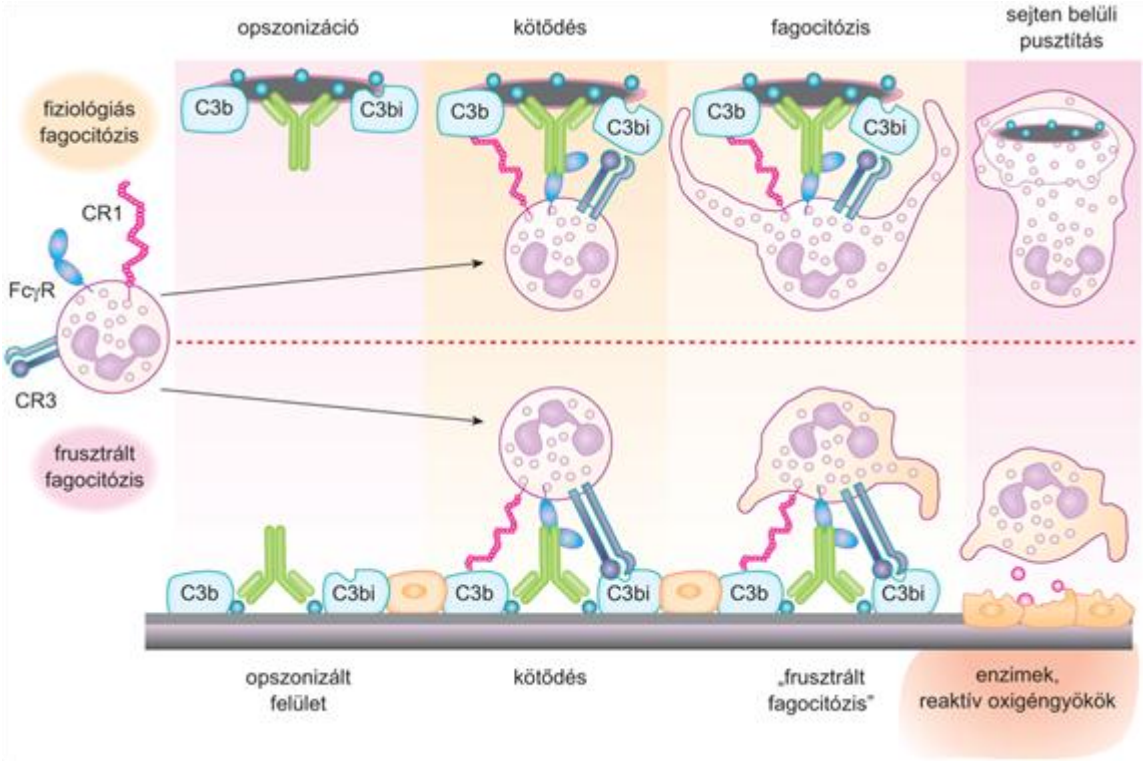
Created by XMLmind XSL-FO Converter.


első terhesség
placenta
magzati
Rh+ vörösvérsejt
anyai vér,
Rh− vörösvérsejt
Rh+
szenzibilizáció
az anya szervezetében
szülés
Rh(D)-specifikus
B-sejt
anti-Rh(D)
IgM
memória-B-sejt
az anya szervezetében
második terhesség
Rh+
memória B-sejt

18.9. ábra. Újszülöttek hemolitikus betegségének kialakulása. Az Rh^- vörösvérsejteket hordozó anyában fejlődő Rh^+ magzat eritrocitái a szülés folyamán szenzibilizálják az anya szervezetét, aminek eredményeként abban anti-Rh (D) ellenanyag és az Rh (D) antigénre specifikus memória B-sejtek képződnek. Egy következő terhesség során, amikor szintén Rh^+ magzat fejlődik, az anya szervezetében lévő memóriasejtek aktiválódásának eredményeképpen anti-Rh (D) ellenanyag termelődik, ami a placentán átjutva a magzat vörösvérsejtjeinek oldódását okozza.

Hasonló folyamat játszódhat le bizonyos *gyógyszerallergiák* esetében is. Ilyenkor az érzékeny egyedek vörösérsejtjeihez vagy trombocitáihoz kötődő gyógyszerszármazékokkal reagáló antitest aktiválja a komplementkaszkádot, ami *hemolitikus anémia,* ill. *trombocitopénia* kialakulásához vezet.

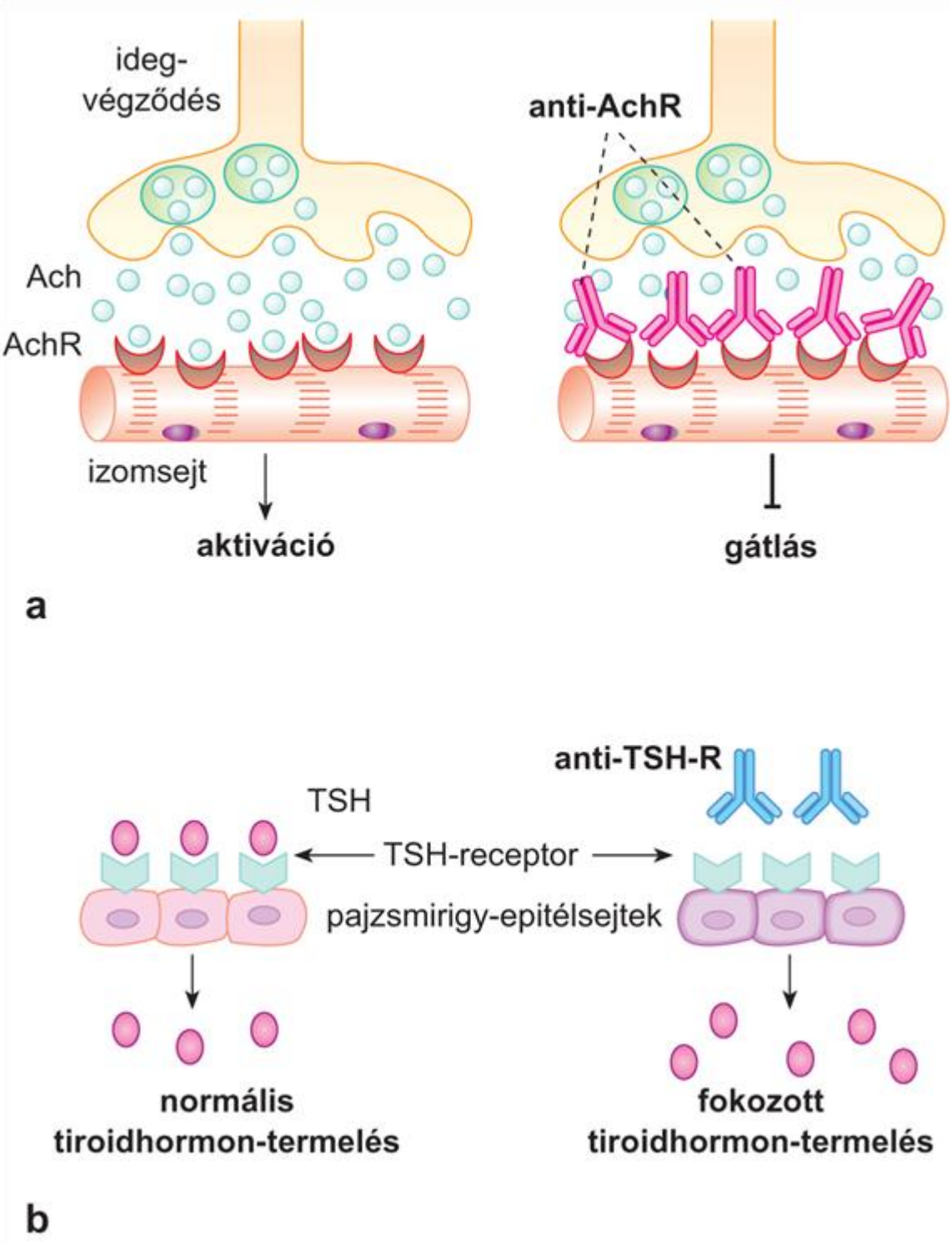
Számos kóros autoimmun folyamat során az immunrendszer túlzott működése vezet súlyos szövetroncsoláshoz, mint pl. a vesegyulladással járó *Goodpasteure-szindróma* esetében, amikor a veseglomerulus alapmembránja ellen termelődik ellenanyag (23. fejezet). A gyulladás kialakulását és a környező sejtek pusztulását az antitest és az aktivált komplementfaktorok közvetítésével kötődő neutrofil granulociták idézik elő. Ilyenkor – ellentétben a "normális" fagocitózissal – a sejtek nem képesek bekebelezni a nagyméretű "targetet", és granulumaik tartalmát – egyebek között számos enzimet – a környezetbe ürítik, így károsítva a szövetet. A "*frusztrált fagocitózist*" a *18.10. ábrán* mutatjuk be.



18.10. ábra. Fiziológiás és "frusztrált" fagocitózis. A kórokozó eliminálásához vezető fagocitózis során az ellenanyaggal és komplementfragmentumokkal opszonizált mikrobát a fagocitasejtek Fc- és komplement-receptorok közvetítésével bekebelezik, és enzimjeikkel lebontják. Ha azonban az opszonizált target olyan méretű, amelyet a fagocita nem képes bekebelezni (pl. endotélium), akkor a sejtaktiválás eredményeként a környezetbe ürülnek az enzimek, amelyek a környező szövetet roncsolják. Ez a "frusztrált" fagocitózis.

Abban az esetben, ha az autoantitest egy sejtfelszíni receptorhoz kötődik, akkor az adott sejt funkciója többféleképpen is megváltozhat. A *myasthenia gravis* esetében az idegsejtről az izomsejtre történő neurotranszmissziót blokkolják az acetilkolin-receptorhoz kötődő autoantitestek és így gátolt a természetes ligandum kötődése és a sejt funkciója. A TSH-receptor esetében pedig a kötődő antitest serkentheti a pajzsmirigy hormontermelő sejtjeinek működését, és hipertireózis alakulhat ki *(18. 11. ábra).*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



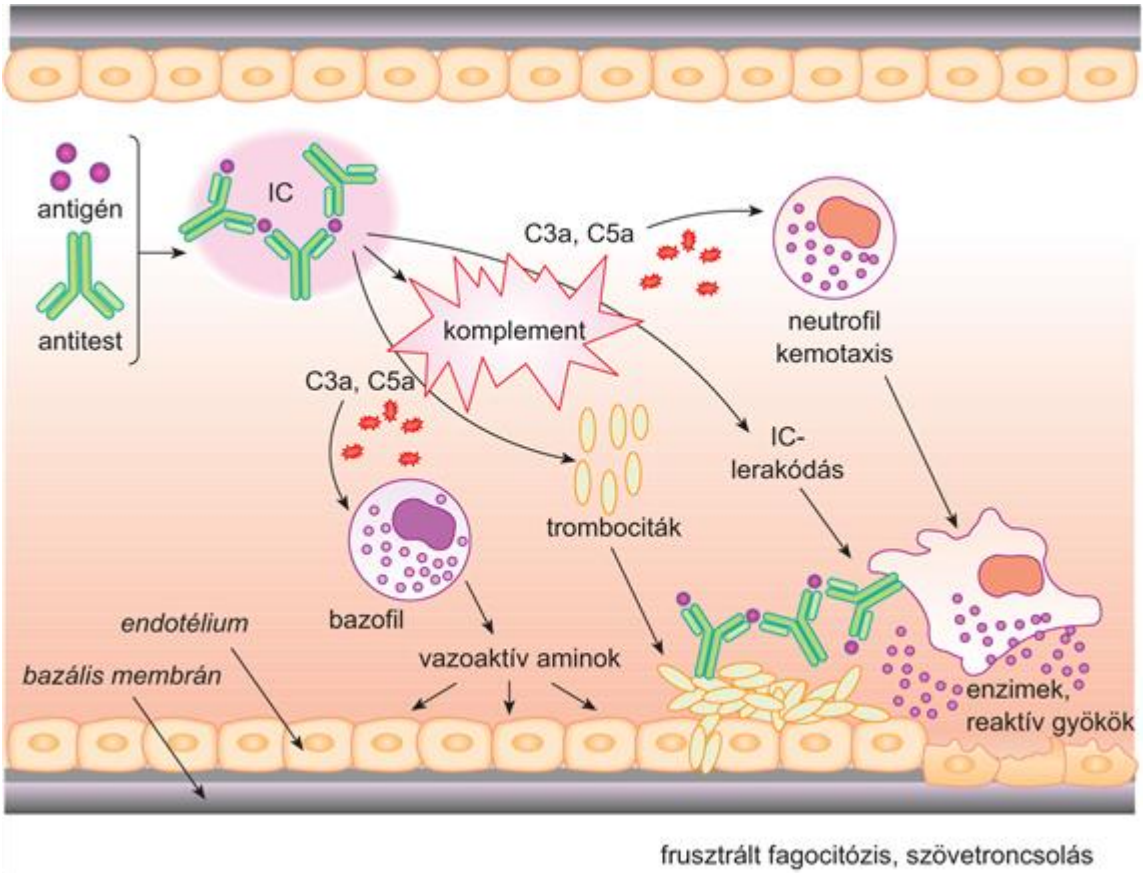
18.11. ábra. Autoanitestek által kiváltott II-es típusú reakció. A sejtfelszíni receptorhoz kötődő autoantitest hatására az adott sejt funkciója többféleképpen is megváltozhat. a) Myasthenia Gravis esetében az acetilkolin-receptorhoz (AchR) kötődő autoantitest gátolja az idegsejtről az izomsejtre történő neurotranszmissziót. *b)* A TSH-receptorhoz kötődő antitest serkentheti a pajzsmirigy epitélsejtjeinek hormontermelését.

3. III-as típusú túlérzékenységi reakció

Az ún. "*szérumbetegség*" jelenséget von *Pirquet* írta le 1911-ben, emberek diftériatoxin elleni passzív immunizálása kapcsán. Megfigyelte, hogy az immunizált lovak szérumának első alkalommal való beadása után kb. 1 héttel, majd a következő oltások után egyre rövidebb időn belül ízületi gyulladás, láz alakult ki a toxin

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

ellenes szérummal beoltott embereken, valamint kiütések jelentek meg a bőrön. Hamarosan kiderült, hogy a tüneteket *a ló szérumfehérjéi és az ellenük az emberi szervezetben termelődő ellenanyagok által létrehozott immunkomplexek okozzák*. Ezért nevezik ezt a reakciót *immunkoplex-betegségnek* is. A *szérumbetegség a III. típusú reakció szisztémás megnyilvánulása*, és annak a következménye, hogy az ellenanyag-képződés megindulásakor nagy mennyiségű antigén van jelen a keringésben. Ilyenkor antigéntúlsúlyban oldódó immunkomplexek képződnek, amelyek nem eliminálódnak a keringésből. Lerakódnak a szervezet különböző helyein (pl. az erek falában), ahol a komplementrendszer aktiválása következtében gyulladás alakul ki, és szövetkárosító folyamatok indulnak meg *(18.12. ábra)*.



18.12. ábra. Immunkomplexek által okozott szövetkárosodás folyamata – III-as típusú reakció. Az immunfolyamatok során keletkező, de különböző okok miatt a keringésből nem eliminálódó immunkomplexek aktiválják a komplementrendszert, a granulocitákat és a trombocitákat. A folyamat során gyulladáskeltő mediátorok (pl. C5a, C3a) és vazoaktív aminok keletkeznek, amelyek növelik az erek falának áteresztőképességét. Ennek következtében immunkomplexek és trombociták rakódnak az endotélsejtek közé, ami további komplementaktiválást és az odatoborzott neutrofil granulociták általi "frusztrált fagocitózist" eredményez. Mindez gyulladás kialakulásához vezet.

Az antigén-ellenanyag komplexek képződése és eliminálása az immunhomeosztázis fenntartásának fontos eleme. Azonban az immunrendszer nem megfelelő, ill. túlzott működése következményeként nem eliminálódó immunkomplexek kóros folyamatok előidézői is lehetnek. A III-as típusú reakciónak két formája alakulhat ki: egyik esetben a keringésben alakulnak ki, és ezután rakódnak le a komplexek, másik esetben pedig in situ, a szövetekben képződnek.

A lerakódó vagy helyben képződő immunkomplexek aktiválják a komplementrendszert, aminek következtében anafilatoxinok (C3a, C4a és C5a) keletkeznek. Ezek a peptidek – ahogy erről korábban már szó volt – vazoaktív és kemotaktikus anyagok felszabadulását idézik elő hízósejtekből és bazofil granulocitákból. Az immunkomplexek vérlemezkékhez történő kötődése is hasonló hatású, továbbá a helyszínen aktiválódó makrofágok szintén számos gyulladáskeltő anyagot – elsősorban IL-1-et és TNF-α-t termelnek. Mindez a szövetek károsításához, roncsolásához vezet. A reakció morfológiai jeleként *nekrózis* figyelhető meg, és jellemző a *neutrofil granulociták érintett szövetekbe való infiltrációja is.* A komplexben lerakódó ellenanyag-

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

molekulák, számos komplement-aktivációs termék (főként C3-fragmentumok), továbbá egyes esetekben az antigén is kimutatható a roncsolt szövet színhelyén.

Számos autoimmun-beteg szervezetében detektálható a kóros folyamatot kiváltó antigén-antitest komplex (lásd 19. fejezet). Immunkomplex által okozott betegség, pl. a *szisztémás lupusz eritematózusz* (SLE) is, melynek során a vesekárosodást főként DNS–anti-DNS komplexek okozzák. Egy másik kórkép, a több artériát egyidejűleg érintő gyulladás (*ployarteritis nodosa*) esetében a hepatitisz B-vírussal való fertőzést követően kialakuló komplexek az ütőerekben rakódnak le, és ez által okoznak vaszkulitiszt. Szintén fontos szerepük van az immunkomplexeknek az ízületek gyulladásával járó *reumatoid artritisz* (RA) kialakulása során.

Ezek a folyamatok állatkísérletekben az *Arthus-reakcióval*, az immunkomplex által közvetített vaszkulitisz lokalizált formájával modellezhetők. Ennek során az előzetesen immunizált állatba szubkután oltják az antigént. Az oltás helyén kialakuló immunkomplexek a kis artériák falában lerakódnak, és gyulladást, majd a környező szövetek elhalását okozzák. Hasonló folyamatot válthatnak ki a légzéssel a szervezetbe kerülő antigének (penészgomba, állati ürülék stb.) is. Ilyenkor az immunkomplexek a tüdő alveolusainak felszínén alakulnak ki, és ott okoznak gyulladást.

Az *immunkomplexek lerakódását* számos tényező befolyásolja. Így pl. fontos a komplex mérete, mivel elsősorban a közepes nagyságúak nem eliminálódnak a keringésből. A kisebbek kevésbé rakódnak le, míg a nagyobbak fagocitózis útján kerülnek lebontásra. Az immunkomplexek eltakarításában (*immuncomplex clearance*) a komplementrendszer a vörösvérsejtekkel és a makrofágokkal (elsősorban a máj Kupffer-sejtjeivel) alapvető szerepet játszik (lásd 7. fejezet). Ha ez károsodik, a funkciózavar kóros folyamatokat indít el. Az immunkomplexek lerakódását hemodinamikai faktorok is befolyásolják, ugyanis azok az anatómiai helyek, ahol a plazma ultrafiltrációja történik (pl. veseglomerulusok kapillárisai) különösen kedveznek a depozíciónak. Komplexek lerakódása leggyakrabban a vérerek falában, az ízületek savós hártyáján, veseglomerulusok alapmembránján, valamint az agy plexus choroidecusán figyelhető meg.

4. IV-es típusú túlérzékenységi reakció

Robert Koch figyelte meg először, hogy ha *Mycobacterium tuberculosissal* fertőzött emberek bőrébe a kórokozóból származó, tisztított fehérjepreparátumot oltott, akkor lokális gyulladás alakult ki. Később kiderült, hogy számos antigén indukálhat ilyen "tuberkulinreakciót". A Listeria monocytogenes, a Leishmania simplex, a Herpes simplex, a variola, a kanyaróvírus és a Candida albicans mellett számos kontakt antigén (pl. szerves oldószerek, egyes ritkafémek) is hasonló hatású *(18.5. táblázat)*.

18.5. táblázat - 18.5. táblázat. IV-es típusú túlérzékenységi reakciót okozó antigének/intracelluláris patogének

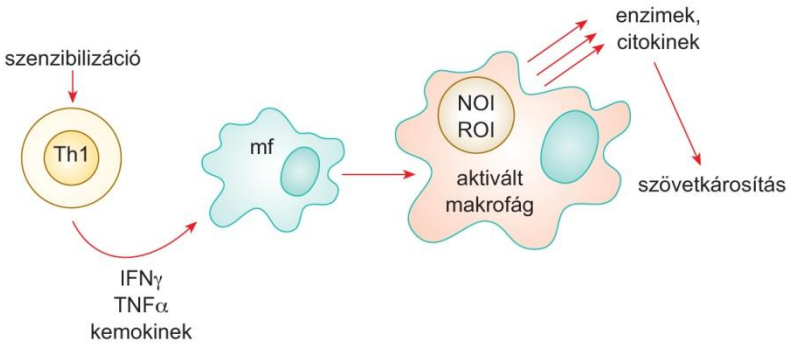
Kontakt antigének (haptének)	Nikkel-sók, kromát-ion,
	pikrilklorid
	terpentin
Intracelluláris baktériumok	*Mycobacterium tuberculosis*
	Mycobacterium leprae
	Listeria monocytogenes
Intracelluláris gombák	*Candida albicans*
	Pneumocystiscarinii
	Cryptococcus neoformans
Vírusok	Herpes simplex

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Kanyaró Variola (himlő)

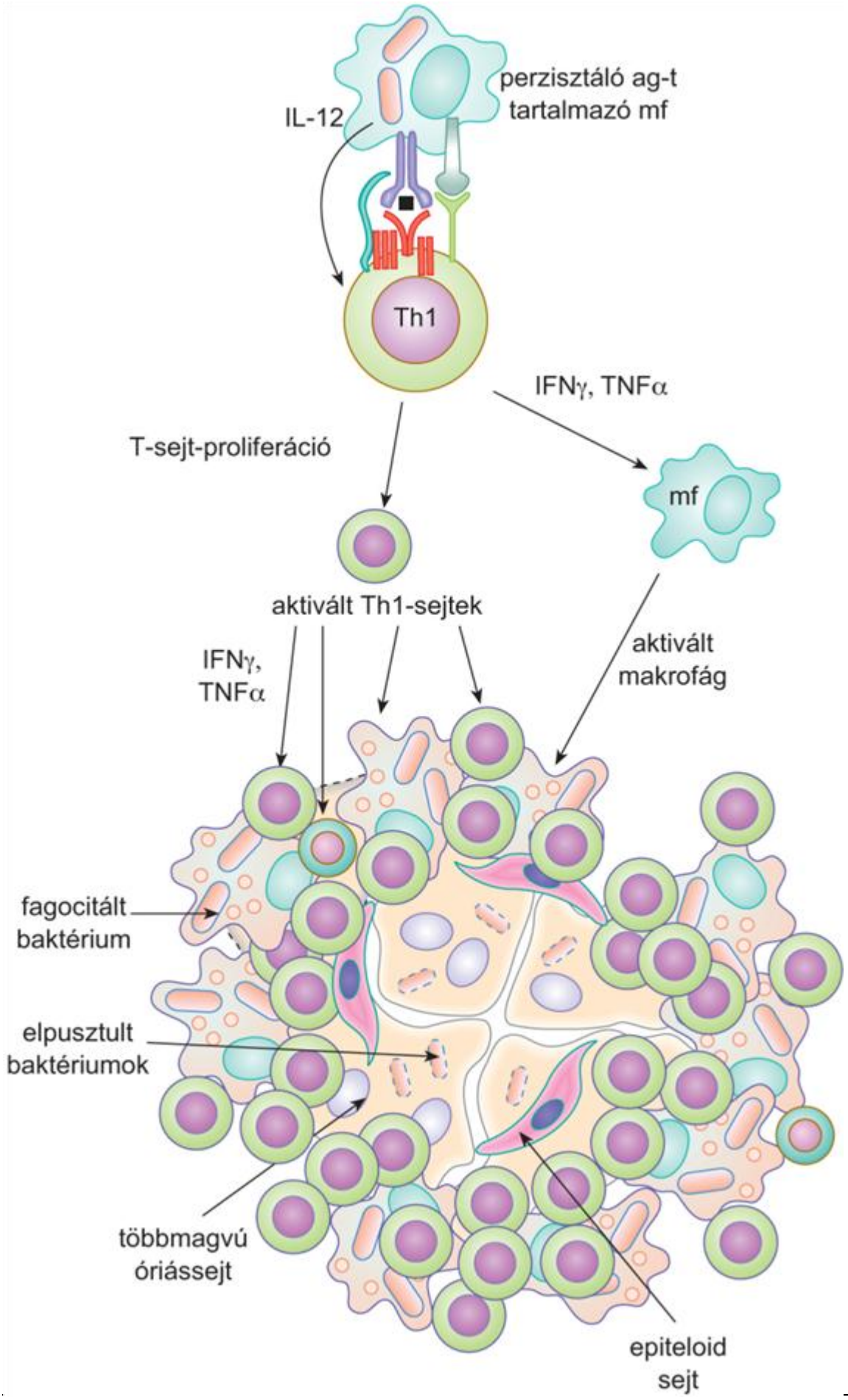
Ellentétben az I-III-as reakciótípusokkal, *ennek a folyamatnak a kialakulása több, mint 12 óráig* tart, ezért nevezik *késői típusú hiperszenzitivitási* (*Delayed Type Hypersensitivity – DTH*) *reakciónak is*. Fontos különbség az előző típusokhoz képest az is, hogy *ezt a reakciót nem ellenanyagok, hanem aktivált sejtek közvetítik. A* Th1-sejteket, amelyik ebben a folyamatban részt vesz T_{DTH}-sejteknek is nevezik. Ezen T-limfociták jellemzőit, funkcióit a 13. fejezetben tárgyaltuk részletesen. A T_{DTH}-reakciók közé sorolható a *kontakt hiperszenzitivitás*, a *tuberkulin típusú reakció,* valamint a *granulóma kialakulását kísérő*, súlyos következményekkel járó folyamat, ami különösen lassan, 21-28 nap alatt alakul ki.

A késői típusú túlérzékenységi reakció során az antigén a szenzibilizált Th1-sejteket aktiválja (18.13. ábra). Az ezekből a limfocitákból felszabaduló citokinek – IL-2, IFNγ, TNFβ – elsősorban a makrofágoknak a reakció helyszínére történő vonzásában és aktiválásában játszanak szerepet. A 2-3 nap alatt kialakuló folyamat során felszabaduló litikus enzimek a környező szöveteket roncsolják. *Mint erről korábban részletesen szó volt, az intracelluláris paraziták és baktériumok elleni védekezésben alapvetően fontos ez a reakció* (lásd 17. fejezet). Ezekkel a patogének szemben ugyanis az ellenanyag és más humorális faktorok hatástalanok, mivel nem jutnak el a sejten belül élősködő kórokozókhoz. A Th1-sejtek által aktivált, fokozott fagocitotikus tulajdonsággal rendelkező, és megnövekedett mennyiségű enzimet termelő makrofágok azonban képesek elpusztítani a kórokozót. Ha ez a védelem nem működik jól, akkor a patogén állandó jelenléte ún. *krónikus DTH-reakciót* idéz elő. Ennek során *granulómák* képződnek, amelyek főként makrofágokból kialakuló óriás sejteket (az ezek által létrehozott *szinciciumot*) és aktivált Th1-limfocitákat tartalmaznak *(18.14. ábra).* Az aktivált sejtekből felszabaduló enzimek a környező szöveteket roncsolják, és így alakulnak ki pl. a *Mycobacterium leprae* által okozott léziók a bőrben, vagy a *Mycobacterium tuberculosis* által kiváltott roncsolás a tüdőben (lásd még 17. fejezet). Ez utóbbi kórokozóra specifikus T-sejtek jelenlétét az ún. *tuberkulinpróbával* lehet kimutatni. A baktérium bőrbe juttatott antigénje, a PPD (*P*urified *P*rotein *D*erivative*)* a szenzibilizált egyén esetében két-három napon belül pozitív reakciót ad, vagyis az oltás helyén duzzanat, vörösödés látható.



18.13. ábra. A Th1-sejtek által aktivált makrofágok szövetkárosító hatásúak. A IV-es típusú reakció során az antigén által szenzibilizált Th1 (T_{DTH}) sejtek aktiválják a makrofágokat, melyek szövetkárosító anyagokat bocsátanak ki.

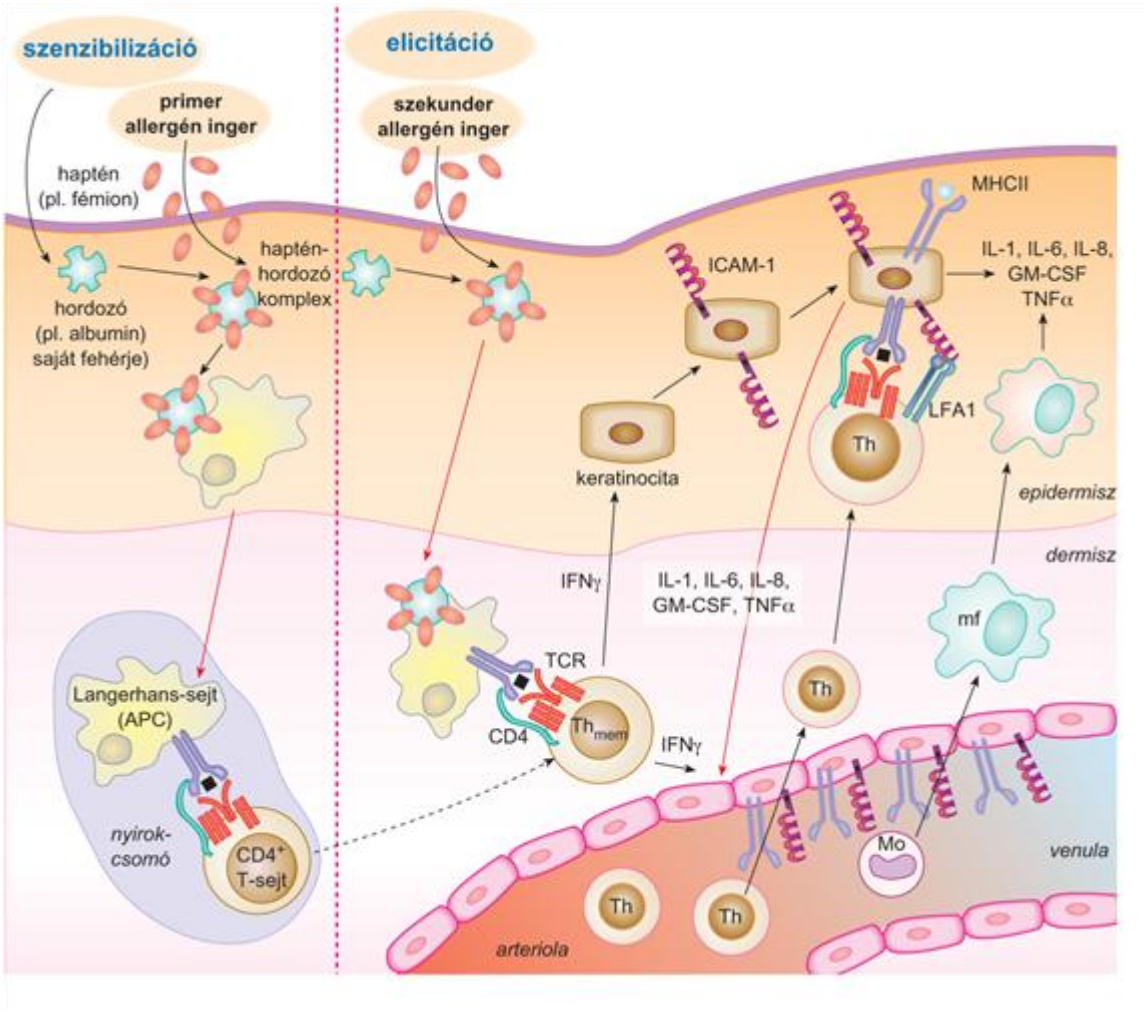
Created by XMLmind XSL-FO Converter.



Created by XMLmind XSL-FO Converter.

18.14. ábra. A granulóma kialakulása és szerkezete. A Th1-sejtek által közvetített hosszan tartó túlérzékenységi reakció csomószerű képlet kialakulásához vezet. A késői típusú túlérzékenységi (DTH – *D*elayed *T*ype *H*ypersensitivity) reakciót okozó anyag vagy mikroba körül kialakuló granulómában a Th1-sejtek mellett nagy számban találhatók a limfocitákból fölszabaduló limfokinek hatására aktiválódó makrofágok. Ez utóbbiak nagyméretű, több magvú "óriás sejtekké" összeolvadva szinciciumot képeznek, magukba zárva a kórokozót.

A bőr túlérzékenységi reakcióját – *kontakt dermatitisz* – számos ágens előidézheti. Gyakori a különböző szerves anyagok (pl. terpentin, formaldehid), a kozmetikumok alapját képező anyagok, fémek (pl. nikkel), egyes növények anyagai (pl. borostyánfélék, kankalin) által okozott reakció. A legtöbb esetben a kis molekulatömegű hatóanyag a bőrbe jutva, annak fehérjemolekuláihoz (pl. albumin) kötődik. Az így kialakuló komplexet a Langerhans-sejtek felveszik, és a szenzibilizált T-sejteket aktiválják *(18.15. ábra)*. A fölszabaduló citokinek az előzőekben ismertetett reakciókat eredményezik.



18.15. ábra. A bőr túlérzékenységi reakciója – kontakt dermatitisz kialakulásának mechanizmusa. A szenzibilizáció során a bőrön át a szervezetbe jutó kis molekulatömegű anyag (*haptén*) az epidermiszben jelenlévő fehérjemolekulákhoz (*hordozó*) kötődik. Az így kialakuló komplexet a Langerhans-sejtek bekebelezik és a közeli nyirokcsomóba szállítják, ahol azt a $CD4^+$-sejteknek prezentálják. A kialakuló immunválasz eredményeként memória T-sejtek keletkeznek, amelyek az ugyanazon antigénnel való másodszori találkozás – az *elicitáció* – során citokineket (főként IFNγ -át) termelnek. Ez az epidermisz keratinocitáit is aktiválja, amelyek ennek eredményeként APC-ként is működnek. A sejtek közötti kölcsönhatások eredményeként keletkező citokinek hatására gyulladás alakul ki, ami duzzanatot, vörösödést, viszketést okoz.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

19. fejezet - 19. fejezet – Tolerancia és autoimmunitás

(Gergely János, Sármay Gabriella)

Az immunológiai tolerancia antigén által előidézett, az adott antigénre nézve fajlagos válaszképtelenséget jelent. Mivel tehát, éppúgy antigén által indukált folyamat, mint az adaptív immunválasz, következésképpen a kialakításában résztvevő sejteket ugyanolyan sokféleség, magát a folyamatot pedig hasonlóan sokrétű szabályozottság jellemzi. A toleranciát kiváltó antigént – megkülönböztetésül az immunválaszt kiváltó immunogéntől – *tolerogénnek* is nevezzük.

Az immunrendszer érése során, a mikrokörnyezeti antigének hatására a saját struktúrák túlnyomó többségével szemben tolerancia alakul ki. Ha regulációs zavar vagy egyéb ok miatt nem jön létre, vagy a már kialakult tolerancia megszűnik, autoimmun folyamat, esetleg autoimmun betegség keletkezhet. Toleranciát kísérletesen is létre lehet hozni olyan antigénekkel szemben, amelyek egyébként immunogének. Ilyen típusú állatmodell-vizsgálatok teszik lehetővé a toleranciához vezető tényezők megismerését.

1. A tolerancia kialakulásában és fenntartásában szereplő mechanizmusok

A tolerancia kialakulásában többféle mechanizmus is részt vehet. Ezek közül a legfontosabbak:

– *Klonális deléció*. Irreverzíbilis folyamat, amelynek során az autoreaktív B- vagy T-sejtek az autoantigén által közvetített jel hatására nem aktiválódnak, hanem programozott sejthalállal elpusztulnak.

– *Receptor-átszerkesztés („receptor editing”)*. A saját antigéneket felismerő receptorok módosulása egy második génátrendeződési lépés eredményeképpen, amely befolyásolhatja a receptor affinitását és/vagy specificitását. (Receptor-átszerkesztést a B-sejtek L-láncának és a T-sejtek α-láncának lókuszaiban egyaránt kimutattak). Így pl., ha a receptor autoantigénnel szembeni affinitása változik, az adott B- vagy T-sejt elpusztulhat, vagy tovább élhet.

– *Anergia* (immunológiai érzéktelenség). Az aktiváció feltételeitől függő állapot, amelyben a B- vagy a T-limfociták az autoantigén hatására nem aktiválódnak, és átmenetileg újabb antigén-specifikus stimulusokra sem válaszolnak. *Az anergia kialakulása visszafordítható folyamat:* a sejtaktiválásnak kedvező feltételek biztosításával a válaszképtelen sejtek ismét aktiválhatók. Ez az állapot általában hosszan tartó, magas antigén-szint (pl. nagy antigén dózis alkalmazása) esetében alakul ki.

– *Klonális ignorancia*. A B- és a T-sejtek olyan állapota, amelyben az antigén nagyon kis koncentrációja vagy az autoantigén kis affinitású kötődése a felismerő receptorhoz nem vezet sejtaktivációhoz, de apoptózist vagy anergiát sem vált ki. A kis antigén-koncentráció oka olyan mikrokörnyezet is lehet, amely az adott struktúra fizikai vagy funkcionális elzártságát eredményezi az immunrendszer elől. A funkcionális „elhatárolódás” oka az antigén-prezentáció hiánya vagy nem megfelelő módja is lehet.

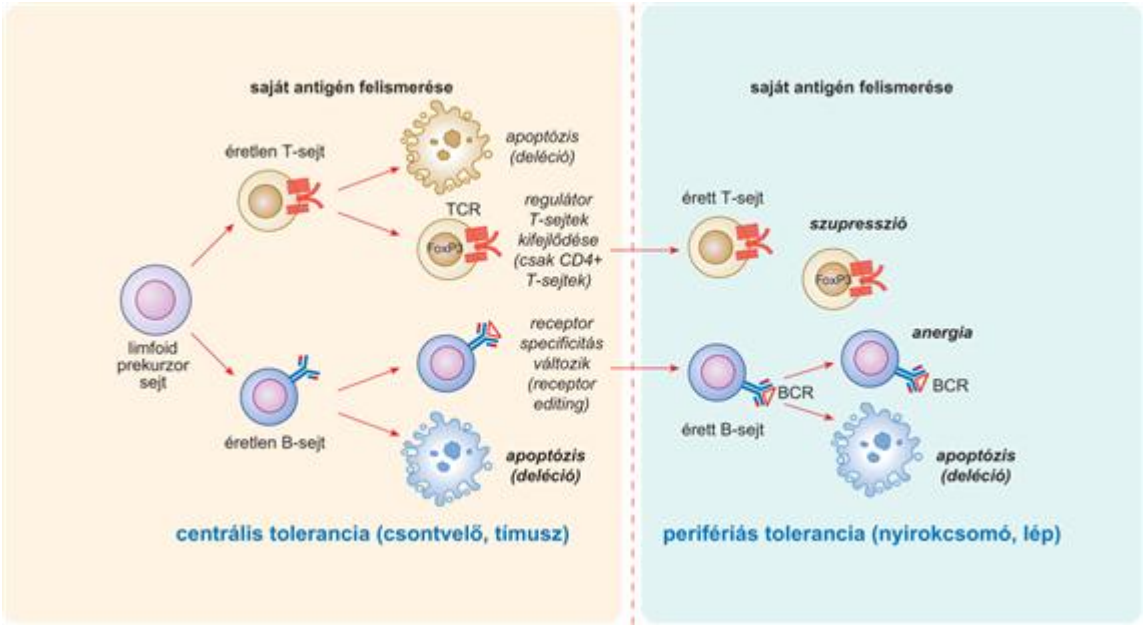
– *Immunológiai szuppresszió*. Ebben az esetben a B- vagy a T-limfociták antigén-specifikus aktivációját más sejtek közvetlenül, vagy az általuk termelt faktorok révén gátolják. *Ez a folyamat is visszafordítható,* mivel a gátló faktorok kiiktatásával az adott fajlagosságú limfociták az antigén jelenlétében aktiválhatókká válnak.

1.1. Centrális és perifériás tolerancia

A tolerancia kialakulásának és fenntartásának helye alapján megkülönböztethetünk központi (centrális) és perifériás toleranciát. A központi nyirokszervekben a T- és a B-sejtek érése során kialakuló válaszképtelenséget nevezzük centrális toleranciának (19.1 ábra). A centrális tolerancia a limfociták ontogenezise alatt, az autoreaktív sejtek eliminációjának következményeként alakul ki. Ahogy ezt a 11. fejezetben bemutattuk, a limfociták fejlődése folyamán olyan saját struktúrát felismerő receptorok is képződhetnek, amelyeknek megfelelő antigén a sejtérés mikrokörnyezetében nincs, vagy csak nagyon kis koncentrációban van jelen. Ilyen limfociták (viszonylag kis számban) kerülhetnek a perifériára, de ha ott sem találkoznak a megfelelő antigénnel, inger hiányában rövid időn belül elpusztulnak. Ha viszont az antigén a periférián olyan környezetben fordul elő,

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

amely nem biztosítja a limfocita aktiválásához szükséges második stimulust, úgy a limfocita anergiával reagál. A saját antigének által kiváltott, ismételt T-limfocita-aktiválás a sejtek aktiváció indukált sejthalál (AICD) útján való pusztulását eredményezi. Egyebek között ezek az utóbbi mechanizmusok vezetnek a perifériás toleranciakialakulásához és fenntartásához.

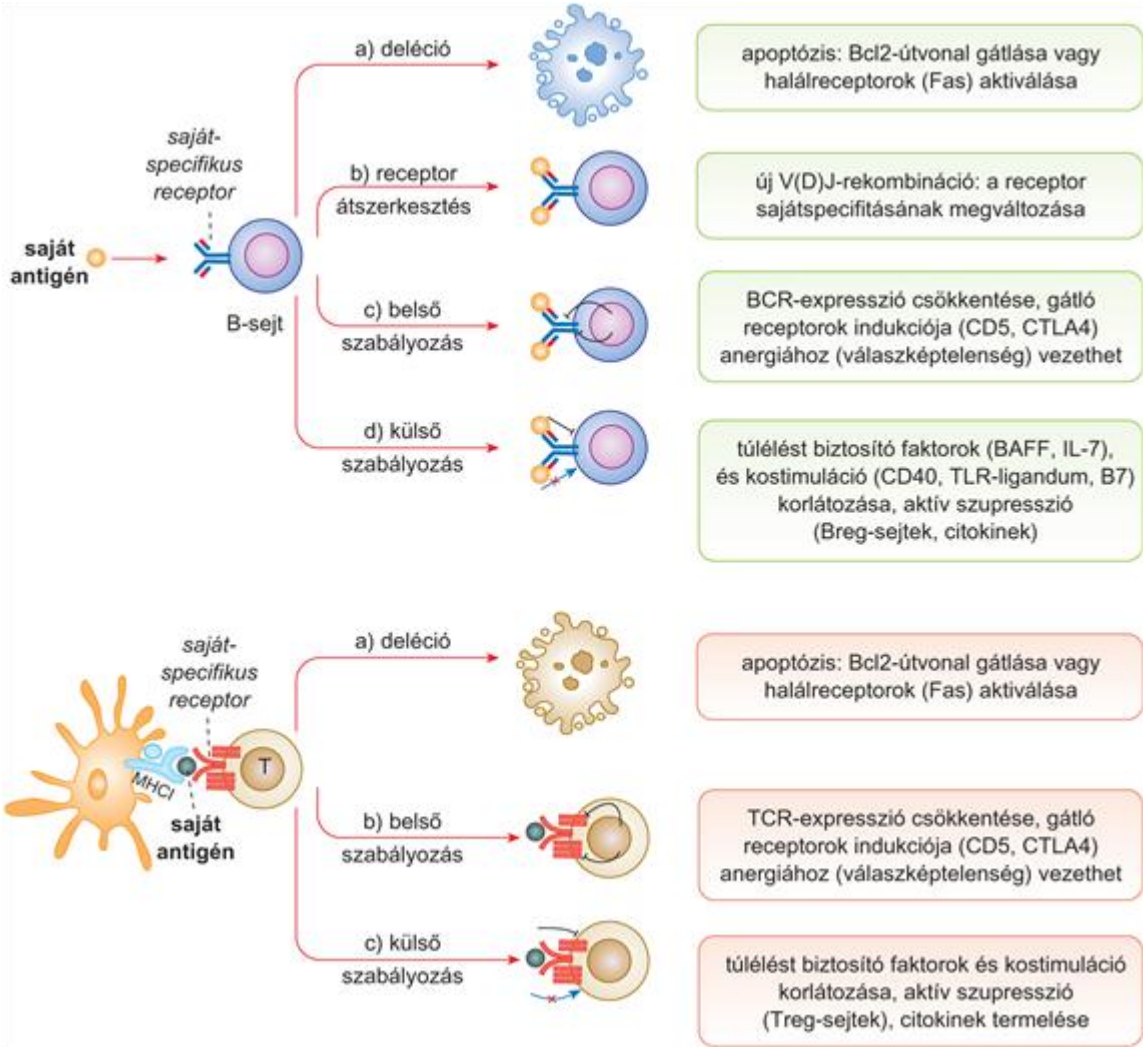


19.1. ábra A tolerancia kialakulásának és fenntartásának mechanizmusai. A limfociták antigén-felismerő receptorának specificitása többszörös ellenőrzésen megy keresztül a sejtérés során. Az éretlen sejtek saját antigén-felismerése a csontvelőben programozott sejthalált (*apoptózis*) okoz, vagy a variábilis génszegmensek újra átrendeződnek („*receptor editing*"), ami megváltoztatja a receptor specificitását vagy affinitását. A T-limfociták esetében a sajátfelismerés regulátor T-sejtek kialakulásához is vezethet. A periférián a sajátfelismerés apoptózist, anergiát vagy ignoranciát válthat ki, illetve előfordul az is, hogy a regulátor T- vagy B-sejtek gátló funkciója következtében nem alakul ki immunválasz (perifériás tolerancia).

A perifériás tolerancia elsősorban a nem patogén, illetve a kis affinitással felismert idegen antigénekkel szemben fejlődik ki, és kialakulása az egész élet folyamán tart. Létrejöttében és fenntartásában központi szerepet játszanak a reguláló T-sejtek (Treg – lásd 13. fejezet) , az éretlen dendritikus sejtek, a sejtek túlélését szabályozó citokinek, továbbá a nem régen leírt reguláló B-sejtek is.

A BCR és a TCR funkcionális különbségei miatt az autoreaktív B- és T-sejt-klónok eltávolítása, a tolerancia kialakulásának és fenntartásának helye és/vagy módja éppúgy eltérő lehet, mint a toleranciát biztosító mechanizmusok *(19.2. ábra).*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



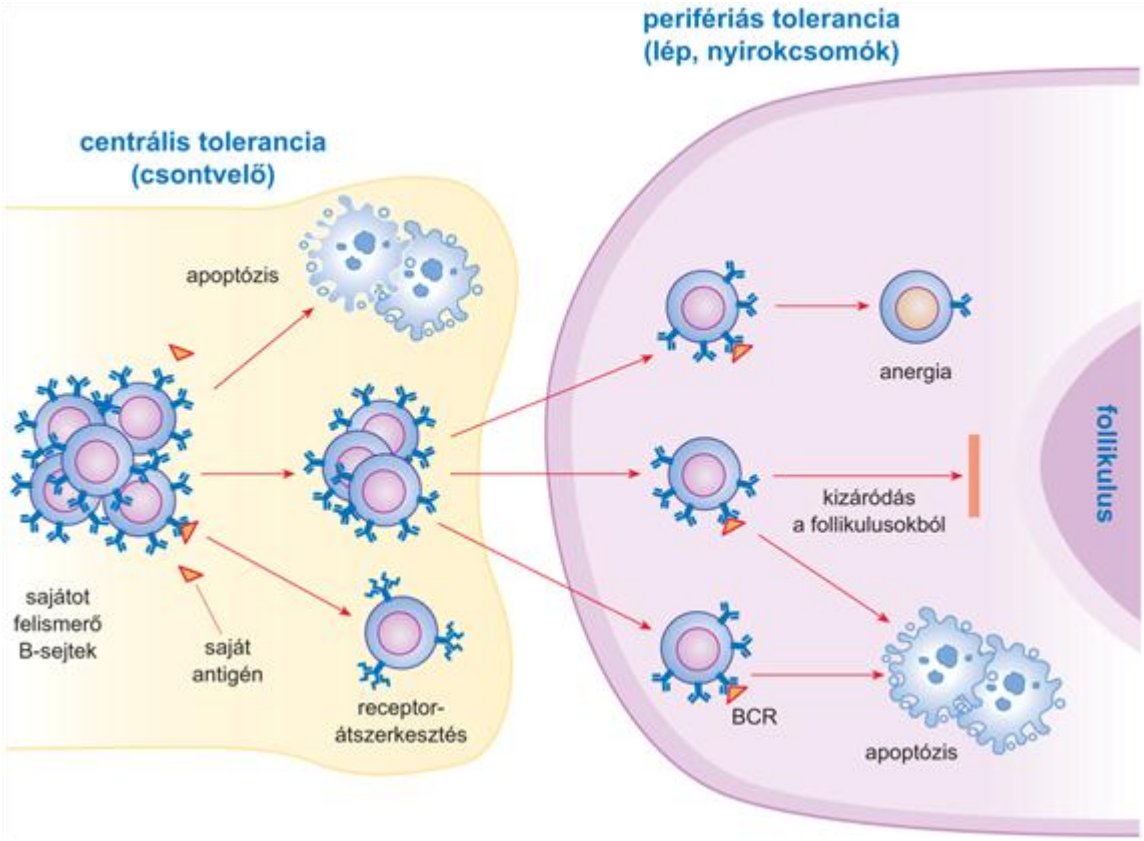
19.2. ábra. A sajáttal szemben kialakuló tolerancia típusai. A *centrális toleranciát* a sajátot felismerő sejtek apoptózisa vagy receptorának átszerkesztése, és így specificitásának megváltozása biztosítja. A *perifériás tolerancia*, illetve a válaszképtelenség a sejten belüli vagy a sejtek környezetéből érkező jelek hatására alakul ki.

1.1.1. A B-sejt-tolerancia kialakulása

Centrális B-sejt-tolerancia

A csontvelőben képződő B-limfociták közül azok, amelyek antigénreceptora valamely saját struktúra nagy affinitású megkötésére képesek, még a csontvelői környezetben programozott sejthalállal elpusztulnak, következésképpen az autoreaktív B-sejtek jelentős része már ebben a szakaszban eliminálódik *(19.3. ábra).* A multivalens formában (például sejtfelszínen) jelenlevő antigének felismerésének hatására a B-sejtek újra aktiválják RAG1- és RAG2-génjeiket, ami lehetővé teszi a VL-génszegmens kicserélődését, és ezzel a receptor specificitásának megváltozását (receptorátszerkesztés). Ez fontos mechanizmus a saját struktúrák felismerésének kiküszöbölésére. Amennyiben a receptorátszerkesztés nem sikeres, a receptor továbbra is felismer saját molekulákat, és a sejt programozott sejthalállal (apoptózis) elpusztul. A saját antigén kis affinitással történő felismerése, vagy a csontvelői mikrokörnyezetben jelen lévő saját struktúrák nagy koncentrációja, illetve a B-limfociták számára fontos kostimulációs tényezők hiányának következtében *bizonyos autoreaktív B-sejtek a funkcionális válaszképtelenség (anergia) állapotában hagyják el a csontvelőt,* és jutnak el a másodlagos nyirokszervekbe.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



19.3. ábra, A B-sejtek által közvetített tolerancia kialakulása. A csontvelőben fejlődő, a környezetükben lévő antigént felismerő B-sejtek a jel erősségétől függően vagy klonális deléció áldozatai lesznek (apoptózissal elpusztulnak), vagy a könnyűlánc másodlagos rekombinációja útján (újabb VL-génszegmens felhasználásával) megváltoztatják a receptor specificitását (*receptorátszerkesztés*). A perifériára kerülő, saját antigénhez kis affinitással kötődő B-sejtek anergiássá válnak, apoptózissal elpusztulnak, vagy a CXCR5-kemokinreceptor elégtelen expressziója következtében kizáródnak a follikulusokból, és szintén elpusztulnak.

Perifériás B-sejt-tolerancia

A nyirokcsomókban lezajló szomatikus hipermutáció, izotípusváltás és a receptor-újraszerkesztés („receptor revision”) a B-limfociták funkcióját jelentős mértékben befolyásolja. Ezek a folyamatok azt is eredményezhetik, hogy a nyirokcsomókban autoreaktív BCR-rel rendelkező limfociták képződnek. Így *a csontvelőben kialakuló centrális B-sejt-tolerancia ellenére a periférián autoreaktív B-sejtek is megjelenhetnek*, vagy előfordulhat, hogy a sejtek sajátot felismerő tulajdonsága módosul. A saját antigénnel való találkozás a periférián csökkenti a B-sejtek túlélési képességét, és a programozott sejthalál mitokondriális útjára vezeti a sejteket. A viszonylag kis affinitással történő folyamatos antigén-felismerés azt eredményezheti, hogy a CXCR5-kemokinreceptor kifejeződése csökken a B-sejteken, ami a megakadályozza a follikulusokba való vándorlásukat, és így ezek a limfociták túlélést biztosító jelek hiányában elpusztulnak. Ha anergikus B-sejtek találkoznak antigén-specifikus helper T-sejtekkel, akkor a Fas-receptor–Fas-ligandum kölcsönhatás következtében apoptózissal elpusztulnak. Ennek a mechanizmusnak a meghibásodása esetén (pl. a FasR vagy a Fas-ligandum mutációjakor) a sajátot felismerő B-sejtek tovább élnek, és autoantitestek termelése indulhat el.

A B-sejtek perifériás toleranciájának fenntartásában fontos szerepet játszanak a sejtaktivációt gátló receptorok (FcγRIIb, CD22) és az ezek szabályozását végző jelátviteli molekulák (pl. Lyn-kináz) is. Kísérletes modellekben ezeknek a géneknek a kiütése a tolerancia megszűnését és autoantitestek megjelenését eredményezheti.

A B-sejt-tolerancia mechanizmusa genetikailag módosított egereken

A B-sejt-tolerancia mechanizmusát olyan transzgén egereken vizsgálva, melyek éretlen B-sejtjein a saját felismerő receptorok megjelenése után korlátozott a BCR-készlet, azt tapasztalták, hogy ha a receptor keresztkötése és az ezt követő jelátvitel meghalad egy bizonyos küszöböt, az éretlen B-sejt gyorsabban internalizája a BCR-t, és a B-sejt érési programja átmenetileg leáll. Ennek az alábbi következményei lehetnek: i)

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A homing receptorok (pl. CD62L), melyekre a sejtek nyirokcsomóba jutásához lenne szükség, nem fejeződnek ki. ii) A perifériás B-sejt-túlélést biztosító BAFF-receptorok képződése csökken. iii) A RAG1 és RAG2 továbbra is kifejeződik, ami lehetővé teszi a BCR átszerkesztését, és az L-láncnak egy átszerkeszett L-lánccal történő helyettesítését.

Ha nem sikerül a „tiltott" (autoreaktív) receptor átszerkesztése egy kevésbé autoreaktív receptorra, akkor a sejt – vagy magában a csontvelőben vagy a lépbe kerülése után – 1-2 napon belül elpusztul. A BAFF-receptor hiánya miatt a periférián klonális deléció jön létre, amihez a BIM (*B*CL-2-*I*nteracting *M*ediator of cell death) szintjének növekedése miatt hozzájárul a BCR-indukált sejthalál is.

1.1.2. A T-sejt-tolerancia kialakulása

Centrális T-sejt-tolerancia

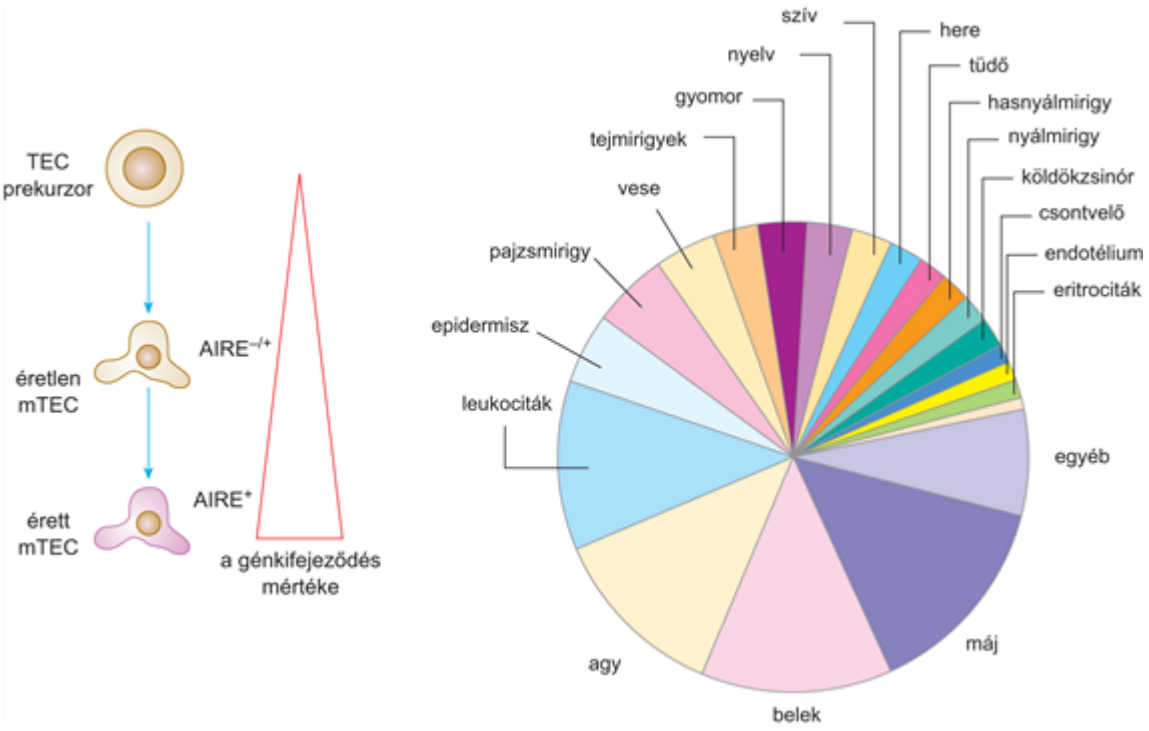
A tímuszban érő T-limfociták pozitív szelekciója során csak a saját MHC-molekulákat felismerő T-sejtek maradnak életben és differenciálódnak tovább, így a T-limfocita-készletre a saját felismerő képesség jellemző (lásd 11. fejezet). A tímuszon belüli negatív szelekció eredményeként a saját MHC-saját peptid komplexeket nagy aviditással kötő T-sejtek apoptózissal elpusztulnak. Ezért a tímusz kéreg- és velőállomány-hámsejtjei által bemutatott, nagy koncentrációban előforduló saját struktúrákkal szemben központi tolerancia alakul ki. Ilyenek az ún. „háztartási" („*house keeping"*) gének termékei: szérumfehérjék, MHC-I- és MHC-II-fehérjék, továbbá a limfoid sejtek, a hám- és a járulékos sejtek fehérjéiből származó peptidek stb.

1.1.2.1. Az AIRE-gén szerepe a centrális tolerancia kialakulásában

Az immunológia egyik alapproblémája, amely régóta foglalkoztatja az immunológusokat, hogy miként alakul ki tolerancia autoantigénekkel szemben. Különösen előtérbe került a kérdés, amióta megismertük az antigénreceptorok (TCR, BCR) képződésének mechanizmusát, és ezen belül azt, hogy a szomatikus DNS-átrendeződés során véletlenszerűen saját struktúrákat felismerő receptorok is keletkeznek. Az autoreaktív limfociták egy része a központi nyirokszervekben lezajló szelekciós folyamatok során hamar eltávolításra kerül, és ebben a képződésük mikrokörnyezetében jelenlévő autoantigénekkel való kölcsönhatásnak jut fontos szerep. Felvetődik azonban a kérdés, mi történik azokkal a timocitákkal, amelyek a tímuszban nem található szöveti antigénekre specifikus receptorokat hordoznak? A kérdés megválaszolása során alakult ki az a korábban általánosan elfogadott nézet, miszerint *centrális tolerancia* jön létre a központi nyirokszervekben (így a tímuszban is) reprezentált saját antigénekkel szemben, míg a szöveti antigének iránti tolerancia, egyéb mechanizmusok eredményeképpen a periférián alakul ki (*perifériás tolerancia*).

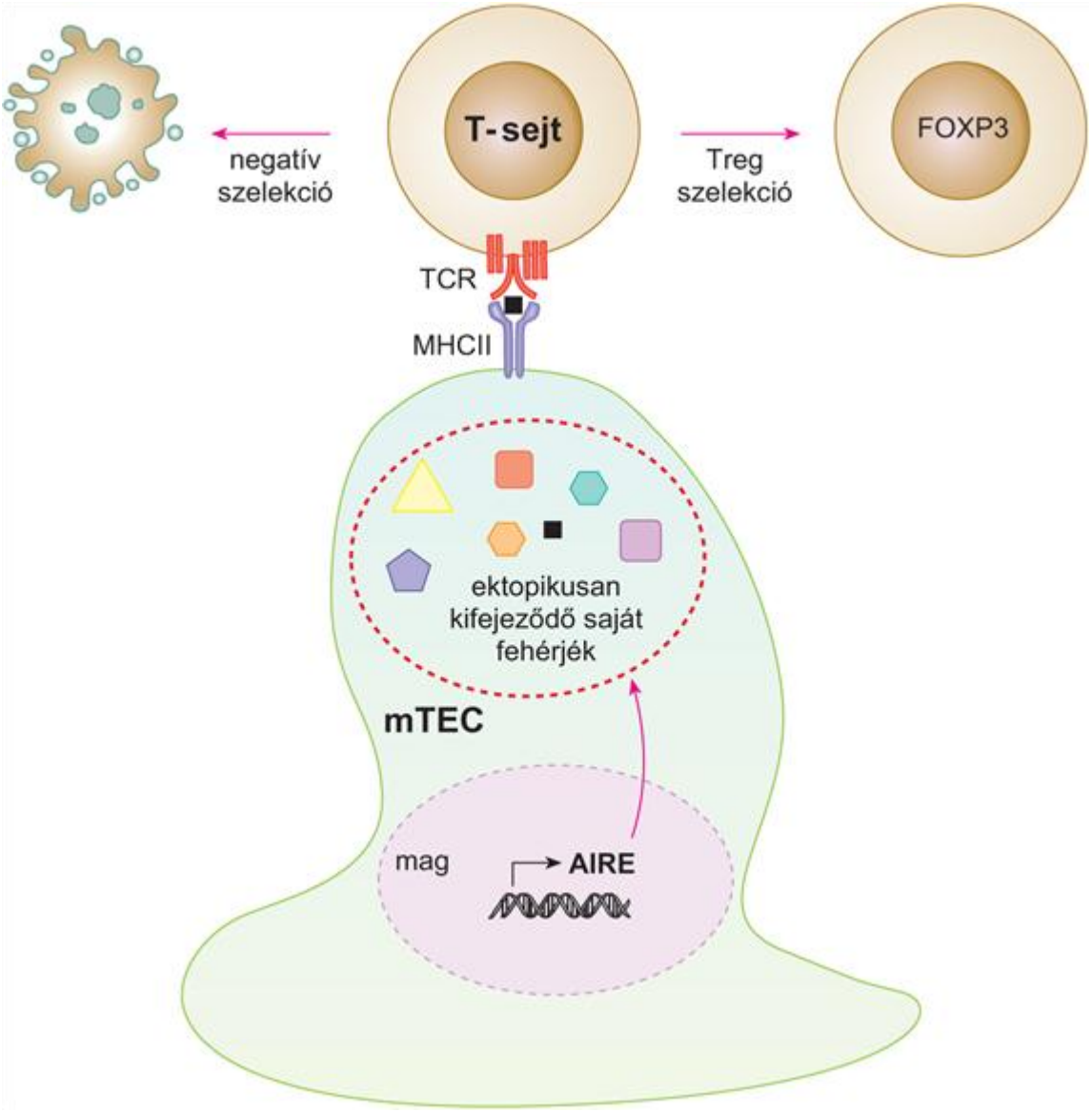
A probléma tisztázásában szinte drámai fordulatot jelentett az a felismerés, miszerint *a tímusz velőállományának epitélsejtjeiben* (mTEC – *m*edullary *T*hymic *E*pithelial *C*ells) *más szervekre jellemző, szövetspecifikus gének is kifejezésre kerülnek* – egyebek között transzkripciós faktorok, strukturális fehérjék, membránfehérjék, hormonok, szekretált fehérjék *(19.4.ábra).* Gének „kuszált" (*promiscuous*) kifejeződése meglehetősen gyakori jelenség (a teljes genom mintegy 5-10%-ára tartják jellemzőnek), ezek biológiai jelentőségének megértése szempontjából is különösen fontosnak bizonyult az AIRE (*A*uto*I*mmun *RE*gulátor) gén megismerése. Az AIRE elsősorban az mTEC-sejtekben aktív, bár működhet monocitákban, dendritikus sejtekben és ritkán előforduló perifériás stromasejtekben is. Kiderült, hogy az mTEC-sejtek szerepet játszanak a saját struktúrát felismerő timociták klonális delécijában *(19.5. ábra),* következésképpen ezen antigénekkel szembeni tolerancia létrejöttében. A következő jelentős lépést az AIRE-gén és a gén mutációival összefüggő súlyos autoszomális recesszív autoimmun betegség, az APECED (*A*utoimmune *P*oly*E*ndocrinopathy-*C*andidiasis-*E*ctodermal *D*ystrophy) vagy APS-1 (*A*utoimmune *P*olyglandular *S*yndrome type 1) felismerése jelentette, ami lényegében különböző autoimmun betegségek kombinációja. Az AIRE hiányos működése esetén ugyanis az általa megjelenített szöveti antigének expressziója, következésképpen a velük szemben kialakuló tolerancia nem alakul ki.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



19.4. ábra. A „véletlenszerű” (promiscuous) génexpresszió. A tímusz medulláris epitélsejtek (mTec) érésük során az autoimmun regulátor (AIRE) gén megjelenésével párhuzamosan egyre több, különféle szervre jellemző fehérjét mutatnak be a fejlődő T-sejtek számára. A kördiagram az egyes szerveket reprezentáló fehérjék arányát mutatja.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

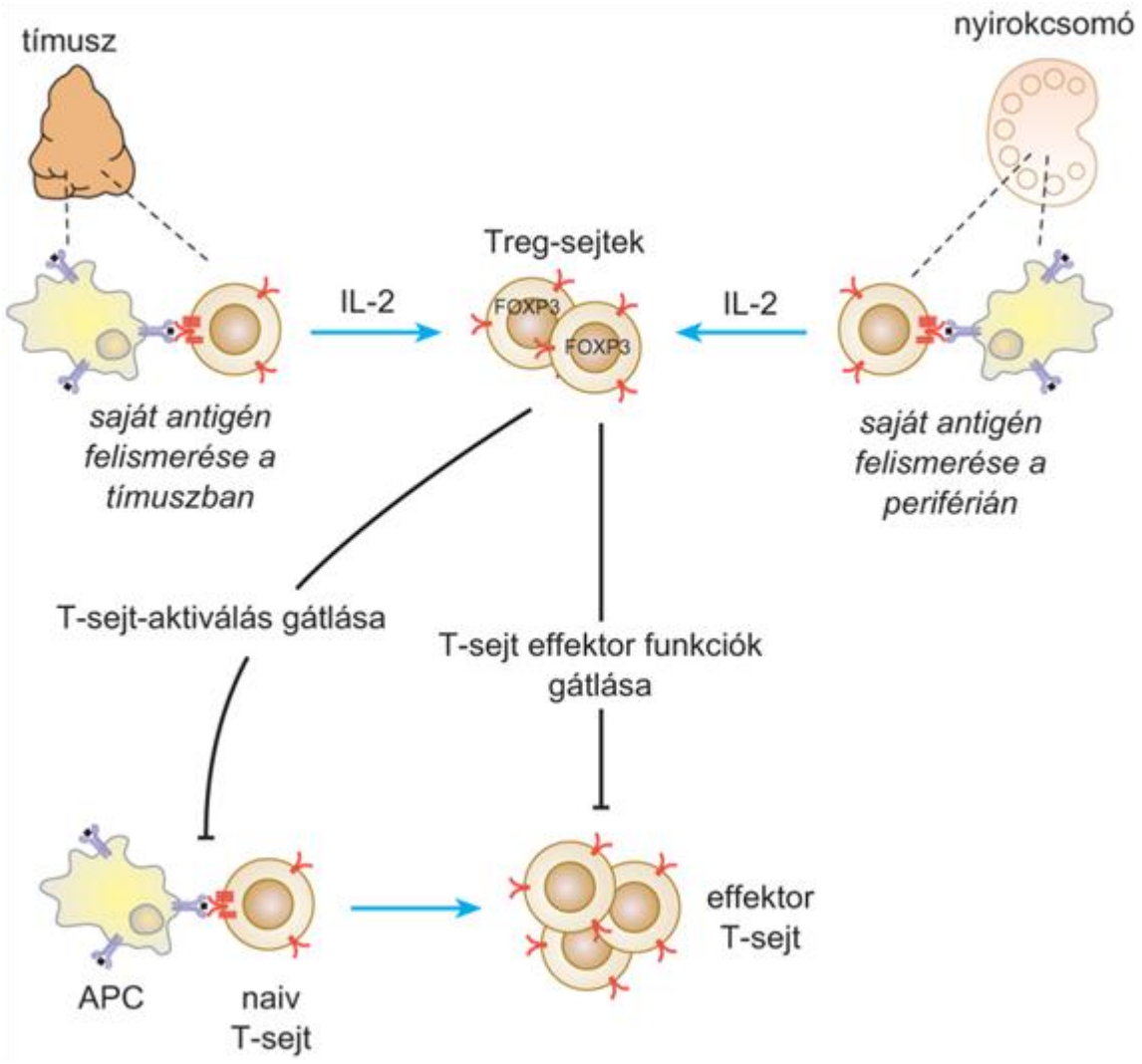


19.5. ábra. Az AIRE szerepe az immuntolerancia kialakításában. Az AIRE irányítja a különböző szervek „kusza" génexpresszióját, majd a fehérjék megjelenését a tímusz medulláris epitélsejtein (mTec). A szervspecifikus fehérjék peptidjeit az mTec-sejtek MHCII-molekuláikon mutatják be a fejlődő T-sejteknek. Azok a timociták, melyek receptora felismeri az így bemutatott peptideket, elpusztulnak, mások pedig Treg-sejtté alakulnak. Ez utóbbiak a perifériára kerülve fejtik ki autoimmun folyamatokat szabályozó hatásukat.

Az AIRE-gén által kódolt fehérje transzkripciós regulátor jelleggel rendelkezik, melynek funkciója perifériás, szövetspecifikus antigének kifejeződésének a tímusz mTEC sejtjeiben történő szabályozása. Az AIRE valószínűleg egy nagyobb komplex koaktivátoraként működik, és részt vesz az mTEC-sejtek differenciálódásának folyamatában is. Ez a mechanizmus magyarázza a legkülönbözőbb szöveti antigének jelenlétét és a számos saját antigénre kiterjedő negatív szelekciót a tímuszban, ami egyben jelentősen hozzájárul a centrális tolerancia széleskörű kialakulásához és az autoimmunitás elleni védelemhez.

Az mTec-sejtek sajátot bemutató funkciója másfelől a Treg-sejtek kifejlődését is kiváltja (lásd 13. fejezet). Ezek a CD4-et és CD25-öt kifejező sejtek nem pusztulnak el a tímuszban, IL-2 jelenlétében tovább érnek, és megjelenik bennük a FoxP3 transzkripciós faktor. A Treg-sejtek feladata a periférián előforduló, sajátot felismerő T-sejtek aktiválódásának és effektor funkciójának gátlása, és így a tolerancia fenntartása *(19.6 ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



19.6. ábra. A Treg-sejtek által közvetített szuppresszió. A sajátantigént felismerő T-sejtek IL-2 hatására FOXP3 pozitív reguláló T-sejtekké (Treg) differenciálódnak, úgy a tímuszban, mint a nyirokcsomóban. A Treg-sejtek gátolják az autoreaktív naiv T-sejtek aktiválódását és/vagy effektor funkcióját.

A centrális tolerancia korlátai

– Bár az AIRE-funkció jelentős mértékben megnöveli a tímuszban megjelenő saját antigének számát, mégsem beszélhetünk arról, hogy valamennyi saját antigén reprezentálásra kerül.

– Jóllehet a tímuszban lezajló szelekciós folyamatok során a saját struktúrák felismerésére alkalmas receptorral rendelkező sejtek elpusztulnak (klonális deléció), vagy az antigéningerre érzéketlenné válnak (klonális anergia), a kis aviditással rendelkező sajátot felismerő sejtek a perifériára juthatnak. (Megjegyzendő ugyanakkor, hogy ezek autoimmunitást indukáló képessége nem nagy).

– Az antigén-ignorancia állapotában a perifériára kerülő sejtek nem alkalmasak a perifériás tolerancia biztosítására, mivel az ignorancia azt a veszélyt rejti magában, hogy a körülmények megváltozása miatt megszűnhet, és ez autoimmun folyamat kialakulásának kedvez.

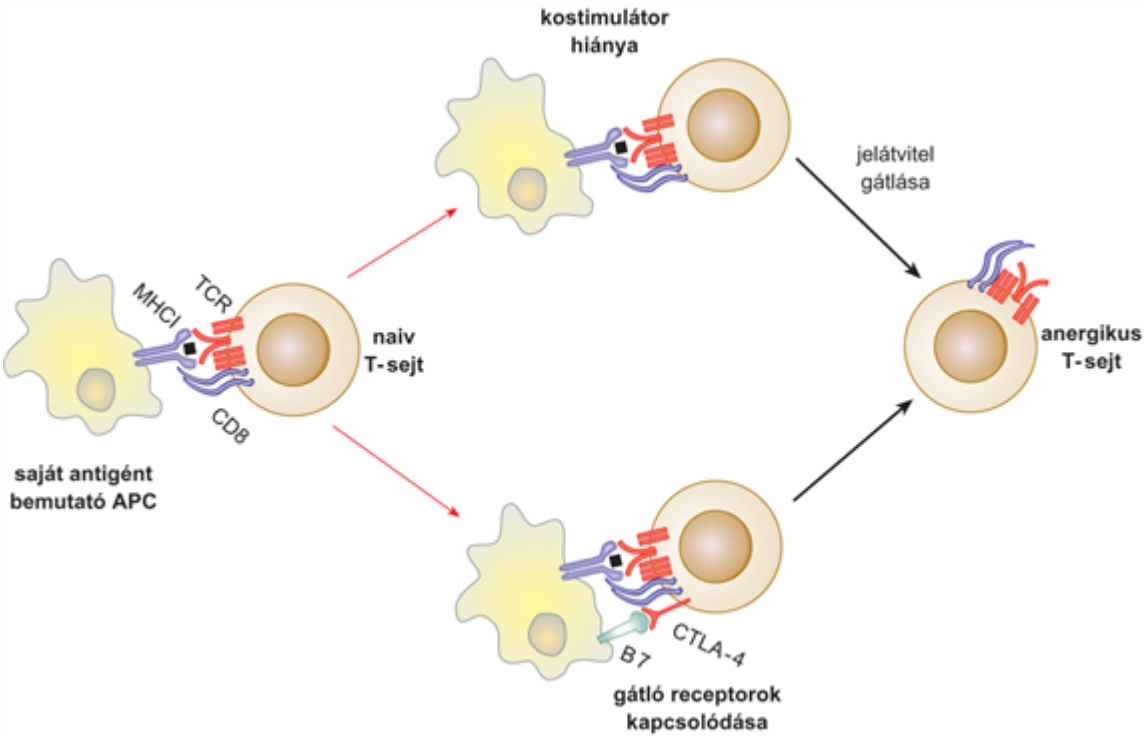
– Nem lehet figyelmen kívül hagyni az éretlen timociták és a perifériára kerülő érett T-limfociták stimulálhatósága közötti különbséget sem. Az előbbiek TCR útján történő stimulációja delécióhoz, az érett T-sejteké pedig proliferációhoz vezet, ezek között viszont – mint láttuk – saját antigént felismerők is vannak.

1.1.2.2. Dendritikus sejtek szerepe az immunológiai tolerancia kialakításában

A DC-k APC-ként nemcsak az effektor funkciókhoz vezető immunválasz, hanem az immunológiai tolerancia kiváltásában is szerepet játszanak. Ismeretes az éretlen DC-k azon konstitutív tulajdonsága, hogy

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

környezetükből saját és nem saját antigéneket egyaránt felvesznek. Nyugalmi állapotukban a bélepitéliumban, légutakban, bőrben, elsősorban apoptózis következtében elhalt sejtekből származó *saját antigéneket kebeleznek be, ami nem váltja ki a kostimulátor molekulák (B7) kifejeződését.* Ezt követően ezek a *tolerogén DC-k* a perifériás nyirokszövet T-sejtes régiójába vándorolnak, ahol a feldolgozott saját antigénből származó peptidet MHC-molekuláikon bemutatják a naiv, autoreaktív T-limfocitáknak. Mivel azonban kostimulációs jeleket nem kap a T-sejt, a folyamat következménye anergia vagy deléció lehet *(19.7. ábra).* Az eredmény tehát a saját antigénekkel szemben fajlagos válaszképtelenség kialakulása. (Ahogy ezt a 12. fejezetben részleteztük, a patogénekből eredő „veszélyjelek" hatására meginduló érési folyamat hatására a DC-k *immunogénekké* válnak, azaz rajtuk a kostimulátor molekulák kifejeződése fokozódik, és a T-sejtek effektor sejtekké történő átalakulását indukálják.) Egy további lehetőség, amellyel az éretlen DC-k hozzájárulnak a perifériás tolerancia kialakulásához, hogy Treg-sejtek képződését indukálják (lásd 13. fejezet).



19.7. ábra. A T-sejtek válaszképtelenségének (anergia) kialakulása. A saját antigént bemutató sejtek és a naiv T-sejtek találkozása a kostimulációs jel hiányában anergikus T-sejtek kialakulásához vezet. A naiv T-sejteken kifejeződő CTLA4 által közvetített gátlás szintén válaszképtelen (anergikus) T-sejteket eredményez.

1.1.2.3. Treg-sejtek és tolerancia

Korábban a negatív szelekció eredményeként kialakuló klonális deléciót és anergiát tekintették az autorektív T-sejt-ellenőrzés fő mechanizmusának, ami az autoreaktivitás kialakulását megakadályozza. Egy időben, átmenetileg szerepet tulajdonítottak a fajlagos és nem-fajlagos T-szuppresszor sejteknek is, melyek azonban kiestek a látókörből, mert létezésüket molekuláris immunológiai módszerekkel bizonyítani nem lehetett. *A regulátor T-sejtek (Treg-sejtek) felismerésével azonban lényegében újra felfedezték a szuppresszor T-sejteket.* A Treg-sejteket 1995-ben írta le *Sakaguchi,* kimutatva, hogy ha olyan T-limfocitákat juttatnak passzívan „nude" egerekbe, amelyek közül hiányzik a $CD4^+CD25^+$ szubpopuláció, akkor az állatokban spontán, különféle T-sejt-közvetített autoimmun betegségek keletkeznek. *A Treg-sejtek a veleszületett és az adaptív immunrendszer számos sejtféleségének funkcióját gátolják.* TCR-készletük éppolyan sokféle, mint a konvencionális T-sejteké, azonban a konvencionális T-sejt-ingerekre nem reagálnak. Ez az anergia megfelelő citokinekkel (pl. IL-2, IL-15) áttörhető, és ez megszünteti a sejtek szuppresszív hatását is.

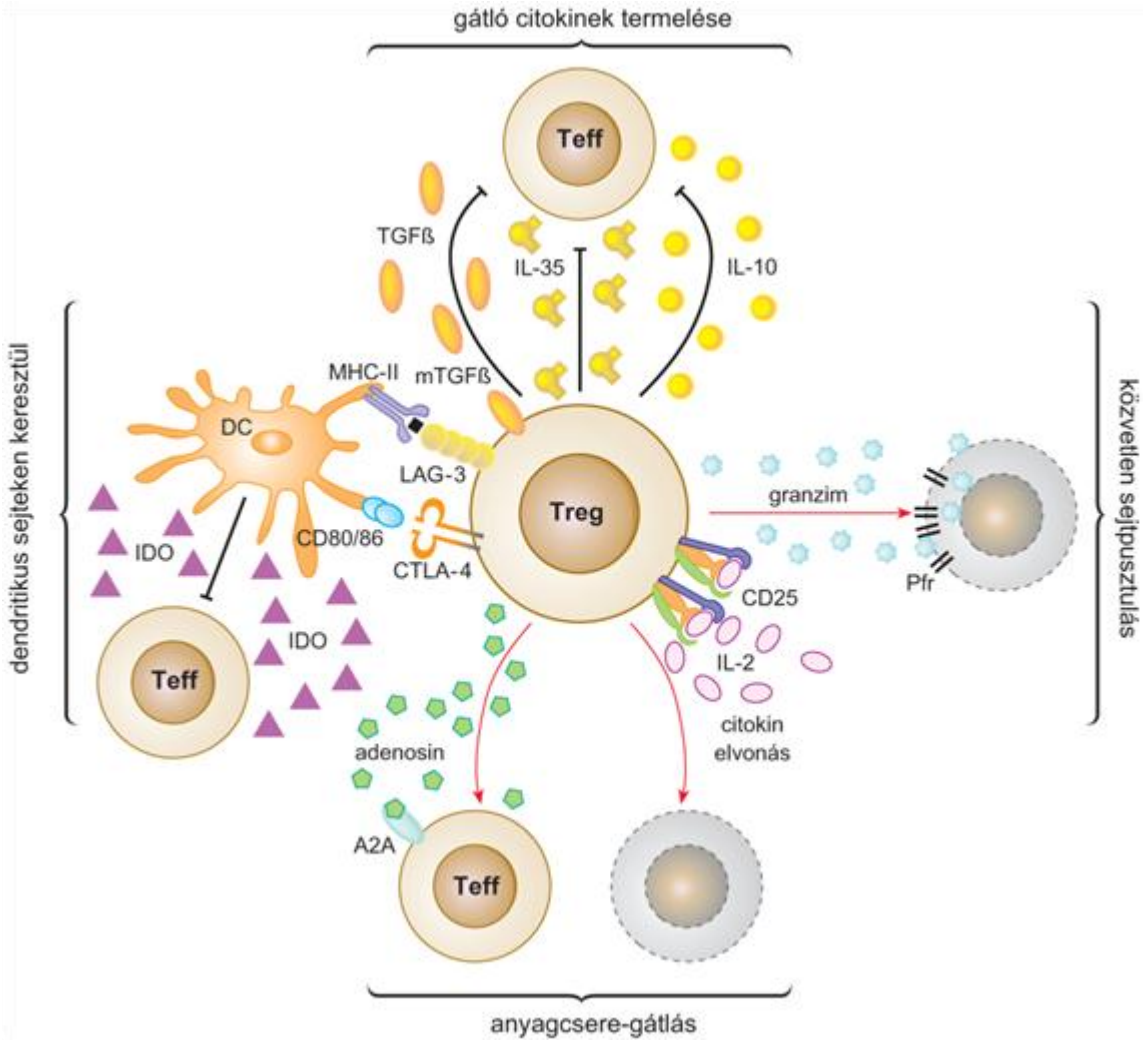
A Treg-sejtek jellemzőit, alpopulációt és funkcióit a 13.fejezetben mutattuk be részletesen.

Ma általánosan elfogadott és sokrétűen bizonyított, hogy *mind a tímusz eredetű természetes (nTreg), mind az indukált (iTreg) szabályozó T-sejtek kiemelten fontos szerepet játszanak a saját és nem saját elleni válasz szabályozásában, így az immunológiai tolerancia kialakításában és fenntartásában is.* Kísérletes körülmények

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

között Treg-sejtek antigén-specifikus toleranciát indukáltak, adaptív átvitelük pedig a kóros autoimmun folyamatok kialakulását különböző Th1 és Th2 autoimmun modellekben egyaránt kivédte.

A Treg-sejtek által kiváltott szabályozás módjait a *19.8. ábra* foglalja össze.



19.8. ábra. A Treg-sejtek által közvetített szabályozási mechanizmusok. A Treg-sejtek többféle módon fejtik ki szabályozó hatásukat: gátló citokinek (IL-10, IL-35, TGF-β) termelésével; granzimek és perforinfüggő (Pfr) sejtpusztítás révén; illetve különböző anyagcsere-folyamatok megváltoztatása útján (CD25-függő IL-2-elvonás általi apoptózis, cAMP-, ill. adenozin-közvetített immunszuppresszió). A DC-k funkcióját a LAG-3 (*L*eukocyte *A*ctivation *G*ene) expressziója, illetve az immunszuppresszáló hatású indoleamine 2,3-dioxigenáz (IDO) termelése révén szabályozza.

1.1.3. A Treg-sejtek szerepe a „domináns” tolerancia kialakításában

Domináns toleranciának nevezzük azt az állapotot, melyben a válaszképtelenség adott antigénekkel szemben aktívan (és hosszan) fenntartható. A CD4+ T-sejtek szerepe a graft kilökődés gátlásában 1993 óta ismert, és újabban a CD4+ Treg-sejtek szerepét a transzplantációs tolerancia kialakulásában is sokrétűen igazolták. A Treg-sejtek hatása egyebek között jelentős mértékben függ az antigén folyamatos jelenlététől. A sejtek ugyan antigén-specifikusak, de ugyanazon szövetbe juttatott más antigének kilökődését is gátolják („kapcsolt gátlás”). *A CD4+ Treg-sejtek szuppresszor hatásukat az antigén feldolgozására, APC útján történő bemutatására (indirekt prezentáció) fejtik ki (lásd 21. fejezet). Hatásuk tehát nem szisztémás, hanem helyi.* Az átültetett szövet jelenlétében a Treg-sejtek naiv T-sejteket is toleralizálnak, melyek további naiv T-sejtek toleralizálására képesek (*„fertőző tolerancia”*). Ez a jelenség egyértelműen Treg-függő, mivel a CD4+ T-sejtek eltávolítása együtt jár a tolerancia megszűnésével.

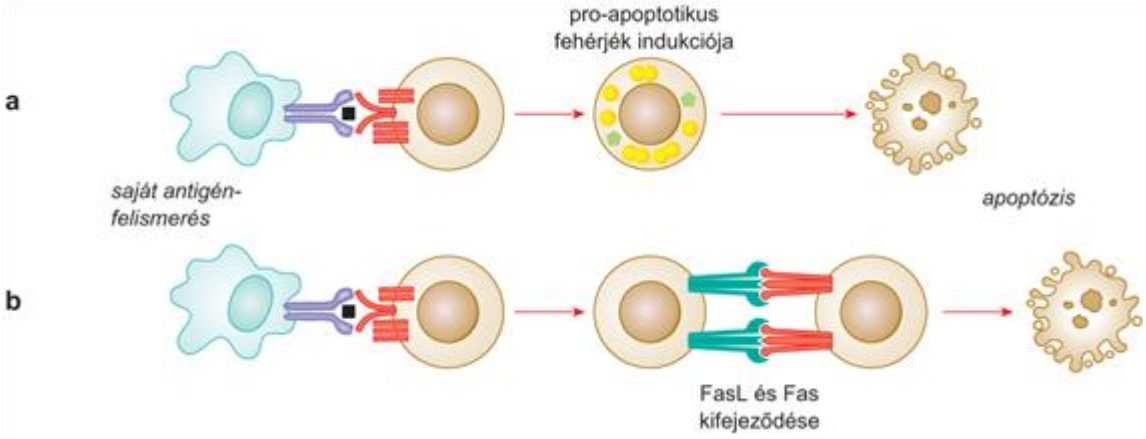
1.1.4. A tolerancia kialakulásában szereplő egyéb sejtek és mechanizmusok

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Anergiás T-sejtek nemcsak azáltal járulnak hozzá a tolerancia kialakulásához, hogy antigéningerre nem válaszolnak, hanem azzal is, hogy szuppresszor hatású T-sejtekként is működhetnek. Ez utóbbi tulajdonságuk azzal lehet összefüggésben, hogy versengenek az APC felszínén prezentált antigénért és a környezetükben termelődő IL-2-ért. Az anergiához hasonló, a tolerancia kialakulásához hozzájáruló mechanizmus az *„immunológiai kimerülés”,* melyről az antigéningert követő T-sejt-proliferáció kapcsán számoltak be. Nagy antigén-koncentráció hatására a szaporodó T-sejtek egy része anergiássá válik, míg kis antigén-koncentrációt tartalmazó környezetben – nagy valószínűséggel apoptózis következtében – egy hányaduk elpusztul. Az immunválasz „kimerülése” ez utóbbinak következménye.

A perifériás tolerancia kialakulásában az *APC-k* a T- és a B-sejtek esetében egyaránt fontos szerepet játszanak. Ismeretes, hogy a perifériás T-sejtek aktiválása a TCR – antigén kölcsönhatásnak és az APC, B7-közvetített kostimulációjának együttes következménye (lásd 12. fejezet), míg a B7-kostimuláció hiánya antigén-specifikus válaszképtelenséget indukál. Toleranciához vezet az APC-k által termelt citokinek hiánya is, pl. Th1- és Th2-sejtek esetében.

AICD (*A*ctivation-*I*nduced *C*ell *D*eath). A perifériás T-sejt-tolerancia annak a következményeként is kialakulhat, hogy a saját struktúrát felismerő T-sejtek a (megfelelő antigént tartalmazó) célszervbe jutva aktivációindukált sejthalál (AICD) következtében elpusztulnak. Ennek oka, hogy nem professzionális APC-kel kerülnek kapcsolatba, melyektől nem kapják meg az antiapoptotikus Bcl-2-molekula expressziójához szükséges kostimulációt *(19.9. ábra).* Az ilyen sejtek a perifériás nyirokszervekben professzionális APC-kel való kölcsönhatás és megfelelő kostimuláció után proliferálódnak, és memóriasejtekké differenciálódnak.



19.9. ábra. Perifériás limfociták sajátantigén által indukált sejthalála. a) A sajátantigén felismerése kostimulációs jel hiányában proapoptotikus fehérjék megjelenését indukálja a T-sejtekben, ami az apoptózis mitokondriumtól függő útját indítja el. b) A sajátstruktúra felismerése Fas (CD95), illetve FasL megjelenését váltja ki T-sejteken. A kapcsolódó molekulák Fas-közvetített apoptózist indukálnak a szomszédos sejtben. Hasonló folyamat zajlik le sajátantigénnel folyamatosan stimulált B-sejtekben is.

Apoptózis. A perifériás B-sejt-tolerancia létrejöttében a Fas/FasL (CD95/CD95L) kölcsönhatást követő apoptózisnak is szerepe van. Azokon a B-sejteken, melyeknek BCR-éhez nem kötődik ligandum, vagy saját antigénnel folyamatosan stimulálódnak, a T-sejtek CD40 ligandumával való kölcsönhatás következtében CD95 jelenik meg, amely a T-sejtek CD95L-éhez kötődve a B-sejtek apoptózisát váltja ki. Ez a mechanizmus („klonális kontrakció”) része a saját struktúrát felismerő B-sejtek eliminációjának.

MHC-termékek. A megfelelő TCR-rel rendelkező T-sejtek klonális delécióját, ill. anergiáját olyan APC-k indukálják, amelyek az adott peptidet nagy affinitással kötő MHC-molekulákat nagy számban fejezik ki. A peptidet kis affinitással kötő MHC-molekulát hordozó sejtek, különösen, ha a sejtfelszínen megjelenő MHC-molekulák száma is kevés, nem indukálnak toleranciát. Az autoantigének egy része továbbá olyan kis mennyiségben fordul elő a tímuszban és/vagy a perifériás szövetekben, hogy a fenti mechanizmusok révén sem centrális, sem perifériás toleranciát nem képes kiváltani. Az ezekből az antigénekből származó peptidek az egyed MHC-allotípusától függően bemutatásra kerülhetnek a T-limfociták számára, de mindaddig nem aktiválják azokat, amíg nem találkoznak olyan APC-kel, amelyek a megfelelő MHC-peptid komplexet kellő számban fejezik ki, és a T-sejt-aktiváláshoz szükséges koreceptorokkal is rendelkeznek. Így ezek ellen az antigének ellen sem tolerancia, sem immunválasz nem alakul ki, a T-limfociták az immunológiai ignorancia állapotában vannak. Ebből következően *az immunológiai tolerancia nem teljes, vagyis nem jelenti az összes*

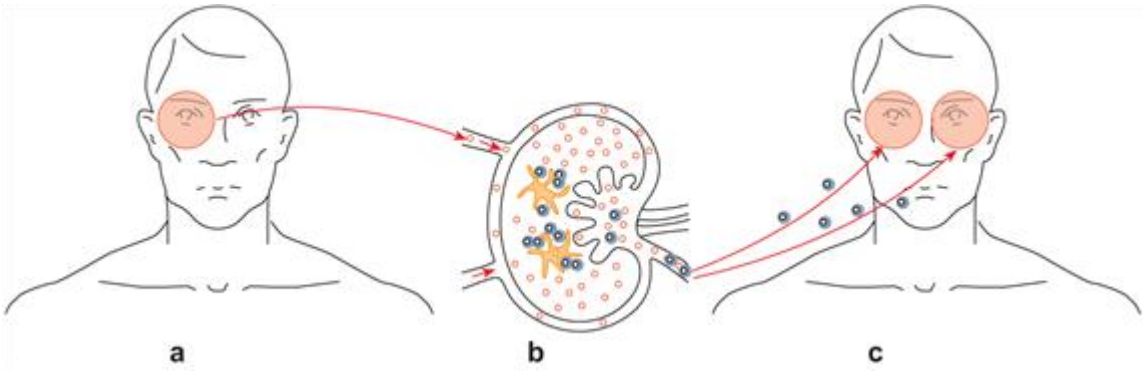
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

autoreaktív T- és B-limfocita eliminálását és inaktiválását; következésképpen, az egészséges szervezetben, a hozzáférhető limfocita készletben mindig találhatók saját antigének felismerésére képes B- és T-sejtek.

A kostimuláció szerepe. Koreceptorok jelenléte mind a Th-, mind a Tc-sejtek felszínén az immunológiai tolerancia fontos szabályozója. Bár a Tc-sejtek elvileg bármely MHC-I-molekulát hordozó megváltozott saját sejt elpusztítására képesek, koreceptorok hiányában a citotoxikus T-effektor-sejtek csak korlátozott számban képződnek.

1.2. Az immunológiai tolerancia indukciója

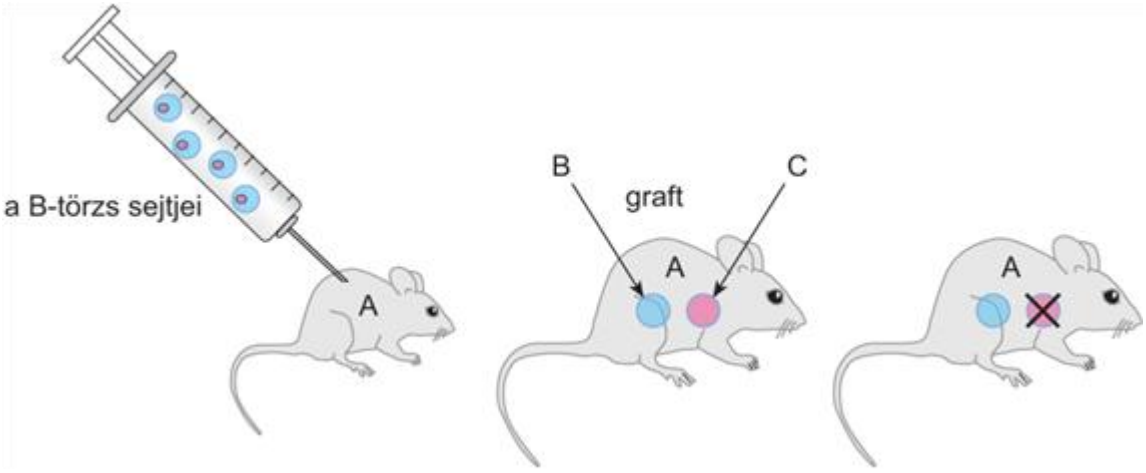
Az immunológiai tolerancia szempontjából a szervezet ún. *genetikai sajátja* nem egyezik meg az *immunológiai saját* fogalmával. Ennek érzékeltetésére legjobb példa a szemlencsefehérje, amely (tokba zártsága miatt) az egyedfejlődés során nem érintkezik az immunrendszerrel, következésképpen tolerancia sem fejlődik ki vele szemben. Ebből adódóan, ha az érett szervezetben a szem sérülése miatt ez a fehérje a keringésbe kerül, és találkozik az immunrendszer sejtjeivel, „nem sajátként" viselkedik, vagyis az immunrendszer antigénként ismeri fel, és ellene immunválasszal reagál. Ez a folyamat mindkét szemben autoimmun folyamathoz (szimpátiás oftalmia) vezethet, és károsodást eredményezhet *(19.10. ábra)*. Másik példa az emésztőrendszer bakteriális flórája, amely genetikai értelemben nem tekinthető „sajátnak", de az egészséges szervezet mégis toleráns vele szemben. A kialakult toleranciának egy további következménye a vércsoportantigénekre specifikus ellenanyagok megjelenése. Az A vércsoportú egyedekben azért vannak jelen anti-B (illetve a B vércsoportú egyedekben anti-A) specificitású ellenanyagok, mert a bélflórát alkotó baktériumok a vércsoportantigénekkel azonos szénhidrátkomponenseket hordoznak, és azért nincsenek anti-A-ellenanyagok, illetve B vércsoportú egyedekben anti-B ellenanyagok, mert a nagyszámú vörösvérsejt felszínén megjelenő A-, ill. B-antigén-toleranciát vált ki (lásd még 20. fejezet).



19.10. ábra. Immunológiailag privilégizált szövetek sérülése autoimmun válaszhoz vezethet. a) Az egyik szem sérülése során az üvegtestből olyan fehérjék juthatnak a keringésbe, melyekkel az immunrendszer fejlődése során nem találkozott. b) Az APC-k a környéki nyirokcsomóban bemutatják a T-sejteknek az „idegen" peptideket. c) A kialakuló autoreaktív effektor T-sejtek a keringéssel mindkét szembe eljutnak, ahol kifejtik szövetkárosító hatásukat. A kiváltott autoimmun betegség a *szimpátiás oftalmia*.

Az immunológiai toleranciára vonatkozó legkorábbi megfigyelések már arra utaltak, hogy *éretlen limfocitákban könnyebben indukálható tolerancia, mint érett sejtekben*. A Nobel-díjas *Medawar* vizsgálatai az ugyancsak Nobel-díjas *Burnet* hipotézisére épültek, amely szerint a szervezet „önfelismerő képessége" a magzati élet vége felé fejlődik ki. *A szervezet sajátnak ismer el minden olyan anyagot, amellyel a magzati fejlődés során találkozott, és „nem saját" minden olyan struktúra, amely a már érett immunrendszerrel kerül kapcsolatba*. Az előbbiekkel szemben tolerancia alakul ki, míg az utóbbiak immunogének. Medawar ezt a hipotézist a vércsoportkimérákra vonatkozó megfigyeléseken alapuló kísérletekkel igazolta. Ezek szerint különböző beltenyésztett egértörzsek egyedei egymás bőrtranszplantátumait nem fogadják el. Ha azonban újszülött egyedekbe, közvetlenül születés után intravénásan bejuttatják a másik törzs egyedeinek lép- vagy csontvelősejtjeit, az így kezelt állatok felnőtt korukban elfogadják a másik törzs egyedeiből származó transzplantátumot. Az újszülöttkori beavatkozás következtében tehát a recipiens egyed a donor szöveteivel szemben az immunológiai válaszképtelenség állapotába kerül. Ez a tolerancia specifikus, mert egy harmadik egértörzsből származó bőrdarab az így kezelt állatokban nem tapad meg. A toleranciának ez a formája csak akkor alakul ki, ha a donor sejtjeit nem sokkal a születés után juttatják be: ha erre kéthetes állatokban kerül sor, a válaszadási képtelenség nem jön létre *(19.11. ábra)*.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



19.11 . ábra. Az immunológiai tolerancia kialakulása. A tolerancia az immunrendszer fejlődése alatt alakul ki. Ha az újszülött „A" törzsbe tartozó beltenyésztett állatba „ B" törzsből származó fehérvérsejteket juttatunk, akkor a felnőtt korú „A" állat befogadja a „B" törzsből származó bőrgraftot.

Az immunológiai tolerancia kialakulása tanulási folyamat eredménye, amelynek során az immunrendszer képessé válik különbséget tenni a szervezet számára elfogadható „immunológiai saját" és az attól idegen „immunológiailag nem saját" struktúrák között. Ennek a tanulási folyamatnak a leglényegesebb lépései az immunrendszer érése során az egyedfejlődés korai szakaszában (emberben a terhesség utolsó három hónapjában és a születést követő néhány hónapban) történnek. Mivel az immunkompetens sejtek egész életünk során nap mint nap újraképződnek, az immunrendszer tanulási folyamata nem zárul le a fent említett kritikus időszakkal, de szerepe az életkor előrehaladtával jelentősen szűkül.

1.2.1. Az antigén szerepe az immunológiai tolerancia kialakulásában

Medawar fenti kísérletei éppúgy, mint a vércsoportkimérákra vonatkozó megfigyelések azt mutatják, hogy az immunrendszer érésének korai időszaka különösen kedvez a tolerancia kialakulásának. Erre utalnak azok a kísérleti eredmények is, amelyek szerint újszülött egerekben 100-szor kisebb dózisú fehérjeantigén elegendő a tolerancia kiváltásához, mint kifejlett állatokban.

Az antigén tartós jelenléte kedvez a tolerancia fennmaradásának. Újszülött patkányokon mutatták ki, hogy tartós tolerancia akkor fejlődik ki, ha az antigén mindaddig jelen van a szervezetben, amíg az állatok felnőtté érése le nem zajlik. A tolerancia az egész életen át fenntartható, ha időnként megfelelő mennyiségű antigént adnak az állatoknak.

Az antigén bejutásának helye is befolyásolja a válaszképtelenség kialakulását. A légutak és a béltraktus nyálkahártyáján keresztül a szervezetbe jutó környezeti antigének az esetek többségében tolerancia kialakulását indukálják (*orális tolerancia,* lásd később). Kísérletes körülmények között az intravénás oltás inkább kedvez a tolerancia kialakulásának, mint a perifériás nyirokszervek számára jól hozzáférhető szubkután bejuttatás. *A tolerancia kialakulása jelentős mértékben függ az antigén molekulatömegétől és oldhatóságától is.* Egereket marhaglobulin (Bovine Serum Albumin — BSA) aggregátummal vagy attól mentes fehérjeoldattal immunizálva azt tapasztalták, hogy az aggregált fehérje erősen immunogén, a szolubilis fehérje viszont toleranciát indukál. Az oldott antigének tolerogén hatása annak tulajdonítható, hogy bár bejutnak a hivatásos APC-kbe, azokat nem aktiválják. Mivel nem indukálnak B7-expressziót sem, az APC-k nem váltanak ki kostimulációs jeleket, következésképpen a velük kölcsönhatásba kerülő T-sejtek az anergia állapotába kerülnek.

Abban, hogy autoantigének csak korlátozottan, nem minden esetben és körülmények között váltanak ki immunválaszt, illetve toleranciát, a *koncentrációnak* jelentős szerepe van. Nincs immunválasz, ha a bemutatott peptid-MHC komplex koncentrációja nem elegendő ahhoz, hogy a T-effektor sejt felismerje, és nem indukál toleranciát, ha koncentrációja nem éri el azt a szintet, amely a naiv T-sejt klonális deléciójának vagy anergiájának kiváltásához szükséges.

A különböző antigénekre jellemző kritikusan kis (*alacsonydózis-tolerancia*) vagy nagy dózis (*nagydózis-tolerancia*) alatt, illetve felett alkalmazott antigén a szervezetbe juttatva toleranciát vált ki. Így pl. a BSA 10^{-8} mol koncentrációban, egerekben az antigén-specifikus szűz sejtjek toleranciáját váltja ki; 10^{-7} mol dózis hatására

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

a sejtek szenzibilizálódnak, míg 10^{-5} mol BSA ugyancsak toleranciát indukál. Az antigéneknek tehát meghatározható az – nagy és kis tolerogén adag közé eső – immunogén dóziszónája.

Mindezek alapján a „nagy" és „kis" antigéndózis relatív fogalom, mely függ az adott szervezet immunrendszerének érési állapotától, az antigén természetétől és bejuttatási módjától egyaránt. Felnőtt állatokban a Th2-sejtek elsődleges aktivációja általában a Th1-sejtek aktivációjához szükséges antigéndózisnál lényegesen magasabb koncentrációnál érhető el. A Th2-irányba való polarizáció a gyulladási citokinek termelésének és a hivatásos APC-k aktivációjának gátlásához vezet, ezért nem kedvez a hatékony immunválasz kialakulásának. A nagy antigéndózis a Th1-sejtek AICD általi apoptózisát is eredményezheti, ami ugyancsak korlátozza az immunválaszt.

1.3. Orális tolerancia

Az orális tolerancia szisztémás, antigén-specifikus válaszképtelenség, amely a MALT funkciójának eredményeként alakul ki olyan antigénekkel szemben, melyek, ha nem a MALT-sejtjeivel kerülnek kapcsolatba, immunválaszt indukálnak. Ha egy adott antigént először szájon át juttatnak a szervezetbe, majd ezt követően bőr alá fecskendezve, a kialakuló immunválasz jelentősen csökken a „szokványos" immunizálást követő válaszhoz képest (amikor az első, majd az emlékeztető antigénbeadás egyaránt s.c. történt). *A szájon át történő bevitelt követően tehát orális tolerancia alakul ki,* ami a toleráns szervezetből származó T-sejtekkel naiv állatokba átvihető Az orális tolerancia megismerésével tisztázódott, hogy miért alakul ki az egyedek csupán kis hányadánál ételallergia, annak ellenére, hogy a táplálékkal rendszeresen és nagy mennyiségben kerülünk fehérjeantigénekkel kapcsolatba.

A gyomor-bél traktus lumenében a fehérjéket körülvevő nyálka védőréteget képez, amely gátolhatja az epiéllel való közvetlen érintkezést, késleltetheti azok lebomlását. Az enzimek hatására lebontásra kerülő táplálékfehérjék immunogén epitópjainak szerkezete megváltozik. Állatkísérletek eredményei szerint ezek a változások inkább hiperszenzitivitás, mint tolerancia vagy ignorancia kialakulásának kedveznek. Azok a táplálékfehérjék, amelyek nem kerülnek lebontásra, kapcsolatba lépnek az epitélsejtek rétege mögött elhelyezkedő MALT elemeivel és MALT-közvetített választ indukálhatnak.

Orális tolerancia vagy egyetlen nagy antigén dózissal, vagy pedig ismételten adott kis antigén adagokkal váltható ki (*nagy dózis, ill. kis dózis tolerancia*). Az antigén nagy adagja esetében a TCR keresztkötése kostimuláció nélkül, vagy gátló ligandumok (CD95-CD95 ligandum) jelenlétében jön létre, és klonális deléció ill. anergia kiváltásával vezet orális toleranciához. Kis dózisú antigén, pedig Treg-sejteket aktivál, melyek szuppresszor hatású citokinek (TGF-β, IL-4, IL-10) képződését eredményezik.

Orális tolerancia májeredetű $NK1.1^+$ T-sejtek közvetítésével is kialakulhat, olyan antigének esetében, amelyek a portális vénák útján a májba jutnak (portális tolerancia).

2. Az anya–magzat-kapcsolat immunológiája

Immunológiailag kiváltságos (privilegizált) régió

Immunológiailag kiváltságos (privilegizált) régiónak a szervezet olyan részeit nevezzük, amelyekben az átültetett szövet nem vált ki immunreakciót. Régóta ismeretes, hogy az immunrendszerrel való kapcsolat kialakítása, az immunrendszer sejtjeihez való „hozzáférhetőség" szempontjából bizonyos szervrendszerek, szervek, szövetek között jelentős különbség van. Így az orális tolerancia azt jelzi, hogy bizonyos antigének szájon át adva, a béltraktuson keresztül érintkezve az immunrendszerrel toleranciát, másként (pl. a vérkeringésbe) bejuttatva viszont immunválaszt válthatnak ki. Régóta tudott az is, hogy a test bizonyos szervei, szövetei, mint pl. az agy, a petefészek, a herék, a prosztata, a terhesség ideje alatt a méh és a méhlepény, a szem elülső csarnoka, a szaru- és a szivárványhártya, a hajtüsző, a porc, a máj, a mellékvesekéreg és a tumorok a szervezet egyéb szöveteihez képest másként viselkednek a kilökődési reakciók során. Ezért ezeket a szerveket *immunológiailag védetteknek* is nevezik. A szem immunológiailag eltérő viselkedését jól demonstrálja az, hogy a szaruhártya-allograftok immunszuppresszív terápia alkalmazása nélkül is mintegy 90%-os valószínűséggel tapadnak meg, míg ugyanennek a szövetnek a bőrbe ültetése azonnali kilökődéssel jár. Az immunológiailag kiváltságos helyek kialakulását az alábbi tényezők teszik lehetővé:

– fizikai határok és az efferens nyirokkeringés hiánya, amelyek az adott szerv saját fehérjéit elzárják az immunrendszertől, és egyben megakadályozzák antigéneknek a szervbe jutását;

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

– helyileg képződő immunoszuppresszív faktorok és citokinek (pl. TGF-β).

– a fő hisztokompatibilitási gének által kódolt fehérjék korlátozott megjelenése;

– megfelelő elhelyezkedésű APC-k;

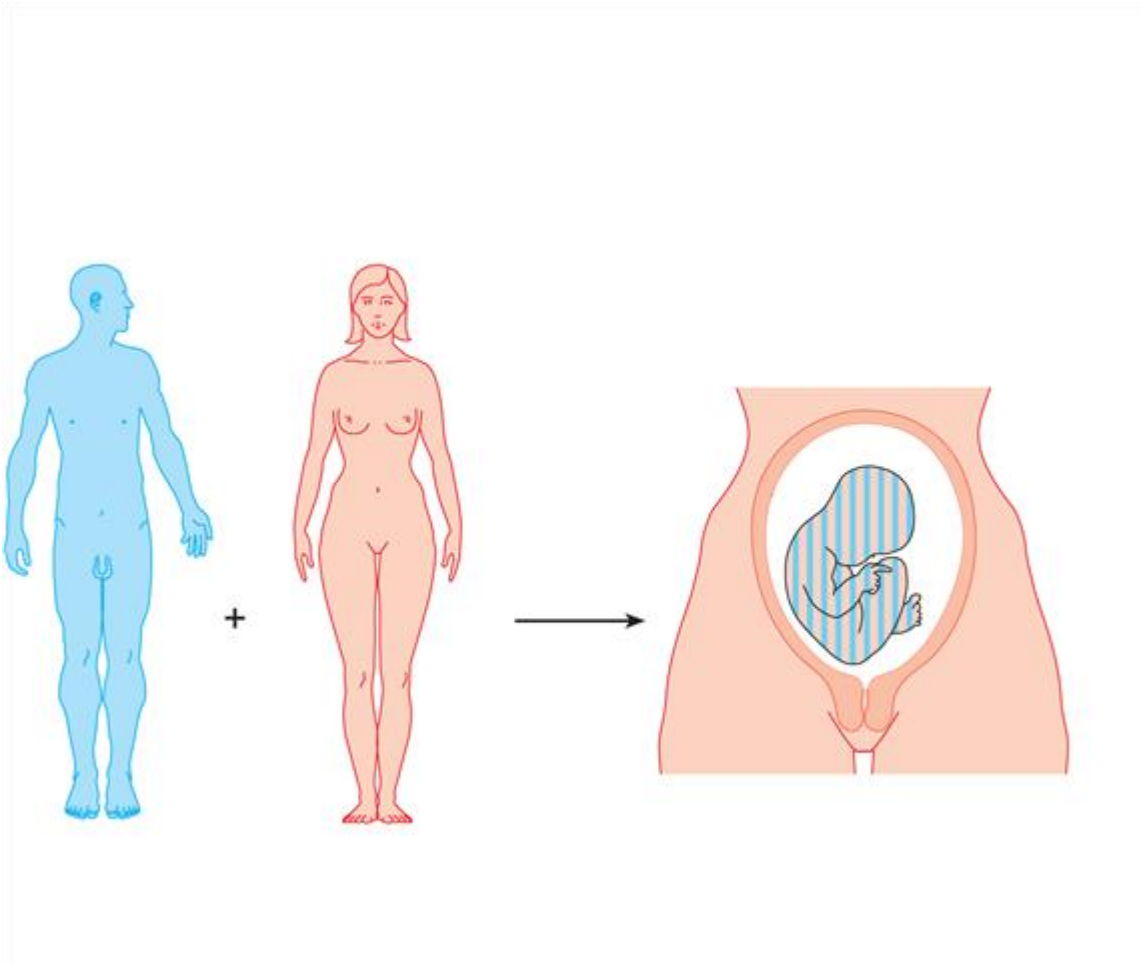
– a privilegizált szervek sejtjein megjelenő Fas ligandum (FasL) által az aktivált T-sejtekben kiváltott apoptózis.

Az első feltételezések az anatómiai határok fontosságát helyezték előtérbe, de későbbi vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy nem csupán immunológiai „ignoranciáról" van szó, hiszen immunológiai felismerés ezeken az elzárt helyeken is végbemegy. Ezt igazolja az, hogy a szem mikrokörnyezetében fenntartott lokális tolerancia külső beavatkozással (pl. vírusfertőzéssel) áttörhető, aminek eredményeként autoimmun folyamatok indulhatnak el. Ezekben a szervekben az antigén-felismerést követő, és a graftkilökődésnek is kedvező, de az adott szerv szöveteit károsító effektor folyamatok beindulását aktív mechanizmusok gátolják. Ezek egyik érdekes példája, hogy e szervek egyes sejtjein megjelenik a TNF-családba tartozó FasL. A szem esetében a FasL oldott formában jelen van a csarnokvízben, és kimutatható mindazokon a határrétegeken, amelyek részt vesznek a szem-vér gát kialakításában, és ahol a gyulladási reakciókért felelős sejtek beléphetnek a szembe (beleértve a szaru-, ideg- és szivárványhártyát, valamint az üvegtestet is). Az oldott FasL védelmi szerepe abban van, hogy az aktivált T-limfocitákon megjelenő Fas-receptorhoz kötődve a T-sejtek apoptózisát idézi elő, így megakadályozva az antigén-specifikus T-limfociták által kiváltott helyi gyulladási folyamatok beindulását.

A magzat immunológiai védettsége

A fötális antigének fele apai eredetű, így *a magzat* az anya immunrendszere számára (amint ezt Medawar már 1953-ban leírta) *allograft*, ezért várható lenne, hogy ellene kilökődési reakció induljon meg *(19.12. ábra)*. Erre azonban normális körülmények között nem kerül sor, annak ellenére, hogy az anya immunrendszere valóban nem saját struktúraként ismeri fel a magzatot. Ennek jeleként egyszer szült nők 20%-ában, míg többször szült asszonyok (*multipara*) 40–60%-ában apai antigénekkel reagáló antitestek mutathatók ki, de ezek az ellenanyagok a magzatot nem fenyegetik. Bebizonyosodott ugyanis, hogy *az anya és a magzat között olyan immunológiai kölcsönhatás alakul ki, amely a magzat megmaradását biztosító immunológiai környezetet teremt.* Úgy is fogalmazhatunk, hogy *az immunrendszer aktiválódása előfeltétele a terhesség megmaradásának*, és éppen a magzati antigének felismerésében bekövetkező zavar vezethet a terhesség megszakadásához. Bár még nem ismert a magzatot védő komplex immunológiai mechanizmus minden részlete, bizonyos, hogy több tényező is szerepet játszik a terhesség megmaradásában. Így a magzat „tolerálásának" egyik oka, hogy egy, a citotoxikus effektor mechanizmusokkal szemben ellenálló szövet – a trofoblaszt – védelmében fejlődik. Másrészt az aktív citokintermelés következtében lokális immunszupresszió alakul ki, amit a Th2-irányú citokinek túlsúlya jelez. Ebben nagy valószínűséggel a Treg-sejtek általi szabályozás is szerepet játszik.

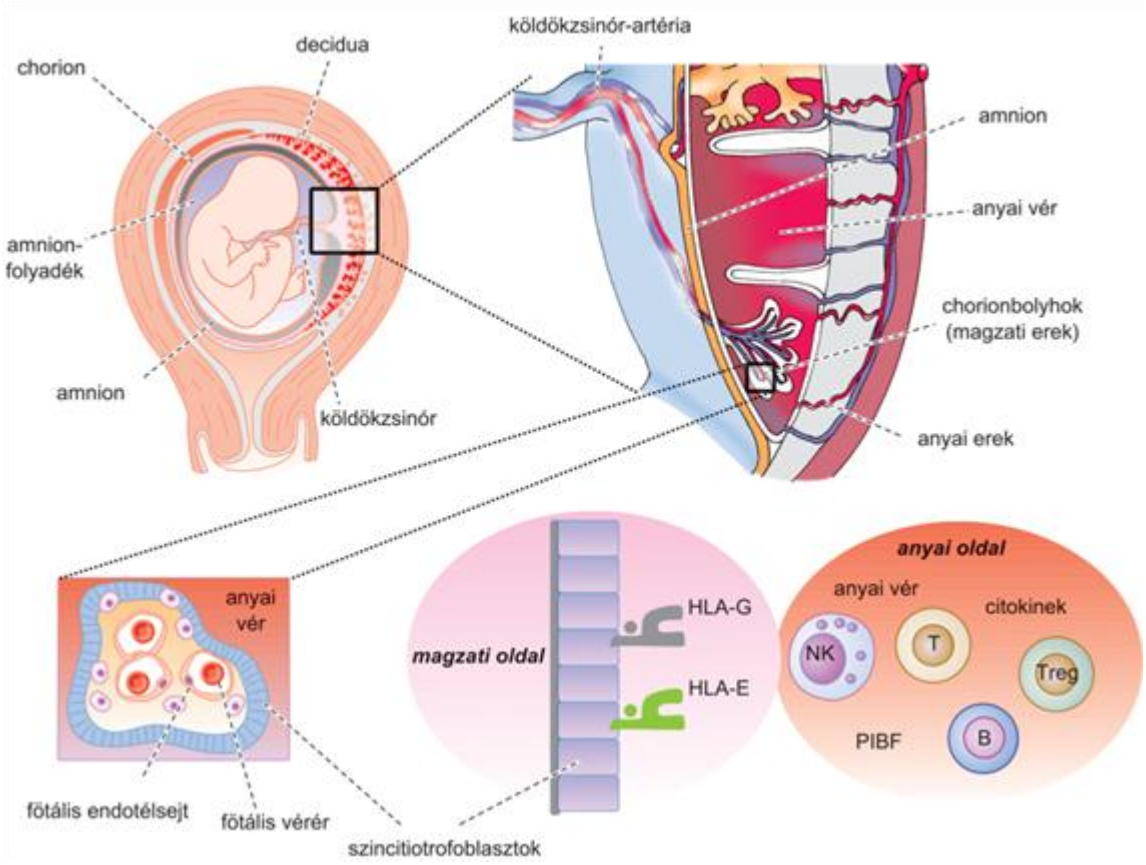
Created by XMLmind XSL-FO Converter.



19.12. ábra. A magzat mint allograft. A magzat genetikai állományának fele az anyától, másik fele az apától származik, ezért az apai alloantigének megjelenése előidézhetné a magzat – mint allograft – kilökődését. Ezt azonban megakadályozzák az immunszuppresszív környezetet biztosító mechanizmusok, amelyek elnyomják az anyai immunválaszt.

Ismeretes, hogy a magzat nem érintkezik közvetlenül az anyai szövetekkel: az emberi méhlepényben az embrionális eredetű *trofoblaszt* képezi azt a határfelületet, amelyen ez a kapcsolat kialakulhat. Ez a felület emberben a terhesség 20. hetében mintegy 15m^2. A megtermékenyült petesejt beágyazódik az embrió fogadására alkalmas, deciduává átalakult endometriális nyálkahártyába, és többszörös osztódás után kialakul a blasztociszta, amelynek külső rétegét trofoblasztok alkotják. Kívülről többmagvú szinciciotrofoblaszt, alatta mononukleáris citotrofoblaszt borítja a placenta chorionbolyhait, melyek között az intervillosus űrökben anyai vér kering. Az invazív hajlamú citotrofoblaszt sejtek benyomulnak a deciduába, ahol kapcsolatba kerülnek a deciduális limfocitákkal *(19.13. ábra)*. Ezek a sejtek tehát a terhesség alatt folyamatosan kapcsolatban állnak az anyai immunrendszerrel, és prezentálják a magzati antigéneket, másrészt itt zajlanak le az anyai antifötális effektor mechanizmusok is.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



19.13. ábra. A magzati és anyai felszínek találkozása. Az emberi méhlepényben a magzati szinciciótrofoblasztok képezik az anyai és magzati felszínek közötti érintkezési felületet. A magzatot védő immunszuppresszív hatást egyrészt az ezeken a sejteken kifejeződő nem klasszikus MHCI-molekulák (HLA-G, HLA-E), valamint az anya vérében jelenlévő gátló sejtek (NK, Treg) és faktorok (citokinek, PIBF – *P*rogesteron *I*nduced *B*locking *F*actor) biztosítják.

MHC-molekulák megjelenése a méhlepény sejtjein

A trofoblasztok jellegzetessége, hogy bár transzkripció szintjén a HLA-A-, -B-, -C-, -E- és -G-molekulák kimutathatók, *transzlációra csak a HLA-E-, HLA-G-* és kis mennyiségben a *HLA-C-molekulák kerülnek*. Ellentétben a nem kifejeződő polimorf MHC-molekulákkal, a kisebb molekulasúlyú HLA-G- és -E-antigének polimorfizmusa korlátozott, és nem tartalmaznak apai vagy anyai allodeterminánsokat. Jelen ismereteink szerint *a HLA-G fontos szerepet játszik a magzat és az anya között kialakuló immunológiai kapcsolatban*, ami abban is megnyilvánul, hogy a trofoblaszt nem érzékeny az NK- és a Tc-sejtek citotoxikus hatására, és ezt a rezisztenciát a HLA-G-antigénnel hozzák összefüggésbe. A HLA-G-nek ismert szolúbilis formája is (sHLA-G), amely egyes adatok szerint kulcsszerepet játszik a magzat beágyazódásában. Erre utal egyebek között az is, hogy korai vetélés esetén az sHLA-G-szint jelentősen csökken, továbbá, hogy mesterséges megtermékenyítés csak olyan embriók esetében vezet sikeres terhességhez, melyek sHLA-G-t szekretálnak. A HLA-G gátló receptorokhoz kötődik; membránhoz kötött és szolúbilis formája egyaránt gátolja az NK-sejtek citotoxicitását, a T-sejtek allogén proliferációját, valamint az antigén-specifikus T-sejt-citotoxicitást.

A klasszikus polimorf HLA-antigének hiányában a trofoblaszton megjelenő antigéneket az α/β T-sejtek nem ismerhetik fel. A γ/δ T-sejtek azonban alkalmasak atípusos MHC-antigének, illetve MHC nélkül bemutatott antigének felismerésére. Joggal valószínűsíthető tehát, hogy a HLA-G a γ/δ T-sejtekkel kölcsönhatásban antigén-prezentáló funkciót is betölt. Ismeretes továbbá, hogy a deciduában (éppúgy, mint a terhes nők perifériás vérében) jelentősen megnő a γ/δ T-sejtek száma. A perifériás vérben a γ/δ T-sejtek Vγ9/Vδ2 TCR-t fejeznek ki, ellentétben a deciduában találhatókkal, amelyek Vδ1-láncot hordoznak. Az előző szubpopuláció funkcionálisan a Th1-, míg az utóbbi a Th2-kategóriába tartozik. A potenciálisan citotoxikus V $\delta 2^+$-sejtek a gátló jeleket továbbító CD94/NKG2A receptoraik segítségével a trofoblasztsejtek HLA-E molekuláit ismerik fel, és ez a Th1-citokinek képződésének gátlását eredményezi. Feltehető tehát, hogy egészséges terhesség során a potenciálisan citotoxikus $V\delta 2^+$-limfociták KIR-útján létrejött HLA-E kötése gátolja a citotoxicitást, és így védi a trofoblasztot a citotoxikus effektor mechanizmusokkal szemben.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

T-sejt szubpopulációk megjelenése a terhesség folyamán

A *T-sejt szubpopulációk* megjelenése a terhesség folyamán változik. A terhességet „Th2-jelenségként" jellemzik, és a Th1-citokinek (IFNγ, TNFα) szintjének csökkenését a magzat megtartása szempontjából kedvezőnek tartják. Több adat szól amellett, hogy a Th1-Th2 arány eltolódása befolyásolja a magzat sorsát:

– Th1 citokinek adása megszakítja egerek terhességét.

– Az IFN-γ aktiválja a Tc- és az NK-sejteket, melyek károsíthatják a trofoblasztot; gátolja a trofoblaszt növekedését elősegítő GM-CSF termelődését, továbbá a Th2-sejtek proliferációját (ez utóbbi révén a B-sejtekre hatva az Ig-termelődést).

– *In vitro* a TNFα gátolja a trofoblasztok proliferációját, egérben pedig a terhesség megszakadásához vezet.

– A terhesség 3. hónapjában emberben a Th1-Th2 citokinek aránya – a nem terhes nőkben található értékekkel összehasonlítva – csökken, és Th2-túlsúly alakul ki.

– TNFα-kezelés gátolja a trofoblasztok proliferációját.

A Th2 irányába eltolódó citokinegyensúly miatt fokozott mértékű az ellenanyag-képződés, és csökken a celluláris válasz. Egyes autoimmun betegségek átmeneti javulása a terhesség alatt ugyancsak összefüggésbe hozható a citokinegyensúly megváltozásával. Mindez arra utal, hogy *a magzat fejlődése jelentős mértékben függ a citokintermelés egyensúlyától: a Th2-irányba eltolt citokintermelés kedvezően, a Th1-túlsúly viszont kedvezőtlenül befolyásolja a terhesség kimenetelét.*

Szerepe lehet a megfelelő mikrokörnyezet kialakításában a Treg-sejteknek is, melyek ugyan mind a keringésben, mind a deciduában kis számban fordulnak elő, de aktív citokintermelésük révén hatékonyan befolyásolják más sejtek működését. Normális lefolyású terhesség alatt számuk emelkedik, spontán terhességmegszakadás során viszont csökken. Egerekben a vetélés megelőzhető szabályozó T-sejtek bejuttatásával.

Deciduális NK-sejtek

A hormonális szabályozás alatt álló deciduális NK-sejtek (uterin NK, uNK) fontos szerepet játszanak a beágyazódásban és általában a korai terhesség fenntartásában. *A deciduális NK-sejtek mind fenotípusukban, mind funkciójukban különböznek a perifériás NK-sejtektől.* Ezek a sejtek emberben a luteális fázis alatt és a későbbiekben a trofoblaszt és a decidua találkozásánál szaporodnak fel. Szerepet játszanak a trofoblaszt invázió szabályozásában, és citokintermelésük révén hozzájárulnak a placenta ereinek fejlődéséhez, valamint a magzat számára kedvező mikrokörnyezet kialakításához, ugyanakkor, az intrauterin fertőzések elleni védekezéshez szükséges eszköztárral is rendelkeznek. Granulumaikban nagy mennyiségű perforint, granzimet tárolnak, azonban normális lefolyású terhesség során nem degranulálódnak.

A fokozott NK-aktivitás elősegíti a terhesség megszakadását. NK-sejt-függő mechanizmusoknak szerepet tulajdonítanak a placenta méhfalról történő leválásában, emellett az NK-sejtek által termelt TNFα növeli a prosztaglandinok képződését, és ennek révén befolyásolja a szülés (ill. vetélés) megindulását.

A deciduális NK-sejtek felszínén több olyan receptor található, amely kölcsönhatásba kerül a trofoblaszton lévő HLA-G- és HLA-E-molekulákkal. A HLA-E-molekulák a pusztító mechanizmust gátló CD94/NKG2A lektintípusú NK-receptorokhoz kapcsolódva, gátolják az NK-sejtek trofoblasztpusztító hatását. Adatok szólnak amellett is, hogy a trofoblasztsejtek HLA-G- és HLA-E-molekulái befolyásolják az uNK-sejtek citokintermelését, és ezáltal a Th1-Th2 arány alakulását.

A progeszteron indukálta blokkoló faktor (PIBF) szerepe

A terhességgel összefüggő hormonális hatásoknak az immunregulációra gyakorolt hatása is befolyásolja az anya–magzat kapcsolatot. Ismeretes, hogy a terhesség alatt fokozott mennyiségben képződő hormonok közül a progeszteronnak nemcsak gonádspecifikus, hanem immunmoduláló hatása is van. Progeszteronkötő receptorok (PR) nagy számban fejeződnek ki limfocitákon, és ezeknek a funkciója a terhesség alatt jelentősen megnövekedik. A fokozott PR-expresszióban szerepe lehet a magzati sejtek alloantigénjei által kiváltott limfocitastimulációnak. A progeszteron kötődése a PR-okhoz egy fontos szabályozó molekula, a PIBF (*P*rogeszteron *I*ndukálta *B*lokkoló *F*aktor) képződését váltja ki, melynek immunmoduláló hatása egyebek között annak tulajdonítható, hogy elősegíti a terhesség szempontjából kedvező Th2-citokinek képződését és csökkenti

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

az NK-sejtek citotoxicitását. A PIBF termelődése a terhesség korai szakaszában indul meg, koncentrációja a gesztáció előrehaladtával fokozódik, majd közvetlenül a szülés előtt csökken. Hiánya együtt jár az NK-aktivitás fokozódásával és a terhesség következményes megszakadásával.

3. Autoimmunitás – a saját antigénekkel szemben kialakuló immunválasz

Az autoimmun betegségek világszerte elöl járnak a morbiditási és mortalitási statisztikákban. Java részük nehezen gyógyítható vagy éppen gyógyíthatatlan, mivel a kóros folyamatot megindító autoimmun válasz általában nem állítható le, és a kérdéses autoantigén, éppúgy, mint az adott betegségre hajlamosító tényezők sem iktathatók ki. A betegség főként viszonylag fiatal felnőtteket érint, amiért különösen nagy a társadalomra háruló gazdasági teher. A problémát súlyosbítja, hogy a terápiás beavatkozások többnyire az autoimmun betegség okozta szervi károsodásokat, és nem magát az autoimmun folyamatot befolyásolják. Az öröklött tényezők patogenetikai jelentősége miatt remélhető, hogy az autoimmun betegségek genetikai hátterének jobb megismerése előbb-utóbb (különösen, ha egy gén károsodására visszavezethető formáról van szó) oki terápia kidolgozására is lehetőséget ad.

Felhívjuk az olvasó figyelmét arra, hogy a 23. fejezetben bemutatjuk az immunrendszer működésével kapcsolatos különböző kórképek – köztük az autoimmun betegségek – legjellemzőbb szövettani elváltozásait, immunológiai paramétereit.

Láttuk, hogy a limfociták sokféleségének kialakulásában kiemelt szerepe van a központi nyirokszervekben lezajló szomatikus génátrendeződéseknek és az immunválasz késői szakaszában, a perifériás nyirokszövetekben lezajló szomatikus hipermutációnak (lásd 11. és 13. fejezet). *Mindkettőre a véletlenszerűség jellemző, és ez* – ellentétben korábbi hiedelmekkel – *azt eredményezi, hogy a képződő antigénreceptorok viszonylag nagy hányada (20–50%) autoreaktív.* Ennek ellenére autoimmun betegség a populációnak nem több mint 3–8%-ban fordul elő. *Bár az autoimmunitás (autoreaktív limfociták és autoantitestek) előfordulása gyakori, autoimmun betegségek viszonylag ritkán alakulnak ki.* A kórképek egy részében az autoimmun folyamat „önkorlátozó”, azaz a betegség enyhe lefolyású, általában lokalizált, és csupán az esetek viszonylag kis hányadában fejlődik ki a szuppresszor mechanizmusok jelentős csökkenése és a patogén tényezők miatt, súlyos autoimmun tünetcsoport (pl. SLE – lásd box). Ez arra utal, hogy *az egyedek java részében hatékony szabályozó mechanizmusok biztosítják a saját struktúrák integritását.* Ilyen egyebek között a Treg-sejtek útján közvetített aktív szuppresszió (19.6. ábra), a klonális deléció (19.1. ábra), az immunválasz késői szakaszában lezajló receptorátszerkesztés (19.2. ábra), a klonális anergia (19.3. ábra), valamint különböző külső mechanizmusok, melyek korlátozzák, a saját felismerő receptorok jelentette veszélyt. Ez utóbbiak csökkenthetik a sejt fejlődéséhez nélkülözhetetlen anyagokkal (pl. BAFF, IL-7) való ellátást, kostimulusokat, gyulladásos mediátorokat és egyéb faktorokat.

Esetismertetés

Szisztémás lupus erythematosus (SLE)

A 19 éves fiatal nőbeteg kórelőzményében komolyabb betegség nem szerepelt. Kivizsgálására magas láz, gyengeség, tachycardia, súlyos ízületi fájdalmak (csukló, könyök, váll), a kézujjak kifejezett duzzanata, nagyfokú elesettség miatt került sor. Fizikális vizsgálattal a szájban fekélyek jelenléte, a kézujjak szimmetrikus duzzanata, az arcon pillangószerű erythema volt látható. Néhány nap alatt mellhártya-gyulladás és szívburokgyulladás is kifejlődött. A mellkas-röntgenvizsgálat a mellhártyák között, a szívultrahang-vizsgálat a szívburokban mérsékelt mennyiségű folyadék jelenlétét igazolta. A laboratóriumi vizsgálatok közül kiemelhető a gyorsult vörösvérsejt süllyedés, emelkedett CRP, mérsékelt anémia, leukopenia, lymphopenia, thrombopenia. Az immunszerológiai vizsgálatokkal poliklonális gammaglobulin-szaporulat és számos autoantitest pozitivitása (ANA, ssDNS, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Sm) igazolódott. Reumafaktor és CCP negatív volt. A vesefunkciók nem mutattak eltérést, a vérkémiai vizsgálatok LDH-emelkedést igazoltak. Vírusinfekciót nem sikerült kimutatni. A klinikai tünetek és a laboratóriumi események alapján a kórkép megfelelt akut szisztémás lupus erythematosusnak, a 11 ARA (Amerikai Reumatológusok Kollégiuma) kritériumból 7 kritérium megléte alapján.

Kezelése nagydózisú methylprednisolonnal történt, mely alatt a panaszok csökkentek, a tünetek mérséklődtek. A szteroidcsökkentés azonban csak cyclosporin-A hozzáadása mellett volt sikeres. Fenntartó, a betegség aktiválódását megelőző terápiaként kisdózisú szteroidot alkalmaztak, sikeresen elhagyva a cyclosporint.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Az immunrendszer működésének természetes eleme az önfelismerés. A jól szabályozott autoreaktivitás nem veszélyezteti sem a szervezet épségét, sem az immunhomeosztázist, és biztosítja az immunológiai toleranciát („immunológiai homunculus” – lásd box). Az adaptív immunválasz szövetkárosító folyamatainak következtében átmeneti, rövid ideg tartó autoimmun válasz egészséges szervezetben is létrejöhet, de ez önmagában nem vezet hosszantartó kóros folyamat kialakulásához. Ennek szemléletes példája, hogy normális körülmények között is kimutathatók a szervezetben autoreaktív T- és B-sejtek, valamint autoantitestek (19.1. táblázat), amelyek kóros következmények nélkül reagálnak saját struktúrákkal. Ilyen értelemben *fiziológiás autoimmunitásról* is beszélhetünk. *Ellentétben a T-limfoctákkal, az autoantitestek nagy részének képződése nincs összefüggésben a betegséget okozó immunválasszal, hanem gyulladás és/vagy állandósuló szövetkárosodás következménye.* Autoimmun betegségekben olyan ellenanyagok is megjelenhetnek, amelyek nem mutathatók ki egészséges egyedekben. Ezek azonosítása diagnosztikus értékű lehet.

Az autoimmun folyamatokról alkotott nézetek fejlődése

A toleranciáról és autoimmunitásról kialakult nézetek abban térnek el egymástól, hogy miként magyarázzák a tolerancia létrejöttéhez szükséges tanulási folyamat időtartamát, helyét és módját.

Ehrlich felfogása, miszerint az immunrendszer nem károsítja a szervezetet (*horror autotoxicus*), hosszú időn át uralkodó szemlélet volt, és az immunológusok a „saját” védelmét ezzel látták biztosítottnak. Ez az elképzelés természetesen kizárta az autoimmun folyamatok lehetőségét is. Szemléletileg az egyik legjelentősebb áttörés a modern immunológia felé *Burnetklónszelekciós elmélete* volt (lásd Bevezető), amelynek alapján először vált nyilvánvalóvá, hogy az immunrendszer funkciója nem a „testidegen” struktúrák felismerése, hanem a „saját” és „nem saját” közötti különbségtétel. Burnetnek az az elképzelése azonban, miszerint a saját struktúrát felismerő, ún. *„tiltott klónok”* normális körülmények között elpusztulnak, de kóros körülmények között aktiválódva autoimmun betegségek forrásai lesznek, nem állta ki az idők próbáját, mivel bebizonyosodott az autoreaktív limfociták jelenléte a limfocitarepertoárban. (Burnetnek a *klonális aktiválódásra* vonatkozó felfogása viszont időtállónak bizonyult.) Burnet természetesen 1959-ben nem ismerhette mindazt, amit ma tudunk, így az antigén-feldolgozást és -prezentációt, az MHC-molekulák biológiai funkcióját, a sokrétű sejtkölcsönhatásokat, a T- és B-sejt-felismerés közti különbséget, az immunglobulin-gének átrendeződését, a szuperantigéneket, a citokinhálózatot stb.

Cohen mindezek ismeretében abból indult ki, hogy az autoimmunitás (amitől Ehrlichtől Burnetig mindenki óvta az immunológusokat) nem rendellenesség, hanem szerves része az ép immunrendszernek. A saját antigének köre, amelyeket a természetes autoimmun T- és B-sejtek felismernek, nem véletlenszerű, hanem jól körülhatárolható. Az ezeket felismerő természetes ellenanyagok pedig ugyancsak egy jól karakterizálható B-sejt-populáció, a B-1-sejtek (lásd 3. és 14. fejezet) termékei. Cohennek az immunrendszerről alkotott felfogása viszakanyarodik a századforduló immunológusainak az elképzeléseihez, és a saját, nem saját közötti különbségtétel helyett *a fertőzéstől való védelmet állítja előtérbe*. Ezt a feladatot, különös tekintettel valamennyi antigén rendkívül komplex voltára, az adaptív immunrendszer csak akkor tudja megoldani, ha felismerő funkcióját a számos lényegtelen információ közül a lényegesre tudja irányítani, azt megfelelő kontextusba tudja „helyezni”, és arra adekvát választ tud adni. Ezért Cohen szerint a klonális szelekció paradigmáját egy *kognitív paradigmával* kell felváltani, amely szerint egy információkat gyűjtő és feldolgozó rendszer akkor a legeredményesebb, ha a tárgy belső reprezentációjával rendelkezik. Az immunrendszer általa feltételezett „stratégiája” az idegrendszeréhez hasonlítható, amely ugyancsak „*internal image*”-ekre épül. Az immunrendszer centrális része egy (a különböző funkciók agyi reprezentációját ábrázoló „*homunculust*”, „emberkét” mintául véve) *immunológiai homunculus*, amely limitált számú saját struktúra belső képmását tartalmazza. Ez megmagyarázza egyebek között azt is, hogy miért öröklődnek az ezeket felismerő receptorokat kódoló gének változatlan formában. Az autoantigének rendkívüli homológiát mutatnak egyes kórokozók (az evolúció során konzerválódott) szerkezeti elemeivel. Érthető tehát, hogy ilyen kórokozók behatolásakor a homunculus B-sejtjei ismerik fel elsőként a kórokozó „rokon” struktúráit, de ezek – ellentétben a kórokozó „nem saját jellegű” determinánsaival – normális körülmények között nem indukálnak agresszív immunválaszt. A „rokon” epitópok a saját struktúra védelmét biztosító választ váltanak ki. A centrális immunrendszer tehát kettős feladatot lát el: biztosítja a „saját” védelmét, és hatékony választ indít a kórokozóval szemben. *Ellentétben a burneti felfogással, nem az autoreaktív limfociták hiánya, hanem éppen azok jelenléte biztosítja a hatékony védelmet a centrális immunrendszerben.*

A saját-nem saját megkülönböztetésén alapuló elméletek a tanulás idejét és helyét tekintve az egyedfejlődés korai szakaszában, a központi nyirokszervekben zajló, limfocitaszelekció fontosságát helyezik előtérbe. Az ún. „veszélyelmélet” ezzel szemben a tolerancia fenntartásában az egész élet folyamán zajló, a periférián folyamatosan végbemenő tanulási folyamat fontosságát hangsúlyozza. A tanulás módjával kapcsolatban azt feltételezik, hogy a perifériás limfociták aktiválásához nem két, hanem három jel szükséges: az antigén-

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

specifikus aktiválás és kostimuláció mellett a harmadik szignált a kórokozók által kiváltott, veszélyt jelző stimulus biztosítja. Így az autoantigének és a kórokozók antigénjei az immunrendszer számára eltérő stimulációt jelentenek, de ebből következően a kórokozók elleni immunválasz megzavarhatja a tolerancia fenntartását.

Az autoimmun folyamatok során a szervezet saját építőelemei ellen alakul ki immunválasz. *Autoimmun betegségről akkor beszélünk, ha egy kórfolyamat patomechanizmusában autoimmun folyamatok részvétele bizonyítható.* Az immuntolerancia és az autoimmun betegség közötti kapcsolat nyilvánvaló, mivel az utóbbi lényegében a saját struktúrákkal szemben kialakult tolerancia megszűnésének, a toleranciát kiváltó és fenntartó regulációs mechanizmusok kisiklásának lehet a következménye.

Valószínűleg viszonylag kevés azoknak a saját peptideknek a száma, amelyek nem váltanak ki T-sejt-toleranciát, de emellett elegendő mennyiségben jelenhetnek meg az APC felszínén ahhoz, hogy a T-limfocitákat megfelelő körülmények között aktiválják. Az autoantigénként szereplő saját struktúrák szűk körét igazolják az alábbi megfigyelések is:

– Az autoimmun betegségekben kimutatható autoreaktív T-limfociták és ellenanyagok kis mennyiségben, egészséges szervezetben is megtalálhatók (12.1. táblázat).

– Az autoimmun betegségek korlátozott számú, egymástól eltérő kórképeket foglalnak magukba, de egy adott betegségben szenvedő egyedekben ugyanazok az autoantigének kerülnek felismerésre. (Ha az autoantigének és a felismert peptidek száma nagy lenne, akkor az ugyanabban a betegségben szenvedő egyedek más-más antigéneket és epitópokat ismernének fel.)

– Az autoimmun betegségekkel szembeni érzékenység vagy protektivitás zöme bizonyos MHC genotípusokkal szoros asszociációt mutat, ami a T-limfociták elsődleges szerepét igazolja a tolerancia áttörésében.

Az autoimmun folyamat során hivatásos APC-k CD4+ T-sejtek számára prezentálják az autoantigénből származó és MHC-II-molekulákkal komplexben lévő peptidet. Ebben a tekintetben az autoimmun folyamat a patogén ellen irányuló immunválaszhoz hasonlóan indul. Az autoantigén dózisa és természete, az APC típusa, és ennek függvényében a Th1- és Th2-sejtek aktiválódásának egyensúlya befolyásolja, hogy a folyamat szabályozott marad-e, vagy autoimmun kórképpé alakul. Az eseménysorozat végeredményeként effektor folyamatok aktiválódnak, amelyek a saját szövetek károsodását eredményezik. *A patogének és az autoantigének által indukált válasz közötti különbség lényege, hogy a patogén eliminálódik a szervezetből, míg az autoantigén állandó jelenléte krónikus limfocita aktivációhoz és gyulladási folyamatokhoz vezethet.* Bizonyos perzisztáló vírusfertőzések (pl. hepatitis C fertőzés) az autoimmun kórképekhez sok vonatkozásban hasonló állapot kialakulását eredményezhetnek.

3.1. Az autoimmun betegségek általános jellemzői

Az autoimmun betegségek olyan kórképek, amelyek kialakulásában a szervezet saját struktúráit (szöveteit, sejtjeit) pusztító krónikus gyulladási folyamat dominál. A kóros autoimmun folyamatok célpontja a szervezet szinte bármely szerve, szövete lehet (19.2. táblázat). Attól függően, hogy a kóros folyamat egyetlen szervet vagy pedig az egész szervezetet érinti, *szervspecifikus*, illetőleg *szisztémás* autoimmun betegségekről beszélünk, de a két csoport között gyakori az átfedés. Az emberben előforduló autoimmun betegségekre általánosságban jellemző, hogy:

– a patomechanizmusban több tényező játszik szerepet (*multifaktoriális*),

– a betegség kialakulásában elsődleges szerepük van a genetikai faktoroknak, de fontosak a környezeti tényezők is,

– a betegség általában krónikus lefolyású, és nem befolyásolja a reproduktív képességet, így

– családon belül az örökletes tényezők következtében halmozottan fordulhat elő.

A *szervspecifikus autoimmun rendellenességek* jellegzetessége a szövetspecifikus autoantigének elleni ellenanyagok *(lásd box)* és T-sejtek képződése (19.1. táblázat) és/vagy a célszervben kimutatható mononukleáris sejtinfiltráció. Krónikus gyulladáshoz vezető szervspecifikus autoimmun folyamatok beindításában a CD4+ T-limfociták elsődleges szerepét feltételezik. Ezekben a betegségekben általában több potenciális célantigént azonosítottak (lásd 19.2. táblázat), de a folyamatot kiváltó peptidszekvencia általában nem ismert. A

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

szervspecifikus szövetkárosító folyamatokban a hiperszenzitivitási reakciók II–IV. típusai vesznek részt, valamelyik esetleges dominanciájával (lásd 18. fejezet és később).

19.1. táblázat - 19.1. táblázat. Az egészséges szervezetben kimutatható, autoreaktív T-sejtek és autoantitestek által felismert antigének

Tiroglobulin
Inzulin
Acetilkolin-receptor
Mielin bázikus fehérje
Hősokkfehérje, hsp65
Hősokkfehérjék (hsp65, hsp70, hsp90)
Enzimek (aldoláz, citokróm-c, SOD, katepszin B, GA3PdH, GST)
Sejtmembrán-fehérjék (β_2-mikroglobulin, spektrin, szekretoros komponens)
Intracelluláris fehérjék **Citplazmatikus** (aktin, tubulin, miozin, keratin, mioglobulin, protamin, kollagén, MBP) **Sejtmag-alkotórészek** (DNS, hisztonok)
Plazmafehérjék (albumin, transzferrin, IgG)
Hormonok, citokinek (inzulin, tiroglobulin, interferonok, IL-1, TNF)

GA3PdH = glicerinaldehid =3-foszfát-dehidrogenáz; GST = glutation-S-transzferáz; SOD = szuperoxid-dizmutáz

Estismertetés

Graves–Basedow-betegség

A 37 éves férfibeteget nagyfokú gyengeség, apátia, tachycardia, mérsékelt vérnyomás-emelkedés, fejfájás, fokozott izzadékonyság, fogyás miatt vizsgálták. A kórelőzményben komolyabb megbetegedés nem szerepelt. A kifejezett levertség és aluszékonyság miatt neurológiai vizsgálat is történt, azonban eltérést nem találtak. Akut vírusinfekcióra utaló panaszt nem említett. Bár szokatlan és atípusos volt a klinikai kép, pajzsmirigy-túlműködés irányában hormonvizsgálatok történtek. A TSH-érték extrém alacsony [TSH sens: 0,01uIU/ml, (norm.: 0,27–4,20)], a szabad T4 (FT4: 80,3 pmol/L, norm.: 12,0–22,0/) és T3 [FT3: 27,1 pmol/L (norm.: 2,8–7,1)] érték nagyon magas volt. Pajzsmirigy UH-vizsgálattal mindkét lebeny megnagyobbodását, inhomogén, echoszegény szerkezetet találtak. A vaszkularizáció fokozott, körülírt göb nem mutatható ki. A radiofarmakon-vizsgálat (Tc-99m-Pertechnetát) kifejezett, egyenletes, emelkedett aktivitást jelzett. Pajzsmirigyfehérjék elleni antitest (antitireoglobulin, antitireoperoxidáz) szintek enyhén emelkedtek. A TSH-receptor-ellenes antitestszint kifejezetten emelkedett (TRAK: 5,0 IU/L, norm.: < 2).

A klinikai kép és a laboratóriumi vizsgálatok Graves–Basedow-betegségre utaltak. Kezelése ennek megfelelően thiamazole (metothyrin) adásával történt. A beteg panaszai hamar megszűntek, a gyógyszer mellett a hormonszintek is normalizálódtak. A thiamazole-terápia levothyroxin (L-thyroxin) kiegészítéssel csaknem egy évig folytatódott, rendszeres szakorvosi ellenőrzés mellett. A gyógyszerek elhagyását követően sem tünet, sem panasz nem jelentkezett.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A *szisztémás autoimmun betegségek* során az autoimmun reakció olyan autoantigének ellen irányul, amelyek megjelenése nem egyetlen, hanem több szerv sejtjeire is jellemző (lásdbox). A szövetkárosító folyamatok közül elsősorban az immunkomplexek által közvetített III. típusú túlérzékenységi reakció a felelős (19.17. ábra, 18. fejezet)

Esetismertetés

Behçet-betegség (szisztémás vasculitis)

A 30 éves nőbeteg kórelőzményében komolyabb megbetegedés nem szerepel. A családban autoimmun betegség nem fordult elő. Immunológiai ambulancián hőemelkedés, időnkénti láz, a lábszárak feszítő olalán jelentkező fájdalmas vörhenyes csomók, a szájban és genitáliákon jelentkező afták, ízületi fájalmak (ujjak, kézközépcsontok, könyökízület), az ujjak kékes elszíneződése, hidegsége, a lábakon fekélyek kialakulása miatt jelentkezett. Szeme gyakran gyulladt, piros, de látászavara nincs. A klinikai tünetek alapján szisztémás vasculitis, ezek közül is a Behçet-szindróma lehetősége vetődött fel. HLA-vizsgálat is történt az esetleges genetikai hajlam kiderítésére, mely azonban nem igazolta a HLA B51 hajlamosító gén jelenlétét.

Fizikális vizsgálattal a kezeken és lábakon súlyos Raynaud-szinróma tünetei voltak láthatóak, livid elszineződéssel, a lábakon keringési zavarra utaló, a jelentkezéskor nem aktív fekélyek hegeivel. A szemészeti konzílium súlyos iriodocyclitist igazolt, de látóidegsorvadás nem következett be. A Behçet-betegség aktivitását a gyorsult vörösvérsejt süllyedés, emelkedett CRP, egyéb akut fázis fehérjék emelkedése is jelezte. Más szisztémás autoimmun betegség az autoantitestek negativitása alapján kizárható volt. A betegség 10 éves követése során többféle kezeléssel próbálkoztak. A panaszok szteroid, aszpirin, colchicin adására tartósan javultak.

Az autoimmun betegségek patomechanizmusában kitüntetett szerep jut a T-limfociták által közvetített regulációs és effektor folyamatoknak, de a B-limfociták és az autoantitestek szintén fontos szerepet játszanak a krónikus gyulladási folyamat beindításában és fenntartásában.

3.2. Az autoimmun betegségek kialakulásában szerepet játszó tényezők

Az autoimmun betegségek kiváltó oka a legtöbb esetben ismeretlen, de kialakulásuk általában nem vezethető vissza egyetlen okra; kifejlődésük több tényező együttes jelenlététől függ. Ilyenek: a genetikus predispozició, autoreaktív naiv limfociták,T- és/vagy B-sejt-aktiválást kiváltó tényezők. Ezen tényezők közötti egyéni különbségek befolyásolhatják az autoimmun folyamatok (és betegségek) komplexitását.

A kiváltó okok között elsődleges helyet foglalnak el a genetikai tényezők, de emellett fontos szerep jut a környezeti hatásoknak is.

Immungenetikai rizikótényezők

Az autoimmun betegségek manifesztálódásában *genetikai hajlamosító* tényezők több vonatkozásban is szerepet játszhatnak. Ismeretesek olyan autoimmun betegségek, amelyek kialakulásában kimutathatóan egyetlen gén működésében bekövetkező változás szerepel oki tényezőként (*monogén eredet*), többségük azonban több gén működési zavarával hozható összefüggésbe (*poligén eredet*). Mivel ezek a gén-funkciós zavarok autoimmun betegségre hajlamosítanak, *„hajlamosító”* (szuszceptibilitási) *génekről* vagy *immungenetikai rizikótényezőkről* beszélünk. *(19.14. ábra)*.

Hangsúlyozzuk, hogy különböző populációkon belül egy adott autoimmun kórkép vonatkozásában a hajlamosító gének eltérőek lehetnek. Ismeretes ugyanis, hogy különböző populációk ugyanazon autoimmun betegségben szenvedő egyedeiben a betegség kialakulása gyakran más-más genetikai rizikófaktorral hozható kapcsolatba. Ez egyebek között az immunválaszban résztvevő gének eltérő természetes szelekciójával, a különböző populációk másfajta fertőző ágensekkel való kapcsolatával, a fertőzések leküzdésében kimutatható különbségekkel magyarázható. Következésképpen a különböző etnikai csoportok rizikófaktorok szempontjából történő összehasonlítása nagy óvatosságot igényel.

A legjelentősebb immungenetikai rizikótényezők közé az alábbiak tartoznak:

– az MHC-gének (különös tekintettel ezek szerepére az immunológiai toleranciában és az immunfolyamatok szabályozásában),

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

– FcγR-okat kódoló gének,

– komplementkomponenseket, ill. komplementreceptorokat kódoló gének,

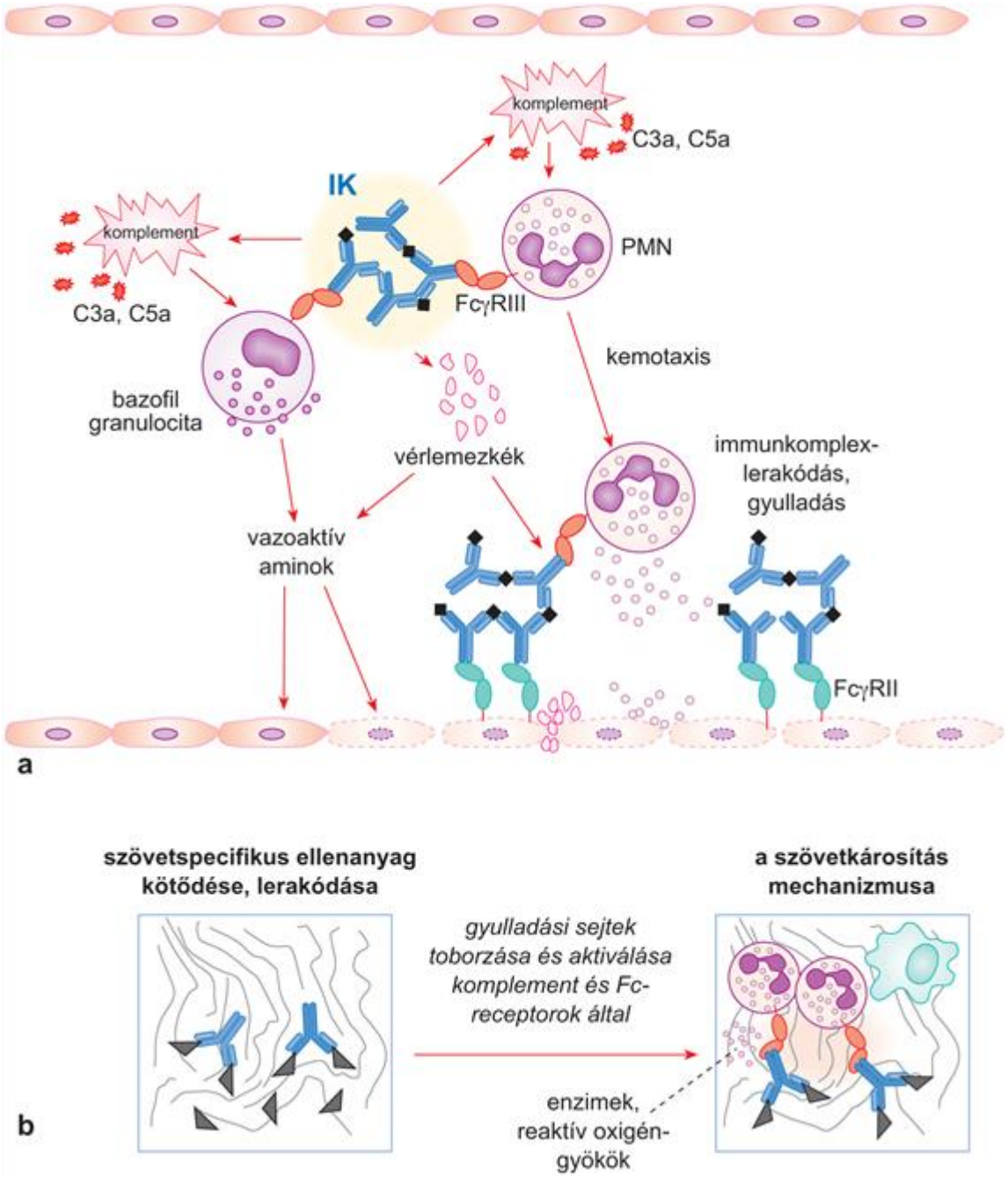
– a CTLA-4-et kódoló gének,

– az autoimmun regulátor (AIRE) fehérjét kódoló gének,

– a TIM (*T*-sejt-*I*mmunglobulin és *M*ucindomént tartalmazó) géncsalád,

– a PTPN22 proteintirozin-foszfatáz, az egyik leggyakoribb autoimmun betegséggel kapcsoltan elfoduló gén,

– Fas vagy Fas-ligandum mutációja.



19.14. ábra. Autoimmun betegségek kialakulására érzékenyítő gének elhelyezkedése. Az autoimmun betegségek (pl. SLE – *S*ystemic *L*upus *E*rythematosus, RA – *R*heumatoid *A*rthritis) kialakulásában különböző kromoszómán elhelyezkedő számos gén játszik szerepet.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Az autoimmun betegségek kialakulásában szerepet játszó genetikai faktorok fontosságát ikervizsgálatok igazolták, melyek szerint egypetéjű ikrek esetében sokkal gyakoribb (kb. 20%) a mindkét egyedben megjelenő betegség, mint nem ikertestvérekben (5%). Az ikervizsgálatok és a családi előfordulásra vonatkozó tanulmányok egyaránt az örökletes és a környezeti tényezők jelentőségére hívták fel a figyelmet. Hasonló eredménnyel jártak az autoimmun betegségekre hajlamos beltenyésztett egértörzseken nyert megfigyelések is, melyek ugyancsak előtérbe helyezték a hajlamosító (szuszceptibilitási) gének vizsgálatát.

Az MHC-gének jelentősége

Az autoimmun betegségek általában több gén működési zavarával összefüggő kórképek, de a genetikai faktorok között kiemelt szerepe van az MHC által kódolt géneknek (19.2. táblázat). *A relatív kockázat azt fejezi ki, hogy a betegségben szenvedő egyedek hány százaléka hordozza az adott allélt.* Az általában csupán néhány százalékot mutató kockázati értékek nem adnak információt arra nézve, hogy az adott gént hordozó egyedek hány százaléka szenved autoimmun betegségben.

19.2. táblázat - 19.2. táblázat. Néhány autoimmun betegség jellegzetességei

Betegség	HLA allél[?]	Relatív kockázat (%)[?]	*Célszövet* *antigének
Szervspecifikus			
Pajzsmirigy Graves-kór Hashimoto-tireoditisz	DR3 DR5	3,7 3,2	TSH-receptor tiroid mikroszóma peroxidáz, tiroglobulin↓
Hasnyálmirigy Inzulinfüggő cukorbetegség IDDM	DR4/DR3 DQB*0302	20 **100**	*β -sziget sejtek*↓ GAD, HSP60, junB, inzulin
Idegrendszer Sclerosis multiplex Myasthenia gravis	DR2 DR3	4,8 2,5	*Agy, fehérállomány* MBP, PLP, MOG, MAG *Perifériás idegrost-harántcsíkolt izom* Acetilkolin receptor
Szív Reumás láz	DR3, DR4		S. β-haemoliticus M/miozin) Topoizomeráz I-gátló
Vér Hemolitikus anémia Trombocitopénia			VVS gP vérlemezke gP
Szisztémás			Intracelluláris antigének sejtmag, citoplazma[?]
Szisztémás lupus erythematosus (SLE)	DR3	5,8	*vese, mellhártya,*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

			szívburok, tüdő ds,ss DNS, Sm→IC SSA, SSB vérlemezke
Sjögren-szindróma (SS)			*Exokrin mirigyek* *nyálmirigy, máj, vese, agy, pajzsmirigy* *szív, tüdő, bél, vese*
Reumatoid arthritis (RA) Spondyloarthritis (SPA) Reiter-kór Salmonella/Shigella arthritis	DR4 B27 B27 B27	4,2 **90** **33** 17.6/20.7	*ízületi kötőszövet* II. kollagén, IgG RF *gerincoszlop* Chlamydia, Yersinia

? az az MHC-allél, amelynek jelenlétével a betegségre való hajlam korrelációt mutat

? az adott MHC-allél százalékos előfordulási aránya a betegségben szenvedő egyedekben

? DNS, RNS, hisztonok, ribonukleoprotein, nukleoszóma, spliszoszóma, mitokondriális enzimkomplex, topoizomeráz, RNS-, DNS-polimeráz járulékos fehérje, centromér fehérjék, riboszomális fehérjék, tRNS-szintetáz, DNS-kötő fehérjék, ciklinek

↑ funkció fokozása, ↓funkció gátlása

GAD – glutamic acid dehyrogenase; gP – glikoprotein; IC – immunkomplex; IDDM – insulin dependent diabetes mellitus; MBP – myelin basic protein; RA – rheumatoid arthritis; S. – Streptococcus; SPA – spondiloarthritis (ancylosing spondilitis); Sm, SSA, SSB – RNS-fehérje-komplexek; VVS – vörösvérsejt

Az immungenetikai rizikótényezők közül autoimmun betegségekkel az MHC-gének mutatják a legjelentősebb korrelációt (19.2. táblázat). Legszorosabb a kapcsolat az MHC-II-osztályba tartozó allélokkal, de egyes esetekben az MHC-I-osztályba tartozókkal is jelentős az összefüggés. Az *MHC-haplotípus* azáltal befolyásolja az autoimmun betegség kialakulását, hogy elősegíti a megfelelő peptid epitópok bemutatását, ezáltal növelve a T-sejt-aktivációt. Lehetséges az is, hogy a saját peptidek prezentációja a tímuszban nem megfelelő, ami elősegítheti az agresszív T-sejtek számának növekedését, vagy a Treg-sejtek számának csökkenését. Mindez érthetővé teszi az adott autoimmun betegség iránti hajlam és az MHC allélikus variációi közötti összefüggést.

19.3. táblázat - 19.3. táblázat. Immunhiány és autoimmun betegségek kapcsolata

Immunhiányos állapot típusa	Immunhiányos kórkép	Autoimmun jelenségek
Humorális immunhiány	Bruton-típusú agammaglobulinémia	Arthritis, dermatomyositis, AHA, scleroderma
	Variábilis ID	Trombocitopénia, AHA, IBD, arthritis, hepatitis, tüdő-granulomatózis
	IgA-hiány	Cöliákia, RA, SLE, alopecia, pajzsmirígy gyulladás, IDDM

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

T-sejtes kombinált ID	DiGeorge-szindróma	ITP, arthritis, erythrodermia, citopéniák
	PNP-hiány	AHA
	ADA-hiány	AHA, IDDM, asztma, ekcéma
	SCID	Bőrpír, oligoklonális T-sejtes beszűrődés, AHA
	Omenn-szindróma	Erythrodermia, enteropátia, limfoid beszűrődések
	MHCI-hiány	Vasculitis, arthritis, Wegener-típusú granulomatózis
	MHCII-hiány	Szklerotizáló cholangitis, autoimmun citopénia
	CD40L- vagy CD40-hiány	Szklerotizáló cholangitis, neutropénia
Fagocitadefektusok	Krónikus granulomatózis	IBD, tüdő, máj, és húgyutak granulomatózisa
Komplementhiány	C1q, C1r, C1s, C2, and C4	SLE, nephritis
	hiány	
ID szindrómák	APECED	Hypoparathyreoidizmus, Addison-kór, primer ovárium zavar, IDDM,
		hepatitis
	IPEX	Enteropátia, IDDM, ekcéma, autoimmun poliendokrinopátia
	Wiskott–Aldrich-szindróma	AHA, vasculitis, IBD, arthritis, vesebetegség
	X-hez kötött limfoproliferatív	EBV-hez kapcsolt limfohisztiocitózis
	betegség	
	FHL	Vírus által okozott limfohisztiocitózis
	ALPS	AHA, thrombocitopénia, neutropénia

AHA: autoimmune haemolytic anemia; IBD: inflammatory bowel disease; SLE: systemic lupus erythematosus; IDDM: insulin-dependent diabetes mellitus; ITP: idiopathic thrombocytopenic purpura; PNP: purine nucleoside phosphorylase; ADA: adenosine deaminase; SCID: severe combined immune deficiency; MHC: major histocompatibility complex; CD40L: CD40 ligand; APECED: autoimmune polyendocrinopathy – candidiasis – ectodermal dystrophy; IPEX: immunodysregulation – polyendocrinopathy – enteropathy – X-linked; EBV:

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Epstein–Barr-vírus; FHL: familial hemophagocytic lymphohistiocytosis; ALPS: autoimmune lymphoproliferative syndrome.

Az MHC-gének esetleges szerepére az autoimmun betegségekben egy adott MHC-genotípus halmozottabb előfordulása hívta fel először a figyelmet. Ilyen összefüggést tapasztaltak, pl. inzulinfüggő cukorbetegségben (IDDM – *I*nsulin *D*ependent *D*iabetes *M*ellitus), melyben a betegség manifesztálódása a HLA-DR3 és HLA-DR4 alléleket hordozó betegekben egyértelmű volt, de a HLA-DR2-allélt hordozók védettnek bizonyultak.

Az Fc-receptorok jelentősége

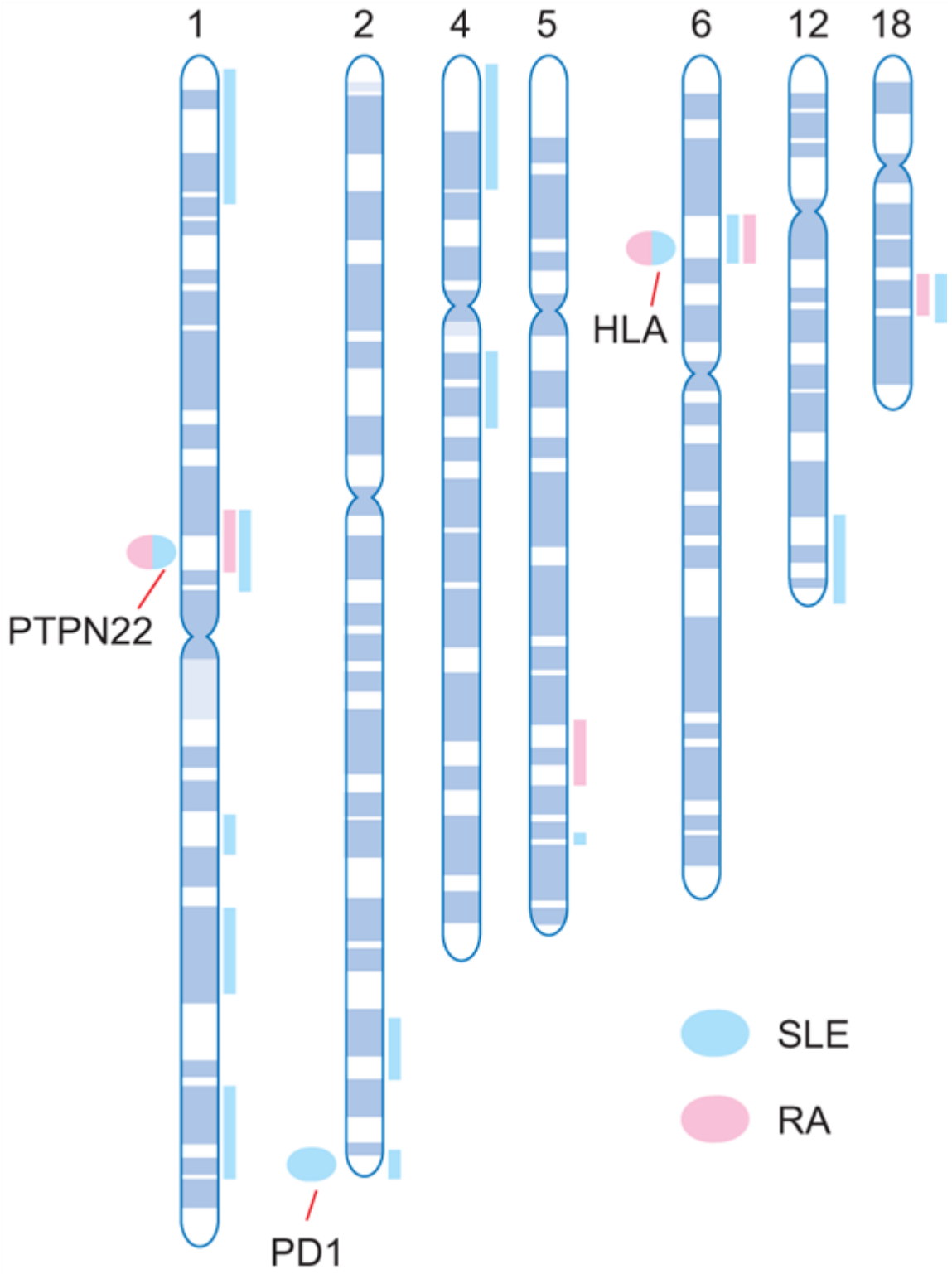
Jóllehet régóta ismert, hogy az immunkomplexek eliminálásában jelentős szerepet játszó Fc- és komplementreceptorok kulcsfontosságúak az autoimmun betegségek kialakulásában, csak az utóbbi években kezdtek el nagyobb fontosságot tulajdonítani annak, hogy e receptorokat kódoló gének polimorfizmusa és/vagy defektusai, mint *autoimmun betegségek immungenetikai rizikófaktorai* is számításba jönnek. Bár mindkét csoportba tartozó géntermékek egymástól függetlenül is sokféle funkciót töltenek be, működésük az immunfolyamatok szabályozásában szorosan összefonódik. Az ellenanyagokat és a komplement-komponenseket kötő receptorok „beszélgetése", funkcionális kapcsolatuk más receptorokkal (pl. BCR), jelentősen befolyásolja egyes sejtek stimulálhatóságát/gátolhatóságát, környezeti ingerek iránti érzékenységét, stb. Különösen jól észlelhető mindez a B-limfociták esetében, melyeken Fc- és komplementreceptorok egyaránt kifejeződnek, és a B-sejt-funkciók szabályozásában sokrétűen részt vesznek (lásd 14. fejezet). Ez egyaránt magyarázza jelentőségüket az immunológiai tolerancia kialakulásában és szerepüket autoimmun betegségek létrejöttében.

Az Fc-receptorok egyik leglényegesebb funkciója a humorális immunválasz során képződő immunkomplexek megkötése és szállítása, így az FcγR-okat hordozó sejtek jelentős szerepet töltenek be a komplexeliminációban *(lásd 14. fejezet)*. Autoimmun betegségekben a szöveti ártalmak elsősorban immunkomplexek lerakódása miatt jönnek létre *(19. 15. ábra)*. Ezek lehetnek:

– II. típusú hiperszenzitivitási reakció következményei: pl. sejtfelszíni autoantigénekre adott IgG- vagy IgM-válasz során képződő immunkomplexek okozzák a károsodást.

– III. típusú hiperszenzitivitási reakció következménye, amit szolúbilis autoantigének és autoantitestek alkotta komplexek vált ki; ez jellemzi a szisztémás autoimmun betegségek kialakulását okozó vasculitiseket.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



19.15. ábra. Az immunkomplexek (IK) szövetkárosító hatása. a) Az IK-ek aktiválják a komplementrendszert a vérben, és a keletkező C3a és C5a hasítási termékek kemotaktikus hatást fejtenek ki bazofil granulocitákra és a PMN-ekre. Ugyanekkor az IK-k a sejtek aktiváló FcγR-jeihez kötődnek, ami vazoaktív aminok, gyulladási mediátorok felszabadulásához vezet. Az IK-k vérlemezkék összecsapzódását is kiváltják, továbbá lerakódnak az endotélsejtek felszínén megjelenő FcγR-hoz is, és ott gyulladási folyamatokat indukálnak. b) a szövetspecifikus ellenanyag kötődése a megfelelő struktúrákhoz gyulladási sejtek toborzását és aktiválását váltja ki, a felszabaduló enzimek és reaktív oxigéngyökök roncsolják a szövetet..

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Az FcγRIIb által közvetített gátlás szerepére az immunhomeosztázis fenntartásában akkor figyeltek fel először, amikor kiderült, hogy a receptor génjének deléciója ellenanyag és immunkomplex által közvetített gyulladásos reakciókhoz vezet. Megfelelő genetikai háttérrel rendelkező FcγRIIb-hiányos beltenyésztett egerekben pedig autoantitestek képződése indul meg, és SLE-nek megfelelő autoimmun kórkép alakul ki. Azóta számos autoimmun állatkísérletes modellen igazolták, hogy a gátló FcγRIIb jelentős mértékben befolyásolja immunkomplex közvetített autoimmun betegségek kialakulását és lefolyását, de ugyanezt mutatták klinikai megfigyelések is.

Az FcγRIIB-gén hiánya vagy funkciójának zavara elsősorban a receptornak az immunhomeosztázis fenntartásában játszott szerepe miatt vezet autoimmun betegséghez. *Az FcR-ok általában részt vesznek az immunkomplexek megkötésében, szállításában és eltakarításában, nyilvánvaló tehát, hogy a csökkent mértékű receptor expresszió elősegíti az immunkomplexek felhalmozódását, lerakódását, ezáltal gyulladásos folyamatok előidézését.*

Komplementfehérjék és receptoraik jelentősége

A komplementrendszer komponensei éppúgy, mint a makrofágok fontos „eltakarító” funkciót töltenek be: felismerik az elöregedett sejteket, sérült szöveteket, tehát rendelkeznek a saját–nem saját megkülönböztetésnek egy „primitív” formájával. Normális körülmények között megfelelő szabályozó mechanizmusok kizárják, hogy a komplementrendszerhez kötött funkciók az ép saját struktúrákat károsítsák (lásd 7. fejezet), a működésükben bekövetkező zavarok azonban autoimmun tünetcsoportok kialakulását eredményezhetik.

A *komplementrendszer több vonatkozásban is részt vesz az immunológiai tolerancia, az autoimmun folyamatok, ill. autoimmun betegségek létrejöttében*. Jó példa erre, hogy a klasszikus út korai komponenseinek hiányos funkciója hozzájárul az SLE-hez hasonló tünetcsoport kialakulásához. Ezt elsősorban C1q-hiánnyal összefüggésben írták le, de előfordul C1r, C1s, valamint az MHC-III-géntermékek, így a C2- és C4-komplement komponensek deficienciája esetén is. Az összefüggések minden részletében nem ismertek, de az alábbi funkciókban bekövetkező zavarok külön-külön, vagy együtt mindenképpen számításba jönnek:

– immunkomplexek és más makromolekuláris aggregátumok eliminálása,

– az antigének eljuttatása a FDC-ekhez és más APC-ekhez,

– a potenciálisan autoreaktív B-sejtek eltávolítása.

Komplementkomponensek és receptorok deficienciái különböző mechanizmusok útján befolyásolhatják az immuntoleranciát, illetve vezethetnek autoimmun folyamatokhoz:

– Komplementkomponensek hiánya és a komplementreceptorok expressziójának csökkenése az immunkomplexek eltakarításának zavarát okozza, ami miatt ez utóbbiak felhalmozódása, szöveti lerakódása következik be, majd helyi gyulladásos folyamat alakul ki. Mindezek együttes eredménye: szöveti károsodás folytán autoantigének felszabadulása és autoimmunválasz.

– Hasonló következményekkel járhat apoptotikus sejtek eltakarításának zavara. Ez tapasztalható pl. *C1q-hiányos* egerekben, melyekben a felszaporodó apoptotikus testek felhalmozódnak a glomerulusokban, és autoantitestek képződését indukálják, valamint glomerulonephritist váltanak ki.

– Ismeretes, hogy a CR2 és a BCR keresztkötése csökkenti a B-sejtek aktivációs küszöbét (lásd 6. és 7. fejezet), ami azt is jelenti, hogy a sejtek autoantigének iránti toleranciája is csökken. Ha a CR2 kifejeződése kisebb mértékű a normálisnál, az autoreaktív B-sejtek „felszabadulnak” a tolerancia alól.

– Kevesebb CR2 expressziója a FDC-ken ugyancsak hozzájárul a saját antigénekkel szemben kialakuló tolerancia szintjének megváltozásához azáltal, hogy a másodlagos nyirokszervekben csökken a komplementkomponensekkel fedett autoantigének „tárolása”.

– A CR2, a T-sejt-toleranciára gyakorolt hatása révén, közvetve is befolyásolhatja a B-sejt-tolerancia kialakulását. Ismeretes, hogy a CR2 útján internalizált antigén a T-sejtek részére bemutatásra kerül, de ha a CR2 és a BCR keresztkötése nem történik meg, akkor nem fejeződnek ki a akostimuláló molekulák sem, és ez befolyásolhatja a T-sejt-tolerancia kialakulását.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Mivel az Fc- és komplementreceptorok együtt vesznek részt az immunkomplexek eltakarításában, az autoimmun folyamatokban betöltött szerepük is összefonódik. Azt, hogy egy adott rendszerben melyik receptor működése tölt be fontosabb szerepet, függ az immunkomplex összetételétől, méretétől és lokalizációjától.

A CTLA-4-et kódoló gének jelentősége

A T-sejt-aktiválás fontos negatív szabályozójának, a CTLA-4-nek polimorfizmusáról nemrég számoltak be. Kapcsolatot találtak egyes autoimmun betegségek és a Treg-géneket tartalmazó 2q33 régió között, amely a CD28-at, a CTLA-4-et és az ICOS-t (*I*nducable *CO-St*imulator) kódolja. Ezek valamennyien befolyásolják az agresszív T-sejtek és Treg-sejtek funkcióját. Összefüggést írtak le a gének polimorfizmusa és az autoimmun Graves-betegség, a T1D, valamint az autoimmun májgyulladás iránti hajlamosság (szuszceptibilitás) között.

CTLA-4 keresztbekötése T-sejteken stimulálja azok TGF-β1 termelését, így általánosan elfogadott, hogy a CTLA-4 T-sejteket gátló hatása a TGF-β1 funkciójának tulajdonítható. A Treg-sejtek közül a Th3 szabályozó funkcióját elsősorban azzal hozzák összefüggésbe, hogy ezek a sejtek nagy mennyiségben termelik ezt a citokint. A TGF-β1 szuppresszív hatása a T-sejteken kívül B-sejteken, makrofágokon és más sejteken is érvényesül, és korrelációt találtak az autoimmun betegség elleni védettség és a TGF-β1 termelés mértéke között.

A TIM-fehérjéket kódoló géncsalád

A TIM gének (*T*-sejt *I*mmunglobulin *és M*ucindomént tartalmazó) polimorfizmusa autoimmun állatmodellekben, így experimentális allergiás encephalomyelitisre (EAE) hajlamos SJL-egerekben és diabéteszre hajlamos NOD-egerekben az autoimmun betegségre való fogékonyságot igazolta, ami feltehetően a TIM-gének Th1-Th2 egyensúlyra kifejtett hatásával állhat összefüggésben. A Th1-típusú válasz (IFN-γ, IL-12) gyakran kapcsolódik destruktív autoimmun folyamatokhoz, míg a Th2 típusú (IL-4, IL-5, IL-13) a sejtközvetített autoimmun választ ellensúlyozza.

PTPN22-gén szerepe autoimmun betegségekben

Újabb adatok szerint szoros kapcsolat mutatható ki az 1p13 kromoszómán elhelyezkedő PTPN22-gén által kódolt limfoid tirozin-foszfatáz (LYP) pontmutációja és egyes autoimmun betegségek (T1D, RA, fiatalkori RA, SLE, Graves1-betegség, generalizált vitiligo) között. Feltehetően a LYP-mutáns a tímuszban zajló fejlődési folyamat során gátolja a TCR-közvetített jelátvitelt, ami bizonyos genotípusba tartozó egyedekben elősegíti a negatív szelekció során egyébként eliminációra kerülő autoreaktív T-sejtek túlélését.

Egyéb tényezők

Az autoimmun betegségekkel szembeni érzékenység függ a *hormonális egyensúlytól* is, és a hajlam sok esetben eltérő a két nem között. A nőknél gyakoribb autoimmun kórképek kifejlődése elsősorban a fokozott nőihormon-termeléssel azonos időszakra esik.

A környezeti tényezők szerepe. Annak alapján, hogy az autoimmun betegség iránti fokozott érzékenységet biztosító MHC-allél jelenléte önmagában nem vonja maga után a betegség kialakulását, feltételezhető, hogy a tünetek kialakulásában környezeti tényezők is szerepet játszanak. Epidemiológiai, populációgentikai és migrációs vizsgálatok a genetikai faktorok mellett a környezeti hatások szerepét is egyértelműen igazolták. Ezt mutatja új földrajzi területekre költöző emberek között a régióra jellemző autoimmun betegségek gyakoriságának növekedése. Genetikailag érzékeny egyedekben kiemelt szerepet tulajdonítanak a különböző patogéneknek, elsősorban egyes vírusfertőzéseknek, de emellett stresszhatások és pszichoszomatikus tényezők szerepét is feltételezik.

Öregedés. Az öregedés befolyásolja az immunrendszer működését, ezen belül az aggresszív autoimmunitás kivédésének hatásfokát. Epidemiológiai adatok egyértelműen igazolják az autoimmun betegségek gyakoribb előfordulását öregkorban.

Az autoimmun folyamatok vizsgálatára alkalmazott kísérletes modellek

Az emberi autoimmun kórképek patomechanizmusa általában nem tisztázott és nehezen tanulmányozható. A kóros autoimmun folyamatok mechanizmusának elemezésére és kialakulásának vizsgálatára elsősorban kísérletes állatmodelleket alkalmaznak. Ezek három fő csoportba oszthatók:

– Az egyes beltenyésztett egerekben, genetikai változások következtében *spontán kialakuló kórképek*, amelyekre bizonyos autoimmun megbetegedésekhez hasonló tünetegyüttes jellemző. Ilyen pl. a kövérséggel

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

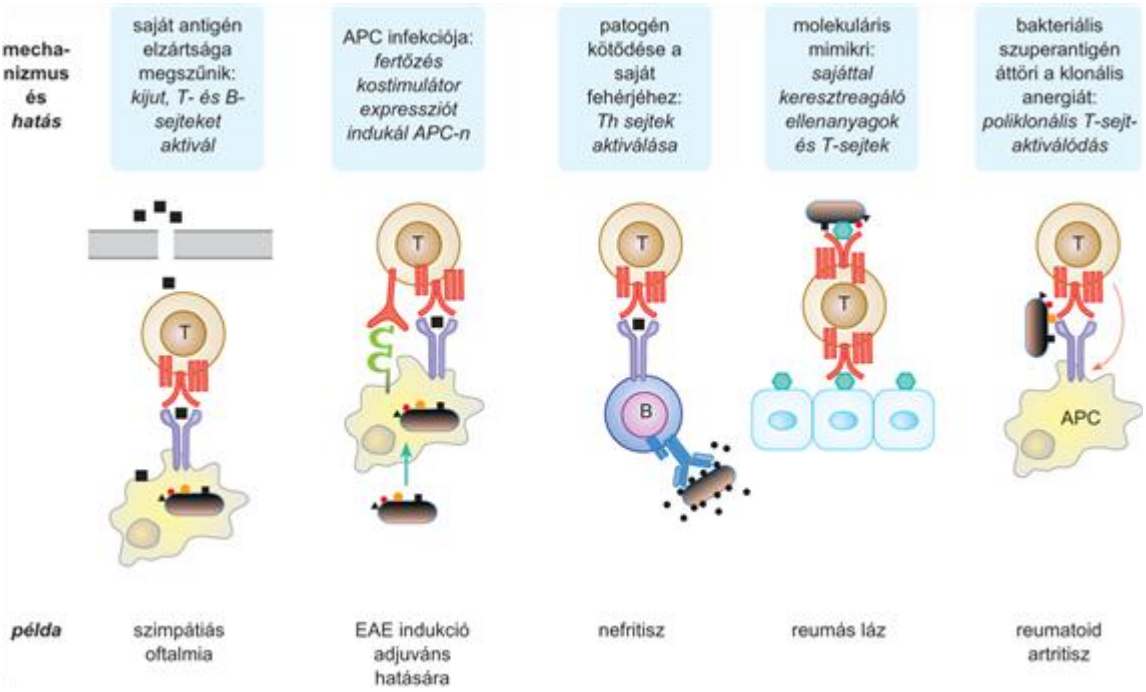
nem járó, bizonyos beltenyésztett egerekben kialakuló spontán cukorbetegség (NOD – *N*on *O*bese *D*iabetes) vagy az lpr- és gld-mutációkat hordozó egerekben a szisztémás lupus erythematosushoz (SLE) hasonló tünetcsoport kialakulása.

– *Kísérletesen indukált autoimmun kórképek*, amelyek valamely autoimmun megbetegedés során azonosított autoantigén megváltoztatott formájának bejuttatásával, esetleg más mesterséges beavatkozással válthatók ki (pl. a központi idegrendszer idegrostjait védő mielinhüvely különböző komponenseivel indukált allergiás autoimmun encefalomielitisz (EAE – *E*xperimental *A*llergic *E*ncephalomyelitis).

– *Transzgenikus modellek*, melyekben az antigéneket és/vagy az azokat felismerő receptorokat (TCR, BCR) hordozó transzgenikus állatokat alkalmaznak. Ezekben az állatokban az autoantigének kódolásáért felelős transzgének megjelenése és koncentrációja megfelelő mesterséges promoterek alkalmazásával szövetspecifikusan szabályozható.

3.3. A kialakult tolerancia áttörésének lehetőségei – az autoimmun kórképek kialakulása

A tolerancia áttörésének számos lehetősége van *(19.16. ábra)*.



19.16. ábra. A saját struktúrákkal szemben kialakuló tolerancia áttörésének módjai. A keringéstől elzárt helyen levő antigén (pl. szem, agy) fertőzés következtében hozzáférhetővé válhat az immunrendszer számára, amely így a korábban nem ismert saját struktúrát idegenként ismeri fel (pl. szimpátiás oftalmia). Előfordul az is, hogy a fertőzés fokozza a kostimuláló molekulák expresszióját a sejteken, és így hatékonyabbá válik az immunválasz (pl. EAE – *E*xperimental *A*utoimmune *E*ncephalomyelitis). Néhány esetben a kórokozó saját fehérjékhez kötődik, és a B-sejtek segítséget kapnak a T-sejtektől (citokinek) autoreaktív ellenanyagok termeléséhez (pl. nefritisz). A molekuláris mimikri eredményeként a kórokozó olyan T- vagy B-sejtes választ indukálhat, amely keresztreagál a sajáttal (pl. reumás láz). A bakteriális szuperantigének poliklonális T-sejt-aktiválást indukálhatnak, és így vehetnek részt autoimmun folyamatok kialakulásában.

A tolerancia fennállásának tartama egyebek között a kiváltó antigén jelenlététől függ; ha újabb antigéninger nem éri a toleránssá tett szervezetet, a válaszképtelenség egy idő után spontán megszűnik, és az ezt követően alkalmazott antigén másodlagos immunválaszt indukál. Egy bizonyos antigénre adott immunválasz és tolerancia egymás mellett is kialakulhat; így pl. a nagydózis-toleranciára vonatkozó vizsgálatok kimutatták, hogy a válaszképtelenséggel egyidejűleg kisfokú immunitás is kifejlődik. Ez az állapot a toleránssá tett, illetve az immunválasz irányában aktivált limfociták arányát tükrözi.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A tolerancia a kiváltó antigénnel *rokon szerkezetű antigének* beadásával felfüggeszthető. Így például, ha a BSA-val toleránssá tett nyulaknak humán vagy sertés albumint adnak, megszűnik a tolerancia. Ez annak tulajdonítható, hogy a szerkezetileg rokon antigének a toleranciát indukáló epitópok mellett más közös determinánsokat is tartalmaznak, és ez utóbbiak a toleranciában nem érintett kompetens sejtek révén immunválaszt indukálnak. Hasonló mechanizmus feltételezhető az egyes fertőzések során fellépő molekuláris mimikri esetében is (lásd 17. fejezet).

Autoimmun betegségek tehát nemcsak a centrális vagy perifériás tolerancia kialakulásának teljes hiánya miatt, hanem a tolerancia kialakulásában vagy fenntartásában szereplő folyamatok egyensúlyának megváltozása következtében is létrejöhetnek. Az érett, autoreaktív T-limfociták a nyirokcsomók follikulusain kívül, az érintett szervekben is találkozhatnak azokkal az MHC által bemutatott autoantigénekkel, amelyek a kezdeti szelekciós lépések során nem, vagy nem kellő mennyiségben voltak jelen a tímuszban. Hasonló módon, a periférián a B-limfociták is kapcsolatba kerülhetnek a csontvelői környezetben nem található autoantigénekkel. Ezeket az autoantigéneket a limfociták vagy azért nem veszik tudomásul, mert nem a sejtaktivációnak kedvező mikrokörnyezetben, a nyirokcsomó-follikulusban kerülnek bemutatásra *(ignorancia)*, vagy pedig azért, mert az autoantigéneket nem olyan hivatásos APC mutatja be, amely képes a limfocitákat a nyugvó állapotból kimozdítani *(anergia). Tehát a nem megfelelő helyen és módon bemutatott autoantigén nem indít el immunválaszt.* A már kialakult tolerancia áttöréséért mindazok a tényezők felelőssé tehetők, amelyek a fiziológiás körülményekre „beállított egyensúlyt" megbontják. Így akár az autoantigén koncentrációjának, hozzáférhetőségének változása, akár az APC-k aktivitásában bekövetkező változások a kialakult tolerancia „áttöréséhez" és autoimmun folyamat beindulásához vezethetnek.

A *centrális tolerancia* fontosságát igazolja, hogy az autoimmun kórkép kialakulásában szerepet játszó autoantigén tímuszba juttatása védelmet nyújthat az autoimmun folyamat kialakulása ellen. A diabétesz keletkezése megelőzhető, ha fiatal NOD-egerek tímuszába szigetsejt-lizátumot vagy GAD-fehérjét juttatnak. Az emberi inzulingén szövetspecifikus szabályozásában szereplő promoter régió polimorfizmusának vizsgálatával igazolták, hogy az inzulin koncentrációjának növekedése a tímuszban, ill. csökkenése a β-szigetsejtekben fokozza a betegséggel szembeni védelmet. Így a tímuszon belüli szelekció feltételeinek olyan irányú megváltozása, ami a nagy affinitású, potenciálisan autoreaktív T-limfociták negatív szelekciótól való megmenekülését teszi lehetővé, a periférián kóros autoimmun folyamatok kialakulásához vezethet.

A *perifériás tolerancia* áttörésének szemléletes példája, hogy ha egy kísérleti állatban autoantigén (pl. MBP) ellen irányuló TCR-t fejeznek ki (vagyis a transzgenikus állat minden T-limfocitája autoreaktív TCR-rel rendelkezik), autoimmun kórkép nem alakul ki. Ha viszont a T-limfocitákat antigén-specifikusan aktiválják (pl. adjuvánssal együtt adott MBP oltásával), az aktivált T-limfociták az autoantigént kifejező szövetbe vándorolnak, és ott súlyos szövetkárosító folyamatokat indítanak el. Ez azzal magyarázható, hogy az MBP-ből természetes körülmények között felszabaduló peptid MHC-II-molekulákkal alkotott komplexei a perifériás nyirokszervekben olyan kis mennyiségben fordulnak elő, hogy ez nem elegendő a nagy számban jelenlévő T-limfociták aktiválásához. Ha megnő az MBP-t bemutató MHC-II-molekulák száma, a perifériás T-limfociták aktiválódnak, és a központi idegrendszerbe vándorolnak. Ott gyulladást válthatnak ki, ami a mielinhüvely és a neuronok károsítását, ennek következtében paralízist, tehát az EAE tüneteit idézi elő.

A *rejtett helyzetben lévő antigén-determinánsok*at az autoantigén hozzáférhetőségének vagy koncentrációjának növekedése miatt az immunrendszer felismeri, és így a korábban elzárt antigének hozzáférhetősége következtében autoimmun folyamat alakul ki. A szimpátiás oftalmia során az egyik szemet ért trauma vagy szövettropikus patogének hatására a károsodott szemből kiszabaduló antigének a környező nyirokcsomókba jutva aktiválják a specifikus T-limfocitákat, melyek visszavándorolnak mindkét szembe, és így az egészséges szemet is károsítják (19.10. ábra).

A *citokinek* alapvető szerepet játszanak a T-sejtes immunválasz Th1 vagy Th2 irányba való polarizációjában (lásd 5. és 13. fejezet). Az MS, az IDDM és az RA kialakulásában az IFNγ-t termelő Th1-limfociták hatása érvényesül, és ebben a veleszületett immunitásban is fontos IL-12-nek lényeges szerepe van. Egyes, fagocitákba bejutó patogének IL-12 termelést indukálnak, míg mások esetében az aktivált T-limfocitákon megjelenő CD40 ligandum által közvetített aktiváció idézi elő az IL-12 termelődését.

Az IL-10, különösen az IL-4-gyel együtt a T-sejtes válasz Th2 irányba történő polarizációját segíti elő, ami a gyulladási folyamat gátlásához vezet. Az IL-10 és a TGF egyaránt gátolják az IL-12 termelését. Ez utóbbi citokin szekréciójának leghatékonyabb természetes inhibitora az IL-12 receptor p40 alegységeiből álló homodimer molekula, amely NOD-egerekben hatékonyan gátolta a diabétesz kialakulását. Mindezek alapján várható lenne, hogy a Th-egyensúly „megfordítása" a Th2 javára általában kedvezően befolyásolja az

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

autoimmun folyamat alakulását. Újabb eredmények azonban ezt nem igazolták, ellenkezőleg, egyes adatok éppen a Th2 irányba való tolódás patogenitást fokozó szerepére utalnak.

Immunhiányos állapotok és autoimmun betegségek kapcsolata

Elsősorban a veleszületett immunhiányos állapotok tanulmányozása hívta fel a figyelmet az immundeficienciák és autoimmun betegségek közötti kapcsolatra, és a primer immundeficienciák közelebbi megismerése értékes adatokkal gazdagította az autoimmun betegségek keletkezésében szerepet játszó molekuláris tényezők megismerését is (lásd 21. fejezet). *A primer immunhiányos állapotok különböző formái* ugyanis *gyakran járnak együtt autoimmunitással és/vagy kóros gyulladásos válasszal.* Az immundeficienciákhoz csatlakozó autoimmun folyamatoknak azonban csupán egy része tulajdonítható a saját iránti toleranciát fenntartó mechanizmusokban bekövetkező zavarnak, javarészt a hosszú ideig fennálló gyulladásos folyamatok által okozott szöveti ártalmakkal állnak összefüggésben. Az immunhiányos állapotok és autoimmunitás közötti összefüggések megismerése tekintetében jelentős előrehaladást eredményezett a már említett APECED és IPEX tanulmányozása, melyek a centrális immuntolerancia és az immunhomeosztázis fenntartásában fontos szerepet játszó AIRE és FOXP3 leírásához vezettek. Ezek révén került sor az Omenn-tünetcsoport azonosítására is. Ez utóbbi egy kombinált immunhiányos állapot, amely a V(D)J rekombináció (RAG1 és RAG2 mutáció), ill. AIRE-expresszió zavarának következtében alakul ki. Az APECED-re jellemző hármas tünetcsoport candidiasist, hypoparathyreoidismust és mellékvese-működési zavart foglal magába. A betegségben szervspecifikus enzimekkel és intracelluláris fehérjékkel reagáló autoantitestek mutathatók ki, jóllehet ezek nem feltétlenül tehetők felelőssé a betegséget jellemző destruktív autoimmun folyamatok kialakulásáért.

IPEX (*I*mmunodysregulation – *P*olyendocrinopathy – *E*nteropathy – *X*-linked). Ritka, az X-kromoszómához kötött, szisztémás autoimmun betegséggel társuló recesszív immunregulációs zavar, melyre korán kifejlődő IDDM, súlyos diaré és magas IgE-szinttel járó bőrgyulladás jellemző. A betegség állatmodellje is ismert, ez a „korpás” *(scurfy)* egér, melyben a betegség kialakulásáért felelős gént is sikerült azonosítani. Ez utóbbi a humán FOXP3 megfelelője, terméke a „scurfin” fehérje.

3.4. A kórokozók szerepe az autoimmun folyamatok kiváltásában

Az emberi autoimmun betegségek kialakulása általában fokozatos, elhúzódó folyamat, így a kiváltó okok kiderítése igen nehéz. Ennek ellenére ma már elfogadott az a nézet, hogy a genetikai adottságaik következtében érzékeny egyedek esetében a betegség kialakulásában fontos szerep jut a különböző kórokozóknak is. *Számos adat igazolja, hogy emberben az akut és/vagy perzisztáló fertőzéseket okozó patogének, különösen az RNS- és DNS-vírusok kiválthatják, elősegíthetik vagy felgyorsíthatják az autoimmun betegségek kialakulását, illetve fokozhatják az autoreaktív választ.*

Kísérletes állatmodellekben igazolták, hogy a célantigén (pl. gerincvelő-homogenizátum vagy MBP) bejuttatása adjuváns, és *Mycobacterium* kíséretében az érzékeny állatokban EAE-t vált ki. Ha a kísérletet úgy ismétlik meg, hogy baktériumot nem tartalmazó inkomplett Freund-adjuvánst alkalmaznak, a betegség nem fejlődik ki, sőt, az állatok rezisztenssé válnak, és a rezisztencia T-limfociták segítségével más állatokba is átvihető. Másik szemléletes példa, hogy az MBP-vel reagáló TCR-t hordozó transzgenikus egerek egyes egyedeiben fertőzés hatására spontán EAE alakul ki. Ezeknek a kísérleti eredményeknek a legvalószínűbb magyarázata az, hogy *a fertőző ágens hatására kialakuló gyulladás fokozza a hivatásos APC-ken a kostimulációs molekulák megjelenését, és ez által növeli a kis mennyiségben jelen lévő, autoantigénnel reagáló autoreaktív T-limfociták aktiválásának lehetőségét.*

A fertőző ágensek által kiváltott autoimmun betegség egy másik mechanizmusaként a molekuláris mimikri jelenségét feltételezik, melynek hátterében a kórokozó által aktivált immunválasz során képződő ellenanyagok és/vagy T-limfociták saját antigénekkel való keresztreakciója állhat. A keresztreakció az ellenanyagok szintjén egyértelműen igazolt: bizonyos *Streptococcus*-fajok olyan antitestek termelését váltják ki, amelyek keresztreagálnak a vese, a szívizom és az ízületek bizonyos antigénjeivel, ennek következtében szívizomgyulladással, poliartritisszel kísért reumás láz alakulhat ki (19.2. táblázat). Ezeknek az ellenanyagoknak a termelődése azonban általában átmeneti, és a kórokozó eliminálását követően megszűnik, mivel a Th-limfociták nem keresztreagálnak a saját antigének által prezentált peptidekkel. Azok a kórokozók, amelyek különböző saját fehérjéket képesek megkötni, hordozóként is szerepelhetnek bizonyos autoantigének számára. Ebben az esetben az immunválasz kiváltására (a Th-sejtek aktiválódásának hiánya miatt) nem képes saját struktúrák a hordozón keresztül mintegy segítséget kapnak a kórokozóra specifikus T-limfocitáktól, és emiatt kerül sor a tolerancia áttörésére. A patogének tehát a gazdaszervezetben olyan folyamatokat indíthatnak el, amelyek a tolerancia egyensúlyát megzavarva vezetnek autoimmun betegségekhez.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Itt jegyezzük meg, hogy krónikus fertőzések során bakteriális antigének olyan mennyiségben szabadulhatnak fel folyamatosan, hogy a képződő immunkomplexek eltávolítása emiatt zavart szenved. Ez fordulhat elő bakteriális eredetű szívbelhártya-gyulladás során (különösen az antibiotikus éra előtt volt gyakori), és ez az immunkomplex-lerakódással (vese, bőr) járó folyamat autoimmun betegségeknek megfelelő tünetekhez vezethet.

A fertőzések szerepét autoimmun betegségek kialakulásában a *Wegener-granulomatózishoz* társuló vasculitisek is igazolják. Erre az autoimmun kórképre súlyos, nekrózisokkal járó érgyulladás jellemző, melynek létrejöttében a neutrofil leukociták granulumaiban található proteinázok ellen képződő ellenanyagok (ANCA – *A*nti-*N*eutrophil *C*ytoplasm *A*ntibodies) játszanak szerepet. *Az autoantigén egy szerin-proteináz (proteináz-3).* Említésre méltó azonban, hogy az ANCA-pozitivitás nem feltétlenül jár együtt a Wegener-granulomatózis kialakulásával. Ismeretes, hogy nyugvó neutrofil granulociták nem fejeznek ki proteináz-3-at felszínükön, következésképpen, ha nincs fertőzés, az ANCA-ellenanyagok nem reagálnak ezekkel a sejtekkel. Fertőzések során azonban különböző citokinek aktiválják a neutrofil leukocitákat, ami együtt jár a proteináz-3 sejtfelszíni megjelenésével, a neutrofil sejtek és az ellenanyagok kapcsolódásával, majd degranulációval. Az érendotélsejteken egyidejűleg adhéziós molekulák jelennek meg, melyek az aktivált neutrofil sejteket megkötik, ami szöveti károsodást von maga után. Ez is egy olyan mechanizmus, amelynek következtében a fertőzések autoimmun folyamat megindításához vezethetnek.

A vírusfertőzéseket kísérő intenzív celluláris és humorális immunválasz előidézheti autorektív limfociták aktiválódását. Ezt kiválthatja a folyamat közelében található (*bystander*), saját antigént felismerő limfociták citokinek útján történő stimulálása, de szerepet játszhatnak a vírusokon, ill. saját sejteken egyaránt megtalálható azonos szerkezetű epitópok is (*molekuláris mimikri*). *A fertőzést kísérő gyulladásos folyamatok során képződő citokinek aktuális egyensúlya hozzájárulhat a jóindulatú autoimmun folyamat autoimmun betegséggé alakulásához.* Erre utal az is, hogy számos autoimmun betegségben a citokinprofil a gyulladásos citokinek irányába tolódik el.

Bizonyos kórokozók (HIV, EBV, egyes baktériumok) szuperantigénjei poliklonális B- vagy T-sejt-proliferációt idézhetnek elő, amely nagymértékben megnöveli az autoreaktív limfociták gyakoriságát. Ez a mechanizmus más tényezők közreműködésével autoimmun folyamatok kialakulásához vezethet.

A fenti lehetőségek nem csak kísérleti körülmények között bizonyítottak, hanem néhány emberi autoimmun betegség esetében is egyértelműen igazolták egyes kórokozók szerepét. Így pl. a HLA-B27 MHC-I-alléllal szoros korrelációt mutató Reiter-szindrómában a Chlamydia trachomatis, a reaktív arthritis esetében pedig Shigella, Salmonella, Yersinia és Campylobacter fajok részvételét igazolták a betegség kiváltásában (19.2. táblázat). Az utóbbi években felbukkanó, kullancsok által terjesztett Borrelia burgdorferi által az érzékeny egyedekben (HLA-DR2, DR4 molekulát hordozók) előidézett krónikus artritisszel járó Lyme-kórban (lásd 17. fejezet) is egyértelműen bizonyított a kórokozó szerepe a betegség kiváltásában. Ezért van nagy jelentősége a korai diagnosztizálásnak és a megfelelő antibiotikum-kezelésnek a fertőzés kezdetén.

Az autoimmunitást kiváltó tényezők mellett fontos kérdés az is, vajon mi tartja fenn a kórokozó eliminálását követően az autoreaktív immunválasz folyamatos aktiválódását? Erre az egyik lehetséges magyarázat, hogy a kórokozóval és a saját struktúrával is keresztreagáló B-limfocitákon a Th-sejtek által indukált fokozott CD40-expresszió az autoantigének számára folyamatos és hatékony prezentációt biztosít a T-limfociták számára. Ez továbbá lehetőséget ad az epitópterjedés *(epitope spreading)* jelenségének is, aminek eredményeként az autoreaktív választ kiváltó epitóp mellett a fokozott antigén-prezentáció és Th-aktivitás miatt újabb és újabb saját epitópokkal szemben szűnik meg a tolerancia, és alakul ki immunválasz.

3.5. Az autoimmun betegségek során fellépő szövetkárosító folyamatok

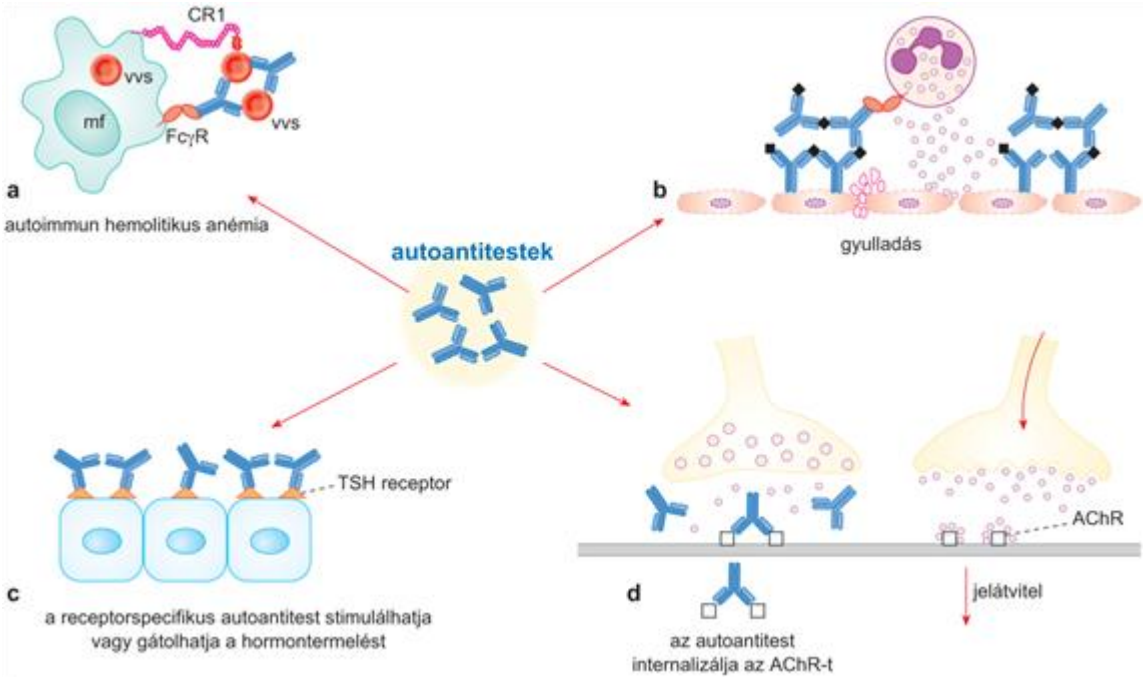
Az autoimmun betegségek során lezajló szövetkárosító folyamatok keletkezésének mechanizmusa megegyezik a kórokozók és más antigének ellen kialakuló védekezőmechanizmusok kapcsán létrejövőkével. Az autoimmun folyamatok beindulásában a T-limfocitáknak kitüntetett szerepük van, ezt követően, pedig a *citotoxikus T-limfociták* és a túlzott mértékben aktiválódó *makrofágok*, valamint a Th-sejtek részvételével termelődő *ellenanyagok* szövetkárosító hatása érvényesül *(19. 17. ábra).*

Autoimmun hemolitikus anémia során a vörösvérsejtek autoantigénjei ellen irányuló ellenanyagok komplementfüggő lízis révén azok szétesését idézik elő. Az autoantitestek által szenzibilizált vörösvérsejteket az Fc- és komplementreceptorok közvetítésével a fagocitasejtek, mint opszonizált részecskéket távolítják el. A

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

magvas sejtek jobban ellenállnak a komplementfüggő sejtoldódási folyamatoknak, így ezek eliminálásában elsősorban az NK-sejtek által közvetített ADCC vesz részt (lásd 18. fejezet).

Az autoantitestek egyes szervspecifikus autoimmun betegségek esetében a célsejtek funkciójának *gátlását* vagy *stimulálását* idézhetik elő. A pajzsmirigyműködés felborulásával járó Graves-betegségben a tiroidstimuláló hormon (TSH) ellen irányuló autoantitestek fokozott hormontermelést okoznak (lásdboksz, *19.4. táblázat* és 18. fejezet), ami megzavarja a szabályozó mechanizmusokat, és a beteg pajzsmirigy-túlműködésben szenved. Az acetilkolinreceptor-ellenes autoantitestek myasthenia gravis esetén a receptor internalizációját és lebomlását idézik elő, ami az idegvégződések izomrostok felé továbbított ingerületvezetést gátolja, és izomgyengeséget okoz (box). Az inzulinra rezisztens diabétesz során az inzulinreceptor-ellenes ellenanyagok blokkoló hatásának eredményeként hiperglikémia és ketoacidózis lép fel, míg a stimuláló ellenanyagok hipoglikémiát idéznek elő.



19.17. ábra. Az autoantitestek által kiváltott hatások. a) Az IgG-vel, illetve a komplementrendszer aktiválását követően C1q-val borított vörösvérsejteket a fagociták bekebelezik, aminek következtében *autoimmun hemolitikus anémia* alakulhat ki. b) Az immunkomplexek lerakódhatnak az endotélsejtekre, krónikus érgyulladást (*vaszkulitisz*) okozva. c) Az autoantitestek egy része stimuláló hatású lehet, azaz receptorokhoz kötődve – a ligandum jelenléte nélkül – aktiválhatja a sejtet. Ilyen hatása lehet pl. a pajzsmirigy TSH-receptora ellen kialakuló ellenanyagnak (*Graves-betegség*). d) Más esetben – pl. az acetilkolin-receptorhoz kötődő autoantitest – internalizációt vált ki, így gátolva az idegsejtről az izomsejtre való jelátvitelt (*Myasthenia gravis*).

19.4. táblázat - 19.4. táblázat. Néhány autoimmun kórképben szereplő immunpatológiai folyamat

Autoimmun kórkép	**Autoantigén**	**Következmény**
Sejtfelszíni antigének ellen képződő autoellenanyagok **II. típusú túlérzékenység**		
Autoimmun hemolitikus anémia	Vörösvérsejt Rh-antigén	Vörösvérsejtek eltávolítása komplementfüggő lízis, fagocitózis révén *Vérszegénység*
Autoimmun trombocitopénia	Vérlemezke integrin	*Kóros vérzékenység*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Graves-betegség	Tiroid-stimuláló hormon-receptor	*Hipertireózis*
Myasthenia gravis	Acetilkolin-receptor	*Folyamatosan romló izomgyengeség*
Akut reumás láz	Streptococcus sejtfalantigén ellen képződő, a szívizomsejtekkel és ízületi fehérjékkel keresztreagáló ellenanyagok	*Myocarditis* *Arthritis*
Immunkomplex betegség **III típusú túlérzékenység**		
Szisztémás lupus erithematosus	DNA, hisztonok, riboszómák, ribonukleoproteinek	*Glomerulonefritisz, vasculitis, arthritis*
T-sejtek által közvetített betegség **IV típusú túlérzékenység**		
Inzulinfüggő diabétesz	Hasnyálmirigy β-szigetsejt antigének	β-szigetsejtek károsodása *Inzulinhiány, cukorbetegség*
Rheumatoid arthritis	Ismeretlen ízületi antigének	*Ízületi gyulladás, károsodás*
Sclerosis multiplex Kísérletes allergiás encephalomyelitis	Mielin bázikus fehérje Proteolipid protein	A központi idegrendszerbe vándorló CD4+ T-sejtek *Bénulás*

Esetismertetés

Myasthenia gravis

Gyermekkorban (12-13 évesen) ismerték fel a páciens betegségét. Panaszai ekkor: kettőslátás, kétoldali szemhéjcsüngés (ptosis), beszédzavar (orrhang), fáradékonyság, izomgyengeség. Kivizsgálás során perzisztáló, megnagyobbodott tímuszt igazoltak. A Tensilon-próba során a panaszok és tünetek megszűntek. Az EMG (elektromiográfia) vizsgálat alátámasztotta a diagnózist. Az évek múlva hozzáférhető acetilkolinreceptor-elleni antitest (AchR) is pozitív ereményt adott. A családban immunológiai betegség nem fordult elő.

A kivizsgálások során más autoimmun betegség lehetősége nem vetődött fel. Kezdetben pyrdostigmine (mestinon) kezelést alkalmaztak, majd 1978-ban thymectomia történt. Ezt követően gyógyszert nem szedett, azonban miután sportolását engedélyezték, a betegség aktiválódott. Újabb kezelésként ambenonium (Mytelase) terápiát kapott. Hullámzóan súlyosbodó állapot miatt az évek során számos alkalommal részesült plazmaferezis-kezelésben is. Egy gyermeket szült, aki egészséges. A terhesség alatt nem volt komplikáció, a szülés császármetszéssel történt. Gyógyszeres kezelését a szülést követően folytatták. 1996-ban leukopéniát diagnosztizáltak nála, és az ekkor végzett hematológiai kivizsgálás csontvelői eltérést nem igazolt. Újabban a járást is akadályozó kétoldali térdízületi fájdalma jelentkezett, mely mögött immunpatomechanizmusú betegséget nem sikerült igazolni. Mytelase mellett az alapbetegség egyensúlyban tartható, dolgozik, családját ellátja. Ellenőrzését neurológus és immunológus irányítja.

Az *oldott antigének* elleni humorális immunválasz immunkomplexek képződéséhez vezet. Ezek nagy része a vörösvérsejtek komplementreceptorához kötődve a májba és lépbe kerül, ahol a vörösvérsejtek károsítása nélkül eliminálódnak (lásd 7. fejezet). Más részük a fagocitarendszeren keresztül kerül gyors eltávolításra. Amennyiben hosszan tartó, nagy mennyiségű ellenanyag termelésével járó autoimmun betegség alakul ki, a különböző sejtalkotók (pl. DNS-fehérje-komplexek) kisméretű immunkomplexei az erek falán, a

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

veseglomerulusokban és az ízületekben lerakódnak, ami a komplementrendszer és a fagociták aktivációjához vezet. Az ennek következtében az agyban vagy vesében előidézett gyulladás a beteg halálát is okozhatja.

Th1- és Tc-limfociták részvételét rheumatoid arthritisben, allergiás encephalomyelitisben és IDDM-ban egyaránt igazolták. A szisztémás rheumatoid arthritis rendkívül összetett betegség (lásdbox), a gyulladási T-limfociták megjelenése mellett jellegzetes diagnosztikai értékű kísérőjelensége az IgG-ellenanyagokkal reagáló reumafaktorok képződése.

Esetismertetés

Rheumatoid arthritis (RA)

A 35 éves nőbeteg több éve tartó, fokozódó panaszok, hőemelkedés, fáradékonyság, kifejezett kis és nagyízületi fájdalom, reggelente jelentkező ízületi merevség miatt jelentkezett immunológiai ambulancián. A kórelőzményben egy szülés (élő, egészséges gyermek) szerepelt. A családban autoimmun betegség nem fordult elő. Napfényérzékenységet nem említett. Fizikális vizsgálattal a kézujjak proximális kisízületeinek duzzanata, mérsékelt izomatrófia, a kéz enyhe ulnáris deviációja, illetve könyök- és vállfájdalom volt észlelhető.

A laboratóriumi vizsgálatok normális vérképet, negatív kémiai és vizeleteredményt mutattak, a gyorsult vérsejtsüllyedés (We) és emelkedett CRP-érték gyulladásra utalt. Az immunszerológiai vizsgálatok közül az ANA, ssDNS elleni antitestek pozitivitást mutattak, a rheumatoid faktor (RF) emelkedett, az anti-CCP (anti-ciklikus citrullinált peptid) kifejezetten emelkedett értéket adott (148,7 IU/ml, norm.: 0–30). Immunelfo: gammaglobulin-szaporulat. Kvantitatív elfo: IgG: 19,5 g/l, IgA: 4,2 g/l, IgM: 1,2G/l. HLA vizsgálata HLA-DR4 (HLA-DRB*0401) tulajonságot igazolt. A csukló és a kéz posteroanterior irányú röntgenfelvételén sávos osteoporosis és kezdődő marginális eróziók láthatóak. A klinikai tünetek és viszgálati események alapján korai rheumatoid arthritisként kezelték, kezdetben chloroquin-terápiát alkalmazva. Két év jó periódust követően állapota romlott, a kéz kisízületeit érintő fájdalom, duzzanat, mozgáskorlátozottság fokozódott. Methotrexat-kezelésre a klinikai állapot gyorsan javult, tünetmentessé vált.

Az újabb eredmények szerint nagyobb diagnosztikai jelentősége van a citrullinált fehérjékkel reagáló autoantitesteknek. A kísérletesen előállított, az autoantigén felismerésére képes T-limfociták egy része a megfelelő állatmodellekben, adoptív transzfer vizsgálatokban képes a betegség kiváltására. A T-limfociták targetantigénjeinek, vagyis azoknak a saját fehérjékből származó peptideknek az azonosítása, amelyek szerepet játszanak a betegség kiváltásában, valamint a szövetkárosító folyamatok beindításában, rendkívül nehéz és sokkal bonyolultabb feladat elé állítja a kutatókat, mint az autoantitestek specificitásának meghatározása.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

20. fejezet - 20. fejezet – Transzplantációs immunológia

(László Glória)

Ahogy erről korábban már részletesen volt szó, az immunrendszer megfelelő működése során *a saját szervek, szövetek komponensei ellen – az egyedfejlődés folyamán lezajló tanulási folyamatok eredményeként – immunológiai tolerancia* alakul ki, ami megakadályozza a szervezet saját alkotórészei ellen irányuló önpusztító (autoimmun) folyamatok megindulását. Bár egy faj egyedei hasonló szervekből, szövetekből épülnek fel, az egyes egyedek fehérjéi az allotípuskülönbségek miatt eltérőek lehetnek, és más egyedbe juttatva immunválaszt válthatnak ki. Ahogy ezt a 9. és a 12. fejezetben részletesen bemutattuk, *a gerincesek legnagyobb genetikai polimorfizmussal rendelkező fehérjéi az MHC által kódolt glikoproteinek, amelyek alapvető szerepet játszanak a T-limfociták antigénfelismerő működésében, valamint a tolerancia kialakulásában és fenntartásában. Ebből adódóan az immunrendszer számára a saját környezetet elsősorban az egyedre jellemző MHC-allotípusok kombinációja és az általuk bemutatott saját peptidek mintázata határozza meg*. Ezen összefüggések ismeretében nem meglepő, hogy az immunrendszer az eltérő MHC-fehérjékkel rendelkező testidegen szövetek ellen intenzív immunválasszal reagál. Az MHC által kódolt sejtmembránfehérjéket elsőként mint erős kilökődési reakciót kiváltó antigéneket írták le, ezért nevezték korábban „MHC-antigéneknek” (lásd 9. fejezet).

Két egyed szomatikus sejtjeinek találkozására természetes körülmények között a terhesség során kerül sor. Ennek ellenére – mint ezt a 19. fejezetben részleteztük – *az egészséges magzattal szemben toleráns az anyai szervezet,* nem indul meg idő előtt kilökődési reakció ellene. Emberi szervek vagy szövetek átültetése *terápiás beavatkozás*, amelynek célja valamely károsodott szerv vagy szövet mesterséges pótlása. *A legrégebben alkalmazott szövetátültetési eljárás a vérátömlesztés*, ami a vércsoport-antigének aránylag kismértékű polimorfizmusa miatt – a megfelelő szabályok betartásával – viszonylag kis kockázattal, veszélytelenül elvégezhető (lásd később). *A jórészt magvas sejteket tartalmazó szövetek és szervek átültetése azonban a szervet adó és a szervet kapó egyed szöveteinek genetikai eltéréseitől függően, kilökődési reakciót válthat ki, ami elsősorban az idegen MHC-molekulák, valamint egyéb alloantigének ellen irányul.* A nem saját szövetek elleni immunválasz (kilökődési reakció) sok vonatkozásában az autoimmun folyamatokhoz hasonlít. A kilökődési reakcióban a Th, a Tc és az NK-sejtek mellett az ellenanyagok által közvetített effektorfolyamatoknak is szerepük van.

1. Alapfogalmak

A szervezet bármely sejtcsoportjának, szövetének, szervének saját szervezeten belül, vagy egy más egyedbe történő átültetését transzplantációnak nevezzük. A szervet vagy szövetet adó a *donor*, a kapó pedig a *recipiens*. *Maga az áthelyezett szövet vagy szerv a transzplantátum vagy graft (oltvány)*.

A sikeres transzplantáció szabályait elsőként beltenyésztett egerekben végzett bőrátültetési kísérletekkel tisztázták. A transzplantátum az átültetés helyétől és a graft eredetétől függően vagy megtapad, vagy kilökődik *(20.1. táblázat)*. Az első átültetést követő kilökődési reakció általában 10-12 nap múlva indul meg, ha ezt követően ugyanabból a donorból újabb bőrdarabot ültetnek át, akkor a másodlagos kilökődési reakció már rövidebb idő alatt (6-8 nap) következik be. A gyors reakcióképesség a recipiens T-sejtjeivel – adoptív transzfer révén – nem kezelt állatokba is átvihető. Ez a megfigyelés, valamint a kilökődési reakció elmaradása T-sejt-hiányos *nude*-egerekben a T-limfociták kitüntetett szerepét igazolta a szövetkilökődési folyamatban.

20.1. táblázat - 20.1. táblázat. A transzplantátum eredet szerinti elnevezése és az átültetést követő immunológiai reakció

A graft elnevezése	Meghatározás	Példa	Kilökődés
Autograft	saját szövet átültetése a test egyik helyéről egy másikra	saját vér vagy csontvelő visszaadása; bőrátültetés egy adott szervezeten belül	nincs

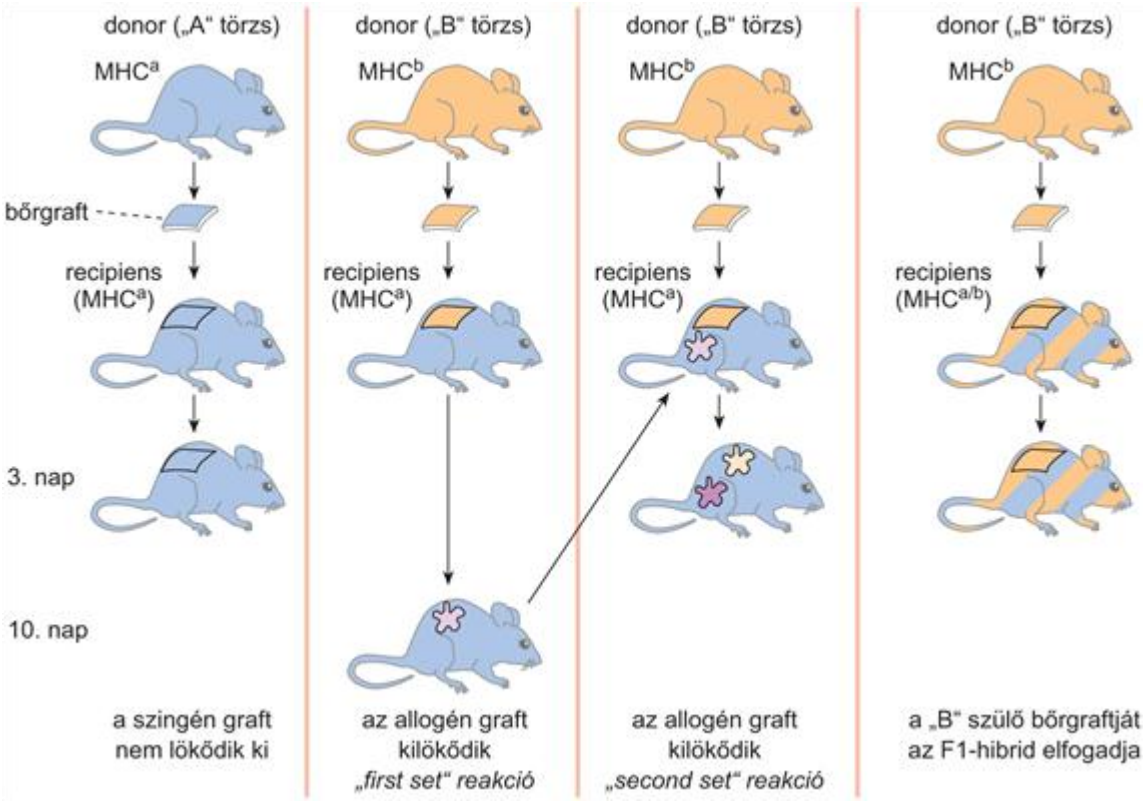
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Szingraft (szingén graft, izograft)	átültetés genetikailag azonos egyedek között	szövet-, szervátültetés egypetéjű ikrek vagy beltenyésztett egértörzs egyedei között	nincs
Allograft	átültetés ugyanazon faj két egyede között	szövet- vagy szervátültetés egyik emberből egy másikba vagy két különböző beltenyésztett egértörzs egyedei között	van
Xenograft	átültetés különböző faj egyedei között	disznó- vagy majomszerv átültetése emberbe	van

Ortotopikus az átültetés, ha a graftot a szervezeten belül anatómiailag az eredeti helyére ültetik vissza, és *heterotopikus*, ha a szervezet más részére kerül (pl. bőr egyes plasztikai sebészeti eljárások során, vagy a hasnyálmirigy inzulintermelő β-sejtjeinek az átültetése a májba az inzulin dependens cukorbetegség (IDDM) transzplantációval történő gyógyítása során). Az eltérő funkciójú szervek/szövetek átültetése anatómiai elhelyezkedésüktől és az immunrendszerrel való kapcsolatuktól függően különböző sebészi és gyógykezelési nehézségeket vethet fel. Ha az átültetett szerv vagy szövet a keringéstől (az immunrendszertől) anatómiailag elzárt helyre kerül (pl. szemlencse), a transzplantáció általában a donor genetikai sajátságaitól függetlenül sikeres. Az ún. *immunológiailag kiváltságos helyek* (lásd 19. fejezet) esetében az átültetés immunszuppresszió nélkül is eredményes.

A vér „átültetésénél" *(vérátömlesztés, transzfúzió)* a vörösvérsejteken található erős antigenitású alloantigének egyeztetésén kívül általában elegendő annak ellenőrzése, hogy a recipiensben kimutathatók-e a donor vörösvérsejtjeivel reagáló ellenanyagok. Más szerv, ill. szövet átültetésekor az MHC-allélek azonosítására és a donor sejtjeit felismerő ellenanyagok jelenlétének kizárására is szükség van. A *csontvelő-átültetés* különlegessége, hogy ennek során az immunrendszer sejtjeit transzplantálják. Ilyenkor nemcsak a gazdaszervezet graftellenes reakcióját (host versus graft - HVG) kell megakadályozni, hanem a beültetett csontvelő érett immunsejtjeinek a befogadó szervezet elleni reakcióját is, melynek következménye a graft versus host (GVH) reakció, ill. betegség. Mivel a befogadó a kilökődési reakció csökkentése érdekében az átültetést megelőzően erős immunszuppresszív kezelésben részesül, a recipiens T-sejtjei által közvetített immunválasz nem eredményezi a transzplantált sejtek kilökődését. Az egészséges donorból származó T-limfociták viszont erős immunválasszal reagálnak a recipiens szöveti antigénjeivel szemben. Erre jól működő gazdaszervezetben nem kerülhet sor, de a GVH-reakció a csontvelő-átültetésen átesett, immunszuppresszív kezelésben részesült beteg számára végzetes is lehet *(20.1. ábra).*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



20.1. ábra. A kilökődési reakciók genetikai és immunológiai háttere. Az azonos genetikai hátterű egérből származó graftot a recipiens elfogadja. A beltenyésztett „A" egértörzs egyede a „B" törzs egyedéből átültetett bőrdarabot az ún. *elsődleges reakcióval* kilöki, kb. 10 nappal a transzplantáció után. Ha az „A" törzs egyede már szenzibilizálódott a „B" törzs egyed graftjával szemben, akkor a sokkal gyorsabb, ún. *másodlagos reakció* zajlik le, amit a kialakult immunológiai memória tesz lehetővé. Az F1 hibrid állat bármelyik beltenyésztett szülői graftot elfogadja.

2. Transzplantációs antigének

Az antigénszerkezetük tekintetében azonos vagy nagyon hasonló sejtek, szövetek *összeférhetők (hisztokompatibilisek)*, azaz átültetés után *immunreakciót nem váltanak ki*. Bizonyos szöveti antigének azonban antigéntulajdonságaikban jelentősen eltérnek egymástól, *nem összeférhetőek (hiszto-inkompatibilisek),* ezért transzplantációjuk immunválaszt, és ennek következtében *kilökődési reakciót vált ki. A szöveti összeférhetőséget meghatározó antigének elsősorban a fő hisztokompatibilitási génkomplex (MHC) termékei.* Ezek szerkezetével a 9. fejezetben foglalkoztunk részletesen.

Fő hisztokompatibilitási antigének

A szöveti összeférhetőség tekintetében legmeghatározóbb gének, az MHC termékeit nevezzük fő transzplantációs antigéneknek. Ahogy erről részletesen szó volt (lásd 9. fejezet) ezek a sejtmembránfehérjék kodominánsan, a mendeli szabályok szerint öröklődnek. Régóta ismert, hogy a transzplantáció során lezajló kilökődési reakciót a donor és a recipiens MHCI és MHCII molekuláiban tapasztalható eltérések okozzák.

Az emberi fő szövet-összeférhetőségi antigéneket a HLA (Human Leukocyte Antigen) gének kódolják. A haplotípusok sokfélesége az egyes allélok különböző kombinációiból adódik. *Az egyes régiók génjei által kódolt membránfehérjék polimorfizmusa és antigenitása eltérő.* Az MHCI α- láncát kódoló C-lókusznak az A- és a B-lókusz génjeihez viszonyítva kevés allélja ismeretes. A DP- és a DQ-régiók génjei által kódolt MHCII antigének esetében csak egy α és egy β-lánc megjelenése mutatható ki, bár mindkét láncot több gén is kódolhatja. A DR-régió által kódolt β-láncok közül egyes egyedekben kettő is kombinálódhat az α-lánccal. További variációs lehetőséget jelent az MHCII esetében a polimorf láncok cisz- és transz-párosodásának lehetősége, mivel ez új konformációs epitópok kialakulását eredményezi. Az egyes allélek gyakorisága egy adott populáción belül, illetve a különböző populációk között igen eltérő lehet.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A szerv- és szövetátültetések annál sikeresebbek, minél közelebb áll egymáshoz a donor és a recipiens HLA haplotípusa, vagyis az MHC-allélek közötti eltérések csökkenésével nagymértékben növekszik (lásd box). A szervátültetések azonban még az azopnos haplotípust hordozó testvérek esetében sem jár feltétlenül a kilökődési reakció hiányával. Ennek hátterében a *minor hisztokompatibilitási antigének* állnak.

HLA-tipizálás

Az érett vörösvérsejtek kivételével valamennyi testi sejten megjelenő A-, B-, illetve C-régió antigénjeit *in vitro* kimutatásuk módszere alapján SD (*S*erologically *D*efined) antigéneknek nevezzük. A D-régió által kódolt molekulák elnevezése LD (*L*ymphocyte *D*efined) antigén, mivel az *in vitro* tipizálásukat homozigóta stimuláló sejtek felhasználásával, ún. kevert limfocita reakcióval (MLR – *M*ixed *L*ymphocyte *R*eaction) végzik.

A HLA szerológiai módszerrel való meghatározásához többször vérátömlesztésben részesült vagy ismételten terhes asszonyok – mint véradók – szérumából nyert ellenanyagokat alkalmaznak. Az egyes allélok által kódolt fehérjék egyedi epitópjainak feltérképezésére, továbbá a több allél termékére jellemző közös antigéndeterminánsok meghatározására ma már sok esetben monoklonális ellenanyagokat alkalmaznak.

A HLA-tipizálás korszerű módszere a polimeráz láncreakcióval (PCR – *P*olymerase *C*hain *R*eaction) végzett genotípus meghatározás, amely akár egyetlen aminosavcsere kimutatására is alkalmas. Ezzel a módszerrel a szerológiai eljárással azonosítható allotípusoknál lényegesen több MHC-allél mutatható ki az emberi populációban.

Minor hisztokompatibilitási antigének

Minor hisztokompatibilitási (minor-H) antigének az adott sejtben szintetizált fehérjékből származhatnak, melyeknek – polimorfizmusuk révén – különböző szekvenciái prezentálódnak az egyes egyedekben. Többségük MHCI-hez kötött peptid, amit a citotoxikus T-sejtek ismernek fel. A minor-H antigének ellenanyagválaszt nem indukálnak, és az azokkal reagáló T-sejtek száma is jóval kisebb, mint az eltérő MHC-fehérjéket felismerő T-limfociták száma. A minor-H antigének különbözősége önmagában nem vált ki erős kilökődési reakciót, de megnöveli az az MHC-antigének eltérése következtében elinduló folyamat intenzitását. Sőt, több minor-H antigén eltérése még tökéletes MHC-egyezeés esetén is megakadályozhatja a szerv vagy szövet megtapadását.

A minor-H antigének közé tartoznak az egerekben azonosított, az Y-kromoszómán kódolt H-Y fehérjék. Mivel ezek csak a hím állatokban jelennek meg, a H-Y antigének nőstényekben immunválaszt váltanak ki.

Vércsoportantigének

A vércsoportantigének a vörösvérsejtek alloantigénjei. Emberben a legfontosabbak a 9. kromoszómán található gének által kódolt AB0-alloantigének. A vörösvérsejtek antigénrendszerével és a tipizálásukra alkalmas – általában agglutináción alapuló – *in vitro* módszerekkel a vércsoport-szerológia foglalkozik. A különböző emberi populációkban eltérő gyakorisággal előforduló A- és B-allélek olyan enzimeket kódolnak, amelyek vagy egy terminális N-acetil-galaktózaminnal, vagy pedig galaktózzal módosítják a glikoszfingolipid alapvázat, míg a 0-allél termékének nincs kimutatható enzimaktivitása. A kodomináns öröklésmenetnek megfelelően 0, A, B és AB fenotípusok ismertek. *Az A és a B tulajdonságot meghatározó szénhidrátok a normál bélflóra egyes baktériumainak sejtfalában is jelen vannak, aminek következtében a szervezet már a születést követően találkozik ezekkel az antigéndeterminánsokkal.* Ennek hatására a saját vörösvérsejteken hiányzó hiányzó antigénekkel szemben IgM-típusú ellenanyag termelődik, míg a saját vércsoportantigénekkel szemben tolerancia alakul ki. Ez az alapja a régóta ismert transzfúziós szabálynak, miszerint *az AB vércsoportú egyedek általános recipiensek*, mivel a szervezetükben nincsenek jelen sem az A, sem a B antigénre specifikus ellenanyagok. *A 0 vércsoportúak pedig általános donorok*, mivel vörösvérsejtjeiken nem jelennek meg sem az A, sem a B alloantigének.

A vércsoportantigénekkel reagáló antitestek inkompatibilis vér transzfúziója esetén a vörösvérsejtek oldódását, és ezzel járó súlyos szövődményeket okozhatnak. Az AB0-rendszer antigénjei a szervezet más szövetein (pl. az érfal endotélsejtjein) is jelen vannak, ezért ezeknek az antigéneknek az eltéréseit más szövetek transzplantációja esetében is figyelembe kell venni.

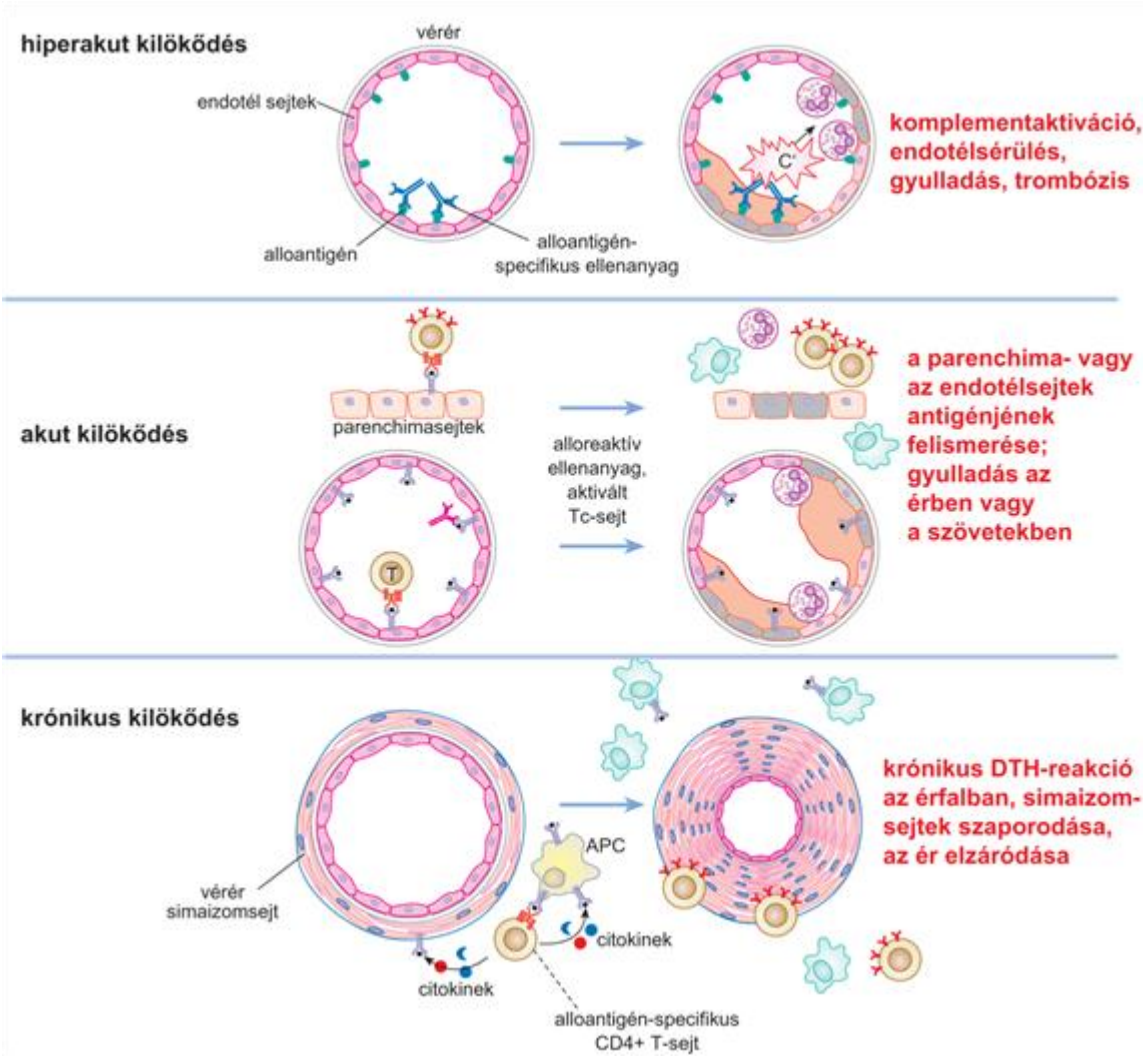
Az Rh vércsoportrendszerhez tartozó antigéneket kódoló gének az 1. kromoszómán találhatók. *Az Rh-antigének csak a vörösvérsejteken fejeződnek ki, és az ellenük termelődő IgG típusú antitestek megjelenése a szervezetben minden esetben alloimmunizáció (terhesség vagy transzfúzió) következménye.* A súlyos szövődményekkel járó túlérzékenységi reakció elkerülése érdekében az Rh-vércsoport egyeztetése elengedhetetlen vérátömlesztéskor és szervátültetés során, továbbá fontos az Rh-inkompatibilitás ismerete terhesség esetében is (lásd 18. fejezet).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

2.1. A kilökődési reakciók típusai

A szerv- és szövetátültetés során a donor sejtjei és a recipiens immunrendszerének komponensei találkoznak. A kölcsönhatás eredményeként a beültetett szövet ellen irányuló immunválasz (HVG – Host Versus Graft) – és/vagy a recipiens ellen irányuló GVH (Graft Versus Host)-reakció jöhet létre. Szervek átültetésekor a recipiens graft ellenes immunválasza kilökődést eredményezhet, míg csontvelő-átültetéskor a donor sejtek váltják ki az immunreakciót a befogadó szervezetben (lásd később).

Attól függően, hogy a kilökődési reakció mikor és milyen immunológiai folyamatok eredményeként alakul ki, különböző reakciótípusok különböztethetők meg *(20.2. ábra):*



20.2. ábra Az emberben lezajló kilökődési reakciók típusainak mechanizmusa. A *hiperakut reakciót* az idézi elő, hogy a graft érendotéljének alloantigénjéhez kötődő ellenanyagai aktiválják a komplementrendszert, aminek következtében gyulladás és nagyon rövid időn belül (percek-órák) intravaszkuláris trombózis és nekrózis alakul ki. A 2–20 nap alatt lezajló *akut reakciót* elsősorban az alloantigének által aktivált CD8+ T-sejtek közvetítik, de ilyenkor is szerepet játszanak az alloreaktív antitestek. A reakció során a graft parenchimasejtjei károsodnak, gyulladás jön létre. A *krónikus kilökődési reakcióban*, ami hónapok alatt alakul ki, alloantigén-specifikus CD4+, DTH (*D*elayed *T*ype *H*ypersensitivity) T-sejtek vesznek részt. A folyamat eredményeként a graft vérereinek fala megvastagodik, (*arterioszklerózis*), és az erek átmérőjének csökkenése az átültetett szövet elhalásához vezet.

– *Hiperakut a kilökődési reakció, ha az már a beültetést követő percekben megindul.* A recipiensben jelenlevő, a donor epitélsejtjeire specifikus ellenanyagok közvetítik, komplement aktiválás, gyulladás, az endotélium károsodása és trombózis kialakulása révén.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

– *A korai akut kilökődési reakció a graft átültetését követően 2-5 napon belül alakul ki*. A CD8+ T-sejtek okozzák, amelyek az endotél és a parenchima sejteken alloantigének hatására aktiválódnak, és elpusztítják azokat.

– A *késői akut kilökődési reakció* a transzplantáció után átlag 7-21 nap elteltével (de esetenként sokkal később, néhány hónap múltán) következik be.

– A *krónikus kilökődés 6 hónap letelte után* következik be, amikor a graftot behálózó erek beszűkülnek az intima simaizomsejtjeinek proliferációja következtében, ami végül ischaemiás szövetkárosodáshoz vezet. A proliferáció az alloreaktív T-sejtek által termelt IFNγ és a TNF által indukált növekedési faktorok és kemokinek hatására következik be. Az immunszuppresszív terápiák fejlődése jelentősen csökkentette az akut kilökődések számát és intenzitását, így napjainkban a krónikus kilökődés az átültetett szervek elvesztésének a fő oka. A szövettani elváltozások glomerulosclerosis, fibrózis, arteriosclerosis képét mutatják.

2.2. Ellenanyagok szerepe a graftkilökődésben

Ha a recipiens korábbi terhesség vagy vérátömlesztés következtében immunizálódott, és ezért preformált ellenanyagok *(alloantitestek)* vannak jelen a szerveztében, akkor – főként a bőséges érellátású szervek (vese, szív) átültetését követően – akár már perceken belül is bekövetkezhet a transzplantátum *hiperakut* kilökődési reakciója. Az ellenanyagok elsősorban az átültetett szerv ereinek endotélsejtjein (EC) nagy számban kifejeződő HLA-I antigénekhez kötődnek, de az ABO-rendszer és más antigének is számításba jönnek. A graft antigénjeivel reagáló ellenanyagok a komplementrendszet aktiválják, ami gyulladásos mediátorok felszabadulását és következményes helyi gyulladást, szövetkárosodást okoz. Az ellenanyag-függő kilökődés helyén a szövetekben C4d-komplementkomponens olyankor is kimutatható, ha ellenanyagok jelenléte nem bizonyítható, következésképpen ennek a fragmentumnak a jelenléte fontos diagnosztikai marker. Az ellenanyagok és a komplementkomponensek hatással vannak az endotélsejtekre, ami citokinek, kemokinek, adhéziós molekulák, növekedési faktorok termelődésében nyilvánulhat meg, de jelentőségük van a kilökődés során bekövetkező sejtpusztulásban is.

A hiperakut kilökődésben kitüntetett szerep jut a szénhidrát-típusú antigénekkel fajlagosan reagáló, IgM-izotípusú ellenanyagoknak (pl. ABO vércsoport-inkompatibilitás esetén), de IgG-osztályba tartozók is részt vesznek a folyamatban. Egyes esetekben az ellenanyag közvetített citotoxicitási reakció (ADCC) szerepe is kimutatható. Mindez hozzájárul az átültetett szerv ereinek elzáródásához, a szerv elhalásához (ún. „fehér graft").

Hiperakut kilökődési reakcióra lehet számítani xenograftok átültetését követően is, mivel a graft forrásaként használt háziállatok (pl. disznó) endotélsejtjeivel reagáló természetes ellenanyagok a legtöbb emberben jelen vannak (lásd box). Ezek az antitestek azért is veszélyesek, mert a komplementrendszer működését szabályozó fehérjék (pl. CD59, DAF – lásd 7. fejezet) fajspecifikusak, így a graft szöveteit nem védik meg az emberi komplementkaszkád sejtpusztító hatásától.

Xenogén transzplantáció

Létfontosságú szervek átültetése esetében a szervre igényt tartók száma messze meghaladja a potenciális donorokét. Erre az égető problémára keres megoldást a xenogén transzplantáció. Az esetleges etikai fenntartások mellett ezzel kapcsolatban több probléma merül fel. Fontos kérdés, hogy az adott szerv ill. szövet mennyire képes egy másik faj egyedének szervezetében megfelelően működni. Filogenetikailag közelálló emlős fajok esetében erre találhatók példák, így pl. az emberi csontvelő képes SCID egerekben megtapadni. Próbálkoznak majomból származó vese és szív emberbe ültetésével is. A „donorként" számításba jövő állatok közül a sertés került előtérbe, amely kellő számban állhat rendelkezésre és genetikai módosítása is lehetséges.

Az eddigi sikertelenségek egyik fő oka – a főemlősökből származó graftok átültetésének kivételével – a transzplantációt követő hiperakut kilökődési reakció, amelyet elsősorban a Galα1-3Gal szénhidrát-oldalláncokkal rendelkező xenoantigéneket felismerő, IgM-típusú, komplementkötő ellenanyagok váltanak ki. Mivel a graft sejtjein lévő, a komplementrendszer működését szabályozó fehérjék (DAF, CD59) fajspecifikusak, a saját szövetet védő hatásuk nem érvényesül. (Biztató, hogy sikerült olyan transzgenikus sertést előállítani, amely emberi komplementszabályozó fehérjéket termel, és ettől a hiperakut kilökődési reakció megelőzése várható.) A xenograft néhány nap múlva bekövetkező kilökődési reakciójában elsősorban az aktivált endotélsejtek által odavonzott NK-sejteknek és monocitáknak, a különböző kemokineknek, az általuk indukált adhéziós molekuláknak és a gyulladásos citokineknek van szerepe. A szövetkárosodás és a trombózis létrejöttében a véralvadási rendszer aktiválódása és a sejtek közötti állomány is részt vesz.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A xenograft MHC-antigénjei csakúgy, mint a többi xenoantigén a recipiens APC-jei által feldolgozott és bemutatott formában kerülnek felismerésre. A más fajból származó fehérjeantigének általában erősen immunogének, ezért kevés esély marad a szerv vagy szövet megtapadására.

A xenotranszplantáció problémáinak megoldása nagy áttörést jelentene a szervátültetések történetében. Újabb vizsgálatok az emberi HLA-rendszerhez igen hasonló MHC-antigénekkel rendelkező disznó és egyes főemlősök szerveinek átültetésére irányulnak. A xenotranszplantációkkal kapcsolatban komoly aggályként merül fel az egyes retrovírusok fajok közötti átvitelének reális veszélye és lehetséges következményei is.

Veseallograftok késői kilökődése kapcsán *alloantitestek* szerepét is kimutatták, azonban ezeknek az ellenanyagoknak a hatását különböző regulációs tényezők befolyásolhatják. Így pl. a HLA-specifikus ellenanyagokkal szemben termelődött antiidiotípus antitestek szabályozhatják az alloantitestek szintjét, így azok hatásának időtartamát is, és ezáltal kedvezően befolyásolhatják a graft túlélését. Bonyolultabbá teszi az ellenanyagok szerepének megítélését, hogy kettős funkciót tölthetnek be: elősegíthetik a graftkilökődést, de kis koncentrációban, az átültetett szerv „alkalmazkodását” *(akkommodáció)* is. A „graftakkomodáció” az endotélsejtekkel összefüggő jelenség, ami e sejteknek a károsító tényezőkkel szembeni nagyobb ellenálló képességével magyarázható, és egyes túlélési gének (Bcl-2, Bcl-xL és A20, valamint az antiinflammatorikus hem-oxigenáz-1) expressziójának tulajdonítható. Mindezeket figyelembe véve, a szervátültetés idején a recipiensben jelenlévő, a donor HLA-I és HLA-II antigénjeire specifikus IgG-osztályba tartozó alloantitestek rizikófaktoroknak tekinthetők.

2.3. Sejtek részvétele a kilökődési reakciókban

Endotélsejtek (EC). Ezek a sejtek jelentik az első érintkezési felületet, amelyen a recipiens makrofágjai és limfocitái az átültetett szervvel kapcsolatba kerülnek. Mivel az átültetett szerv érintkezik a recipiens vérkeringésével, a gazdaszervezet limfocitái e kölcsönhatás során felismerhetik a graft alloantigénjeit. Az érfalat egy rétegben boríó *vaszkuláris endotélsejtek* képezik a test legnagyobb immunológiailag aktív felületét, amelyen sejt-sejt kölcsönhatások (adhézió, felismerés) jöhetnek létre. Így kerülhetnek a T-limfociták is folyamatosan kapcsolatba az EC-ekkel. Emberben a kapillárisokat és a venulákat borító mikrovaszkuláris EC-k MHCI- és II-molekulákat fejeznek ki. A HLAI-osztályba tartozó antigének kifejeződése konstitutív, míg a HLAII-osztályba tartozók citokinek (főként IFNγ) hatására jelennek meg. Az EC–limfocita kölcsönhatásban természetesen adhéziós molekulák (ICAM, VCAM, integrinek, szelektinek) is részt vesznek. Mindezek elősegítik a limfociták érfalon át történő migrációját is. Tekintettel arra, hogy a vér a donorból származó EC-ekkel bélelt ereken keresztül áramlik át a grafton, az EC-k is részt vesznek a graftkilökődés folyamatában. Beigazolódott az is, hogy EC-k APC-funkciót is betöltenek, és ilyen minőségükben nyugvó T-memóriasejteket toboroznak és aktiválnak.

Alloantigének bemutatása

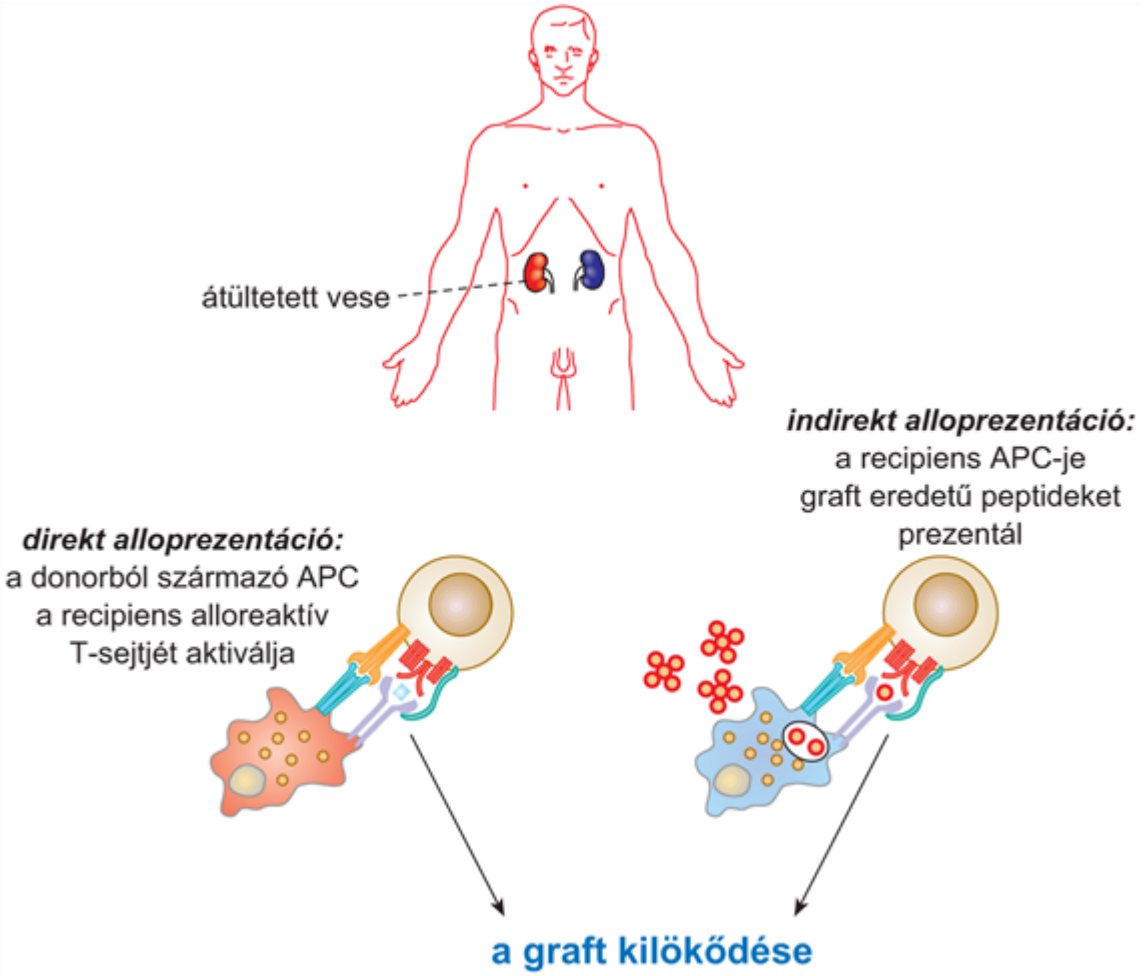
Ahhoz, hogy a naiv, alloreaktív T-limfociták effektorsejtté alakuljanak, aktiválódniuk kell olyan APC-k által, melyek allogén MHC-molekulát fejeznek ki és ko-stimulációra is képesek. A graftok gyakran tartalmaznak a donorból származó APC-ket, melyek a recipiens nyirokcsomóiba vándorolva aktiválhatják a megfelelő receptot kifejező T-sejteket. Az ily módon stimulált alloreaktív T-sejtek ezután a graftba visszajutva kiválthatják az oltvány kilökődését. *Ez a direkt antigénprezentációs út,* melynek lezajlását megfelelő ellenanyagokkal vagy az APC-k graftból való eltávolításával jelentősen késleltetni lehet.

Az indirekt prezentáció során a recipiens APC-i veszik fel a graftból származó allogén fehérjét, és annak peptidjét mutatják be saját MHC-molekuláikon a T-sejteknek. A bemutatott peptidek között minor-H antigének és az idegen MHC-molekulából származó fehérjeszakaszok direkt bemutatás során.

Az átültetett szerv alloantigénjeit kétféle módon ismerhetik fel a recipiens T-limfocitái. – a recipiens szervezet limfocitái és az graft EC-i között lezajló reakció során - k három típusa különböztethető meg:

– A recipiens CD4+ T-sejtjei felismerik az EC-k felszínén prezentált, graft eredetű alloantigénekből származó peptideket. Ha az ereket a recipiens EC-i fedik, a graft alloantigénjeiből származó peptideket recipiens eredetű MHCII-molekulák mutatják be a recipiens $CD4^+$T-sejtjeinek (indirekt prezentáció). Ha a graft ereit a donor EC-ei borítják, ezek allogén MHCI- és II-molekulák útján prezentálnak peptideket a recipiens $CD8^+$ és $CD4^+$ T-sejtjei felé (direkt prezentáció). Az indirekt és direkt prezentáció egyaránt a graft kilökődését indukálja *(20.3. ábra).*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



20.3. ábra. Alloantigének direkt és indirekt prezentációja. A *direkt prezentáció* során az átültetett szervből a nyirokcsomóba vándorló APC-k MHCI- és MHCII-molekulái, illetve azok peptidekkel alkotott komplexei aktiválják a recipiens alloreaktív T-sejtjeit. Az *indirekt bemutatás* során az átültetett szervből származó fehérjéket a recipiens APC-i felveszik és feldolgozzák, majd MHC-molekuláin szintén a recipiens T-limfocitái számára prezentálják. Mindkét esetben kostimulációs molekulák segítik az alloantigén-specifikus folyamatot.

A kilökődési reakciókban recipiens és donoreredetű EC-ek egyaránt azáltal is részt vehetnek, hogy elősegítik effektor leukocitáknak a lokális gyulladás helyére történő toborzását.

– Az EC-ek végül a kilökődési reakciókban célsejtek is lehetnek, és károsodásuk kedvezőtlenül befolyásolja a graft megfelelő vérellátását.

– Gyulladásos citokinek (TNF, IL-1) az EC-ekre hatva befolyásolják azok funkcióját, és a különböző típusú endoteliális válasz kialakulását. Ezek a következők lehetnek:

– Az EC-ek stimulációja (gyors válasz, amely pl. hisztamin hatására alakul ki).

– Az EC-ek aktivációja (citokinek hatására létrejövő lassabb, fehérjeszintézis-függő folyamat).

– Az endotél nekrózisához vagy diszfunkciójához vezető, komplement vagy CTL útján előidézett EC-károsodás.

A stimuláció és aktiváció ugyan normális EC-funkciók, de éppúgy részt vehetnek a graftkilökődés előidézésében, mint az EC-ek károsodása. Az EC-ek szerepe a kilökődési reakciókban indokolja, hogy az érendotél nyugvó állapotban történő megőrzése fontosságot nyert a transzplantátum megmaradását elősegítő terápiás beavatkozásokban.

Dendritikus sejtek, limfociták. A graft elhalását és kilökődését okozó immunválasz lényegében megegyezik a kórokozók, tumorsejtek vagy károsodott saját szövetek elleni immunválasszal.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A kilökődési reakciókban fontos szerep jut a donor antigénjeivel reagáló, alloaktivált limfocitáknak. Alloreaktív T-sejtek stimulációja főként a recipiens perifériás nyirokszöveteiben megy végbe, bár erre magában a graftban is sor kerülhet. Az antigén-specifikus T-sejtek gyakorisága a perifériás limfocitakészletben mintegy 1:10 000-re tehető, míg a sajáttól kismértékben eltérő MHC-molekulákkal szemben a T-sejtek mintegy 2–5%-a aktiválódhat. Az alloantigének bemutatásában a donor és a recipiens sejtjei egyaránt részt vesznek (20.3. ábra). A közvetlen (direkt) antigén-bemutatás során, a donor sejteken megjelenő nem saját MHC-molekulák maguk váltják ki a T-sejtek aktiválódását. A közvetett antigén-bemutatás folyamán a pusztuló donorsejtekből felszabaduló fehérjéket a recipiens hivatásos APC-ei veszik fel, és a donorfehérjékből származó peptidek (amelyek egy része az eltérő MHC-molekulákból, mások pedig egyéb alloantigénekből származnak) bemutatásra kerülnek a recipiens APC-jeinek felszínén. A legerősebb stimulust a donoreredetű DC-ek („utasleukociták") szolgáltatják. Így az adott szerv vagy szövet sejtjeinek MHC-antigénekben való „szegénysége", ill. „gazdagsága", valamint a szervvel, szövettel bejuttatott hivatásos APC-k mennyisége erősen befolyásolhatja a várható kilökődési reakciók típusát és mértékét.

A graftot infiltráló limfociták különböző effektor mechanizmusokat közvetíthetnek. Közvetlen citotoxicitási reakció útján károsíthatják az átültetett szövet parenchima sejtjeit, de közvetíthetnek DTH típusú hiperszenzitivitási reakciót is. A kilökődési reakcióban a DC-ek, EC-ek, $CD4^+$ és $CD8^+$ limfociták mellett makrofágok, neutrofil, eozinofil leukociták, B-sejtek és NK-sejtek is részt vesznek.

Megjegyzendő, hogy egyéb immunfolyamatok (pl. vírusfertőzést követően másodlagosan) is hozzájárulhatnak a graft kilökődéséhez, ami azt jelenti, hogy az alloreaktív limfociták mellett más specificitásúak is fellelhetők az átültetett szövetben.

2.4. A kilökődési reakciók megelőzése

A kilökődési reakciók megelőzhetők vagy kezelhetők a gazdaszervezet immunrendszere működésének elnyomásával (immunszuppresszió), vagy a beültetett szerv immunogenitásának csökkentésével (például az allélikus különbségek csökkentésével). Az immunszuppresszió főként a T-sejtes válasz elnyomására irányul, amit citotoxikus szerekkel, T-sejtekre specifikus ellenanyag-terápiával (anti-CD3), más specifikus immunszuppresszív szerekkel érnek el. A leggyakrabban alkalmazott immunszuppressziós szer a ciklosporin, ami a T-sejtek citokintermelését gátolja. A kezeléseket gyakran kombinálják gyulladásgátló terápiával (kortikoszteroidok), amelyek a makrofágok citokintermelését gátolják.

A terápiák következtében a szervátültetésen átesett betegek átmenetileg immundeficiens állapotba kerülhetnek, így érzékenyekké válnak vírusfertőzésekre.

2.5. A vérképző őssejt-transzplantáció (hematopoietic stem cell transplantation – HSCT)

Esetismertetés

Allogén csontvelő-átültetés – akut és krónikus GVHD

Az 56 éves nőbeteg kórelőzményében pajzsmirigy-túlműködés és magas vérnyomás szerepelt, melyek miatti kivizsgálás kapcsán észlelték magas fehérvérsejtszámát. A hematológiai vizsgálatok Philadelphia-kromoszóma és bcr-abl pozitív krónikus myeloid leukémiát (CML) igazoltak. Interferon-alfa- és hydroxiurea-kezelés mellett a fehérvérsejtszám normalizálódott, azonban a betegség gyógyításához allogén csontvelő-átültetésre volt szükség. Immungenetikai vizsgálatokkal a beteg férfitestvére bizonyult HLA-azonos csontvelődonornak. A transzplantáció kombinált kemoterápiával végzett előkészítést követően történt meg. A csontvelői sejthiányos (aplasia) periódusban romló tudatállapotot észleltek, melynek hátterében a koponya-CT akut szubduralis bevérzést igazolt. Az idegsebészeti beavatkozás sikeresnek bizonyult.

A transzplantációt megelőző naptól kezdődően immunszuppresszív kezelést alkalmaztak a graft versus host betegség (GVHD) megelőzése céljából (ciklosporin A és metothrexat). A preventív kezelés ellenére a transzplantációt követő harmadik héten a bőrön generalizált hyperaemia és maculo-papulosus kiütések jelentek meg, mely klinikailag és szövettanilag is II-III. fokozatú bőr GVHD-nak felelt meg. Nagydózisú szteroid kezelést kapott (750mg/nap), mely hatékonynak bizonyult. Az elvégzett hematológiai vizsgálatok komplett remissziót és 100%-os donorkimérizmust igazoltak. A csontvelő-átültetés után egy évvel krónikus bőr-GVHD alakult ki, sclerodermaszerű „páncél" bőrtünetekkel, mely miatt intermittálóan szteroid, PUVA, majd tacrolimus terápiát kapott. A hematológiai ellenőrző vizsgálatok az alapbetegség hiányát (csontvelő, citogenetika, bcr-abl

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

negatív), és teljes donorkimérizmust igazoltak (XY-kromoszóma, donor-VNTR, donorvércsoport). A betegség visszaesése nem következett be.

A HSCT során megfelelő kemoterápia vagy kemo- és radioterápia segítségével elpusztítják a beteg saját csontvelői vérsejtképzését és immunrendszerét, ezt követően, pedig egészséges mononukleáris sejteket, közöttük hemopoetikus őssejteket juttatnak a betegbe. Ennek eredménye, hogy a bejuttatott őssejtek megtapadását és szaporodását követően a recipiensben új, donoreredetű vérképző és immunrendszer alakul ki. Az így bejuttatott őssejtek valamennyi vérképző sejtsor kialakítására képesek. Az őssejtforrás allogén, autológ vagy szingén csontvelő, perifériás vér és köldökzsinórvér lehet. A recipiensbe juttatott sejtek között lévő vérképző őssejtek (progenitorsejtek) a CD34 antigén kimutatása segítségével ismerhetők fel legegyszerűbben. Egyébként ezek a sejtek megfelelő módszerek birtokában izolálhatók és intravénásan is bejuttathatók a recipiensbe. A vérképző őssejtek bejuttatásuk után a megtelepedésüket, fennmaradásukat, osztódásukat és differenciálódásukat biztosító mikrokörnyezetbe, a csontvelői strómába jutnak, ahol kitapadásukat a strómában lévő adhéziós molekulák és citokinek biztosítják. Fontos szem előtt tartanunk, hogy allogén őssejt-transzplantáció után a betegek kimérák, mivel vérképzésük teljesen, immunrendszerük sejtjei, pedig főként a donor szervezetből származnak, míg szomatikus sejtjeik sajátok. A kimérizmus miatt a különböző eredetű sejtek közötti kommunikáció nem mindig zavartalan.

Jóllehet, az egyes sejtpopulációk regenerációját az alkalmazott immunszuppresszív kezelés is befolyásolhatja, az immunrendszer helyreállásának kinetikáját allogén csontvelő-átültetés után az alábbiak jellemzik:

- A csontvelő-átültetést általában 2-3 hétig tartó sejthiány követi.
- – A sikeres transzplantáció első jele: donor eredetű neutrofil granulociták és monociták megjelenése. Ezek fagocitáló és baktériumölő képességgel rendelkeznek, kemotaktikus aktivitásuk azonban csak néhány hónap alatt áll helyre.
- – A limfociták közül az NK-sejtkészlet egy hónap alatt számszerűen és a funkciót tekintve is helyreáll. Funkciójuk azonban a T-sejtek és APC-ek működésétől is függ.
- – A $CD3^+$ T-limfociták relatív számának helyreállása mintegy 3-6 hónapot vesz igénybe. A $CD4^+$ T_H-sejtek normalizálódása lassabban következik be, mint a gyorsabban regenerálódó $CD8^+$ T_C-sejteké, így a CD4:CD8 arány tartósan a $CD8^+$ limfociták irányába tolódik el. A T_H-sejtek elsősorban $CD45R0^+$ T-memória sejtek, a $CD45RA^+$ Th-sejtek regenerálódása viszont lassú, akár évekig is eltart, ezzel szemben a naiv és memória Tc-sejtek aránya normális. Jellemző továbbá, hogy a γ/δ T-sejtek nagyobb számban jelennek meg.
- – Jóllehet, az ellenanyagok szintje a csontvelő átültetést megelőző kezelést követően jelentősen csökken, a kezelést túlélő plazmasejtek jelenléte miatt a betegek még viszonylag hosszú ideig képesek ellenanyagokat termelni. Az őssejt átültetést követően a humorális immunhiány még sokáig, akár évekig is észlelhető, ami a hosszú ideig tartó B-sejt éréssel, illetve zavart T-sejt regenerációval kapcsolatos. Sorrendben először az IgM, majd az IgG , később az IgA ellenanyagok szintje éri el a normális szintet.

3. Graft versus host (GVH) betegség és graft versus leukaemia (GVL) hatás

Esetismertetés

Allogén csontvelő-transzplantáció, relapszus

Az 50 éves férfibetegnél Philadelphia (Ph‘) kromoszóma és bcr-abl pozitív krónikus myeloid leukémiát (CML) diagnosztizáltak. Interferon-alfa- és hydroxyurea-kezeléssel stabil krónikus betegség stádiumot lehetett elérni. Négy évvel a diagnózist követően felmerült a csontvelő-átültetés szükségessége. Donorkeresést kezdeményeztek a családban, melynek eredményeként egészséges nőtestvére bizonyult HLA-azonosnak. Allogén csontvelő-átültetés történt a HLA-identikus női testvérdonor csontvelői sejtjeivel. A recipiensnél kombinált kemoterápiával történt a transzplantációt előkészítő (kondicionáló) kezelés, melynek célja a maradék leukémiás sejtek és a saját immunsejtek elpusztítása, a transzplantátum (graft) befogadása céljából. Az allogén transzplantáció várható alloimmun szövőménye, a graft versus host betegség (GVHD) megelőzése céljából ciclosporin-A- és rövid ideig tartó methotrexat-kezelésben részesült. Akut GVHD nem alakult ki, ezért az immunszuppresszív kezelést 4 hónap után felfüggesztették. A kimérizmusvizsgálatok ismételten teljes hematológiai és molekuláris biológiai remissziót (Ph’kromoszóma negatív, bcr-abl PCR negatív) és teljes

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

donorkimérizmust igazoltak (donortípusú, XX kromoszómakészlet, VNTR-el donortípusú kimérizmus és vércsoport-szerológiával igazoltan donortípusú vércsoport). A beteg tünet- és panaszmentes volt.

Négy évvel a transzplantáció után a csontvelőben kóros sejtek jelentek meg, és az alapbetegség blasztos relapszusaként akut myeloid leukaemia (AML) igazolódott. A relapszus kialakulásához hozzájárulhatott a GVHD/GVL (graft versus leukaemia) hatás hiánya. A kialakuló AML-t kombinált kemoterápia adásával kezelték.

A vérképző őssejtek átültetését követően a donorból származó T-sejtek megjelenésének a recipiens szervezetben fontos klinikai következményei is lehetnek. A donorból származó immunsejtek túlsúlya a betegben GVH-betegséget okozhat, amelynek heveny formája elsősorban T- és NK-sejtek, valamint citokinek okozta sejtártalom következménye. A heveny GVH-betegségben a bőr, a gyomor-bélnyálkahártya, a máj- és epeútrendszer sejtjei károsodnak. A GVH-betegségnek krónikus formája, egyes autoimmun betegséghez hasonlóan, kollagénlerakódással és fibrózissal jár. Létrejöttében autoreaktív T-sejtek mérsékeltebb eliminációja, Treg-sejtek csökkent működése játszhat szerepet. A GVH-betegség heveny és krónikus formája egyaránt fontos szerepet játszik a maradék leukémiás sejtek elpusztításában (GVL – graft versus leukémiahatás), ami hozzájárul a leukémiás beteg teljes gyógyulásához. Ez a megfigyelés vezetett olyan kutatások megindításához, melyek célja a káros GVH-t kiváltó T-sejtek eliminálása és a hasznosak megtartása.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

21. fejezet - 21. fejezet – Öröklött és szerzett immunhiányos állapotok

(László Glória, Bajtay Zsuzsa)

1. Az immunhiányos állapotok általános jellemzése

A szervezetnek a kórokozókkal szembeni hatékony védelmét csakúgy, mint a saját szövetekkel szembeni toleranciáját az immunrendszer elemeinek folyamatos, összehangolt, több szinten szabályozott működése biztosítja. Az immunrendszer sejtjeinek, azok sejtfelszíni vagy intracelluláris molekuláinak, az immunrendszer működését szabályozó komponensek bármelyikének hiánya vagy nem megfelelő működése *immunhiányos (immundeficiens)* állapot, illetve kórkép kialakulásához vezethet, amely különböző mértékben csökkent védekezőképességgel jár. *Immundeficiencia a hemopoetikus őssejtek, a T- és/vagy a B-sejtek, a fagociták, illetve a komplementrendszer működésének veleszületett vagy szerzett zavarai miatt egyaránt kialakulhat.Elsődleges vagy öröklött immunhiányos állapotokról* beszélünk, ha a betegség kialakulásának oka valamely, az immunrendszer működése szempontjából fontos gén hiánya vagy hibás működése. *Másodlagos vagy szerzett immunhiányos állapot* általában bakteriális vagy vírusfertőzések, alultápláltság, továbbá egyes betegségek kezelése (pl. citosztatikus gyógyszerek, sugárterápia) következményeképpen alakulhatnak ki.

Immunhiányra súlyosbodó, visszatérő fertőzések hívják fel a figyelmet. Az immunrendszer egyes komponensei a különböző patogénekkel szemben kialakuló immunválaszban eltérő mértékben és arányban vesznek részt. Így pl. *a humorális immunválasz hiánya* vagy csökkent működése elsősorban *extracelluláris bakteriális fertőzések* gyakori előfordulásához vezet, míg *vírus vagy intracelluláris mikrobák által okozott visszatérő infekciók a sejtes immunitás érintettségére* utalnak. Az utóbbi esetben gyakrabban alakulhatnak ki tumorok. Az immunrendszer működésének zavarát autoimmun folyamatok megjelenése is jelezheti. Ismert az is, hogy súlyos fertőzések, tumoros megbetegedések és autoimmun folyamatok maguk is előidézhetnek másodlagos immunhiányos állapotokat.

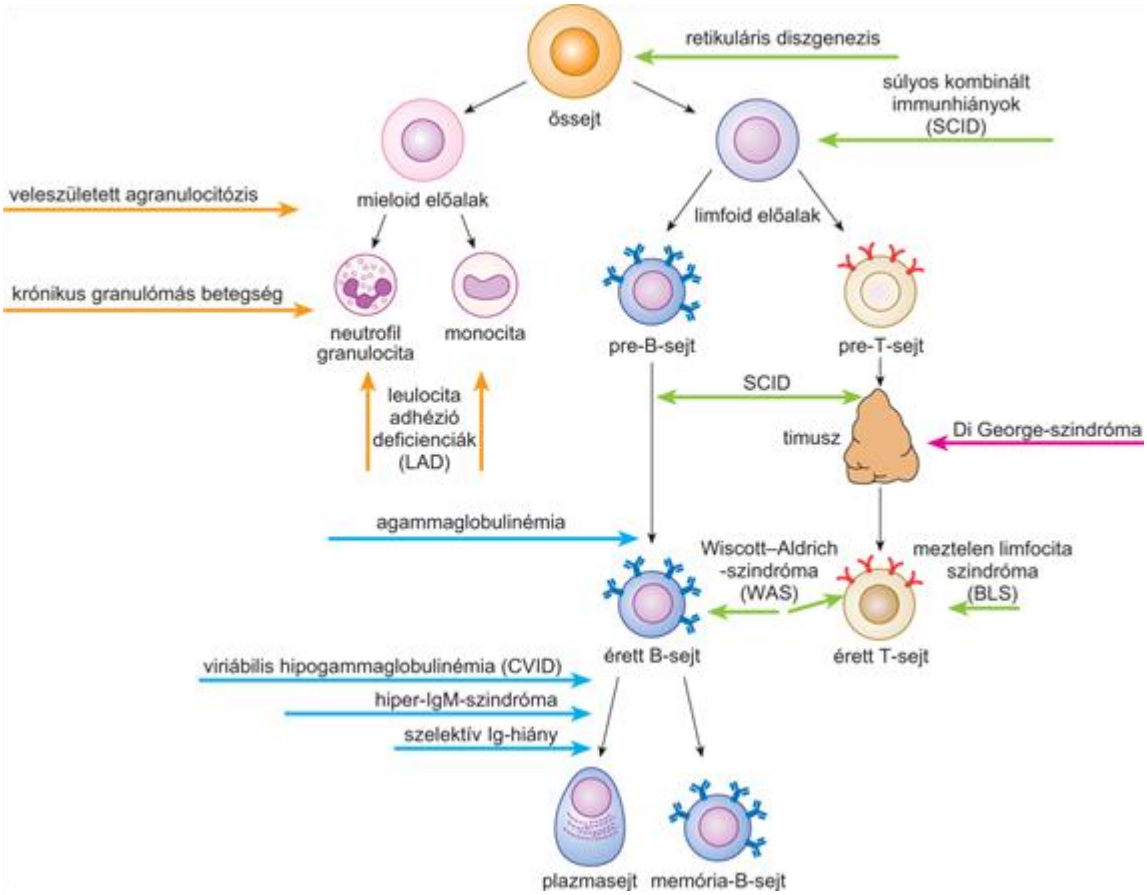
Felhívjuk az olvasó figyelmét arra, hogy a 23. fejezetben bemutatjuk az immunrendszer működésével kapcsolatos különböző kórképek – köztük az immunhiányos állapotok – legjellemzőbb szövettani elváltozásait, immunológiai paramétereit.

2. Elsődleges (öröklött) immunhiányos állapotok

Az elsődleges *(primer, öröklött*) immunhiányos állapotok valamely, az immunrendszer működése szempontjából fontos gén hiánya vagy hibás működése következtében alakulnak ki. Tekintettel arra, hogy az ilyen betegségben szenvedő újszülöttek vagy csecsemők az antibiotikumok felfedezését megelőző időszakban igen hamar súlyos fertőzések áldozatai lettek, primer immunhiányos betegségek leírására először csak az 1950-es évek elején került sor. Az emberi gének számát 22 ezerre becsülik, melyek közül több mint ezerre tehető a leukociták érésében és funkciójában résztvevő gének száma. A legtöbb géntermék nemcsak egyetlen sejttípus bizonyos működésére van hatással, hanem a különböző sejtek számára egyaránt fontos anyagcsere-, ill. jelátviteli folyamatok résztvevője is lehet, vagy a sejtek közötti kommunikációban tölthet be szerepet. Az utóbbi 20 évben a molekuláris biológia jelentős módszertani fejlődése, a genomikai, proteomikai és glikomikai szemlélet több mint száz, esetenként igen összetett kórkép molekuláris hátterének tisztázását tette lehetővé. Az elsődleges immunhiányos kórképek gyakorisága igen változó; leggyakrabban a különböző izotípusú ellenanyagok szelektív hiánya fordul elő. Az immunrendszer működéséhez elengedhetetlen gén(ek) mutációja, a géntermék hiánya vagy megváltozott működőképessége különböző következményekkel járhat *(21.1. ábra).* A kialakuló immunhiányos állapot súlyossága a génfunkció teljes kiesésétől, illetve a gén működőképessége megváltozásának mértékétől függ. *Knock out* egerekkel végzett vizsgálatok – melyekre a mutáns vagy „elrontott” gén funkciójával összefüggő változások jellemzőek – nagyban hozzájárulnak a primer immundeficienciák kialakulásának és megjelenési formáinak megértéséhez (lásdbox*)*. Az azonos géneket érintő, elsődleges immunhiányon alapuló kórképek megnyilvánulási formái és változó súlyossága eltérő típusú mutációkra, az adott szervezet genetikai sajátosságaira és környezeti tényezőkre vezethetők vissza. *Az elsődleges immunhiányos állapotok döntő többségénél a klasszikus mendeli öröklődési törvények érvényesek.* Az X-kromoszómán lokalizálódó gének esetében *(21.2. ábra)* a hibás gént hordozó férfiakban a hemizigóta állapot miatt mindenképpen megjelenik a betegség. A nők esetében az X-kromoszóma random embrionális inaktivációjából következően kialakuló mozaikosság miatt bonyolultabb a helyzet, és a tünetek megjelenése

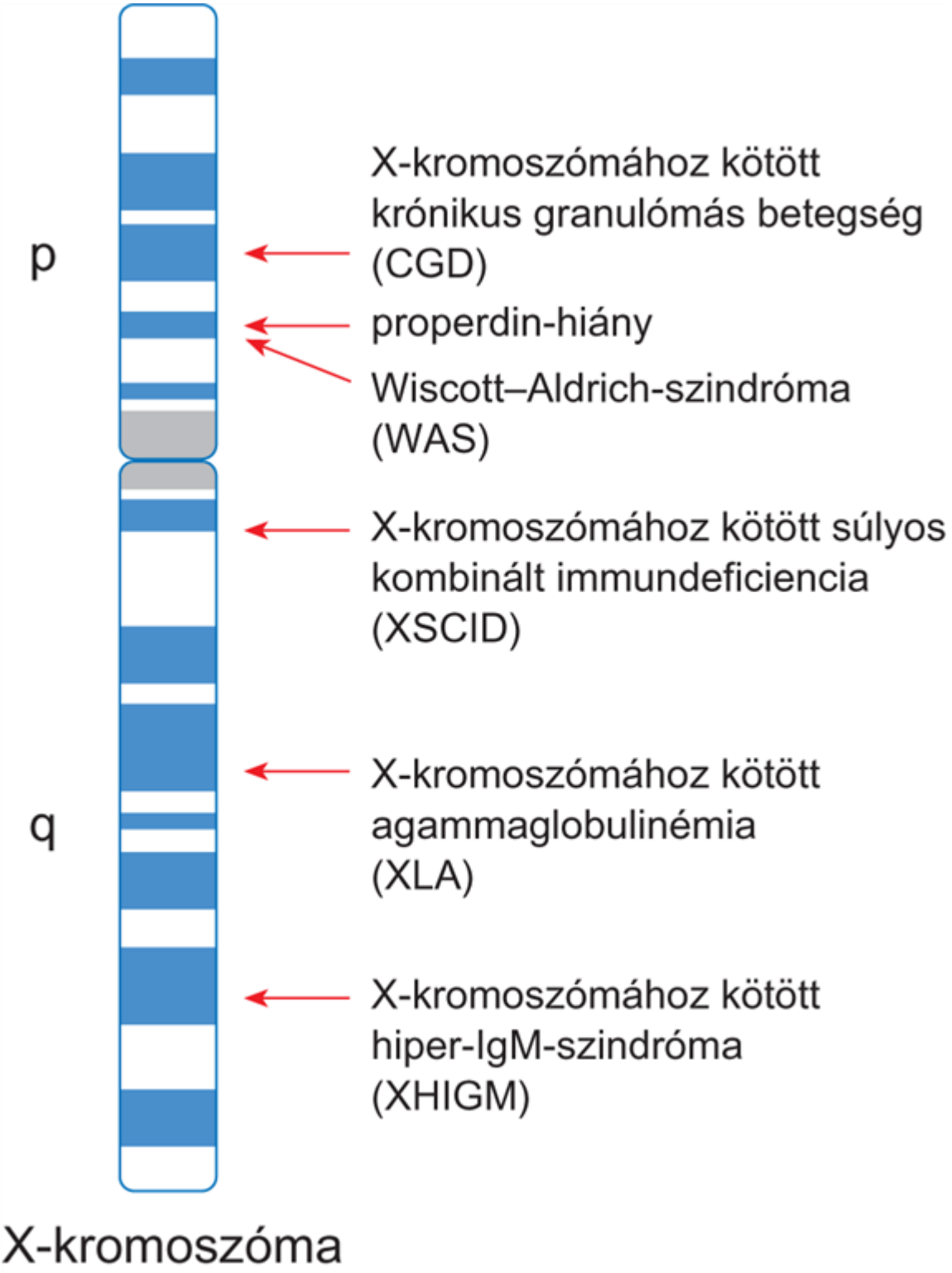
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

attól függ, hogy az adott szövetet létrehozó sejtekben a hibás, ill. az egészséges gént hordozó X-kromoszóma milyen arányban aktív.



21.1. ábra. Öröklött immunhiányos állapotok. Az ábrán azokat a pontokat jelöltük nyíllal, ahol a veleszületett defektus vagy a hemopoézist befolyásolja, vagy különböző sejtfunkciókat károsít. A kék színű nyíl a humorális, a rózsaszín a celluláris, a zöld a kombinált immunválasz hiányát, míg a sárga a fagociták funkciókiesését jelzi.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



21.2. ábra. Az X-kromoszómához kötött immunhiányos állapotok

Néhány mutáció esetében kizárólag a B- vagy a T-sejtek érintettek, de az esetek többségében sokkal összetettebb a hatás, ezért a különböző immunhiányos állapotok csoportosítása, egyes kórképek besorolása nem mindig egyértelmű. A gyakrabban előforduló elsődleges immunhiány-betegségeket a *21.1. táblázatban* foglaltuk össze.

21.1. táblázat - 21.1. táblázat. Elsődleges immunhiány-betegségek

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Immunhiány-betegség	Jellegzetes hiányosságok	Az immunrendszer működési zavara	Fertőzésre való hajlam
Súlyos kombinált immunhiány-betegség (SCID)	ADA-hiány	T- és B sejtek hiánya	Általános
	PNP-hiány	T- és B-sejtek hiánya	Általános
	CD45 - hiány	T- és NK-sejtek hiánya	Opportunista kórokozók
	CD3 δ-lánc hiánya	T-és NK-sejtek hiánya	Opportunista kórokozók
	JAK3 - hiány	T- és NK-sejtek hiánya	Opportunista kórokozók
	X-kromoszómához kapcsolt SCID, IL-2Rγ-lánc defektusa	T-sejtek hiánya	Általános
	IL-7Rα - hiány	T-sejtek hiánya	Opportunista kórokozók
	autoszomális SCID, DNS-javítás hibája	T- és B-sejtek hiánya	Általános
	RAG1 vagy RAG2 hiánya	TCR/BCR gén-átrendeződés zavara T- és B sejtek hiánya	Opportunista kórokozók
DiGeorge-szindróma	Tímusz epitélsejtek hiánya	T- és B-sejtek hiánya	Általános
MHC-I-hiány(BLS)	TAP mutáció	CD8+ sejtek hiánya	Krónikus tüdő- és bőrgyulladás
MHC-II-hiány	MHC-II expresszió hiánya	CD4+ sejtek hiánya	Általános
Wiskott–Aldrich-szindróma (WAS)	CD43 membrán glikoproptein glikozilációjának zavara limfocitákon	Alacsony IgM-, magas IgA- és IgE-szint, abnormális T-sejt funkció	Burokkal rendelkező extracelluláris baktériumok
Változó immunhiány	Ismeretlen eredet; MHC-hoz kapcsolt	Ellenanyag-termelés zavara	Extracelluláris baktériumok
X-kromoszómához kapcsolt agammaglobulinémia	Bruton-tirozinkináz (btk) hiánya	B-sejtérés zavara	Extracelluláris baktériumok, vírusok
X-kromoszómához kapcsolt hiper-IgM-szindróma	CD40-ligandum képződés zavara	Izotípus-váltás, memória hiánya	Extracelluláris baktériumok
Szelektív IgA-hiány	Ismeretlen eredet; MHC-hoz kapcsolt	IgA-képzés hiánya	Felső légutak fertőzése
Szelektív Ig-hiány	Ig C-régió gének deléciója	Egy vagy több Ig-izotípus hiánya	Különböző

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Chediak–Higashi-szindróma	Lizoszómaszabályozó fehérje *(LYST)* hiánya	Lizoszómák és citoplazmatikus granulumok képzésének zavara	Granulómák, intra- és extracelluláris fertőzések (és pigmentációs és neurológiai eltérések)
Fagocita funkciózavar	Különböző okok	Fagocitafunkció hiánya	Extracelluláris baktériumok, gombák
Leukocita adhézió hiánya (LAD)	CD18 hiánya	Sejtadhézió és fagocita-funkció hiánya	Extracelluláris baktériumok és gombák
A komplementrendszer működésének zavara	Különböző okok	Egyes komponensek hiánya	Extracelluláris baktériumok
NK-sejtek funkciójának zavara	Ismeretlen eredet	NK-funkció hiánya	Herpeszvírusok

Immunhiányos egérmodellek

Ma már szinte bármelyik gént érintő *knock out, mutáns* vagy *transzgén* állat létrehozható, de emellett régóta ismeretesek olyan egértörzsek, melyekben spontán génmutációk következtében egyes emberi immunhiányos kórképekhez hasonló tünetek alakulnak ki.

A *SCID (s*evere *c*ombined *i*mmuno*d*eficieny*) egerekben* a DNS-javító gén mutációja nem teszi lehetővé a V(D)J rekombinációt, és ez az érett limfociták hiányát okozza. Az ún. *leaky scid* állapot, melyben változó számban megjelennek a periférián oligoklonális T- és B-limfocita populációk, sokban hasonlít az embereknél előforduló *Omenn-szindrómára*. A tímusz hiánya jellemzi az ún. *nude* (meztelen) egereket, melyekben a 11. kromoszómához kapcsolódó epitélfejlődési rendellenesség szőrtelenséggel jár együtt. Ezért a rendellenességért a tímusz-sztróma megfelelő fejlődéséhez szükséges transzkripciós faktorokat kódoló recesszív gének (whr és relB) tehetők felelőssé. A Btk (*B*ruton's *t*yrosine kinase) PH-doménjében bekövetkezett mutáció következménye az IgG3 és az IgM alacsony szintje és a TI (*T*hymus *I*ndependent) 2 típusú antigénekre való válaszképtelenség a *xid-(X*-linked *i*mmuno*d*eficiency*)* egerekben. A *Chediak–Higashi-szindróma* modelljeként tartják számon a *beige egereket,* melyekben az emberi kórképhez hasonlóan, az intracelluláris membránfúziók szabályozásában fontos LYST-gén mutációi felelősek a pigmentáció és a citotoxikus válasz zavaraiban megnyilvánuló tünetekért. A generalizált autoimmunitással járó, ún. *scurfy fenotípushoz* a FOXP3 mutációja vezet, csakúgy, mint az IPEX (*I*mmune deficiency/dysregulation, *P*olyendocrinopathy, *E*nteropathy, *X*-linked) szindróma esetében. Az MLR lpr és gld egerek esetében a Fas, ill. a FasL mutációja okozza az ALPS-hez (*A*utoimmune *L*ympho*P*roliferative *S*yndrome) hasonló limfoproliferatív kórképet.

2.1. A limfoid sejtek fejlődésének és működésének hibái

A limfociták fejlődését és funkcióit érintő génhibák következménye elsősorban az adaptív immunválasz teljes vagy részleges hiánya ill. kóros működése, de az esetek többségében a veleszületett immunfunkciók is sérülnek (21.1. ábra). A viszonylag ritkán (1:100 000) előforduló *súlyos kombinált immunhiányos betegségeket* (SCID – *S*evere *C*ombined *I*mmuno*D*eficiency) a T- és a B-sejtek képződését és működését egyaránt megakadályozó, vagy a T-limfociták teljes hiányát okozó genetikai hibák okozzák. A kombinált (CID – *C*ombined *I*mmuno*D*eficiency), valamint a főleg T-limfocita-funkciók kiesésén alapuló kórképek esetében többé-kevésbé károsodik a humorális immunválasz is. Ezekre a kórképekre elsősorban az opportunista kórokozók által okozott súlyos, visszatérő, már a születést követően megjelenő infekciók és víruseredetű tumorok gyakori kialakulása jellemző. A *szelektív ellenanyaghiány,* valamint a változatos tünetekkel járó CVID (*C*ommon *V*ariable *I*mmuno*D*eficiency) esetek a leggyakoribbak (pl. a szelektív IgA-hiány gyakorisága kb. 1:700). Ezek egy részére csak évekkel a születés után, időnként csak felnőttkorban derül fény. Az anyai immunglobulinok kiürülésével egy időben (kb. 6 hónapos korban) megjelenő *teljes agammaglobulinémiák* gyakorisága körülbelül 1:50 000-re tehető.

S úlyos kombinált immunhiányos állapotok

A súlyos kombinált immunhiányos állapotokban (SCID) a T- és a B- limfociták érése egyaránt gátolt (21.1. ábra), aminek a következménye az adaptív immunválasz teljes hiánya. Ez együtt járhat a szintén limfoid eredetű

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

NK-sejtek hiányával, továbbá a veleszületett immunválasz csökkent működésével is. A kórkép jellemző tünetei: súlyos, opportunista fertőzések, krónikus hasmenés, a gyarapodás hiánya, a születés után jelentkeznek. A „leghíresebb" SCID-del született beteg a „fiú a buborékban" (lásd box), akinek nagy nyilvánosságot kapott esete felhívta a figyelmet erre a kórképre, és ezen keresztül az immunrendszer fontosságára is.

Fiú a buborékban

David Vetter 1971-ben született a Texas-i Gyermekkórházban, Houstonban. Mivel a szülőknek egy egészséges lányuk mellett korábban már volt egy SCID-del született és meghalt fiúk, Davidet steril körülmények között császármetszéssel segítették a világra, és azonnal steril izolátorba került. Igen kis számban mind B-, mind később T-limfociták kimutathatók voltak a vérében, azonban ezek a sejtek teljesen funkcióképtelennek bizonyultak. Az immunhiánytól eltekintve, az izoláció ellenére David mind fizikailag, mind szellemileg, ill. érzelmileg teljesen normálisan fejlődött és tanult. 1977-ben a NASA egy speciális szkafandert készített számára, melyben elhagyhatta az izolátort. A „normális" élet reményében 12 éves korában csontvelőt kapott a nővérétől, de sajnos rövidesen a GVHD (*G*raft *V*ersus *H*ost *D*isease) tünetei jelentkeztek nála, és egy-két héttel azután, hogy kihozták az izolátorból, súlyos fertőzések következtében meghalt.

SCID kialakulása több gén mutációjának következménye lehet, ami legtöbbször a limfociták fejlődését meghatározó molekulák (citokinreceptorok, BCR, TCR) funkcióképtelenségét eredményezi. Leggyakoribb oka az IL-2 receptorcsalád közös, X-kromoszómán kódolt γ-láncának hiánya, az ún. XSCID (21.1. táblázat). Bár ez az alegység több fontos citokin receptorának a jelátvitelben alapvető szerepet játszó komponense (lásd 5. és 6. fejezet), *a kialakuló súlyos immundeficiens kórképért elsősorban az IL-7 szignál kiesése felelős*. A periférián nem találhatók elegendő számban sem érett T- és B-limfociták, sem a fejlődésükhöz IL-15-öt igénylő NK-sejtek. A funkcióképes effektor sejtek, továbbá az általuk termelt citokinek hiánya valamennyi kórokozó-típussal szemben megnyilvánuló védtelenséghez vezet. Ugyanilyen következménnyel jár a γ-lánchoz kapcsolódó jelátviteli kaszkádot elindító JAK3 (*J*anus–*A*ctivating *K*inase) defektusa is. A CD3 δ-lánca és a CD45-molekula génjének mutációi szintén a T- és az NK-sejtek, a purin nukleotid anyagcserében fontos ADA (*A*denosine *De**A*minase) és PNP (*P*urine *N*ucleoside *P*hosphorylase), továbbá a TCR és a BCR expressziójához szükséges VDJ/VJ átrendeződésben közreműködő RAG1- és RAG2-enzimek. Az Artemis-nukleáz, a DNS-javító fehérjekomplex egyik tagjának hibája pedig mind a T-, mind a B-limfociták immunkompetens sejtté érését megakadályozza (21.1. táblázat).

ADA-deficiencia

A súlyos, kombinált immundeficienciák 20%-át az adenozin-deamináz enzim (ADA) hiánya okozza. 2 éves kor alatti halállal jár. Immunsejtekben nincs a dAMP lebontására alkalmas enzim, így a deoxi-adenozin-trifoszfát felhalmozódik, ami toxikus az osztódó sejtekre nézve. A DNS-szintézis, sejtosztódás gátlása miatt az immunrendszer sejtjei szaporodásképtelenek, és nem alakul ki működőképes immunrendszer. Gyógyításában génterápiával jó eredményeket értek el.

T-limfocita fejlődési és aktiválódási zavarokkal járó immunhiányos állapotok

Kevésbé súlyos következményekkel járnak az általában csak egyes T-sejt-populációk hiányát vagy funkciózavarát okozó CID, ill. T-sejtes immunhiányok. Ilyenkor a celluláris válasz teljes hiánya vagy csökkenése miatt megnő a vírusfertőzések iránti érzékenység, gyakoribbak a protozoa és a gombák, valamint az intracelluláris patogének által okozott megbetegedések. A T-sejt-funkció kiesése vagy csökkenése miatt károsodott az ellenanyag-termelés is. A TCR által közvetített jelátvitelért felelős CD3 láncok közül a SCID-hez vezető δ hiánya mellett a γ-, a ε-, és a ζ-lánc mutációit is kimutatták. Ezek az IL-2Rα-láncának és a T-sejtek szignálfolyamataiban fontos ZAP70 és lck-kinázok hiányához hasonlóan a perifériás T-sejtek számának, aktiválhatóságának, ill. funkcióképességének csökkenését okozzák. A ZAP70, a CD8α és az MHCI hiánya elsősorban a citotoxikus T-limfociták érését és működését érinti. Az immunhiányos állapotok azon formáit, melyekre az MHC-molekulák expressziójának hiánya jellemző, *meztelen limfocita szindrómának* (BLS – *B*are-*L*ymphocyte *S*yndrome) nevezik. Az MHCI-molekulák hiányát a TAP-fehérjéket (*T*ransporter protein associated with *A*ntigen *P*resentation) vagy a tapazint kódoló gének mutációja okozza. Az MHCII-fehérjék különböző génszabályozó elemek (RFX-5, CIITA) hibája miatt nem képesek megjelenni a sejtek felszínén. Mindkét esetben károsodik az antigén-prezentáció, ebből következően a Tc-, ill. Th-sejtek érése. A visszatérő, gyakori vírus- és bakteriális fertőzések miatt az ilyen betegségben szenvedő gyermekek ritkán érik meg 5. életévüket.

A T-limfociták kóros aktivációja miatt kialakuló immunhiányos állapotok jellemzőit a *21.2. táblázatban* foglaltuk össze.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

21.2. táblázat - 21.2. táblázat. A T-limfocita-aktiváció leggyakrabban előforduló zavarai

Betegség neve, megnyilvánulása	A funkció zavara, a kialakuló kórkép	Mechanizmus
Az MHC-expresszió hiánya		
„Meztelen” limfocita szindróma (Bare *L*ymphocyte *S*yndrome – BLS)	Az MHC-II expresszió zavara következtében nem alakulnak ki érett CD4+ T-sejtek – opportunista fertőzések	A CIITA, az RFXANK vagy az RFX-5 transzkripciós faktorok mutációja
	Az MHC-I expresszió zavara következtében nem alakulnak ki érett CD8+ T- sejtek – opportunista fertőzések	A TAP1, a TAP2 vagy a tapazin mutációja
A T-sejtek receptormediált jeltovábbításának zavarai		
Zavarok a jeltovábbítási folyamatokban	A CD3 láncainak, a CD45-molekula, az IL-2Rα hiánya vagy kóros működése – opportunista fertőzések	A CD3 láncait, a CD45-öt vagy az IL-2Rα-t kódoló gén mutációja
	A p56 lck vagy a ZAP70 vagy az Orai-1 kalcium-csatorna hiánya vagy kóros működése – opportunista fertőzések	A p56 lck, a ZAP70 vagy az Orai-1 kalcium-csatorna fehérjéit kódoló gén mutációja
Wiscott–Aldrich- szindróma	– az aktinpolimerizáció zavara következtében a B- és a T-sejtek funkcionális zavara– csökkent fagocitózis és kemotaxis – felső és alsólégúti fertőzések – vérlemezkehiány – autoimmun folyamatok	A WASP-fehérje mutációja
A CTL granulumai fúziójának és kiürülésének zavarai		
Hemofagocita szindrómák (*H*emo*p*hagocytic *s*yndrome – HPS)	– gyakori vírusfertőzések (herpes, EBV, CMV), – lép és májnagyobbodásban, – T-sejt és aktivált makrofágbeszűrődés – magas láz és neurológiai tünetek	Perforin, syntaxin 11, Munc13-4, AP3B1 vagy motorfehérjék mutációja
XLP (*X*-linked *l*ympho*p*roliferative	A T- és NK-sejtek aktivációs	A SAP (*S*LAM *a*ssociated *p*rotein)

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

syndrome)	zavara, EBV fertőzést követően kialakuló, csökkent citotoxikus és ellenanyag-védelemmel járó súlyos limfoproliferatív kórkép	mutációja

Ellenanyaghiány, ill. a B-limfociták működési zavara

A B-limfociták fejlődési vagy működési zavarának következtében kialakuló immunhiányos állapotokat az ellenanyagválasz teljes vagy részleges hiánya, minden izotípusra kiterjedő vagy szelektív immunglobulinszint-csökkenés jellemzi (1. hányas? ábra). Az újszülöttben az ellenanyagválasz hiányát jelző visszatérő bakteriális, vírus- és/vagy parazitafertőzések általában a szoptatás elhagyásáig nem jelentkeznek, és egyes esetekben csak a kamaszkorban vagy még később okoznak panaszt. Az ellenanyagképzés teljes hiányával járó kórképekben nem képződnek érett B-sejtek, illetve plazmasejtek. Az immunglobulinok alacsony szintjével vagy szelektív hiányával járó kórképekben azonban az érett B-sejtek és plazmasejtek száma általában nem csökkent. A humorális immundeficienciákban a B-sejtek plazmasejtté érése, az immunglobulin-termelés, az izotípusváltás vagy az egyes izotípusok képződése nem megfelelő.

A SCID-állapothoz vezető mutációk (γc, JAK3, RAG1/2, Artemis, ADA) mellett az immunglobulinok és az érett B-sejtek szinte teljes hiánya jellemzi az agammaglobulinémiákat. Ilyenkor a B-sejt-fejlődés megreked a pro/pre-B stádiumban, aminek oka lehet több, a BCR jelátvitelét érintő gén mutációja, melyek közül az X-kromoszómához kapcsolt Btk-t (*B*ruton's *t*yrosin *k*inase) érintő mutáció régóta ismert.

Az immunglobulin izotípusváltás, a germinális centrumok és a memória-B-sejtek hiánya jellemzi az X-kromoszómához kapcsolt, ún. *hiper-IgM-szindrómát*. Kialakulásának oka a CD40L-molekula génjében bekövetkező mutáció, aminek következtében az aktivált T-sejteken vagy egyáltalán nem jelenik meg a CD40L, vagy a CD40-molekulához kevéssé kötődő, így a B-sejtek számára megfelelő szignált továbbítani nem képes változat kerül expresszióra.

Rendkívül heterogén klinikai képet mutatnak, és eltérő okokra vezethetők vissza a *variábilis hipogammaglobulinémiák* (CVID – *C*ommon *V*ariable *I*mmuno*D*eficiency), amelyekben jellemzően csökkent az IgA, az IgG és esetenként az IgM szérumszintje is. Az IgA-deficienciák az IgG2 vagy IgG4 és IgE, néha a C4-komplementfaktor kapcsolt hiányával is együtt járhatnak. Összefüggést mutattak ki egyes Ig-izotípusok, illetve bizonyos típusú antigénekkel reagáló ellenanyagok szelektív hiánya és egyes Gm-típusok, valamint HLA-haplotípusok között. A tünetek különböző életkorban jelentkezhetnek, és a kórkép gyakran mutat családi halmozódást. Az immunhiányt gyakran a gyomor-bél traktus, a légző- és az urogenitális rendszer nyálkahártyájának visszatérő fertőzései és az ezeket követő krónikus gyulladások jellemzik. A periférián található érett B-sejtek száma általában nem tér el a normálistól, de csökkenhet a B-sejtek aktiválhatósága, proliferációs és IgM-termelő vagy antigén-prezentáló képessége. Ezek hátterében eddig a CD19, az ICOS (*I*nducible *CO*-*S*timulator), a BAFF (*B*-cell *A*ctivating *F*actor of the tumor necrosis *F*actor family) receptor és a TACI (*T*ransmembrane *A*ctivator and *C*yclophilin ligand *I*nteractor) kostimulációs szignálokat közvetítő kapcsolatokban szereplő molekulák hibáit találták.

Egy vagy több immunglobulin izotípus szelektív hiánya jellemzi a leggyakoribb és legkevésbé súlyos immunhiányos állapotokat. A szelektív Ig-hiány a H-láncot kódoló gének defektusának vagy más, az izotípus-váltás folyamatát érintő zavarnak lehet a következménye. A szelektív IgA-hiány igen gyakori, de az érintettek egy része teljesen tünetmentes. Ennek oka, hogy az IgM- vagy egyes IgG-alosztályok (IgG4, IgG2) veszik át az IgA szerepét.

2.2. A DNS-javító mechanizmusok defektusai

A DNS-javító mechanizmusok hibáiból következő immunhiányos kórképek esetében az immunhiány okozta bakteriális és virális kórokozókkal való fertőződésre való fokozott hajlam mellett általában neurológiai, endokrinológiai és bőrelváltozások is megjelennek, továbbá a betegek fokozottan érzékenyek az ionizáló sugárzásokra, jellemző a kromoszomális instabilitás és gyakori a különböző tumorok kialakulása.

Az AT (*A*taxia *T*elangiectasia) összetett kórkép, amelyet a T- és a B-limfociták csökkent funkciója, továbbá szelektív IgA- és IgG-hiány mellett generalizált neuromotoros funkciózavar jellemez. A betegséget az ATM elnevezésű, DNS-függő protein-kináz génjének mutációja okozza. A mutáció következtében a DNS-károsodást nem tudják kivédeni a sejtek, ami számos funkció, főként a sejtciklus hibás szabályozásához vezet.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A BS-hez (*B*loom *S*yndrome) a homológ DNS-rekombinációban közreműködő helikáz-enzim károsodása vezet. Az immunhiány mellett jellemzőek az arcon a napsugárzás következtében kialakuló bőrelváltozások. A XP (*X*eroderma *P*igmentosum) esetében is jellemző a napsugárzás miatti bőrelváltozás és bőrrák kialakulása. Ez esetben az immunhiányt általában a citotoxikus válasz, ill. az IFNγ csökkenése jellemzi.

2.3. Limfoproliferatív, ill. autoimmun folyamatok kialakulásához vezető immunhiányos állapotok

Autoimmun folyamatok nemcsak azért lehetnek jellemző kísérői egyes immunhiányos kórképeknek, mert a szabályozási folyamatok károsodnak, hanem azért is, mert a tolerancia fenntartásában szerepet játszó elemek hiánya közvetlenül vezethet autoimmun betegségek kialakulásához.

Az X-kromoszómához kapcsolt limfoproliferatív (XLP) kórkép általában az Epstein–Barr-vírusra adott abnormális válasz következményeként alakul ki. Az EBV-fertőzést gyermekekben mononukleózis, májkárosodás és limfomák kialakulása kísérheti, de EBV-fertőzés nélkül is kialakulhat ellenanyag-hiányos állapot, szabályozási zavar és limfóma. A hibás gén a jelátvitelben szerepet játszó adaptor fehérje, a SAP (*S*LAM *A*ssociated *P*rotein) kódolásáért felelős. SAP hiányában az EBV-fertőzést a B-limfociták kóros mértékű proliferációja követi, nem differenciálódnak a Th2-sejtek, hiányzik a citotoxikus válasz, ill. az IFNγ-termelés negatív szabályozása.

Az immunhomeosztázis fenntartásáért felelős apoptózisban kulcsszerepet játszó Fas vagy FasL sejtfelszíni receptorok, valamint egyes kaszpáz-enzimek hiánya az *autoimmun limfoproliferatív szindrómák* (ALPS) létrejöttéhez vezet. A kórosan proliferálódó CD5+B- és CD8+T-sejtek, továbbá a CD4- és CD8- (DN) timociták elsősorban a limfoid szervekben halmozódnak fel, azok jellemző megnagyobbodását okozva. Megemelkedik a szérum IgG és IgA szintje, vörösvérsejttel és trombocitával reagáló autoantitestek jelennek meg, valamint megnő bizonyos típusú tumorok gyakorisága.

Az APECED (*A*utoimmune *P*oly*e*ndocrinopathy with *C*andidiasis and *E*ctodermal *D*ystrophy) a központi és a perifériás tolerancia létrehozásában egyaránt főszereppel bíró Aire (*Auto*immune *re*gulator) transzkripciós aktivátor fehérjét érintő mutációi következtében alakul ki. A kórkép változatos klinikai megjelenése magában foglalja endokrin szövetek autoaggresszív destrukcióját, a sejtes immunitás csökkenését és ektodermális elváltozásokat.

A Treg-sejtek differenciációjában elengedhetetlen Foxp3 transzkripciós faktor hiányának következménye az IPEX (*I*mmune deficiency/dysregulation, *P*olyendocrinopathy, *E*nteropathy, *X*-linked) szindróma. A betegséget korán jelentkező krónikus hasmenés, a fejlődés, gyarapodás hiánya és diabétesz jelzi. A gyomor-bélrendszeri tünetekhez különböző endokrinopáthiák és bőrelváltozások is csatlakoznak. A jelentkező fertőzések elsődleges oka az, hogy a bőr és a nyálkahártya nem tudja ellátni védelmi funkcióját.

2.4. Egyéb, komplex immunhiányos kórképek

Néhány összetett, általában nem csak az immunrendszert érintő kórképet nehéz valamelyik csoportba egyértelműen besorolni (21.1. táblázat).

A DiGeorge-szindróma (veleszületett tímuszaplázia) a specifikus celluláris védekezés szinte teljes hiányával jár együtt. A 22. kromoszómát érintő transzlokáció vagy mikrodeléció okozza. Néha teljes, máskor csak részleges tímuszhiány tapasztalható, ezért a T-sejt-fejlődés is különböző mértékben sérülhet. A harmadik és negyedik garatívet érintő korai magzati fejlődési rendellenesség következtében nem alakul ki érett tímusz és mellékpajzsmirigy, továbbá gyakran érintettek más, azonos embrionális időszakban kialakuló szervek is, ezért ez a betegség a T-limfocita-hiányos állapotok mellett elsősorban a komplex, nemcsak az immunrendszer működését érintő szindrómák közé sorolható.

A *Wiscott–Aldrich-szindrómá*t (WAS) elsősorban a poliszacharid antigénekkel szembeni válaszképtelenség jellemzi. A celluláris és a humorális immunválasz hiányát a trombocitaszám csökkenése, továbbá malignus és autoimmun folyamatok is kísérik. A hibás géntermék a WASP (WAS Protein) transzmembránszakaszt nem tartalmazó, prolinban gazdag, hidrofób fehérje, amelynek az aktinpolimerizációban van szerepe.

A *Chediak–Higashi-szindrómá*t lizoszómák és citoplazmatikus granulumok képzésének zavara okozza. A gyakori Staphylococcus- és Streptococcus-fertőzések mellett pigmentációs és neurológiai eltérések, továbbá enyhe értelmi visszamaradottság jellemzi a betegeket.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A hiper IgE, más néven *Jób-szindrómá*t magas IgE-, emelkedett IgD-szint és eozinofília jellemzi. (Az elnevezés a kórkép első leírójától származik, aki betegét a tünetek alapján a bibliai Jóbhoz hasonlította.) A bőrelváltozások Staphylococcus- és Candida-fertőzések következtében alakulnak ki, a termelődő IgE többsége ezekre a kórokozókra specifikus. A humorális és a celluláris válasz, valamint a neutrofil granulociták kemotaktikus aktivitása egyaránt csökkent. A betegség pontos oka még nem ismert, feltehetően az immunszabályozás zavara, a Th1- és Th2-sejtek által termelt citokinek normálistól eltérő aránya idézi elő. A Jób-szindrómához hasonlóan krónikus Candida-fertőzés és a Th-sejtek citokintermelő képességének zavara, valamint autoimmun endokrinopathia jellemzi a krónikus mukokután kandidiázist.

3. A veleszületett immunrendszer működéséhez kapcsolódó hibák

A veleszületett védelmi rendszer (lásd 1. fejezet) nem megfelelő működését a mononukleáris fagociták és/vagy a komplementrendszer egyes fehérjéinek hiánya okozhatja. Az NK-sejtek szelektív hiánya vagy hibás működése által okozott kórképet eddig csak néhány esetben írtak le, de mint az előzőekben láttuk, a T-sejtes, a fagocitákat érintő és a komplex immunhiányos állapotok egy részére az NK-sejtek aktivitásának csökkenése is jellemző, ami összefügg azzal, hogy a T-, B- és NK-sejtek közös csontvelői előalakból differenciálódnak.

3.1. A fagocitafunkció és az intracelluláris ölőképesség zavarai

A fagociták hiánya vagy működési zavarai tartós bakteriális fertőzésekhez vezetnek *(21.3. táblázat)*. A különböző Mycobacterium-fajok iránti túlzott érzékenység vizsgálata vezetett az ún. MSMD (*M*endelian *S*usceptibility to *M*ycobacterial *D*isease) genetikai hátterének felderítéséhez. Az érintett családok genetikai vizsgálata során a fertőzésre való fokozott hajlam kialakulásának hátterében az *IFNγ-receptor mindkét láncának, az IL-12 és IL-23 citokinek közös p40-alegységének és receptoraik közös β1-láncának*, továbbá az interferonok által közvetített szignálban fontos *STAT1*-molekulák mutációit találták. A Toll-szerű receptorok és az IL-1-receptorcsalád jelátvitelében közreműködő IRAK-4 hiánya elsősorban súlyos, visszatérő Streptococcus-fertőzéseket okoz.

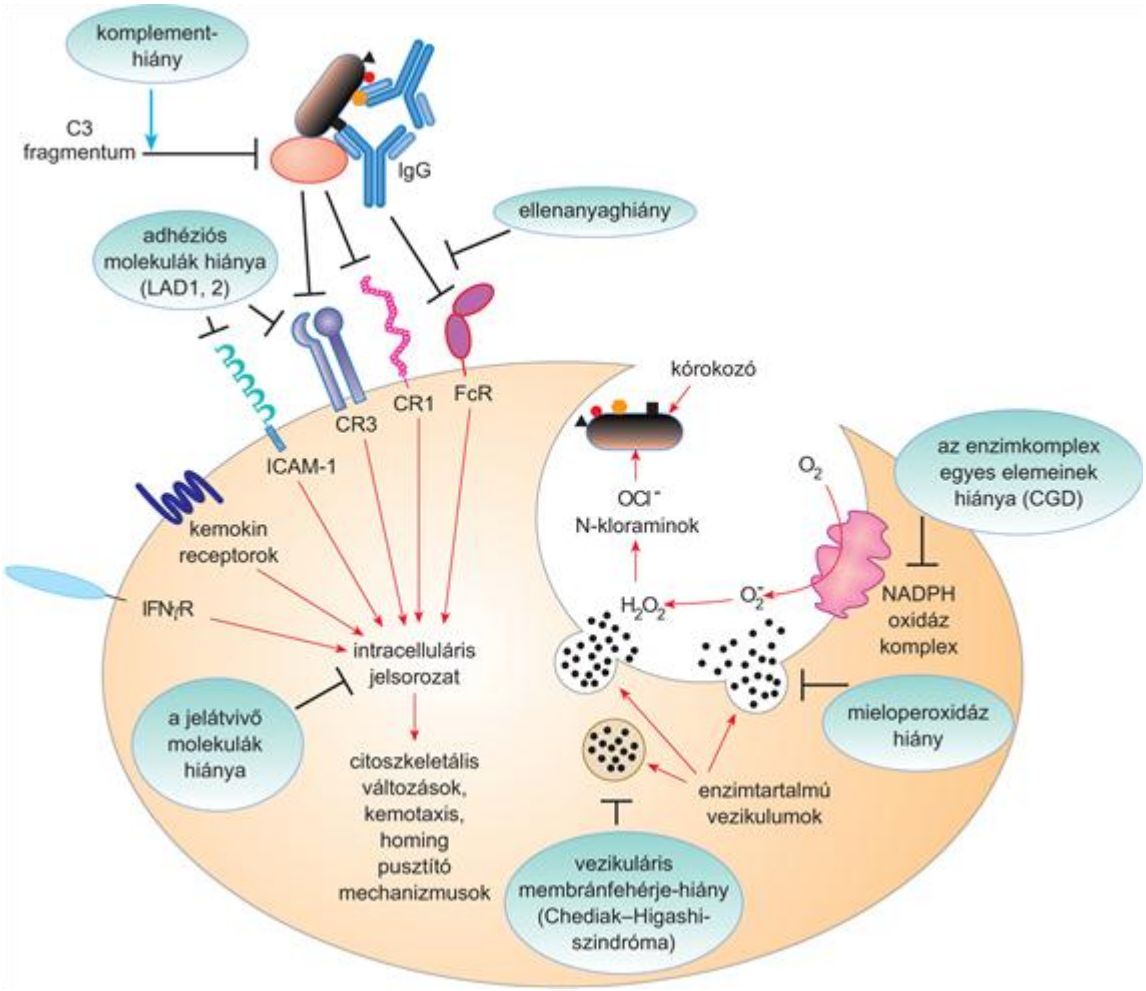
21.3. táblázat - 21.3. táblázat. Fagocitasejtek működési zavarai és az okozott fertőzés

Tünetcsoport	**Fertőzések**
Leukocita adhézió zavara	Gennykeltő baktériumok okozta kiterjedt fertőzések
Szeptikus granulomatózis	Granulómák, intra- és extracelluláris fertőzések
G6P-dehidrogenáz-hiány	Krónikus fertőzések, az oxidatív anyagcsere zavara
Mieloperoxidáz-hiány	Krónikus fertőzések, zavart az intracelluláris baktériumok pusztítása
Chediak–Higashi-szindróma	Granulómák, intra- és extracelluláris fertőzések

A leukocitafelszíni *integrinek hiánya* miatt nem történik meg a fagociták adhéziója és a gyulladás helyére való vándorlása. A LAD (*L*eukocyte *A*dhesion *D*efect) hátterében a CD18 integrin-alegység mutációja, az adhéziós molekulák glikozilációjának zavara vagy a Rac2 GTP-áz hiánya áll (21.1. táblázat).

Ha az oxidatív folyamatok károsodnak – pl. a glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz vagy a mieloperoxidáz hiánya miatt – akkor a makrofágok nem képesek a kórokozókat elpusztítani. Ez a CD4-sejtek krónikus stimulációjához és következményes granulómaképződéshez vezet. A Chediak–Higashi-szindrómában a fagociták vezikulumainak funkciózavara gátolja e sejtek működését. A krónikus granulómás betegség (CGD) esetében a NADPH-oxidáz komplex valamelyik komponense hiányzik, ami a szuperoxidion-képződés zavarát okozza. Hasonlóképpen, az oxidatív folyamatok károsodnak, pl. a glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz vagy a mieloperoxidáz hiánya miatt is. Ilyenkor a makrofágok nem képesek a kórokozókat elpusztítani *(21.3. ábra)*. Ez a $CD4^+$-sejtek krónikus stimulációjához és következményes granulómaképződéshez vezet.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

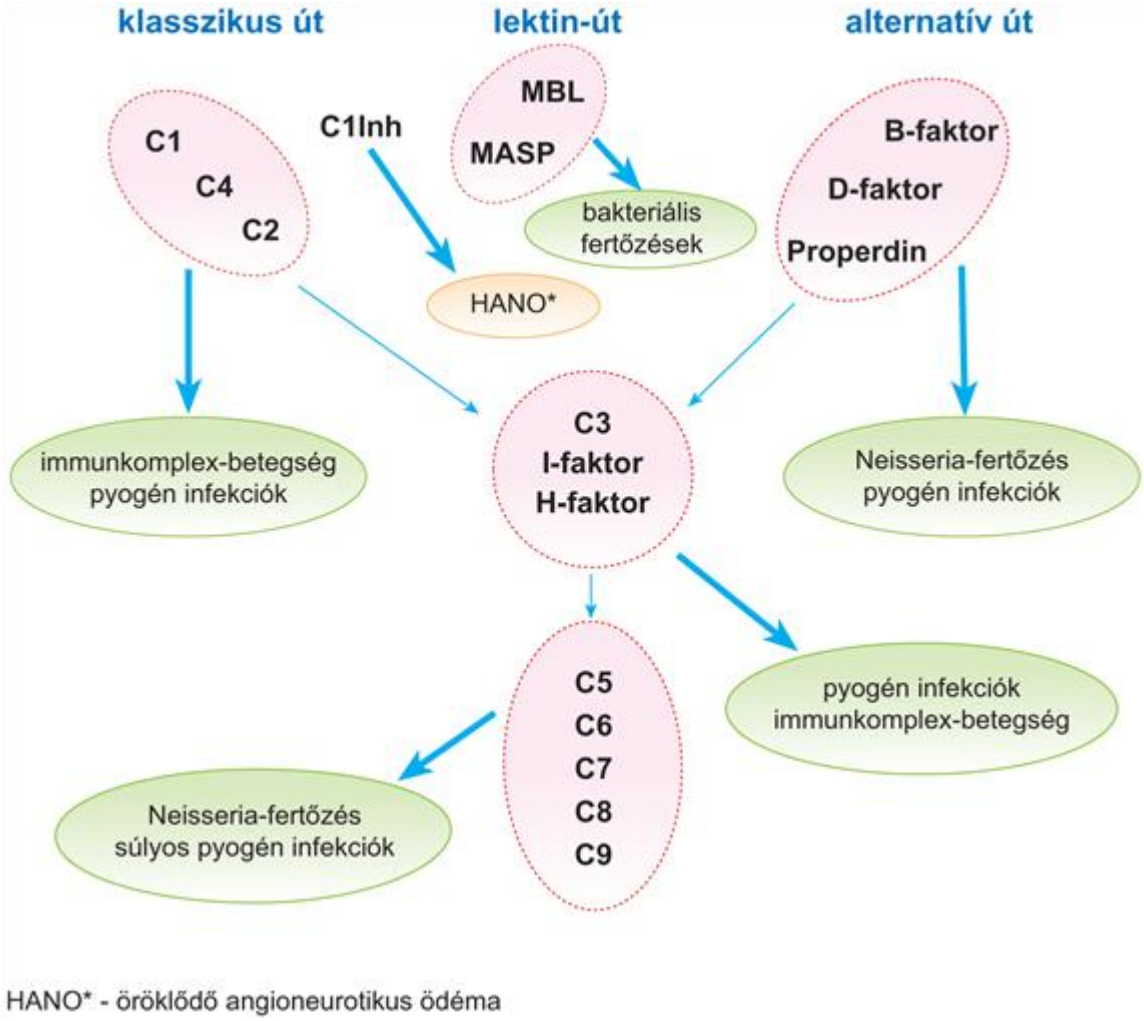


21.3. ábra. A fagocitasejtek működésének zavarai. Az ábrán azokat a molekulákat tüntettük fel, melyek hiánya fagociták (neutrofil granulociták, makrofágok) csökkent, esetleg teljesen kieső működését okozhatja. Ezek közé sorolhatók az opszonikus fagocitózisban résztvevő receptorok, illetve adhéziós molekulák (CR1, CR3, FcγR, ICAM1), az IFNγR és a kemokinreceptorok, enzimek, továbbá vezikuláris membránfehérjék.

3.2. A komplementrendszerhez kapcsolódó immunhiányos állapotok

A komplementrendszer működése, egyes komponensei alapvetően hozzájárulnak elsősorban a baktériumok eliminálásához, közvetlenül azok extracelluláris líziséhez, közvetve a kórokozók fagocitózisához, intracelluláris elpusztításához, immunkomplexek eltávolításához. Ebből következően a kaszkádrendszer egyes tagjainak hiányát egyrészt jellegzetes, visszatérő bakteriális- és gombafertőzések, másrészt szöveti károsodásokat okozó immunkomplex-lerakódással járó és autoimmun kórképek kísérik. A komplementrendszer működési zavarával összefüggő immunhiányos állapotokat a *21.4. ábrán* foglaltuk össze, továbbá lásdbox.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



21.4. ábra. A komplementrendszer komponenseinek hiánya által okozott fertőzések, kóros állapotok emberben. a) Az ábrán látható, hogy mindhárom aktivációs út komponenseinek, valamint a terminális komponensek hiánya elsősorban bakteriális fertőzések létrejöttéhez vezet. A C1-komplex aktivitását gátló C1Inh örökletes hiánya (HANO) angioneurotikus ödéma kialakulását okozza. **b)** Az ábra a sejtmembránhoz kötött szabályozó komplementfehérjék hiányában kialakuló immundeficiens állapotokat foglalja össze.

C3-deficiencia

A primer C3-deficiencia ritka betegség, 20 érintett családban összesen 28 beteget tartanak számon világszerte. A fehérje hiányának a hátterében a fehérjét kódoló gén $Ser^{550}Pro$ mutációja áll, ami a C3-molekula harmadlagos szerkezetében okozott eltérés miatt szekretálásra alkalmatlan fehérjét képez. Az ^{550}Pro mutáns szerkezetű C3-molekula a monocitákban és makrofágokban intracellulárisan felhalmozódik, károsítva így a normális sejtfunkciókat.

Egy esettanulmány szerint, a C3 deficienciens gyermek folyamatosan visszatérő, főképp $Gram^+$ baktériomok által okozott piogén infekciókban – tüdőgyulladás, fülgyulladás, súlyos agyhártyagyulladás –, szenved. A gyermek homozigóta nulla alléllal rendelkezik, vérszérumában detektálhatatlan a C3 szintje, ami a komplementaktiváció teljes hiányához vezet. Az gyermek ikertestvére születése után nem sokkal, súlyos agyhártyagyulladásban meghalt. A heterozigóta idősebb testvérek és a szülők egészségesek, bár C3-szintjük csak kb. fele a normálisnak. A nulla alléllal rendelkező gyermek esetében, a védőoltások memória-B-sejtek hiányában nem váltanak ki memóriaválaszt. A Tr1-regulátor T-sejt-fejlődés és a dendritikus sejtek differenciálódása szintén súlyosan károsodik a C3 hiányában.

A C3-deficiencia következtében fellépő súlyos immunregulációs zavar megerősíti azokat a korábbi megfigyeléseket, amelyek szerint a C3 hidat képez a veleszületett és az adaptív immunrendszer között. A komplementfehérje direkt és indirekt úton egyaránt stimulálja a monocita-dendritikus sejtdifferenciálódást, a B-sejtek izotípusváltását és a memóriasejt-érést, továbbá a Treg-sejtek diffrenciálódását.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Az immunhiányos állapotok kezelésének lehetőségei

Az immunhiányban szenvedő betegek fokozott védelemre szorulnak a patogénekkel szemben. A megfelelő antibakteriális, antivirális és gombaellenes szerek alkalmazása mellett amennyiben lehetséges, pótolni kell az immunrendszer hiányzó elemeit. Az *ellenanyagok hiányával* vagy csökkent mennyiségével járó betegeket jó eredménnyel *lehet kezelni különböző immunglobulin készítményekkel*. A *i*ntravénás *i*mmun*g*lobulin (IVIG) készítményt (vagy újabban szubkután beadott preparátumot) több ezer donortól gyűjtött plazmából állítják elő, és több mint 95%-ban IgG-t tartalmaz. A terápia célja a megfelelő IgG-szint fenntartása (célérték 5,0–6,0 mg/ml), ami IVIG esetében 3–4 hetente 400–600 mg/ttkg adását igényli (szubkután kezelés esetén hetente kell adni a megfelelő mennyiséget. A fertőzések leküzdésére specifikus antitesteket nagy mennyiségben tartalmazó *hiperimmun*-készítményt célszerű használni. *Celluláris immunhiány* esetében fehérvérsejtek bejuttatása csak részleges és átmeneti megoldás, és a GVHD fokozott veszélye miatt csak besugárzott T-sejtek adhatók. Bizonyos esetekben citokinekkel (pl. IL-2 és IFNγ) is próbálkoznak.

A csontvelő-átültetés, ill. a hemopoetikus őssejt-transzplantáció végleges megoldás lehet az immunhiányos állapotok gyógyításában, azonban ma még több megoldandó probléma van. Csak ritkán lehet minden HLA-allélben egyező donort találni, továbbá a GVHD megelőzése érdekében végzett T-sejt-depléció nemcsak csökkenti a megtapadás esélyét, de sikeres átültetés esetén is hiányos T-sejt-repertoárt eredményez, és jelentősen csökkent vagy teljesen hiányzik a B-limfociták működése is. A génterápia jelenleg alkalmazott módszerei – bár már beszámoltak néhány sikeres esetről – egyelőre nem tekinthetők minden szempontból biztonságosnak. Kevéssé megjósolható ugyanis a géntermék beépülésének pontos helye, és nagy a veszélye tumor kialakulásának.

4. Másodlagos (szerzett) immunhiányos állapotok

A *másodlagos vagy szerzett immunhiányos állapotok* leggyakrabban környezeti ártalmak, vírusfertőzések és bizonyos terápiás beavatkozások következtében alakulnak ki.

Csecsemők (főleg a mesterségesen tápláltak), kisgyermekek, valamint idős felnőttek immunválaszadási képessége normális körülmények között is gyengébb, mint általában az egészséges felnőtteké. Míg életünk kezdetére a memóriasejtek hiánya, csökkent mennyiségű és elsősorban IgM típusú ellenanyagválasz jellemző, addig időskorban új T-sejtek már alig képződnek, és az immunglobulin-izotípusok aránya is megváltozik. Enyhe immunhiány jellemzi a terhességet is. Csökkent védekezőképességhez vezethetnek különböző mérgezések, az alultápláltság, a bőr vagy a nyálkahártya sérülései, lépeltávolítás, felszívódási zavarokkal járó betegségek, egyes autoimmun folyamatok, valamint az ilyen esetekben alkalmazott immunszuppresszív terápia. Immundeficiens állapot kialakulását idézhetik elő egyes tumorok és a tumorsejtek növekedését gátló gyógyszerek, továbbá a radioaktív izotóppal való besugárzás is. Az immunhiányos állapotot előidéző vírusok közül a legismertebb a HIV (*H*uman *I*mmundeficiency *V*irus), amely az AIDS (*A*cquired *I*mmuno*D*eficiency *S*yndrome) kialakulásához vezet, de eltérő súlyossággal más vírusfertőzések is – mint pl. a CMV (*C*yto*M*egalo*V*irus) vagy az EBV (*E*pstein–*B*arr-vírus) – is okozhatják az immunrendszer működésének átmeneti vagy tartós zavarát. Ismert egyes hormonok (szteroidok) immunszuppresszív hatása, továbbá az éhezés, a tartós stresszállapot, a depresszió is az immunrendszer aktivitásának csökkenéséhez vezethet.

4.1. A HIV és az AIDS

A szerzett immunhiányos tünetegyüttes, az AIDS (*A*cquired *I*mmuno*D*eficiency *S*yndrome), *a HIV-vel való* (*H*uman *I*mmundeficiency *V*irus) *fertőzés következtében kialakuló betegség, ami a megfertőzöttek immunszuppresszált állapotát idézi elő.* A szerzett immunhiányos állapot az immunrendszer működésének összeomlásához, opportunista fertőzések kialakulásához, idegrendszeri degenerációs folyamatokhoz és rosszindulatú daganatok kifejlődéséhez vezet. A HIV fertőzésének célpontjai az immunsejtek, az adaptív immunválasz „karmesterei”, a CD4+ T-sejtek, a dendritikus sejtek és a makrofágok.

A HIV a retrovírusok közé, a lentivírusok családjába tartozik ugyanúgy, mint a majmok hasonló típusú fertőzését okozó SIV (*S*imian *I*mmunodeficiency *V*irus). Ezek a vírusok hosszú lefolyású, látens fertőzést okoznak. A HIV-fertőzés a lappangási periódust követően gyors lefolyású, citopatikus elváltozásokkal járó AIDS-betegséggé alakul. A HIV-vírusnak két típusa ismert; a HIV-1, ami a leggyakoribb kiváltó oka az AIDS-nek, valamint a HIV-2, ami genetikai felépítésében különbözik a HIV-1-től, de ahhoz hasonló betegséget vált ki, és elsősorban Afrikában okoz fertőzést.

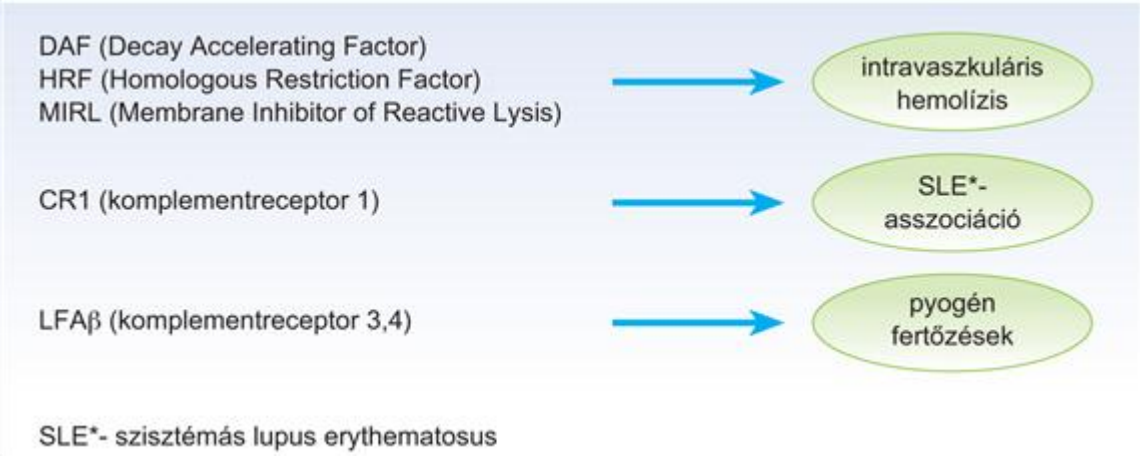
A HIV megjelenése

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

1981-ben az USA-ban, San Franciscóban figyeltek fel egy beteg különös halálára. A fiatal homoszexuális férfi halálát tüdőgyulladás okozta, amit a Pneumocystis Carinii opportunista kórokozó váltott ki. Az első megbetegedést továbbiak követték az USA-ban, majd hasonló esetekről számoltak be Közép-Afrikában, Dél-Amerikában és később Európában is, de ezeket csak később hozták kapcsolatba egymással. A vizsgálatok kiderítették, hogy a betegséget valamennyi esetben ugyanaz a kórokozó idézte elő. Az opportunista fertőzésekkel és drasztikus CD4+ T-sejtszám-csökkenéssel jellemzett állapotot *szerzett immunhiányos tünetegyüttesnek* (*A*cquired *I*mmunodeficiency *S*yndrome – AIDS) nevezték el. A betegséget kiváltó vírust 1983-ban csaknem egyidőben azonosította több kutatócsoport, és *Human Immundeficiency Virusnak* (HIV) nevezték el. A vírus felfedezésért *Montagnier* és *Barre-Sinoussi* csak jóval később, 2008-ban kapott Nobel-díjat. Korábban ők ismerték fel, hogy a vírus az immunválasz számára létfontosságú T-limfocitákat fertőzi meg, és a betegség előrehaladtával a T-sejt-funkció kiesése teremt lehetőséget az opportunista kórokozók megtelepedésének (21.3. táblázat). Ez utóbbiak okozzák végül a beteg halálát, jóllehet az egészséges immunrendszer könnyűszerrel leküzdené őket.

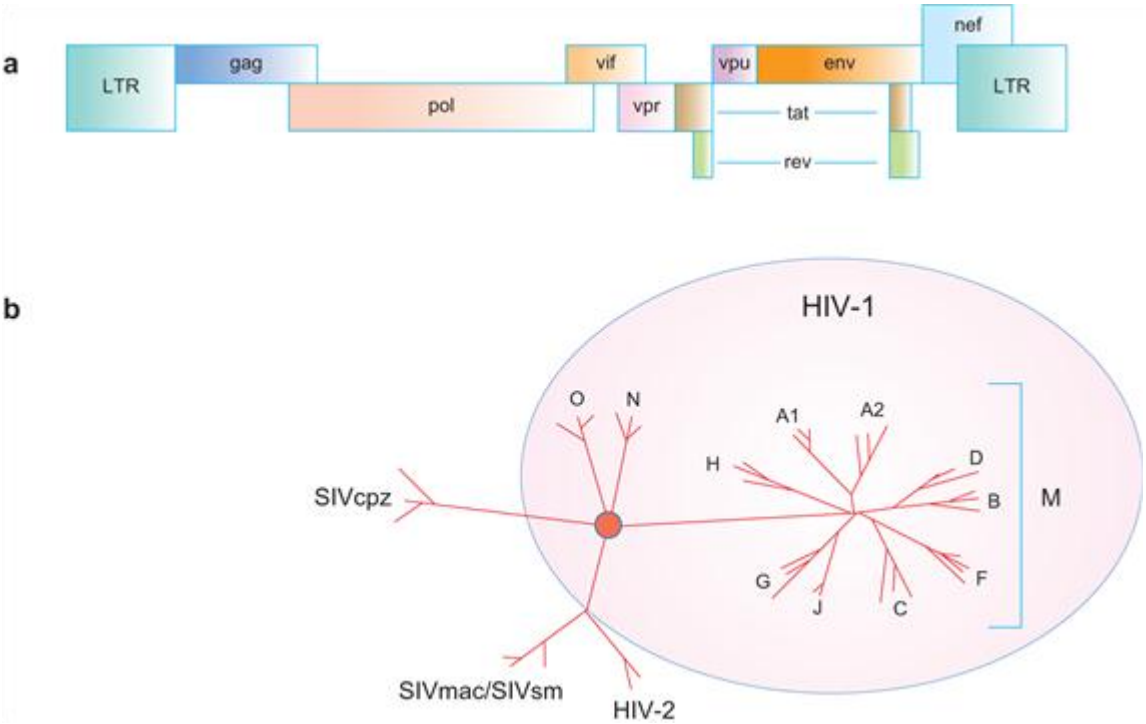
4.1.1. A HIV felépítése

A HIV genomja két pozitív szálú RNS-ből áll, fehérjeburka ikozahedrális (12 csúcsú, 20 lappal határolt) szerkezetű. Az RNS-genom vírusonként két kópiában, két reverz transzkriptáz molekulával, a p7 és a p9 magfehérjékkel, valamint integráz- és proteáz-enzimekkel asszociáltan helyezkedik el a belső p24- és a külső p17-fehérjék által alkotott nukleokapszidon belül *(21.5. ábra)*. A vírust borító lipid kettősréteg tartalmazza az Env-burokfehérjéket. A külső gp120 glikoprotein nem kovalensen kapcsolt komplexet alkot a gp41 transzmembránfehérjével. E komplex trimer formája hozza létre a tüskeszerű Env-komplexet. A burokfehérjék a fertőzés kulcsmolekulái; közvetítésükkel valósul meg a targetsejttel való kölcsönhatás, amit a sejtmembránok fúziója és a vírus nukleokapszid sejtbe jutása követ *(21.6. ábra)*.



21.5. ábra. A HIV felépítése. A HIV-1 retrovírus célsejtjei a CD4+ T-sejtek, a makrofágok és a dendritikus sejtek. A fertőzés során a külső *gp120* glikoproteinből és a *gp41* transzmembránfehérjéből álló *Env-komplex* kerül kölcsönhatásba a targetsejttel. Az Env-komplex trimer formában tartalmazza a gp120-gp41 párokat. A komplex gp120 alegysége a targetsejt felszínén a CD4-molekulához kapcsolódik. A kölcsönhatás következtében a gp120 konformációja átalakul, ezáltal feltárul a kötőhely a *kemokinreceptorok* (CCR5 vagy CXCR4) számára, és felszínre kerül a *gp41* peptid, ami előidézi a vírus és a targetsejt membránjának fúzióját.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



21.6. ábra. A HIV-1 genomjának felépítése és a HIV típusai. a) A HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus-1) legfontosabb struktúrgénjei a *gag*-, a *pol*- és az *env*-gének. A *gag* (*g*roup-antigen) a nukleokapszid és mátrix-proteineket határozza meg. A *pol* (polimeráz) kódolja a reverz transzkriptázt, a proteázokat, az integrázt és a ribonukleázt. Az *env* (envelope) génről a vírus gp120 és gp41 burokfehérjéi íródnak át. A *vif* avírus replikációját indítja el, és szabályozza a vírusalkotók intracelluláris transzportját. A *vpr*-gén terméke fokozza a vírus szaporodását nem osztódó sejtekben, pl. makrofágokban. A *vpu* a virionok lefűződését stimulálja. Az átfedő *tat*- és *rev*-gének a vírus transzkripcióját szabályozó regulátorfehérjéket határozzák meg. A *nef* a CD4- és az MHCI-molekulák sejtfelszíni megjelenését gátolja. Ezeket a géneket a retrovírusokra jellemző LTR (*L*ong *T*erminal *R*epeat) szekvenciák határolják. **b**) Az emberek járványos megbetegedését (AIDS – *A*cquired *I*mmuno*D*eficiency *S*yndrome) okozó HIV-1 több alcsoportja ismert. Az *M*-csoportba tartozó *C*-típus okozza a HIV-fertőzések csaknem felét, ezt követi gyakoriság tekintetében az *A* és a *B* típus. Az embereket fertőző vírus szekvenciájához nagyon hasonló a majmok megbetegedését okozó SIV (*S*imian *I*mmunodeficiency *V*irus). A HIV-1 a csimpánzokat ferőző *SIV cpz*-vel mutat rokonságot, a *HIV-2* viszont a makákót fertőző *SIVmac* és a mangabét megfertőző *SIVsm*-vírusokkal rokon. A HIV-1-nél kevésbé patogén HIV-2 az afrikai kontinensen fordul elő.

A HIV elsődleges receptora a célsejteken a CD4-molekula, koreceptorai pedig kemokin-receptorok. Fertőzőképességét tekintve a HIV-nek két változata ismert: a monocita/makrofág/dendritikus sejteket fertőző *M-tropikus* és a T-limfociták megfertőzésére képes a *T-tropikus* forma. A primer fertőzést rendszerint a monotropikus változat közvetíti. Később a vírus a gazdaszervezetben transzformálódik, és fenotípus-váltást követően válik először kettős tropizmusú M+T-tropikussá, majd a T-sejteket megfertőző T-tropikussá.

A HIV genomja és típusai

A HIV-genom kb. 10 kb méretű, felépítését tekintve a klasszikus retrovírus szerkezettel jellemezhető (21.6.a. ábra). Ennek megfelelően tartalmazza a repetitív szekvenciákkal jellemzett 5'-végi LTR (*L*ong *T*erminal *R*epeat) szakaszt, amelyben az enhancer és a promoter elemek találhatók, míg a 3'LTR az mRNS poli-adenilációjához szükséges. A valamennyi retrovírusra jellemző fő struktúrgének (*Gag*, *Env* és *Pol*) kódolják a nukleokapszid fehérjéket, a vírus burokfehérjéit és a replikációhoz szükséges enzimeket. A további hat gén közül a *Tat* (*transactivator*), a *Rev* (*regulator of expression of virion proteins*) és a *Nef* (*negative regulatory factor*) a vírus expresszióját szabályozó fehérjéket kódolnak. A Tat- és a Rev-gének átfednek, a megfelelő RNS-ek ugyanazon a nukteotid szakaszon, eltérő keretben való leolvasással (*frame shift*) jönnek létre. A *Tat*-gén termékének (tat) a provírus expressziójában van szerepe. A Rev mennyisége szabályozza a különböző hasítással keletkezett mRNS-ek létrehozásáról való átváltást a teljes, hasítatlan vírusgenom sokszorosítására.

A HIV kialakulása

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

1960-ból, Kinshasából (Kongó) származik az a vérszérum, illetve az a nyirokcsomóminta, amelyben egyértelműen kimutatták először a HIV-1 jelenlétét. A kétféle eredetű izolátum között igen nagy, mintegy 80% szekvenciahomológiát mutattak ki. Mivel ennél korábbi vírusizolátumok nem kerültek napvilágra, valószínűsíthető, hogy a HIV-fertőzés innen terjedt szét a világba. A HIV-izolátumok nukleinsav-szekvenciájának összehasonlításával megszerkeszthető a vírus molekuláris törzsfája (21.6.b. ábra). A HIV M-típusának D-altípusába tartozó ZR59- és A-altípusába tartozó DRC60-minták elemzése alapján a HIV megjelenését az 1900-as évek elejére becsülik. A HIV-1-nek három fő típusa van: az M-, az N- és az O-csoport. Az M-csoportba tartozó A-K-altípusok felelősek az emberi fertőzések túlnyomó részéért, míg az N- és az O-törzs által kiváltott fertőzések csak elvétve fordulnak elő az emberi populációban. A HIV-1 M-csoport hasonlóság tekintetében a csimpánzokat megfertőző SIVcpz-hez áll a legközelebb. A két vírus terjedése földrajzi azonosságot is mutat. A vírusgének törzsfaanalízise alapján, a SIVczp emberhez történő adaptációja, „átugrása" eredményezte a HIV-1 M-csoportba tartozó vírusok kialakulását kb. 1900-ban. Feltehetően az N- és O-HIV-1 típusok megjelenését ettől eltérő „átugrások" eredményezték.

A HIV-1 és HIV-2 RNS-szekvenciája mindössze 40-50%-ban homológ, de felépítésük és patomechanizmusuk nagyon hasonló. A két altípus közötti viszonylag nagy eltérés ebben az esetben is arra utal, hogy míg a HIV-1 őse a SIVcpz lehetett, addig a HIV-2 más rokonvírusról (feltehetően a mangábé fertőzését okozó SIVsm) történő ugrás eredménye. A tapasztalatok alapján a HIV-2 lassabban terjed, és kevésbé patogén. Mind a HIV-1 mind a HIV-2 képes egyes majomfajokat is megfertőzni, azonban AIDS csak az emberben alakul ki. Nemrég leírták, hogy vadon élő csimpánzokban a SIVcpz fertőzést követően az AIDS-re jellemző tünetek fejlődnek ki, és a vírust hordozó állatok hasonló mértékben pusztulnak el, mint a HIV-vel fertőzött emberek.

4.1.2. A HIV-vel való fertőzés folyamata és az AIDS kialakulása

A primer fertőzés kialakulása, vagyis a fertőzőképes vírusok átadása leggyakrabban vírushordozó sejtek közvetítésével valósul meg az emberek között. A HIV-fertőzöttekben víruspartikulumok vannak jelen a vérben, az ondóban vagy más testnedvekben, amelyek átadhatják a fertőzést szexuális kapcsolat vagy fertőzött vér közvetítésével. A vírusok a sérült bőrön, nyálkahártyán vagy placentán keresztül jutnak a másik emberbe. A vírussal való érintkezést követően a tényleges fertőződés valószínűsége függ a bejutott vírus mennyiségétől, a bejutás módjától, helyétől, az egyéb kórokozók egyidejű jelenlététől, az egyén genetikai sajátságaitól, ill. immunrendszerének aktuális állapotától is.

A 80-as évek elején a vírusfertőzés rohamosan kezdett terjedni a rizikócsoportokban, vagyis a homoszexuális férfiak, az intravénás kábítószer-élvezők, majd ezt követően a prostituáltak körében. Ezekben az években még nem tudták a vírust kimutatni, és sajnos sok olyan ember is megbetegedett HIV-fertőzött vérkészítmények által, akik betegségük (pl. hemofilia) miatt rendszeresen vértranszfúzióra szorultak. Ma már rendelkezésre állnak olyan tesztrendszerek, amellyel a vírusspecifikus ellenanyagok detektálhatók. Fontos azonban megjegyezni, hogy az antitestek megjelenéséig tartó ún. „ablakperiódusban" a vírus jelenléte teljes biztonsággal csak a virális RNS kimutatásával lehetséges.

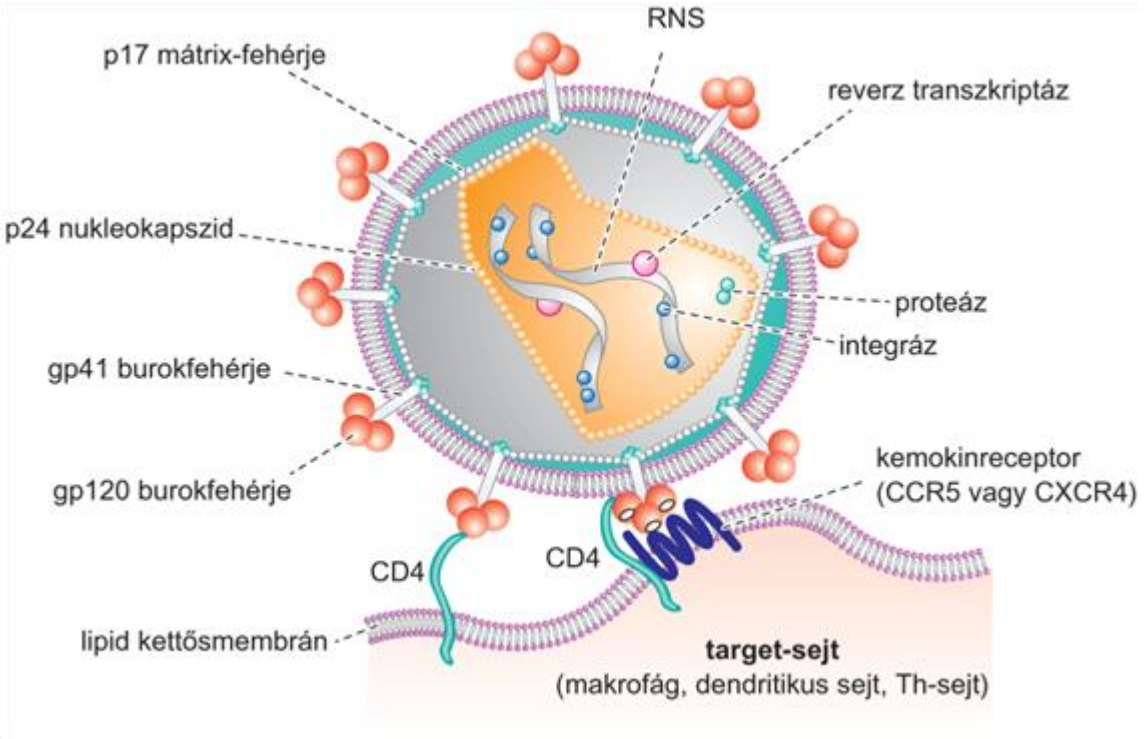
A HIV-fertőzés során az első célpontok a nyálkahártyák környezetében található dendritikus sejtek és a makrofágok, amit alátámaszt az a megfigyelés, hogy a primer fertőzést döntően M-tropikus vírus okozza. Az ezeken a sejteken kimutatható DC-SIGN (CD209) valamint más, lektin-típusú receptorokhoz – számos más kórokozó mellett – a HIV is erősen kötődik. A DC-SIGN közvetítésével, membránfúzió nélkül kerül a kórokozó a sejtek belsejébe, majd anélkül, hogy nukleinsav-tartalma a gazdasejt genomjába beépülne, fertőzőképes vírusokat továbbít a vele közvetlen kölcsönhatásba kerülő T-sejteknek (*transzinfekció*).

Az első klinikai megfigyelések bizonyították, hogy a HIV-fertőzöttekben a CD4+-sejtek szelektív destrukciója következik be, továbbá a laboratóriumi kísérletekben is kizárólag CD4+-sejteket fertőzött meg a vírus. A 90-es évek közepén nem kis meglepetést váltott ki annak felfedezése, hogy a HIV gazdasejtbe történő bejutásához a CD4-molekula jelenléte önmagában nem elegendő, más koreceptorok részvételére is szükség van. Ezek a koreceptorok a hét transzmembránrégiót tartalmazó *kemokin-receptor*ok családjába tartozó *CCR5 és CXCR4*, a MIP-1α, a MIP-1β, a RANTES, illetve az SDF-1α és SDF-1β kemokinek receptorai (lásd 5. és 6. fejezet). A CCR5 makrofágokon és dendritikus sejteken van jelen, míg a CXCR4 T-sejteken mutatható ki

A HIV targetsejthez kötődésének molekuláris folyamatát napjainkra sikerült tisztázni. A vírus burokfehérjéit (Env), a gp41 transzmembrán glikoprotein és a gp120 felszíni glikoprotein nem kovalens módon kapcsolt heterodimerje alkotja. Ez a komplex többlépcsős folyamatban fuzionál a targetsejt membránjával *(21.7. ábra)*. Az első lépésben a gp120 a CD4-molekulákhoz kötődik, és ez konformációs változást indukál a gp120-molekulában, ami lehetővé teszi, hogy a következő lépésben a gazdasejt kemokin-koreceptorához kötődjön a vírus. A koreceptorhoz való kapcsolódás hatására a gp41-molekulában felszínre kerül a hidrofób fúziós peptid,

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

amely beékelődve a targetsejt membránjába, előidézi a membránfúziót. A vírus sejtbe jutását követően a HIV nukleokapszid fehérjéi megemésztődnek, és így hozzáférhetővé válik a virális RNS *(21.8. ábra)*. A vírus RNS genomjáról a reverz transzkriptáz enzim segítségével először az RNS-DNS heteroduplex készül el, majd az RNS-szál lebontása után duplaszálú DNS íródik át. A duplaszálú virális DNS a sejtmagba kerül, ahol víruseredetű integráz-enzim segítségével *provírusként* beépül a gazdasejt genomjába. *Ebben a látens állapotban a virális gének nem működnek, a virális fehérjék nem jelennek meg a sejt felszínén, és így a HIV-vírus rejtve marad az immunrendszer elől.*

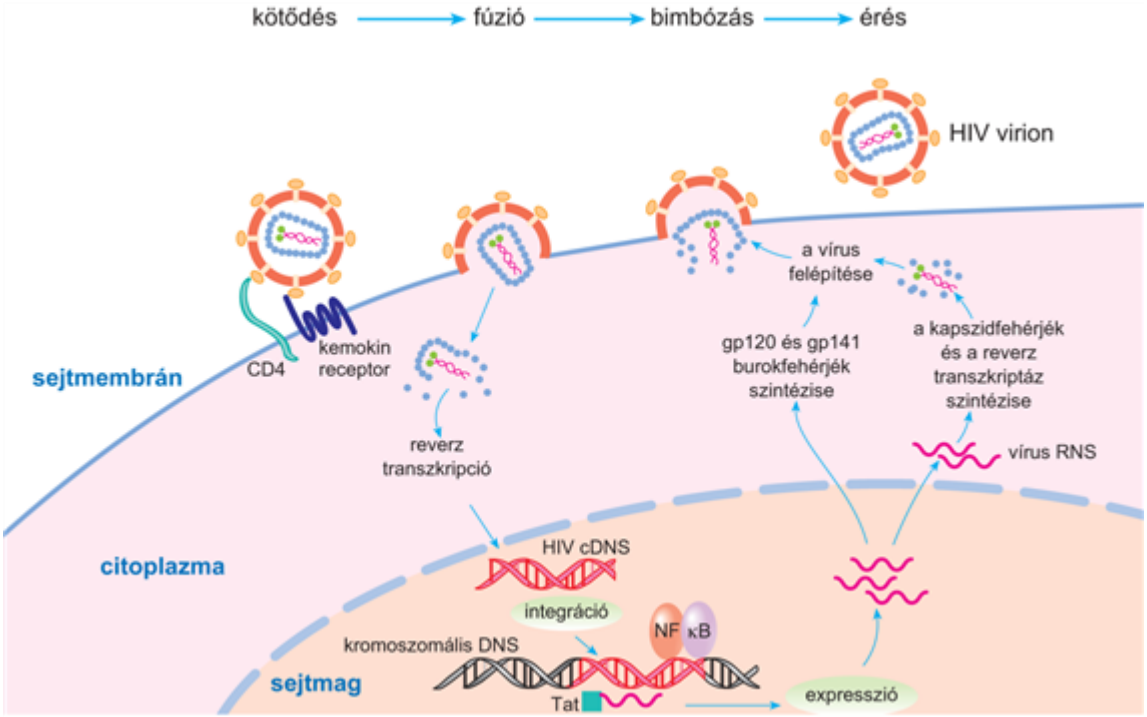


21.7. ábra. A HIV-fertőzés folyamata. A HIV burokfehérjéinek kölcsönhatása a célsejt CD4 molekulájával és kemokinreceptorával lehetővé teszi a vírus bejutását a sejtbe. A *fúziót* követően, a szabaddá váló *virális RNS* a *reverz transzkiptáz* hatására átíródik. Az így keletkező *vírus cDNS* ezt követően *integrálódik* a gazdasejt genomjába. A látensen fertőzött sejt aktiválódása a provírus átíródásához vezet, a citoplazmában pedig lezajlik a vírusfehérjék szintézise. Az érett, fertőzőképes vírusok a gazdasejtből kiszabadulva további sejteket fertőznek meg.

A megfertőzött sejtek – makrofágok, dendritikus sejtek, memória-T-sejtek – a trójai falóhoz hasonlóan – hatalmas vírusrezervoárt rejtenek magukban. Ez a stabil vírusraktár felelős azért, hogy a HIV-fertőzés – még hatékony antiretrovirális terápia mellett is – a beteg élete végéig kiirthatatlanul fennmarad. A célsejt genomjába integrálódott HIV-provírus ebben a lappangó állapotban láthatatlan az immunrendszer számára. A látensen fertőzött sejt aktiválása a vírusgenom átírásához és fertőző vírusok képződéséhez vezet. A sejtből lefűződő vírusok a sejtmembrán számos molekuláját (MHC, CD4, CD44, LFA-1, ICAM-1, CD55, CD59) magukkal vihetik.

A CD4+ T-sejtek száma a primer fertőzés során gyorsan csökken, néhány hét után átmenetileg nő, majd a betegség lappangási szakaszában folyamatosan csökken *(21.8. ábra)*. Ezzel párhuzamosan a primer fertőzés során a HIV-sejtekbe kerülése és gyors szaporodása virémiát okoz. Később a hatékony CTL-működés következtében a virémia csökken, és a lappangási periódusban alacsony szinten marad. Ezekben az években a vérplazmában a víruskoncentráció a detektálhatóság határán mozog, de a virális RNS kimutatható a fertőzött sejtekben. A lappangási idő alatt a fertőzött egyén az esetek többségében tünetmentes, de képes másokat megfertőzni. Ebben az időszakban a fertőzött szervezetben aktív adaptív immunválasz detektálható: magas vírusspecifikus ellenanyag-koncentráció és fokozott HIV-peptid-specifikus CTL-válasz mutatható ki. Az AIDS, vagyis a szerzett immunhiányos állapot a vírusfertőzést követő 2–10 éves időszak után alakul ki. Ez elsősorban a T-sejtek számának kritikus érték alá csökkenésével (200/µl) hozható összefüggésbe. A betegségre jellemző az opportunista fertőzésekkel szembeni fokozott érzékenység. Az AIDS előrehaladtával vírusos, bakteriális és gombás fertőzések alakulnak ki, fokozódik a rákos megbetegedések veszélye *(21.4. táblázat)*. Kezelés nélkül az HIV-fertőzés a szimptómák megjelenésétől számított 2-3 éven belül a beteg halálához vezet.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



21.8. ábra. A HIV-fertőzés szakaszai és a fertőzés okozta immunológiai változások. A *primer vírusfertőzés* akut fázisában a *plazmavirémia* gyors kialakulása figyelhető meg, miközben a *CD4+*-sejtszám drasztikusan csökken. Az ezt követő hetekben kialakul a vírusspecifikus *CTL-válasz,* és *HIV-specifikus ellenanyagok* termelődnek, ami együttesen csökkenti a vírus plazmaszintjét. A fertőzés *tünetmentes lappangási szakaszában* a *CD4+* és *CD8+* T-sejtek száma lassan csökken. Az évekig tartó tünetmentes időszakban főként a nyirokszövetekben megbújó memóriasejtekben mutatható ki a vírus. A *CD4+* T-sejtszám a kritikus érték (kb. 400 sejt/ml) alá süllyedésével a fertőzött egyén fokozottan érzékennyé válik különböző *opportunista fertőzésekkel* szemben, és kialakul az *AIDS (A*cquired *I*mmuno*D*eficiency *S*yndrome). A *vírus diverzitása* a betegség során fokozatosan, az AIDS kialakulását követően pedig ugrásszerűen növekszik.

21.4. táblázat - 21.4. táblázat. Az AIDS-re jellemző leggyakoribb opportunista kórokozók és tumorok

Baktériumok	Listeria
	Salmonella
	Mycobacteria
	Cryptococcus
Vírusok	Cytomegalo
	Herpes
Gombák	Candida
Paraziták	Cryptosporidium
	Toxoplasma
	Pneumocystis

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Tumorok	Kaposi-szarkóma
	Méhnyakrák
	Burkitt-limfóma
	Hodgkin-limfóma
	Cerebrális limfóma

4.1.3. A HIV-fertőzés immunválaszt károsító hatása

A primer fertőzés során elsőként megfertőződő dendritikus sejtek, makrofágok és T-sejtek a nyirokcsomókban mutathatók ki. Ezek a sejtek korlátozott számú virion kialakulását biztosítják. A fertőzött sejtek, bekerülve a vérkeringésbe, elterjesztik a fertőzést a testben; a lépben, a csontvelőben és a gasztrointesztinális rendszerben. Ennek eredményeképpen masszív fertőzés alakul ki, és a virémia maximális értéket ér el, ami 10^6-10^7 vírus RNS kópia/ml is lehet a plazmában. A következő, krónikus időszakban, a veleszületett immunitás sejtjei és a citotocikus T-sejtek folyamatos aktivációjának köszönhetően, a virémia mértéke csökken, és hozzávetőlegesen állandó szintet vesz fel, ami az adott betegre jellemző. Mindeközben a HIV-variánsok száma lassan növekszik, és fokozatosan kialakulnak a neutralizáló ellenanyagokkal, citotoxikus T-sejtekkel és antivirális szerekkel szemben rezisztens változatok. Ezek a rezisztens HIV-variánsok a hosszú életű memóriasejtekben megbújva, stabil vírusraktárat hoznak létre. Az egyénenként változó hosszúságú lappangási időszak leginkább károsító eseménye a naiv és memória-T-sejtek folyamatos destrukciója. Jóllehet ebben az időszakban a HIV-pozitív személy tünetmentes, szervezetében folyamatos vírusreplikáció zajlik, és egyre nagyobb eséllyel fertőz meg másokat. A HIV féléletideje olyan rövid, hogy a plazmában lévő vírusok mintegy fele 30 perc alatt lecserélődik, és naponta kb. 10^{10} virion képződik a fertőzöttben.

A HIV Th-sejtekre nézve citopatikus hatása miatt az AIDS kialakulását eleinte szinte kizárólag Th-sejthiánnyal és az ennek következtében összeomló immunvédekezéssel magyarázták. A folyamat azonban ennél sokkal összetettebb. A $CD4^+$ T-sejtek számának csökkenése nem kizárólag a HIV-fertőzés következménye, hanem az immunrendszer regulációjában kialakuló zavar vezet végül a teljes immunológiai válaszképtelenséghez. A $CD4^+$ T-sejtek számának és működésének fokozatos csökkenése mellett egyre súlyosbodó zavar lép fel más, immunológiailag kompetens sejtek működésében is. Az AIDS-et a krónikus GVHD során leírt generalizált autoimmun folyamatok és a citokinegyensúly zavara is jellemzi, melyek a nyirokszervek fokozatos destrukcióját okozzák, és lehetetlenné teszik az immunrendszer sejtjeinek újraképződését, az elpusztult sejtek pótlását. A Th-sejtek pusztulása többféle mechanizmusra vezethető vissza. Így pl. a HIV közvetlen sejtölő hatására, szuperantigénként való viselkedésére, szincicium-formáló, ill. közvetlenül apoptózist indukáló képességére. Ezek mellett más tényezők is előtérbe kerülnek, mint az immunválaszt kísérő citokinegyensúly eltolódása Th2-irányba, egyes citokinek (IL-1, TNFα, IL-10, IL-6) termelésének indukciója, továbbá autoimmunitást kiváltó epitópok megjelenése. HIV-vel fertőzött makrofágok nagy mennyiségben termelnek IL-1-et, TNFα-t, IL-6-ot és IL-10-et, az IL-12 termelése viszont csökken. Ez a citokinprofil elsősorban a Th2-sejtek aktiválódásának kedvez, és egyidejűleg a Th1-sejtek anergiájához vezet. Mivel a HIV-replikációnak a Th2-fenotípus jobban kedvez, e sejtek dominanciája gyorsítja az AIDS kialakulását és lefolyását. A TNFα a transzkripció, az IL-6 pedig a transzláció szintjén közvetlenül is növeli a HIV-replikációt. Emellett, ezeknek a citokineknek a túlsúlya hozzájárul a B-sejtek folyamatos aktivációjához, a poliklonális ellenanyagszint emelkedéséhez, B-sejtes tumorok kialakulásához. Az IL-1β és a TNFα okozza a betegséget kísérő lázat, fogyást, egyes neurológiai tüneteket is. A fertőzött makrofágok, a TNFα, az IL-1β, az adhéziós molekulák és a leukotriének hatásának következtében, a vér-agy gáton keresztül bekerülhetnek az agyba. A megfertőződő mikrogliasejtekből felszabaduló neurotoxinok idegrendszeri károsodást idéznek elő.

Jóllehet a neutralizáló ellenanyagok bizonyítottan nagy jelentőségűek számos virális fertőzés leküzdésében, ez a védelem a HIV-fertőzés esetében nem hatékony. A legtöbb HIV-fertőzött szervezetéből egyáltalán nem, vagy csak gyengén neutralizáló hatású ellenanyagot sikerült kimutatni. A sok hibával működő reverz transzkriptáznak és a vírus gyors mutációs képességnek köszönhetően rezisztens HIV-változatok alakulnak ki. Ugyanez figyelhető meg az antivirális szerek alkalmazása során. A vírus változékonysága következtében az ellenanyagok elveszthetik kötőképességüket. A vírushoz kötődő, de nem neutralizáló ellenanyagok Fc-receptorokhoz, ill. komplementaktiválódást követően a komplementreceptorokhoz való kötődésük által növelhetik a vírus sejtekbe jutásának lehetőségét.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A világjárvány ökológiai következményei

A HIV az emberiség történetének legsúlyosabb járványát okozta: az elmúlt 28 esztendőben több mint 60 millió ember fertőződött meg, és a fertőzöttek mintegy fele meghalt AIDS-ben. Évente mintegy 3 millió új fertőzöttel kell számolni, vagyis naponta több mint 8000 fertőzés történik. Az utóbbi években világszerte egyre meghatározóbbá vált a heteroszexuális úton való terjedés. Az újonnan fertőzöttek több mint 90 %-a fejlődő országokban él, ami teljesen átalakítja a Föld népesség-megoszlásának a szerkezetét. Több mint 2 millió ember hal bele a fertőzésbe minden évben, közülük minden ötödik gyermek. A kétmillió HIV-fertőzött gyermek 90%-a Afrikában él, és közülük minden tizedik meghal évente.

A HIV az 1970-es években valószínűleg Afrikából került az USA-ba, és jó néhány évig ellenőrzés nélkül terjedt. A fertőzés terjedésének ütemét jól jellemzi, hogy az Egyesült Államokban a fertőzés megjelenésétől számított 10 év alatt a vezető halálokká vált (39 haláleset/100 ezer lakos). A haladéktalanul megkezdett intenzív felvilágosító és megelőző kampány eredményeképpen, valamint az időközben kifejlesztett terápiának köszönhetően 5 éven belül sikerült csaknem negyedére visszaszorítani a fertőzés mértékét.

Egészen más képet mutat a járvány terjedése az afrikai kontinensen, ahol a legsúlyosabb helyzet alakult ki. A HIV-fertőzöttek több mint kétharmada Afrikában él, nagyrészük a Szaharától délre eső országokban. Az AIDS súlyosabb formáinak és gyorsabb terjedésének oka a szegénység, az éhezés, a rossz egészségügyi helyzet és más fertőző betegségek egyidejű jelenléte. Itt a felvilágosítás és a megelőzés nem érte el a leginkább veszélyeztetett lakosságot, és csak minden ötödik beteg kap gyógyszeres kezelést. Az AIDS-esek túlnyomórészt a betegség következtében kialakuló TBC-fertőzésbe halnak bele, amelynek itt már megjelent a súlyos, multidrogrezisztens formája is. Egyes afrikai országokban a terhes nők több mint fele HIV-pozitív. A HIV-vel elsősorban a szexuálisan aktív fiatal felnőttek fertőződnek meg, akik a betegség kifejlődése után, fiatalon halnak meg. A fiatal emberek munkaképtelenné válása miatt a mezőgazdasági termelés is visszaesik, ami további területeken vezet éhínséghez és nagy területek elnéptelenedéséhez. További súlyos következménye a járványnak az „AIDS-árvák” számának ugraszerű emelkedése. Az HIV-fertőzés miatt napjainkra kb. tizenöt millió gyermek veszítette el egyik vagy mindkét szülőjét, és közülük több mint kétmillió fertőzéssel él.

A világ többi részén egyelőre nem ilyen súlyos a helyzet, de a tendenciák sok helyütt aggasztóak. Dél-Amerikában az USA-hoz hasonló arányú fertőzés alakult ki. Európában a lakosságnak kisebb része fertőződött, de a veszélyeztetett csoportokon belül a HIV-pozitív emberek aránya magasabb lehet. Kelet-Európába és Ázsiába a járvány nagy késéssel érkezett meg, viszont mára az összes fertőzött mintegy 20%-a ezeken a területeken található.

Magyarország a kevésbé fertőzött országok közé tartozik. Az elsõ eseteket 1985-ben diagnosztizálták. 1999 végén 810 fertőzöttet tartottak nyilván, ma a regisztrált fertőzöttek száma kb. 1700. Becslések szerint a HIV-pozitív egyének száma ennek a többszöröse lehet. A betegség következtében elhunytak száma meghaladja a 300-at. A vírus elsősorban a homoszexuális férfiak körében terjedt, de emelkedik a heteroszexuális fertőzések száma is. Az utóbbi években a fertőzöttek száma évről-évre megduplázódott, ami figyelemfelkeltő tendencia.

4.1.4. AIDS-terápia

A 90-es évek közepén kifejlesztett antiretrovirális terápia nagy lépést jelentett az AIDS-betegek életminőségének javítása terén. A kezeléssel nem lehet kiirtani a vírust a szervezetből, mert a hosszú életű memóriasejt-raktárak elérhetetlenek a gyógyszerek számára, ezért a terápiát egész életen keresztül folytatni kell. A „highly active antiretroviral therapy”, vagyis a HAART, kombinált terápiás eljárást jelent. A kombinációban alkalmazott szerek a vírus olyan enzimjeinek a működését gátolják, amelyek az emberi szervezetben nem fordulnak elő. A reverz transzkriptáz megakadályozza a virális RNS átíródását, ezáltal akadályozza beépülését a gazda DNS-be, a proteáz-inhibitorok gátolják az érett virionok keletkezését. A HAART-kezelést az AIDS tüneteinek megjelenésekor alkalmazzák, aminek legfontosabb kísérőjelensége a plazmavirémia és a CD4+ T-sejt-szám 200/µl szint alá csökkenése. A kezelés következtében a vírusszint a detektálhatósági szint alá csökken, a Th-szám a normális szintre emelkedik, és a limfociták apoptózisának mértéke is normalizálódik. Mivel a gyakori mutációk miatt gyorsan kialakulnak a gyógyszerekre rezisztens vírusváltozatok, egy-egy szer csak rövid ideig hatásos. Emiatt a betegek szérumában a vírusszintet folyamatosan ellenőrizni kell, és a gyógyszerkomponenseket szükség szerint cserélni szükséges.

A gyógyszereknek hosszú távon súlyos toxikus mellékhatásai lehetnek, és növelik az anyagcsere-betegségek kialakulásának kockázatát is. Nem mellékes körülmény az sem, hogy rendkívül költséges kezelésről van szó, és folyamatosan újabb szerek fejlesztésére van szükség. A fejlődő országokban élők számára ezért is elérhetetlenek

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

a gyógyszerek. A statisztikai adatok szerint a kezelésre szoruló HIV-fertőzöttek 80%-a nem részesül anti-retrovirális terápiában.

A vakcináció lehetőségei és akadályai

A vakcinációs eljárásoknak köszönhetően számos vírus okozta járványt – himlő, mumpsz, kanyaró, gyermekbénulás, Hepatitisz-B – sikerült megállítani. A hatalmas szellemi és anyagi erőfeszítések ellenére a HIV-vakcina kifejlesztése azonban a mai napig leküzdhetetlen kihívást jelent a kutatóknak. Ennek egyik legfontosabb oka az, hogy a HIV az adaptív immunrendszer sejtjeit fertőzi meg, továbbá az, hogy a vírus változékonysága hatalmas méretű. Ez utóbbit a nagy hibaszázalékkal működő reverz transzriptáz, az óriási rekombinációs képesség, a gyors életciklus és a rendkívüli mutációs képesség okozza. Mindemellett a vírus többféle menekülési mechanizmus révén képes elkerülni az immunválaszt, mint például a neutralizáló epitópok maszkírozása, a hosszú lappangási periódus, a vírus hatalmas mutációs képessége, az MHC-molekulák kifejeződésének gátlása a fertőzött sejtekben. További problémát jelent a vakcina kifejlesztése során, hogy a primer HIV-fertőzés a CD4+ memória-T-sejtek gyors eliminációjához vezet. A vakcinafejlesztési próbálkozások során eddig nem sikerült olyan immunogén HIV-fehérjét találni, amely megfelelő neutralizáló ellenanyag termeléséhez vezet. Így pl. a gp120 burokfehérje-ellenes antitest nem gátolta a fertőződést, és nem csökkentette a vírusszintet.

Annak érdekében, hogy a jövőben sikeres vakcinafejlesztési terv készüljön, feltétlenül meg kellene válaszolni a következő kérdéseket: i) hogyan lehet megfelelő ellenanyagválaszt indukálni, ii) hogyan szabályozza celluláris immunválasz a vírusszintet, iii) hogyan képesek bizonyos betegek együtt élni a vírussal, anélkül, hogy kialakulna bennük az AIDS, iv) mi a szerepe az veleszületett immunrendszernek a betegség lefolyásában.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

22. fejezet - 22. fejezet – Tumorimmunológia

(Prechl József)

A szöveti szerveződésű szervezetekben minden sejt meghatározott, a szervezet szempontjából összehangolt program szerint működik. A program szerint zajló osztódási, differenciálódási és sejtpusztulási lépések teszik lehetővé a szövetek és a szervek kialakulását, vagyis az organizmus életképességét, működését. *Amennyiben egy sejt felszabadul e program alól, az veszélybe sodorhatja az egész szervezet létét.* A program működését ezért magában a sejtben is több ellenőrző mechanizmus biztosítja, és – amennyiben mégis felszabadulnának ez alól az ellenőrzés alól – más sejtek is képesek felismerni és elpusztítani a kórossá vált sejteket.

A kóros sejtburjánzással létrejövő sejttömeget daganatnak (tumor, neoplasia) nevezzük. Az immunrendszer képes daganatos sejtek felismerésére, ezért szerepet játszik a szervezet védelmében. Ezt a felismerési képességet az orvostudomány is "kihasználja" diagnosztikai módszerek, osztályozási stratégiák és terápiás eljárások kialakításában egyaránt.

A daganatok miatti halálozás a világnépességben a harmadik helyen áll a kardiovaszkuláris okokat és fertőzéseket követően, a fejlett országokban pedig csak a keringési megbetegedések előzik azt meg. Népegészségügyi jelentőségén túl a daganatok kialakulása, kölcsönhatása a szervezettel, sejtbiológiai, orvostudományi és immunológiai szempontból is érdekes és fontos kérdéskör.

A következő fejezetekben a daganatok és az immunrendszer kapcsolatait részletezzük.

Felhívjuk az olvasó figyelmét arra, hogy a 23. fejezetben bemutatjuk az immunrendszer működésével kapcsolatos különböző kórképek – köztük a daganatos betegségek – legjellemzőbb szövettani elváltozásait, immunológiai paramétereit.

1. Onkológiai alapfogalmak

Növekedési és áttétképző képességük alapján megkülönböztethetünk jóindulatú és rosszindulatú daganatokat. A rosszindulatú (malignus) daganatok korlátlan szaporodási képességgel rendelkeznek, *képesek elkerülni az apoptotikus sejthalált, növekedési jeleket biztosítanak maguknak,* ugyanakkor *érzéketlenek a növekedésgátlók iránt*. A rosszindulatú daganatok *vérellátásukat angiogenetikus receptorok kifejezése révén biztosítják. Invazívak,* azaz képesek bejutni a környező szövetekbe, elpusztítva azokat. Ezeket a tulajdonságokat kihasználva a keringés révén más szervekbe sodródó daganatos sejtek új daganatot képesek kialakítani, ezeket áttétnek (*metastasis*) nevezzük. *A jóindulatú (benignus) daganatok nem rendelkeznek a fenti tulajdonságokkal, csak korlátozott mértékben növekednek, gyakran kötőszövetes tokkal határolódnak el környezetüktől.* A következőkben elsősorban a rosszindulatú daganatokkal foglalkozunk.

Bár a daganatsejtek értelemszerűen dedifferenciált sejtek, szöveti eredetük gyakran tükröződik különböző tulajdonságaikban, ami meghatározó értékű lehet mind a diagnosztika, mind a terápia során. A hámeredetű rosszindulatú daganat a *karcinóma*, a kötőszöveti rosszindulatú burjánzás a *szarkóma*. Egyes daganatok tömör anatómiai képletet alkotnak (*solid tumor*), mások keringő sejtek formájában figyelhetők meg (*leukémia*).

A következőkben általánosságban jellemezzük az immunrendszer és a daganatok kapcsolatait, szem előtt kell azonban tartani, hogy az itt leírtak nem minden daganatra érvényesek.

A daganatot nem pusztán mint a burjánzó sejtek masszáját értelmezzük, hanem mint daganatszövetet: a kóros sejtek és a kötőszövet, erek, fehérvérsejtek és egyéb sejtek által kialakított funkcionális egységet, speciális mikrokörnyezettel. A daganatos sejtek fennmaradása ugyanis e szövet működésének a függvénye, tehát ennek megismerése segítheti a tumor elpusztítására irányuló törekvéseinket. Jó példa erre a daganat vérellátásának korlátozására irányuló gyógyítási stratégia.

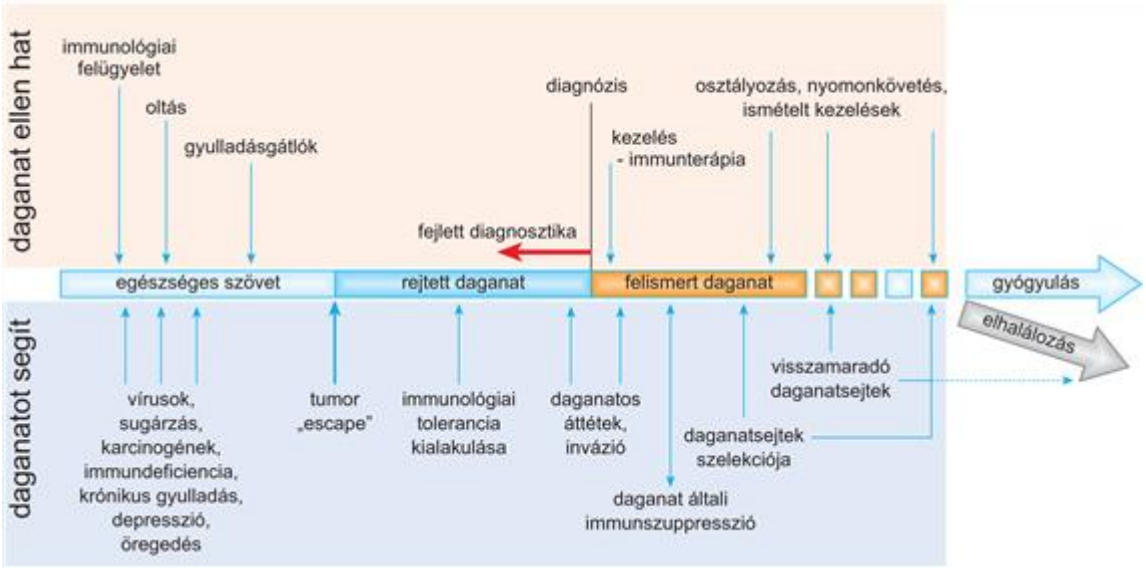
Azokat a géneket, melyek mutációjuk vagy kóros mértékű expressziójuk következtében elősegítik a sejtek daganatos átalakulását protoonkogéneknek nevezzük. A protoonkogének termékei elsősorban a sejtciklust, differenciálódást és apoptózist szabályozó, a jelátviteli folyamatokban résztvevő fehérjék. *A gének károsodása eredményezi az onkogének létrejöttét, aminek hátterében pontmutáció, kromoszóma-aberráció és regulációs*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

zavarok állhatnak. A sejt saját onkogénjeitől (*celluláris onkogének*, c-onc) eltérően a vírusok megfelelő génjeinek (*virális onkogének*, v-onc) nem kell károsodniuk, puszta jelenlétük, működésük, genomiális inszerciójuk elősegíti a daganatos transzformációt. Az onkogének közé soroljuk a *tumorszuppresszor* géneket is; melyek inaktivitása elősegíti a kóros transzformációt. *Egy tumor életképességét akár több száz onkogén működése biztosítja.* Ez egyfelől jelzi, hogy egy daganat kialakulásához számos mutációnak, epigenetikai elváltozásnak kell kialakulnia, másfelől arra is enged következtetni, hogy egy-egy gén működésének korrekciója általában nem elégséges a daganat elpusztításához.

2. Az immunrendszer szerepe a daganatok kialakulása során

Hogyan tesz szert egy sejt a rosszindulatú daganatok jellemzőire? Az átalakulásban több tényező is szerepet játszhat, *a sejt génállománya azonban minden esetben változást szenved*, és közvetlenül ez felelős a folyamatokért. A *kémiai tényezők* között azok a vegyületek szerepelnek, amelyek DNS-károsító hatásúak (karcinogének). *Fizikai tényező* az ionizáló sugárzások mellett a mechanikus irritáció is. A *biológiai okok* között elsősorban a vírusokat kell említenünk, ezek életciklusok folyamán közvetlenül is okozhatnak genetikai eltéréseket, illetve különböző kórokozók krónikus gyulladás fenntartása révén vezethetnek daganat kialakulásához. A biológiai tényezők közé tartozik még az öregedés, amely a transzkripciós és transzlációs hibák előfordulási gyakoriságának növekedésével jár. *Nagyobb eséllyel alakulhatnak ki egyes daganatok immunhiányos állapotokban és depresszióban szenvedő egyénekben, ami az immun- illetve a központi idegrendszer szerepére utal (22.1. ábra).*



22.1. ábra. A daganatok és az immunrendszer kapcsolatai. Amíg egyensúly áll fenn a daganatokat elősegítő és gátló mechanizmusok között, addig egészségesnek tekinthető az egyén. A tumorsejtek azonban kibújhatnak az immunológiai felügyelet alól (*escape*), és daganatszövetet hozhatnak létre. Ez a szervezetben sokáig rejtve maradhat, miközben immunológiai tolerancia alakul ki. A korán felismert daganat a gyorsabb és hatékonyabb terápiás beavatkozás lehetőségét javítja. A folyamatos változásra képes daganatsejtek szelekció révén ellenállóvá válhatnak a kezelésekkel szemben. A daganat szövődményei halált is okozhatnak; a sikeres kezelés tartós tumormentes állapothoz, gyógyuláshoz vezet.

Az emberi daganatok általában akár évtizedekig tartó, sok lépésből álló folyamat eredményeként alakulnak ki. Ezt a folyamatot a genomi mutációk és a kóros epigenetikus eltérések halmozódása tartja működésben, melyek több változatos funkciójú gént érintenek. A daganat kialakulásának (*tumorigenesis*) időszaka alatt az immunrendszer védelmi szerepet is betölthet, ugyanakkor a gyulladásos folyamatok elő is segíthetik a daganat progresszióját, amint a következők tárgyaljuk.

2.1. A daganatok elleni immunválasz

A daganatsejtek a bennük végbement genetikai és epigenetikai változások következtében *immunológiai szempontból megkülönböztethetőek lehetnek az egészséges sejtektől. Ezek a változások a veleszületett és az*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

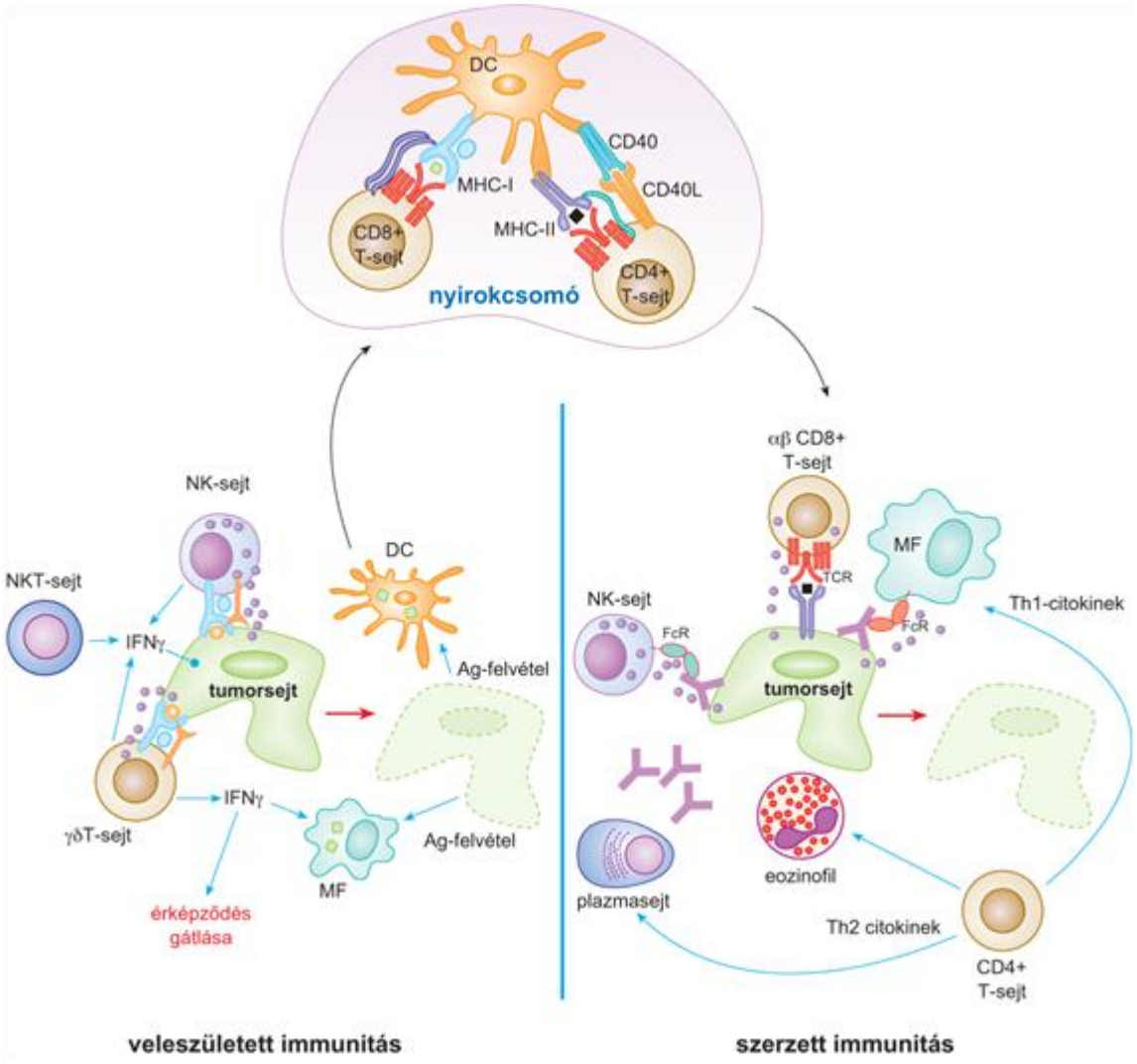
adaptív immunrendszer sejtjeit is képesek aktiválni, tehát a kóros sejteket ideális esetben a kórokozókhoz hasonlóan eliminálni tudja a szervezet betegség kialakulása nélkül, azt megelőzve. Szervezetünket folyamatosan érik biológiai, kémiai és fizikai karcinogén hatások, azonban daganat csak ritkán alakul ki. Ennek egyik oka lehet, hogy az immunrendszer folyamatos ellenőrzés (*surveillance*) alatt tartja testünk minden sejtjét. Elméleti szempontból, illetve kísérletes körülmények között – a következőkben leírtak szerint – minden immunsejt részt vehet ebben a védelemben; az azonban kevésbé ismert, és daganattípusonként jelentős eltérést mutathat, hogy mely sejteknek van kiemelt szerepe. Fontos azt is kiemelnünk, hogy amennyiben a daganatos sejtek észrevétlenek maradnak, és kialakul a daganat, az itt felsorolt mechanizmusok újból működésbe léphetnek, ha a terápiás beavatkozások következtében immunogénebbé válik a daganat.

A veleszületett immunrendszernek daganatok esetében is a korai felismerésben lehet elsődleges szerepe (22.2. ábra). A szövetekben nyugalmi állapotban is megtalálható NK- és NKT-sejtek valamint a γ/δ T-sejtek a dedifferenciáltság, a stressz és a vírusfertőzés jeleit érzékelik a sejteken. Amellett, hogy az MHC-I expressziója, és ezáltal a KIR-receptorokon keresztüli gátlás is csökken, a nem klasszikus MHC-molekulák megjelenése a daganatsejteken az NK-sejtek aktivációjának kedvezhet, mivel ez utóbbiak az aktiváló típusú NK-receptorok ligandumai. *Az aktivált NK-sejtek granzim és perforin exocitózisa révén, valamint a halálreceptorokon (Fas, TRAILR) keresztül közvetlenül is képesek elpusztítani a daganatsejteket.* Tumorellenes IgG antitestek a CD16 receptoron keresztül aktiválhatják az NK-sejteket, például vírusfertőzés esetében. Ezen felül IFNγ-t is termelnek az NK-sejtek, ami fokozza az MHC-expressziót a tumorsejteken, a lokális makrofágok ölőképességét, gátolja az ér-újdonképződést, és aktiválja az adaptív immunrendszer elemeit. Az NKT-sejtek elsősorban citokinszekréció révén segítik ezt a folyamatot, míg a γ/δ T-sejtek citotoxikus képességükkel járulnak hozzá a tumor eliminálásához. A kialakuló citokinkörnyezet és a sejtpusztulás fokozza a rezidens makrofágok ölő és fagocitáló képességét, valamint elősegíti a dendritikus sejtek érését.

A lokális nyirokcsomókba vándorló, a daganatos sejtek antigénjeit megjelenítő DC-k CD4+ és CD8+ T-sejteket, valamint B-sejteket aktiválnak. A kialakuló tumorspecifikus T-limfociták és ellenanyagok a keringésen keresztül jutnak el a daganatsejtekhez. A kibontakozó immunválasz során neutrofil és eozinofil granulociták is megjelenhetnek a daganatos szövetben, melyek szintén elősegítik a daganat eliminációját.

Az immunrendszernek tehát elméletileg több ponton is lehetősége van megakadályozni a daganat kialakulását, azonban daganatok mégis kialakulnak.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



22.2. ábra. Daganatsejtek felismerésének és elpusztításának elvi lehetőségei. A veleszületett immunrendszer sejtjei a "megváltozott-saját" érzékelése révén (nem klasszikus MHC-molekulák) ismerhetik fel a daganatsejteket. Az NK- és a γδT-sejtek is rendelkeznek citotoxikus képességgel. Az IFNγ közvetlenül is gátolja a tumor növekedését és az érképződést, valamint aktiválja a makrofágokat és DC-ket. Az elpusztult daganatsejteket a DC-k és makrofágok kebelezik be, majd MHC-peptid-komplexek formájában prezentálják a Th-sejteknek a nyirokcsomóban. Az adaptív válasz kialakulása során effektor sejtek szűrődnek be a tumorszövetbe, illetve tumorspecifikus antitestek kapcsolódnak a daganatos sejtekhez. A CD8+ T-sejtek MHC-I-peptid felismerést követően, az NK-sejtek és a makrofágok ellenanyag-mediált citotoxikus reakcióban (ADCC) pusztítják el a daganatsejteket. Granulumaikat kiürítő eozinofil granulocitákat is találni a tumorsejtek környezetében.

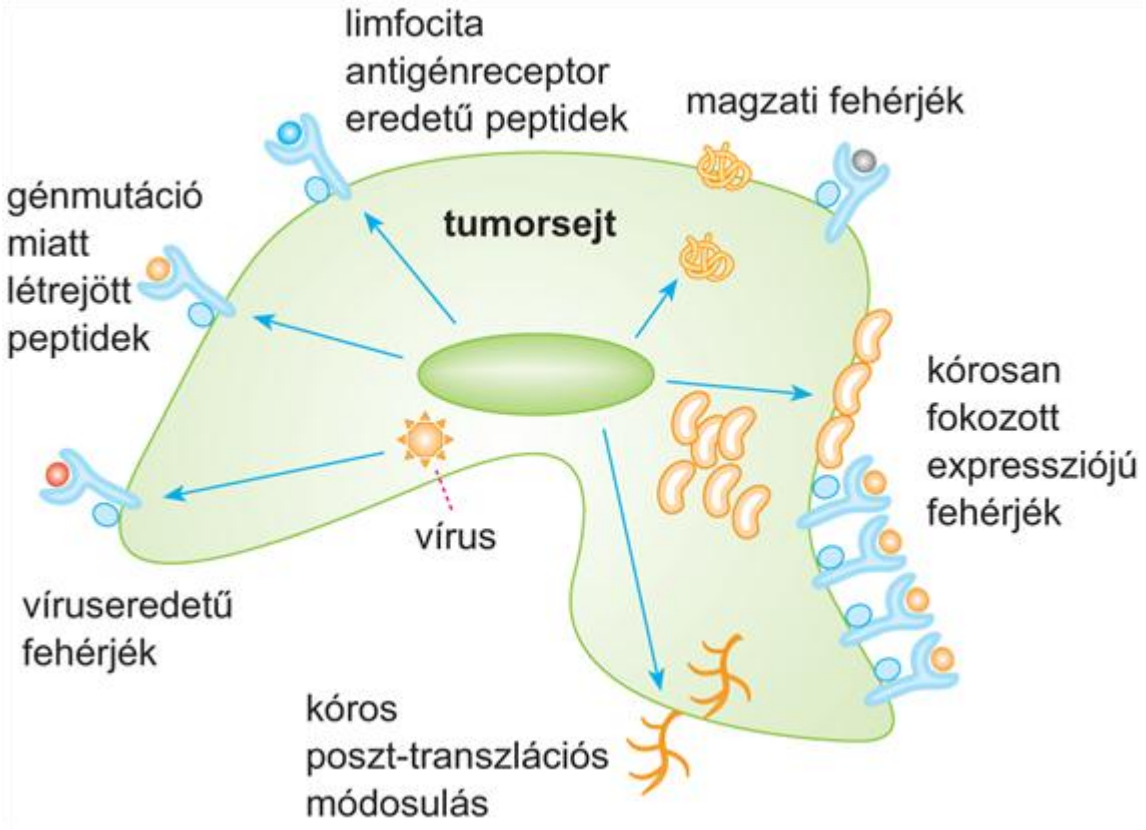
Állatkísérletek szerepe a tumorimmunológiában

A daganatok viselkedésének tanulmányozásához számos kísérleti modellt dolgoztak ki. Az immunrendszer potenciális szerepére a daganatok elleni védelemben a tumor transzplantációs antigének felfedezése utalt. A transzplantálható tumorok egy adott egértörzsben kilökődés nélkül átültethetőek, azaz nem váltanak ki immunválaszt. Ha azonban a recipiens egeret először immunizálták elölt daganatsejtekkel, a beültetett daganat elpusztult. Kémiai úton indukált daganatok esetén ez a védettség minden tumor egyedi jellemzője volt, azaz az egyik daganattal való immunizálás nem adott védelmet egy másik daganat ellen (egyedi, eltérő mutációk). Onkogén vírusok által kiváltott daganatok esetén viszont az oltás védelmet adott az azonos vírus okozta elváltozás ellen (közös virális epitópok).

2.2. Tumorantigének

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Azokat az antigéneket melyek jellemzően daganatsejteken jelennek meg tumorantigéneknek nevezzük (22.3. ábra). Ezeket két osztályba soroljuk, attól függően, hogy a szervezetben valóban csak a daganatsejtekben fejeződnek ki – ezek a *tumorspecifikus antigének* -, vagy pedig kóros mennyiségben, kóros szövetben és nem megfelelő időben jelennek meg, mint saját antigének – ezek a *tumorral asszociált antigének.* Mivel leírásuk állatkísérletek alapján, tumorok átültetésével kapcsolatosan történt, *tumor-transzplantációs antigének*nek vagy *tumor-rejekciós antigének*nek is nevezik ezeket. A transzplantált tumorok kilökődéséért elsősorban a citotoxikus T-sejtek felelősek, ezért a jellemzett tumorantigének jelentős része mint MHC-I-hez kötődő peptid ismert, azonban ezek az antigének lehetnek CD4+ T-sejt, illetve B-sejt epitópok forrásai is.



22.3. ábra. Tumorantigének kialakulása és megjelenése. Tumorspecifikus antigének származhatnak vírusokból vagy genetikai mutációk következtében megváltozott, s emiatt a szervezet számára idegen fehérjékből. A tumorasszociált antigének abnormális időben, szövetben vagy mennyiségben megjelenő fehérjék. A felnőttben kifejeződő magzati fehérjék ismeretlenek a felnőtt immunrendszere számára, ugyanakkor egy ismert antigén kórosan fokozott denzitása vagy poszt-transzlációs módosulása szintén az immunsejtek aktivációjához vezethet.

Tumorspecifikus antigének lehetnek az onkogének fehérjetermékei, hiszen ezek mutációkat tartalmaznak. A mutációk eredményeként az MHC-zsebbe való illeszkedés, majd a TCR általi felismerés is fokozódhat, mivel az immunrendszer számára idegen peptid T-sejteket képes aktiválni. A virális onkogenezis következtében kialakuló daganatokban víruseredetű peptidek kerülnek bemutatásra, s ezek az MHC–peptid komplexek specifikusak a daganatra. Amennyiben olyan limfocitákból alakul ki daganat, amelyek az antigén-receptor génjüket már átrendezték, a BCR- vagy TCR-idiotópok is szolgálhatnak tumorspecifikus antigénként.

Lényegesen gyakoribbak a tumorasszociált antigének. Ezek kóros időben való megjelenése azt jelenti, hogy normális körülmények között csak a magzati fejlődés során kifejeződő fehérjék expresszálódnak felnőttkorban. Mivel a felnőttkori immunrendszer sejtjei ezekkel nem találkoznak szelekciójuk során, idegenként ismerik fel őket. Ezt a típust *onkofetális antigének*nek nevezzük. A karcinoembrionális antigén (CEA) a magzati gyomor-bélrendszerben jelen lévő glikoprotein, amely az emésztőtraktus adenokarcinómáiban gyakran megjelenik, de más daganatokban is kimutatták. A kóros szöveti expresszióra példa az immunprivilegizált hereszövet fehérjéinek megjelenése melanomákban, emlőrákban és gliomákban. Daganatokban az egészséges sejteknél sokkal nagyobb mértékben termelődhetnek egyes fehérjék, ami a limfociták aktivációját elősegítő sejtfelszíni denzitás kialakulásához vezethet. A receptor tirozinkináz HER-2/neu (*H*uman *E*pidermal growth factor *R*eceptor 2) emlő- és petefészektumorokban figyelhető meg, és rossz prognózist jelezhet. A daganatos transzformáció a

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

fehérjék abnormális poszttranszlációs módosulásával is járhat, például csökkent glikozilációval, ami elősegíti a citotoxikus T-sejtek általi felismerést.

22.1. táblázat - 22.1. táblázat. A tumorantigének csoportjai

Csoport	**Mechanizmus**	**Antigén**	**Daganat**
Tumorspecifikus	Mutáció	Ciklinfüggő kináz 4	Melanoma
Antigének		Kaszpáz-8	Karcinóma
	Vírusfertőzés	Humán papillóma-vírus E6 fehérje	Méhnyakrák
	Idiotípus	mIg	Limfóma
Tumorasszociáltantigének	Magzati	CEA	Hasnyálmirigyrák
	Ivarsejteredetű	MAGE-1	Melanoma
	Fokozott expresszió	HER-2/neu	Emlőrák
	Kóros glikoziláció	MUC-1	Hasnyálmirigyrák

CEA: *C*arcino*E*mbryonic *A*ntigen; MAGE-1: melanoma-antigén 1; HER-2 Human Epidermal growth factor Receptor 2; MUC-1: mucin 1

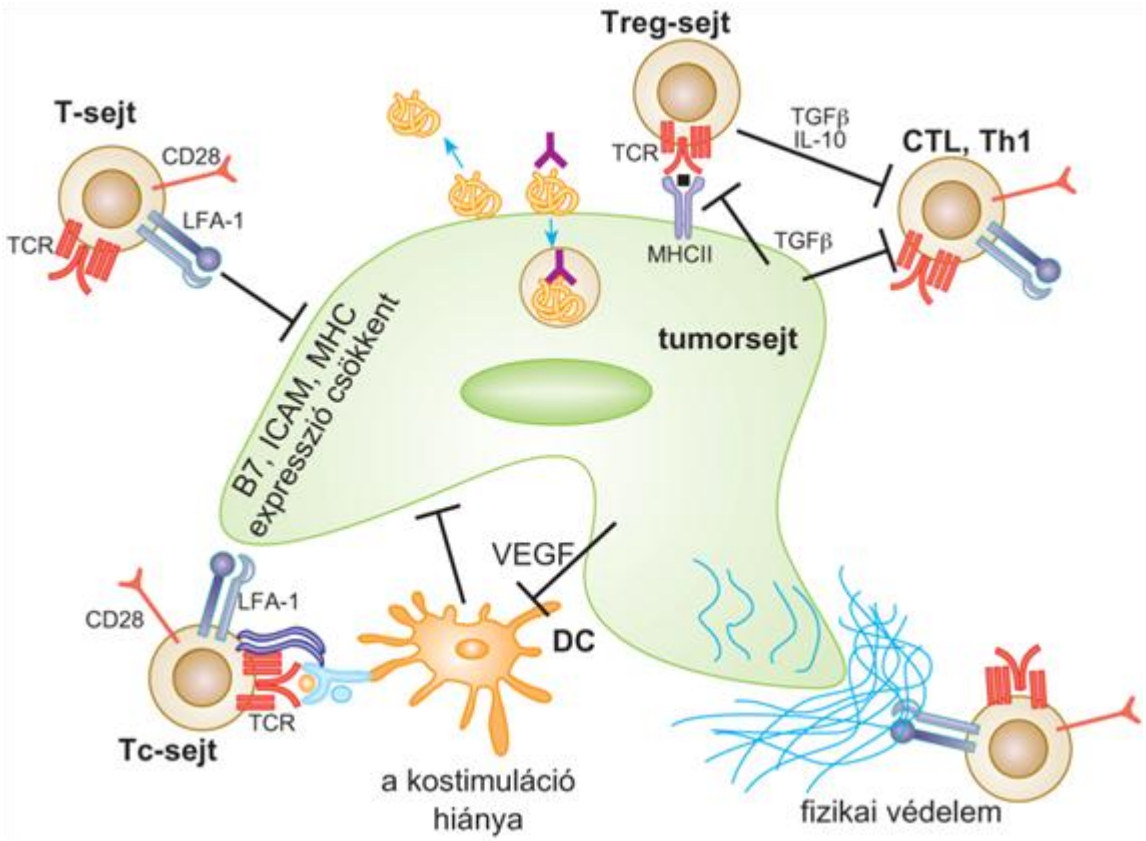
2.3. Immundeficiencia esetében kialakuló daganatok

Amennyiben az immunrendszer ellenőrzése alatt tartja a daganatosan transzformált sejteket, úgy immunhiányos állapotban a daganatos betegségek kockázatának növekedését várnánk. Úgy tűnik azonban, hogy ez csak az erősen immungén daganatok, így a vírusok által kiváltott daganatok esetén igaz. Immunszuppresszált betegekben gyakoribb a papillomavírusokkal összefüggésbe hozható bőrrákok, illetve az EBV-asszociált limfómák kialakulása. A T-sejtek hiánya esetén ugyanakkor nem könnyebb kémiai rákkeltőkkel előidézni daganatot.

2.4. Az immunválasz elkerülése

Immunológiai szempontból egy daganat makroszkópos megjelenése azt jelzi, hogy az azt kialakító sejteknek sikerült “kijátszaniuk” az immunrendszert (*tumor escape*), mivel daganatos átalakulásuk ellenére nem pusztították el őket a citotoxikus sejtek, és felszaporodva létrehozták a daganatszövetet. Ebben a folyamatban a daganatsejtek lehetnek passzív résztvevők, amikor immunogenitásuk alacsony, illetve aktívan is modulálhatják és elnyomhatják az immunválaszt *(22.4. ábra)*. Az immunogenitás csökkenésével jár az alacsony MHC-expresszió, az adhéziós és kostimulátor molekulák hiánya. Tumorantigén-specifikus ellenanyagok elősegíthetik az antigén felvételét a sejtbe. A tumorantigének fizikai hiánya mellett azok hozzáférhetetlensége is kialakulhat, például mukopoliszacharidok vagy akár ellenanyagok általi fedettsége révén (*antigen masking*). Immunszuppresszív hatása lehet a daganatok által termelt citokineknek is, például a TGFβ-nak, ami a regulátos T-sejtek kialakulásának kedvez.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



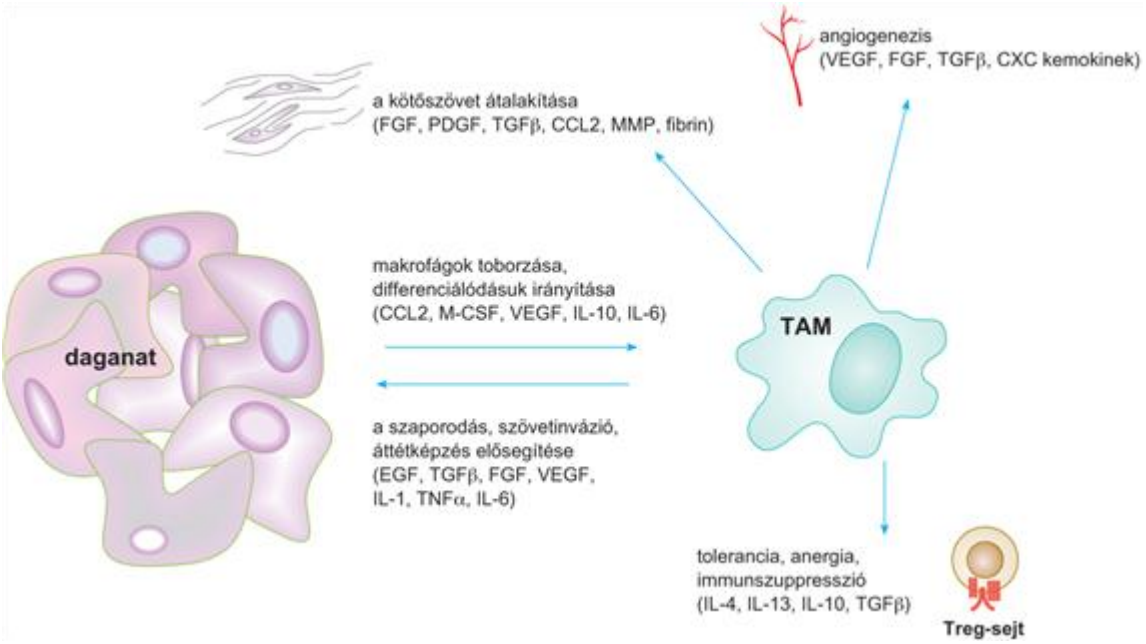
22.4. ábra. Az immunválasz elkerülésének lehetőségei daganatsejtekben. A daganatsejtek elkerülhetik a felismerést, ha nem fejeznek ki elegendő MHC-molekulát, vagy koreceptorokat és kostimulátorokat. A daganatsejtekből származó antigének bemutatása is kostimulátor receptorok hiányában történik, amennyiben a DC-k nem kaptak veszélyjeleket. A sejtfelszíni antigének vedlése az antigénsűrűség csökkentése révén szintén rontja az immunológiai felismerést és válaszkészséget. Egyes tumorantigén-ellenes antitestek elfedik az antigéneket, illetve azok internalizációját váltják ki. A daganatsejtek aktívan is gátolhatják az immunválaszt a megfelelő citokinek szekréciójával vagy Treg-sejtek aktivációja révén. Egyes daganatok kötőszövet képzése révén fizikailag védettek.

A daganatsejt genomdefiníciója szerint az elégtelen javítási funkciók következtében instabil a fokozott szaporodás, gyakoriak a DNS-kettősszáltörések . Emiatt különböző tulajdonságokkal rendelkező sejtek jöhetnek létre a daganatban, melyek ellenálló-képességük alapján szelektálódnak. A szelekció a terápiás beavatkozások esetén terápiarezisztens sejtek megjelenésével járhat.

2.5. A gyulladásos környezet és a karcinogenezis kapcsolata

Bár a gyulladás szerepe a szöveti integritás helyreállítása, sajnos a daganatos burjánzás környezetében megfigyelhető gyulladásos folyamatok a daganat terjeszkedésének is kedvezhetnek. *A krónikus gyulladás sok daganattípus kialakulásának kockázatát növeli*, így a húgyhólyag, méhnyak, gyomor, bél, nyelőcső, petefészek, prosztata és pajzsmirigy rákos elváltozása gyakoribb a szerveket érintő betegségekben. Gyulladásos sejtek, kemo- és citokinek a kísérletes és emberi tumorok mikrokörnyezetében mindig felfedezhetők. A tumorszövetet infiltráló makrofágoknak korábban egyértelműen tumorellenes hatást tulajdonítottak, azonban újabb vizsgálatok szerint ezek a sejtek (*T*umor *A*ssociated *M*acrophages - TAM; *M*yeloid-*D*erived *S*uppressor *C*ell - MDSC) elősegítik a daganat fennmaradását, betörését a környező szövetekbe és áttétképzését. Olyan növekedési faktorokat termelnek, melyek a daganatsejtek fennmaradását segíthetik (FGF, EGF), támogatják az érképződést (VEGF, FGF, TGFβ), proteázaik előkészítik a kötőszövetet a tumoros inváziához, továbbá citokin- és kemokintermelésük gátolja az adaptív immunválaszt *(22.5. ábra)*. A gyulladás tumort segítő hatását támasztja alá, hogy a nem-szteroid gyulladásgátlók csökkentik a vastagbél- és a melldaganatok kifejlődésének esélyét, valamint csökkentik a daganatok okozta halálozás mértékét is.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



22.5. ábra. A gyulladás szerepe a daganat fennmaradásában. A daganatsejtek által termelt kemotaktikus anyagok odavonzzák a monocitákat, melyek a daganattal kölcsönhatásba lépve tumorasszociált makrofágokká (TAM) differenciálódnak. A makrofágok termékei elősegítik a tumor növekedését, a kötőszöveti mátrix átalakítását, az erek képződését. Mindez kedvez a helyszínre érkező limfociták tolerogén vagy szuppresszív sejtté való érésének.(FGF – *F*ibroblast *G*rowth *F*actor; EGF - *E*pidermal *G*rowth *F*actor; VEGF – *V*ascular *E*ndothel *G*rowth *F*actor; PDGF – *P*latelet-*D*erived *G*rowth *F*actor; MMP – *M*atrix *M*etallo*P*rotease)

2.6. Immunológiai tolerancia a daganattal szemben

Bár rendkívül veszélyesek szervezetünk számára, *a daganatsejtek kétségkívül sajátjaink*. Így, bár léteznek olyan antigénjeik, melyeket az immunrendszer kórosként ismer fel, *a tumorsejtek immunogenitása általában csekély, nincsenek rajtuk kostimulátor molekulák.*

A tumorok elleni tolerancia kialakulásához hozzájárulhat az is, hogy *a daganat fejlődése során az immunválaszt passzívan elkerülő vagy aktívan moduláló sejtek szelektálódnak. A szervezetben folyamatosan nagy mennyiségben jelenlévő antigének inkább anergiát indukálnak az immunrendszerben, egy nagyobb méretű daganat pedig a szervezet legyengítésén keresztül közvetetten is immunszuppresszív hatást fejthet ki*.

A betegekben gyakran megfigyelhető tumorellenes immunválasz (keringő tumorantigén-ellenes ellenanyagok, daganat-specifikus T-sejtek) értéke a daganat eliminációjában ezért kétséges, ugyanakkor ezeket a jelenségeket fel lehet használni a betegség felismerésében és követésében. Reményre ad okot, hogy esetenként a daganatok spontán gyógyulása (*remisszió*) is megfigyelhető, amiben az immunrendszernek is oki szerepe lehet. Ezen kívül a terápiás beavatkozások visszabillenthetik a mérleg nyelvét az immunrendszer javára.

2.7. Daganatok megelőzése oltással

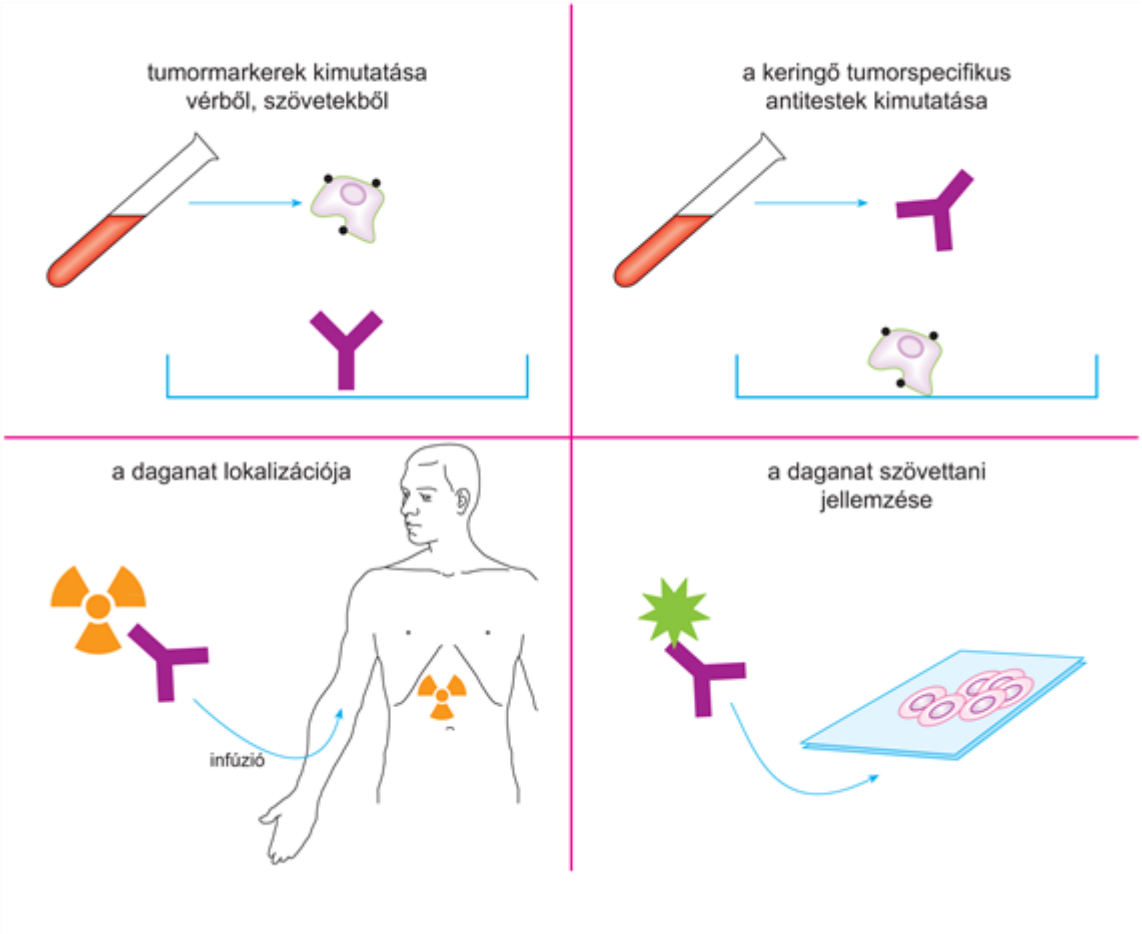
Amennyiben az immunrendszer képes a daganatsejtek felismerésére, felmerül a kérdés, hogy védőoltással megelőzhető-e a daganatok kialakulása. A tumorasszociált antigének, amint azt láttuk, az egészséges szövetekben is előfordulnak, így oltóanyagként való alkalmazásuk nagyobb veszéllyel járna – az autoimmunitás kialakulásának rizikója miatt – mint amit a daganat kialakulásának esélye indokolttá tesz. Genetikai vizsgálatokkal, egy-két kivételtől eltekintve, csupán a hajlam, a daganat kialakulásának nagyobb rizikója jósolható meg, tehát nem tűnik indokoltnak a kockázat vállalása. *A tumorspecifikus antigének* pedig *egyediek*, minden esetben az adott daganatra jellemzőek, előre ezért nem tudunk oltóanyagnak alkalmas antigént előállítani. *Kivételt jelentenek a vírusok által indukált daganatok, hiszen ezekben a virális antigének jelenléte célpontként szolgálhat.* A hepatitis B vírus és a papillómavírus-fertőzések megelőzésére szolgáló oltások csökkentik a hepatocelluláris karcinóma, illetve a méhnyakrák kialakulásának kockázatát, azáltal, hogy kivédik a fertőzést. Mivel egyre több esetben igazolódik kórokozók (EBV, CMV, HTLV-1) szerepe daganatok

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

kialakulásában, további olyan oltások kifejlesztése várható, amelyek ezúton a vírusfertőzés megelőzése mellett daganatok kialakulása ellen is védenek.

3. Daganatok immundiagnosztikája

A tumorantigének detektálása segítheti a daganatos betegség lefolyásának követését, azaz az antigének biomarkerekként szolgálhatnak. Fontos azonban megjegyeznünk, hogy a tumormarkerek között olyan molekulákat is találunk, melyek nem tumorantigének. Ugyanakkor a daganatos betegekben megjelenő autoantitestek is szolgálhatnak viszont markerekként *(22.6. ábra).* A vérben keringő tumormarkerek kimutatása kevésbé a daganat kimutatását, mint inkább a betegség osztályozását és a terápia nyomon követését segítik. A daganatos sejteket felismerő monoklonális ellenanyagok hasznosíthatóak a tumor és áttéteinek kimutatásához. Radioaktív izotóppal konjugált ellenanyagot juttatva a szervezetbe az a daganatban felhalmozódik, ami megfelelő képalkotó eljárással (*gamma-kamera*) láthatóvá tehető. Az immunhisztokémiai és immuncitokémiai vizsgálatoknak kiemelt szerepük van a daganatok diagnózisának felállításában, a kezelés kiválasztásában és a prognózis megítélésében is.



22.6. ábra. Immundiagnosztikai lehetőségek daganatos betegségekben. A tumorspecifikus ellenanyagok többféle diagnosztikai lehetőséget rejtenek magukban. A vérben keringő vagy sejtekben található tumormarkerek kimutatására monoklonális ellenanyagokon alapuló immunreakciók használhatók. A vérben egyúttal tumorantigén-specifikus ellenanyagok is detektálhatók. A daganatok szervezeten belüli lokalizációját segítik a radioaktív izotópokkal konjugált ellenanyagok. A szövettani vizsgálatok fontosak a kórisme felállításán túl a daganatok osztályozásában is.

4. Immunterápiás lehetőségek a daganatok kezelésében

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Az eddig ismertetettek alapján beláthatjuk, hogy az immunrendszer ugyan képes felvenni a harcot a daganatsejtek ellen, egy diagnosztizált daganat azt jelzi, hogy alulmaradt a küzdelemben. A tumorellenes immunológiai jelenségek ismerete azonban lehetővé teszi, hogy terápiás beavatkozások során kihasználjuk azokat. A sebészi, radiológiai, kemoterápiás és molekuláris kezelések kiegészíthetők vagy kombinálhatók immunterápiás technikákkal. Megjegyzendő, hogy nagyon jelentős különbségek vannak a különböző emberi daganatok immunterápiára adott válaszaiban: általában kiegészítő, kombinált kezelésként alkalmazandó, egyes esetekben monoterápiaként is használható, míg más esetekben egyáltalán nem vezet eredményre a kezelés.

4.1. Terápiás vakcináció

A tradicionális felosztás szerint itt is – mint a fertőzések megelőzése, kezelése esetében – *megkülönböztethetünk aktív és passzív immunizálást*. Az előbbi a tumorantigéneket juttatja a szervezetbe fokozott immunogenitású formában, az utóbbi az effektor funkciókkal rendelkező ellenanyagokat vagy sejteket.

Az aktív immunizálás feltétele, hogy a beteg immunrendszere jól működjön. Eredményeként effektor és memóriasejtek is kialakulnak, tehát hosszabb távon is biztosítja a tumorellenes immunválaszt. *Mivel a daganat már jelen van a szervezetben, a feladat a már kialakult immunválasz modulációja, a tolerancia áttörése.* Megkülönböztethetjük az antigént, a tumorsejtet és magát az antigén-prezentáló sejtet a szervezetbe juttató stratégiákat.

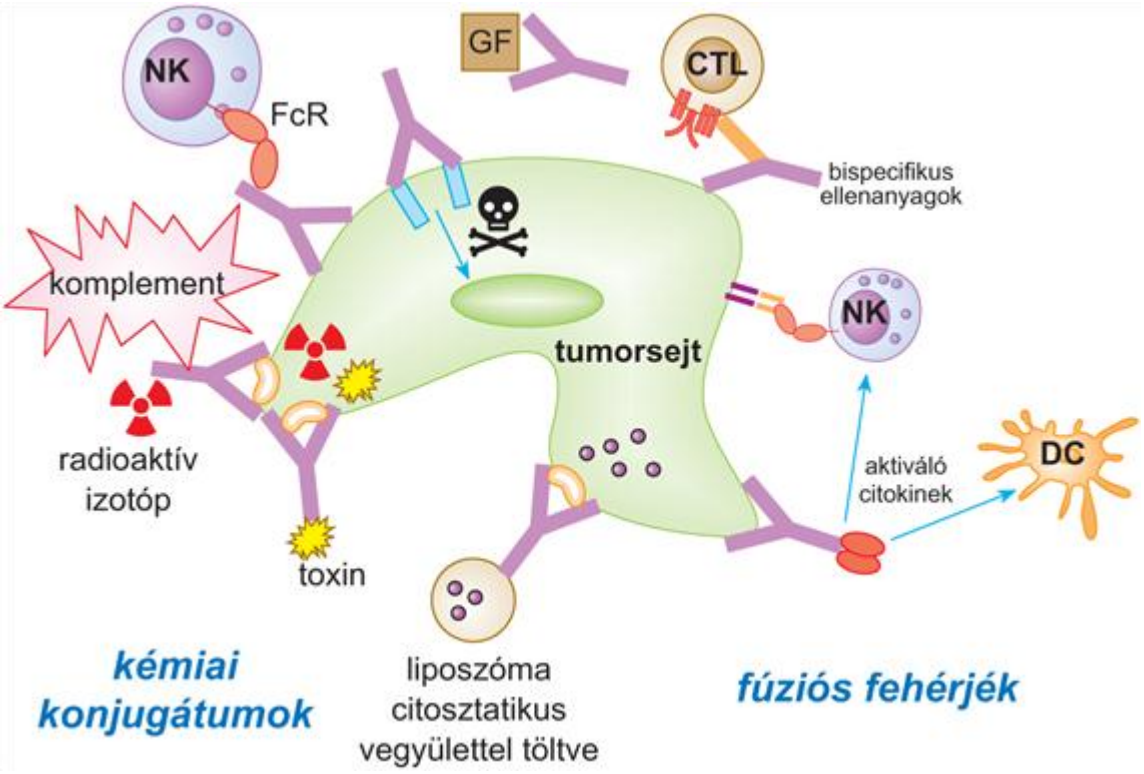
Eleinte elölt tumorsejteket vagy tumorantigéneket próbáltak alkalmazni megfelelő adjuvánsokkal együtt. A T-sejt-válasz fokozása érdekében DNS-vakcinációval is próbálkoznak: tumorantigént kódoló DNS-plazmidot juttatnak a szervezetbe, ahol az a gazdasejtekben fejeződik ki és prezentálódik. A hősokkfehérjék chaperon-funkcióját és immunogenitását kihasználva a tumorból izolált, tumorantigén-eredetű peptideket is tartalmazó HSP-peptid komplexekkel is folytatnak kísérleteket.

A tumorsejtek immunogenitását fokozhatjuk, ha kostimulátor receptorokkal (B7) vagy gyulladásos citokinekkel (GM-CSF) transzfektáljuk azokat. Az előbbi stratégia a T-sejtek aktivációját közvetlenül javítja, a második a tumorsejtekből származó antigéneket bemutató APC-ket aktiválja. A beteg monocitáiból differenciáltatott DC-k tenyészthetők a tumorsejtek lizátumának, vagy tisztított antigének illetve peptidek jelenlétében, továbbá transzfektálhatók a megfelelő tumorantigéneket kódoló expressziós vektorokkal. Számos lehetőség adódik a tumorantigénekkel feltöltött DC-k aktivitásának fokozására is: citokinkoktélok vagy mikrobiális eredetű anyagok segítségével elősegíthetjük megfelelő differenciálódásukat.

4.2. Monoklonális ellenanyag-terápiák

Rosszindulatú daganatok kezelésére már a 19. század végén megpróbáltak szamárban és kutyákban termelt antiszérumot használni. A monoklonális ellenanyag-technológia, illetve a molekuláris biotechnológia fejlődésének köszönhetően ma rekombináns emberi ellenanyagokat használhatunk gyógyászati célokra. A daganatos sejtek felszínén megjelenő epitópok ellen előállított antitesteket felhasználhatjuk a tumor elpusztítására *(22.7. ábra)*. A célpont ideális esetben tumorspecifikus antigén, azonban sokszor csupán a tumorossá vált sejteken fokozott mértékben kifejeződő (de egyébként is megtalálható) antigénekre specifikus ellenanyagokat használnak (például CD20).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



22.7. ábra. Monoklonális ellenanyagokon alapuló tumorterápiás lehetőségek. A daganatokon megtalálható antigéneket felismerő monoklonális ellenanyagok és módosított formáik különböző utakon fejthetik ki tumorellenes hatásukat. Internalizálódó receptorokat célba véve radioaktív izotópokat, toxinokat és citosztatikus gyógyszereket juttathatunk a daganatsejtekbe. Az antitestek Fc-régiója által közvetített effektor funkciók (ADCC, CDC – *C*omplement *D*ependent *C*ytotoxicity) a daganatsejt lízisét okozzák. A halálreceptorok keresztkötése apoptózist indukál a sejtekben. A daganatok növekedését gátolja a növekedési faktorok (GF – *G*rowth *F*actor) vagy receptoraik blokkolása. A daganatsejtekhez és az ölősejtekhez is kötődő bispecifikus ellenanyagok elősegítik a célsejtek pusztítását. Citokineket fuzionáltatva a tumorspecifikus ellenanyagokhoz fokozható az antigén-prezentáló sejtek aktivitása.

Ezek az ellenanyagok rekombináns technológiával készülő humanizált vagy emberi antitestek, melyeket "csupasz", konjugálatlan formában, vagy különböző sejtpusztító molekulákkal felvértezett, kémiailag konjugált változatban használják. Szerkezetük szempontjából lehetnek teljes ellenanyagok, fragmentumok vagy más fehérje-doméneket is tartalmazó fúziós fehérjék. Felismerő képességük szerint a természetes monospecifikus formák mellett bispecifikus változatokat is alkalmaznak.

A konjugálatlan ellenanyagok részben a célponttal való interakció révén, részben pedig az Fc-rész által közvetített effektor funkciók által fejthetik ki sejtpusztító hatásukat.

A bispecifikus ellenanyagok alkalmasak egy tumorantigén és egy effektor sejt receptorának az egyidejű felismerésére, vagyis elősegítik a fizikai kontaktust a célsejt és a pusztító sejt között, stabilizálják ezt a kapcsolatot, valamint aktiválhatják az effektor sejtet.

Az ellenanyagok ölőképessége fokozható toxinokkal vagy radioaktív izotópokkal (*radioimmunoterápia*) való konjugációval. A technika lényege, hogy a sejtpusztítás így célzott, az ellenanyagok specifitásának köszönhetően ideális esetben csak a daganatra korlátozódik, azaz nem érinti a szervezet egészét.

22.2. táblázat - 2 2 .2. táblázat. Monoklonális antitest-terápiák daganatok kezelésére . Rekombináns monoklonális antitesteket az orvostudomány egyre több területén használnak, egyik kiemelt alkalmazás a tumorterápia. Az alábbi táblázat az engedélyezett ellenanyagokat tartalmazza, ezek listája folyamatosan bővül. Látható, hogy többféle mechanizmussal gátolják a daganatsejtek szaporodását, illetve idézik elő azok pusztulását. Egyes ellenanyagok megfelelő konjugátumai (cetuximab cirkónium-89

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

konjugátuma) képalkotó eljárások segítségével (pozitron emissziós tomográfia - PET) alkalmasak a daganat szervezeten belüli lokalizációjára is.

Célpont	Alkalmazás	Pusztító mechanizmus	Elnevezés
CD52	CLL, T-sejtes limfóma	Célsejteket elpusztítja ADCC, CDC révén	Alemtuzumab
VEGF	Vastag- és végbélrák	VEGF-blokkoló, érképződést gátol a tumorban	Bevacizumab
EGF-R	Vastag- és végbélrák, fej- és nyakdaganatok	EGFR-antagonista, proliferációt gátol	Cetuximab Panitumomab
CD33	AML	Leukémiás blasztsejteken CD33-hoz kötődik, calicheamicin internalizálódik, DNS-szintézist gátol	Gemtuzumab Ozogamicin
CD20	Non-Hodgkin-limfóma	Béta-sugárzó radioizotóppal konjugált (Y90, J131) moAb, ami a célsejteket elpusztítja	Ibritumomab Tiuxetan Tositumomab J131
CD20	Non-Hodgkin-limfóma	ADCC, CDC kiváltása célsejteken	Rituximab
HER-2	Mellrák	ADCC-indukció HER2-t fokozottan kifejező sejteken	Trastuzumab

4.3. Passzív immunizálás sejtekkel

A daganatellenes immunválaszban résztvevő sejteket különböző, ex vivo manipulációkkal tehetjük hatékonyabbá. A betegek véréből citotoxikus T-sejteket és NK-sejteket lehet izolálni, melyek IL-2 jelenlétében szaporíthatóak, és ölőképességük is megsokszorozható. Genetikai módosításokkal a tumorantigének felismerését elősegítő fehérjéket fejezhetünk ki rajtuk. Próbálkozások folynak tumorantigén-specifikus ellenanyag-fragmentumok és T-sejt-koreceptorok (CD28) fúziós formáival; ezek biztosíthatnák a tumor felismerését bármilyen TCR-specificiású T-sejteken. A vérből izolált limfociták helyett a daganatból tisztított sejtekkel (*T*umor *I*nfiltrating *L*ymphocyte - TIL) is kísérleteznek, ezek többsége képes a daganat felismerésére, így sikeresebb lehet a terápia. *Összességében elmondhatjuk, hogy a sejtes terápiák egyedre szabott beavatkozások, hiszen minden egyén a saját sejtjeit kapja vissza.* Ennek megfelelően nagyfokú technikai felkészültséget és szakértelmet igényelnek, költségigényesebbek, mint a többi eljárás.

4.4. Immunmoduláció

A célzott immunterápiák mellett nem specifikus immunmoduláción alapuló stratégiákat is alkalmaznak és fejlesztenek daganatok gyógyítására. A mikobaktériumok erőteljes gyulladáskeltő tulajdonságán alapszik a felszíni hólyagrák kiegészítő kezelése. Ennek során a sebészi daganateltávolítást követően több alkalommal BCG-oldatot juttatnak a húgyhólyagba. A kialakuló citokinkörnyezet feltehetően elősegíti a megfelelő Th-polarizációval járó immunválasz kialakulását.

Az immunstimuláló citokinek (IL-2, IFNγ) kimutatható vírus- és tumorellenes hatással bírnak, azonban szisztémás alkalmazásuk veszélyes mellékhatásokkal járhat az immunsejtek általános aktivációjának

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

következtében. Megoldást jelenthet a sejtek *ex vivo* kezelése, majd visszajuttatása a szervezetbe, illetve a célzott bevitel.

5. Limfociták rosszindulatú burjánzásai

Daganatos transzformáción az immunrendszer sejtjei is áteshetnek, különböző lokalizációjú, megjelenésű és lefolyású daganatok létrejöttét eredményezve (lásd 23. fejezet). Különösen érdekes a limfoid eredetű daganatok molekuláris és sejtbiológiai analízise, mivel a differenciálódás különböző stádiumában lévő sejtalakokból kialakuló daganatokban megtalálhatóak az eredeti, normális sejt tulajdonságai. Eredetileg ezeket a daganatokat a kórszövettani vizsgálatok alapján osztályozták. A *leukémia*, azaz fehérvérűség a vérben óriási számban megjelenő fehérvérsejtekre utal. A *limfómá*k a nyirokszövet daganatai, ezek elsősorban tömött tumorok formájában jelennek meg a test különböző pontjain. A Hodgkin-kórra jellemző Sternberg–Reed-sejteket T-sejt- vagy DC-eredetűnek gondolták, azonban kiderült, hogy valójában B-sejtek, melyek elvesztették sejtfelszíni immunglobulinjukat. A non-Hodgkin-limfómákat szintén eredetük alapján osztályozzák. A *mielóma,* vagyis csontvelői daganat elnevezést a plazmasejtek által a csontvelőben kialakuló daganatok kapták. A jelenleg korszerű osztályozás az immunológiai fenotípus (sejtfelszíni markerek), molekuláris és citogenetikai vizsgálatokon alapszik. Eszerint a limfocitaeredetű daganatokat három főbb csoportra, B-sejtes, T-sejtes és NK-sejtes formákra osztjuk.

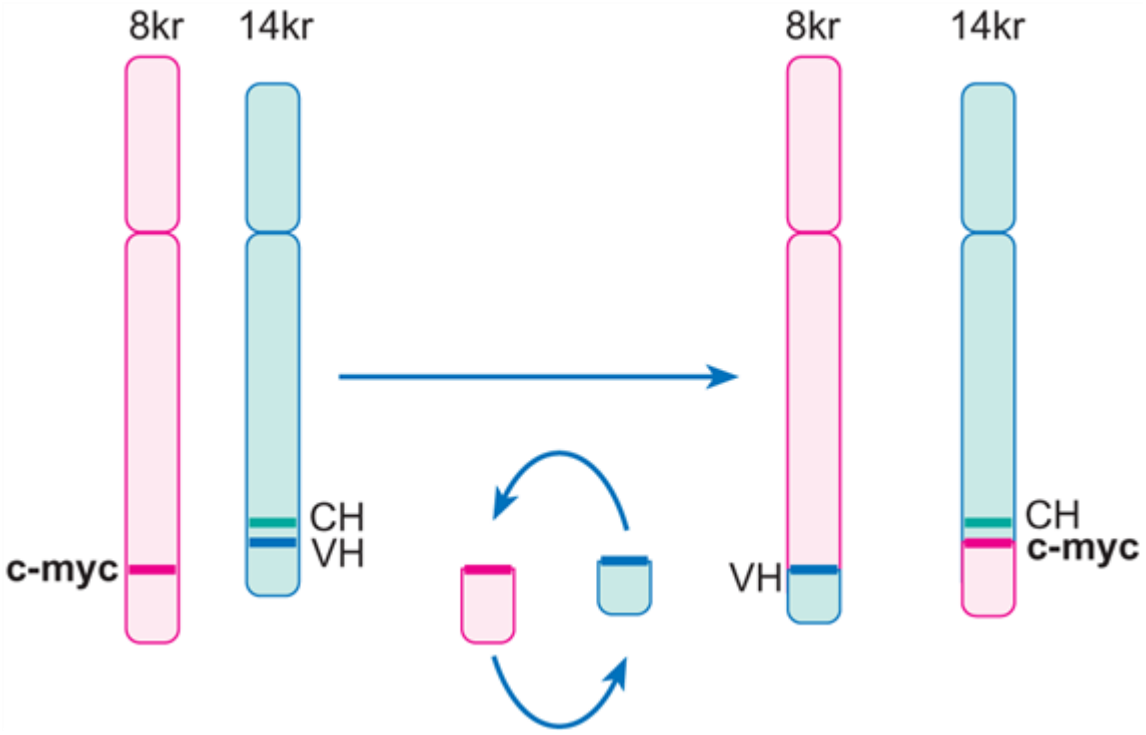
A fejezetben leírtakon kívül természetesen más sejtekből is kialakulhatnak az immunrendszer szerveit érintő daganatok, így például a csontvelőben mieloid és eritroid leukémiák, a tímuszban a strómasejtekből kifejlődő timóma, a nyirokcsomókban pedig áttétet képző daganatsejteket is találhatunk.

5.1. B-sejtes tumorok

A B-sejtekből kialakuló daganatok hűen képviselik a B-sejt-érés különböző stádiumait. Attól függően, hogy milyen fázisban lévő sejtben ment végbe a malignus transzformáció, eltérő elhelyezkedésű, sejtfelszíni markerekkel rendelkező, illetve az immunglobulin gének átrendeződésének és szomatikus mutációinak különböző szakaszaiban “befagyott” limfocitákból kialakult daganatokat találhatunk (21.3. táblázat és 23. fejezet).

A daganatos átalakulás egyik molekuláris mozzanata lehet egyes kromoszómadarabok transzlokációja. B-sejtes daganatokban ez gyakran protoonkogének áthelyeződését jelenti az immunglobulin gének környezetébe. A transzlokálódott onkogén az új kromoszomális környezetben kórosan aktivált állapotba kerül. Burkitt-limfómában a 8-as kromoszómán található c-myc kerül az immunglobulin nehézlánc (14-es kromoszóma) vagy könnyűlánc (kappa-lánc a 2-es kromoszómán, lambda-lánc a 22-es kromoszómán) lókusz közelébe *(21.8. ábra).* A myc fehérje fokozott expressziója intenzív B-sejt osztódással jár; további genetikai eltérésekkel együtt ez daganat kialakulásához vezethet. Az anti-apoptotikus hatású bcl-2 transzlokációja hasonlóképpen játszik szerepet főként follikuláris limfómák keletkezésében.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



22.8. ábra Kromoszomális transzlokáció Burkitt-limfómában. Tumorsejtekben is előfordulnak kromoszomális transzlokációk, melyek együtt járhatnak celluláris onkogének áthelyeződésével. Ilyen az Epstein–Barr-vírus okozta Burkitt-limfómában a c-myc transzlokációja. Ez a normális körülmények között a 8. kromoszómán található protoonkogén Burkitt-limfómában a 14. kromoszómán a már átrendeződött Ig-nehézlánc enhancer régiójához közel kerül, és ezért a kórosan fokozott myc-expresszió a B-sejt szabályozatlan proliferációját okozza.

Az immunglobulin gének átrendeződésének vizsgálata segíti a daganatok besorolását. Amennyiben megtörtént az Ig gének átrendeződése, az erősen – de nem kizárólagosan – a B-sejtes eredet mellett szól. Amennyiben csak a nehézláncok variábilis régióban történt átrendeződés, az a pre-B-sejtes eredetre, ha a könnyűláncokon is megtörtént, az későbbi érési stádiumú sejttranszformációra utal. A csíraközpont reakción átesett sejtek esetében már mutációk is megfigyelhetőek. A tumorsejtek Ig-génjeinek szekvenálása megerősítette a daganatok klonális eredetét, mivel azonos átrendeződést találtak minden sejtben. Azokban a daganatokban, ahol aktívak a szomatikus hipermutációkért felelős gének (Burkitt-limfóma, Hodgkin-kór) szekvenciaváltozatosságot találunk a klónon belül.

Az érés késői stádiumait képviselő daganatokban nincs ilyen változatosság, monoklonális fehérjetermelés jelei figyelhetők meg a szérumban. Az ép plazmasejtek által termelt – poliklonális – ellenanyagok kiszorítása miatt másodlagos immunhiányos állapot alakulhat ki. A kóros monoklonális ellenanyag-termelés következtében gyakran szabad könnyűláncok halmozódnak fel a beteg vérében, és megjelennek a vizeletében is (Bence–Jones-fehérje).

5.2. T-sejtes tumorok

A T-sejt-eredetű daganatok esetében is találhatunk korai előalakoknak megfelelő, illetve az érett, keringő T-sejtekhez hasonló formákat (21.3. táblázat). Az *akut limfoblasztos leukémiá*kat további alosztályokba sorolhatjuk a timociták érési stádiumai szerint. *A daganatok többsége, a T-sejtes krónikus limfoid leukémia kivételével, CD4-koreceptort hordoz.* A klonális eredetet T-sejtek esetében is igazolta a TCR-gének szekvenálása. Speciális, a bőrbe vándorló T-sejtek daganatos formáit képviseli a mycosis fungoides és a Sézary-szindróma (*C*utaneous *T*-*C*ell *L*ymphoma - CTCL). A kialakuló bőrelváltozás gombás fertőzésre hasonlít, az előbbi betegség innen kapta a nevét.

22.3. táblázat - 22.3. táblázat. Limfoproliferatív megbetegedések

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Tumor neve	Természetes megfelelője	Elhelyezkedése	V-gének státusza	Jellemző molekulái
B-sejt-eredetű tumorok				
Akut B-sejtes limfoblasztos leukémia	Limfoid előalak	Csontvelő és vér	Csíravonal	CD10 (CALLA)
Pre-B-sejtes leukémia	Pre-B-sejt	Csontvelő és vér	Átrendezett	Pre-BCR
Köpenysejtes limfóma	Nyugvó naiv B-sejt	Periféria	Átrendezett	ic. Ig
Krónikus limfoid leukémia	Aktivált vagy memória-B-sejt	Periféria	Átrendezett, általában nem mutált	sIg
Follikuláris sejtes limfóma	Memória-B-sejt	Periféria	Mutált, klónon belüli változatosság	sIg
Burkitt-limfóma	Csíraközpont B-sejthez hasonló			
Hodgkin-kór	Csíraközpont B-sejt	Periféria	Mutált, klónon belül lehet változatosság	Általában nincs sIg a Reed–Sternberg-sejteken
Waldenström-makroglobulinémia	IgM-termelő B-sejt	Periféria	Mutált, monoklonális	IgM-szekréció
Mielóma multiplex	Plazmasejt	Csontvelő	Mutált, monoklonális	Ig-szekréció
T-sejt-eredetű tumorok				
Akut T-sejtes limfoblasztos leukémia	Pro-T-sejt, pre-T-sejt, kérgi vagy velői timocita	Tímusz	Többségben átrendezett	i.c. CD3, CD4/CD8
T-prolimfocitás leukémia	Érett T-sejt	Periféria	Átrendezett	TCR CD4/CD8
Felnőttkori T-sejtes leukémia	Érett T-sejt	Periféria	Átrendezett	TCR, CD4 HTLV-1 genom
Krónikus limfoid leukémia	Érett T-sejt	Periféria	Átrendezett	TCR, CD8
Mycosis fungoides	Érett T-sejt	Bőr	Átrendezett	TCR, CD4
Sézary-szindróma	Érett T-sejt	Bőr, periféria	Átrendezett	TCR, CD4

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

NK-sejt-eredetű tumorok				
NK-sejtes leukémia	NK-sejt	Csontvelő, vér	Csíravonal	CD2, CD3, CD56

Akut: gyors lefolyású, kezelés nélkül halálos; krónikus: elhúzódó betegséggel jár;

sIg: sejtfelszíni immunglobulin. Janeway's Immunobiology (7. kiadás) felhasználásával.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

23. fejezet - 23. fejezet – Az immunrendszer klinikopatológiája

(Dezső Balázs)

Ebben a fejezetben az immunrendszer működésével kapcsolatos gyakoribb kórképek klinikopatológiai jellemzőit foglaljuk röviden össze, azzal a céllal, hogy a könyv korábbi fejezeteiben részletesen bemutatott molekuláris és celluláris immunmechanizmusokat integráljuk a szervezet működésének egészébe, a homeosztázisban résztvevő és egymást reguláló rendszerek összefüggésében. Az idetartozó betegségek többségét már korábban is említettük, így azok részletes ismertetésére ebben a fejezetben nem kerül sor.

Élettani immunműködés kapcsán bizonyos szövetekben kialakult elváltozások, de még inkább az immunrendszer elemeiben (sejtjeiben, molekuláiban) bekövetkezett, tartós funkcionális vagy strukturális károsodás betegséget eredményezhet. Utóbbi esetben ez egyaránt érintheti a veleszületett (natív) és az adaptív (szerzett) immunválasz működését. Ennek következtében nemcsak a patogénekkel való fertőzésre válik fogékonnyá a beteg, de másodlagosan – és részben ennek következtében – az immunrendszerhez szorosan nem tartozó egyéb szervekben, szövetekben alakulhatnak ki olyan károsodások, amelyek szisztémás működési zavarhoz, és további, esetleg súlyos kórképek manifesztációjához vezethet.

Az immunrendszer működéséhez kapcsolódó betegségek döntő többsége *szerzett* (tehát az élet során létrejövő és többnyire külső tényezők által kiváltott), kisebb részt olyan jól definiálható, *öröklődő,* csírasejtes génhibák, amelyek már születéskor kifejeződnek (pl. öröklött immunhiányos állapotok). Fontos további kategóriát képeznek a limfoproliferatív kórképek, vagyis *daganatok*, amelyeket a nyirokszövet valamely sejtjének immortalizációja következtében kialakult monoklonális felszaporodás okoz (lásd 22. fejezet). Ezek többnyire rosszindulatú tumorok, melyeket összefoglalóan *limfómáknak*, ha azonban a csontvelői őssejtekből indulnak ki, és a vérkeringésben is megjelennek, akkor *leukémiáknak* nevezünk. A plazmasejtekből álló daganatok a *plasmocytomák* vagy a *myeloma multiplex*, mely utóbbi több gócú és a csontokat destruáló, agresszív növekedést mutató malignus daganat. A hízósejtek monoklonális sejtproliferációjából keletkezett szolid tumort *mastocytomának, diffúz formáját pedig mastocytosisnak* nevezzük.

A szerzett, nem daganatos betegségek nagy része olyan immunválasz kapcsán jön létre, melyek eredményeként ún. *immunmediált szövetkárosodás* alakul ki a célszervben, amelyeket összefoglalóan *hiperszenzitivitási,* azaz *túlérzékenységi reakción alapuló* betegségeknek nevezzük (lásd 18. fejezet). Ezek hátterében különböző típusú és természetű antigénekre adott patológiás immunválasz állhat, amely többnyire az alábbi kóros állapotok kapcsán alakulhat ki:

– *Autoimmunitás*. Ahogy korábban már ismertettük, bizonyos saját antigénekkel szemben megszűnik az immunrendszer toleranciája, azokat idegenként ismeri fel. Ilyenkor az autoreaktív immunsejt vagy az általa termelt autoantitest lerakódik bizonyos szövetekben, ahol szövetkárosodást okozó immunmediált gyulladást, ezáltal *autoimmun betegséget* hoz létre (pl. szisztémás lupus erythematosus, SLE, rheumatoid arthritis, RA stb., lásd 19. fejezet). A leggyakoribb autoimmun betegségek klinikopatológiáját a későbbiekben röviden ismertetjük.

– *Mikrobák elleni immunreakciók szövődményeként*. Bizonyos esetekben a reakció túlzott, vagy a mikrobiális antigén és antitest nem metabolizálódik (eliminálódik) időben. Ilyenkor az exogén ágens és az ellene termelődött antitest a vérkeringésben immunkomplexet képez, ami lerakódhat bizonyos szövetekben (rendszerint az érfalban), aktiválja a komplementrendszert, gyulladást indukál, és mindez következményes szövetkárosodással jár. Így alakul ki például, egy banális streptococcus baktérium okozta felső légúti fertőzés lezajlása után néhány héttel, a vesék ún. akut *post-streptococcalis glomerulonephritisze* (érgomolygyulladása), mely súlyos, heveny veseelégtelenséget okozhat vérvizeléssel, hipertóniával, fehérjeürítéssel, vizelet és salakanyag (pl. urea) retencióval kísérve. Az elváltozás patológiai alapja az, hogy immunkomplexek rakódnak a vér filtrációjában fontos szerepet játszó glomerulusok kapillárisainak falába, ahol gyulladást indukálnak strukturális károsodást eredményezve.

Más esetben a streptococcus ellen termelődött antitestek (a heveny fertőzés klinikai tünetei elmúltával) keresztreagálnak a szívbelhártyával és a szívizommal ("*molekuláris mimikri*"), ahol a fentiekhez hasonló mechanizmus révén, szövetkárosodással járó, immunmediált gyulladást indukálnak, amit *reumás szívbetegségnek* (reumás láznak) nevezünk. Ez olyan heveny, életveszélyes szívgyulladás, mely gyógyulását

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

követően majdnem mindig hegesen deformálódott szívbillentyűhibát, azaz permanens szívbetegséget eredményez. *Vírusos (B és C) hepatitis*, azaz májgyulladás esetében az aktivált autoreaktív CD8+ Tc-sejtek felismerik és megtámadják a vírussal fertőzött májsejteket, ami krónikus aktív destruktív hepatitist eredményez, következményes *májchirrhosissal* (májzsugorodás). A betegségben észlelt progresszív májsejtredukció és hegesedés előbb-utóbb májelégtelenséget okoz, a májkóma potenciális veszélyével.

– *Környezeti antigénekre adott sajátos reakciók*. A legtöbb egészséges emberben nem indukálódik erős immunválasz a környezetben jelen lévő "mindennapos" anyagok, például pollenek, állati szőrök, porszemcsék ellen. A populáció kb. 20%-a azonban ezekre "allergiás", azaz szokatlanul erős immunválaszt ad. Ez a túlérzékenységi reakció vazodilatációval, ödémával kísért szöveti gyulladással jár, ami kellemetlen klinikai tüneteket eredményez, ritkán az életet veszélyeztető komplikációkkal (lásd 18. fejezet). Ilyen az akut epizódokban jelentkező tüdőasztma, a szénanátha vagy a penicillin-allergia (leírását lásd később).

1. A fontosabb immunológiai betegségek a túlérzékenységi reakció típusa szerint

I-es típusú (IgE-mediált) túlérzékenység (lásd még 18. fejezet)

1. Anafilaxiás sokk: heveny azonnali szisztémás hiperszenzitizációs reakció túlérzékeny (allergiás) egyénekben, amikor a vérkeringésbe kerül az antigén (pl. darázscsípéssel, vagy penicillin-származékkal). Ilyenkor perceken belül viszketéssel kísért generalizált bőrkiütés (urticaria), röviddel később nehézlégzés [a hörgőizmok görcsös összehúzódása (bronchospasmus) és nyáktermelődése miatt], majd gégeödéma alakul ki, mely – idejében történő felismerés és beavatkozás nélkül – fulladáshoz vezethet. A szisztémás keringésben hamar globális vasodilatáció (az erek petyhüdt tágulata) jelentkezhet, ami sokkos keringés-összeomláshoz, azaz többszervi hipoperfúzióhoz és halálhoz vezet.

2. Lokális allergiás betegségek (18.6. ábra):

a) *Kontakt urticaria*: bőrbe került antigén viszkető bőrkiütéssel járó gyulladást hoz létre lokális hízósejt-degranulációval, vazoaktív peptidek felszaporodásával, eozinofilekben gazdag limfocitás beszűrődéssel, kapillárisok tágulatával, szöveti ödémával, vörösvérsejt extravazációval.

b) *allergiás bélgyulladás*: a táplálékkal bejutott allergén görcsös, hasmenéses tünetekkel járó bélfalizom-kontrakciót és fokozott bélnyáktermelődést okoz.

c) *tüdőasztma*: allergének inhalációja miatt arra fogékony emberekben azonnali fázisként heveny fojtó köhögéssel, sípoló nehézlégzéssel járó bronchospasmus, nyákszekréció-fokozódás, nyálkahártya-ödéma jelentkezik (hisztamin és vazoaktív peptidek felszabadulása miatt). Ezt egy késői, elhúzódó fázis követ kevésbé ijesztő, de kellemetlen légúti gyulladásos tünetekkel, ami leukotriének hatására vezethető vissza *(23.1. ábra)*. Ritkán, a vissza-visszatérő immunmediált gyulladásos rohamok – különösen megfelelő kezelés hiánya esetén – a tüdő elaszticitásának lassú csökkenéséhez vezetnek, ami a kisebb hörgőcskék és léghólyagok tágulatát eredményezi (tüdőemphysema). Ennek következtében az asztmától most már függetlenül, permanens ventilációs problémák léphetnek fel a tüdővérkeringés beszűkülésével, ami COPD-t (*C*hronic *O*bstructive *P*ulmonary *D*isease) okozhat.

d) *Szénanátha*: allergén(ek) hatására az orr-garat nyálkahártyájában alakul ki; hízósejtekben, eozinofilekben és limfocitákban gazdag szövetgyulladás ödémás duzzanattal, fokozott nyákszekrécióval, ami átmenetileg a légutak kellemetlen beszűkülését és "orrfolyást" eredményez. A vissza-visszatérő nyálkahártya-duzzanat és annak túltengése (hipertrófiája) a későbbiek során ún. orrpolipokat hozhat létre *(23.2. ábra)*, ami állandósítja a felső légúti akadályt.

II-es típusú (antitestmediált) túlérzékenység

1. *Immun hemolyticus anaemia és thrombocytopeniás purpura (TTP)*: vörösvérsejtek immunmediált hemolízise miatt kialakult fáradékonysággal és sárgasággal járó vérszegénység. A folyamatot Rh- vagy egyéb vércsoportantigének vagy autoantitestek (SLE), illetve a vérlemezke membránantigénjei ellen termelődött autoantitestek váltják ki (lásd 18. fejezet). Ez utóbbi trombocitaszám-csökkenéssel, vérzékenységgel, a bőrben jelentkező purpurákkal és jellegzetes lépmegnagyobbodással jár (TTP). Az eritrociták hemolízise vagy a trombociták károsodása mindkét betegségben opszonizáció és fagocitózis útján jön létre.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

2. *Pemphigus vulgaris*: a bőrt és a szájnyálkahártyát érintő, súlyos generalizált hólyagos (bullás) elváltozásokban megnyilvánuló betegség. A hólyagok megrepedése, leválása miatt égési sérüléssel összehasonlítható, életet veszélyeztető, nagy felületeket érintő hámhiányos állapot alakulhat ki, ami szepszishez vagy sokkhoz vezethet. A betegség hátterében a laphámsejtek közti adhéziós molekulák (pl. epidermális kadherinek, dezmoplakin) ellen termelődött autoantitestek állnak, amelyek lerakódnak a hámsejtek közé, és antitestmediált proteáz-aktivációval eltüntetik az adhéziós molekulákat. Így vérsavóval kitöltött intraepidermális résképződés (epidermolysis) keletkezik, következményes hólyagosodással, később hámleválással.

3. *Akut reumás láz (reumás szívbetegség)*: ahogy korábban már részben említettük, ezt a betegséget a szívizomsejtek antigénjeivel keresztreagáló, Streptococcus-ellenes antitestek lerakódása okozza, mely szívbelhártya- és szívizomgyulladást vált ki. Emellett ugyanez az antitest az ízületekben is lerakódik, ahol *ízületi gyulladást* (artritiszt) eredményez. A betegség kialakulásának mechanizmusa az antitest szövetbe való deponálódása miatt indukálódott gyulladáson és a makrofágok aktivációján alapul.

4. *Goodpasture-szindróma*: tüdővérzéssel és rapidan progresszív glomerulonefritisszel járó súlyos, potenciálisan halálos, komplex betegség. Alapja az, hogy az érgomoly (glomerulus) bazális membránjának egyik komponense ellen autoantitestek termelődnek, melyek lerakódnak a glomerulus kapillárisainak falában, ahol komplementaktiváció és Fc-receptor által mediált gyulladás jön létre (18.12. ábra). Ez érfali destrukciót eredményez, mely következményes progresszív veseelégtelenséghez vezet. Miután az autoantitest keresztreagál a tüdő léghólyagjainak (alveolusainak) bazális membránjával is, így azokat is károsítja (a veséhez hasonló mechanizmussal), ami súlyos tüdővérzéssel és légzési elégtelenséggel jár.

5. *Myasthenia gravis*: a betegség során az idegsejt ingerületátvitelében szerepet játszó acetilkolin-receptor ellen termelődik autoantitest, ami kötődés révén csökkenti vagy gátolja a receptor működést (18.11. ábra). Ennek következtében izomgyengeség, a betegség előrehaladtával pedig paralízis jöhet létre, ami, ha a rekeszizmot érinti, végzetes lehet.

6. *Pajzsmirigy Graves-Basedow kórja (hyperthyreosis)*: A pajzsmirigy-működésben fontos szerepet játszó TSH (*T*hyreoidea *S*timuláló *H*ormon) receptor ellen autoantitestek képződnek, amelyek a pajzsmirigyhámsejtek célmolekuláihoz kötődve a TSH-receptorok stimulációját eredményezi (18.11. ábra). Ennek következtében hiperfunkciós pajzsmirigy túlműködés jön létre emelkedett mennyiségű pajzsmirigy kolloidtermeléssel és a hámsejtek hiperpláziájával, gócos limfocitás beszűrődéssel *(23.3. ábra)*.

7. *Inzulinrezisztens diabetes mellitus (cukorbetegség)*: Előfordul, hogy inzulinreceptor-ellenes autoantitestek képződnek, melyek meggátolják az inzulin kötődését a receptorhoz. Ennek következében a vércukor szintje emelkedik, mert a perifériás szövetek sejtjei nem képesek a gükózt felvenni, felhasználni. Ez szénhidrátanyagcsere zavarhoz vezet következményes érrendszeri elváltozásokkal. Kezelés nélkül ún. *ketoacidózis*hoz, *diabeteszes kómához* is vezethet.

8. *Anaemia perniciosa*: A gyomornyálkahártya ún. parietális (fali) hámsejtjein lévő intrinsic faktor ellen keletkeznek autoantitestek, amelyek gátolják a működést következményes, csökkent vagy gátolt B_{12}-vitamin-felszívódást eredményezve. Az immunmediált folyamat miatt ilyenkor a gyomornyálkahártya sorvadásos gyulladást mutat, ami gyomorrák-megelőző állapotnak felel meg. Másrészt, a vitamin hiányában károsodik a csontvelői vörösvérsejt-képződés és érés. B_{12}-vitamin-deficienciában vérszegénység alakul ki, és a keringésben lévő csökkent hemoglobint tartalmazó eritrociták nem képesek biztosítani a szövetek optimális oxigéntranszportját.

9. *ANCA (Anti Neutrofil Citoplazmatikus Autoantitest) mediált érgyulladások*: A vasculitisek fejezetében kerülnek ismertetésre.

III-as típusú (immunkomplex-mediált) túlérzékenység

1. *Szisztémás lupus erythematosus (SLE)*: Sejtmagantigén-ellenes autoantitestek keletkeznek, melyek többnyire immunkomplexek formájában deponálódnak különböző szövetekben, szervekben, így egyidejűleg több szervet érintő szisztémás gyulladásos autoimmun betegséget hoznak létre. A betegség komplex klinikopatológiáját a következő fejezetben jellemezzük.

2. *Poststreptococcalis glomerulonephritis*: Ez a betegség fentebb már ismertetésre került.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

3. *Polyarteritis nodosa (érgyulladás)*: Rendszerint hepatitis B-vírusantigének váltják ki, melyek ellen termelődött antitestek immunkomplexet képeznek, és lerakódnak az erek belhártyájában, és szisztémás érfalgyulladást (vasculitist) indukálnak. A betegség részletesebb leírása későbbi bekezdésben olvasható.

4. *Reaktív arthritis*: Bakteriális antigének (pl. Yersinia) elleni antitestek immunkomplex formában lerakódnak az ízületekben, ahol heveny ízületi gyulladást okoznak, ami hegesedéssel és összenövésekkel történő gyógyulás esetén mozgásszervi problémákhoz vezethet.

5. *Akut szérumbetegség*: elsősorban a passzív immunizálásra használt állati eredetű, neutralizáló immunglobulinokat tartalmazó szérumfehérjék okozzák, melyek a recipiens egyén vérében nagy mennyiségben, testidegen antigénként jelennek meg. Az ellenük termelődött ellenanyagok a keringésben az antigénekkel immunkomplexet képeznek, melyek a fagociták kontrollját kikerülve nem eliminálódnak, hanem az érfalba vagy az érpályát elhagyva különféle szövetekbe lerakódva komplementfixációs mechanizmuson és a leukociták Fc-receptor aktivációján át gyulladást és súlyos szisztémás szövetdestrukciót okoznak. Ez közvetlenül életet veszélyeztető állapot: generalizált érfalelhalással és vérzéssel vagy trombózissal járó vaszkulitisz, veseelégtelenséghez vezető heveny glomerulonefritisz, tüdőödéma, artritisz, bőrkiütés stb., mely összességében akut keringés-összeomláshoz, sokkhoz vezethet.

Leukocytoclasticus vasculitis (Arthrus-reakció): Bőrre lokalizált érgyulladás, mely később kerül leírásra.

IV-es típusú T-sejt-mediált túlérzékenység

Idetartozik a késői típusú túlérzékenységi reakció, mely döntő többségben infekciózus eredetű granulomatózus, gyulladásos szövetkárosodással jár (TBC, lepra, toxoplasma, macskakaparás-betegség stb. – lásd még 13., 17. és 18. fejezet). Egyéb T-sejt-mediált folyamatok közül a citotoxikus sejtek által mediáltak a legfontosabbak. Itt azokat a IV-es típusú, nem infektív túlérzékenységi reakciókhoz tartozó szöveti elváltozásokat mutatjuk be, amelyekben az immunrendszer szabályozásának kisiklása is vélhetően vagy bizonyítottan patogenetikai szereppel bír.

1. *Sarcoidosis*: Multiszisztémás betegség, mely elsősorban a mediasztinális nyirokcsomókat szimmetrikusan, és gyakran ezzel együtt, a tüdőket is érinti, ahol jellegzetes krónikus, nem nekrotizáló granulomatózus gyulladásos gócok (*granulomák*) jönnek létre. Szövettanilag – ellentétben a TBC-s granulómákkal -, sajtos nekrózist *nem* mutató, és aktivált makrofágokból álló centrummal bíró gyulladásos gócok láthatók, amik dominálóan Th1-típusú helper T-sejtekkel és sok esetben fibroblasztokkal és az általuk termelt kollagén rostokkal vannak körül véve *(23.4–23.6. kép).* A makrofágok sajátos, ún. epitelioid formációban vannak jelen a granulómákban, ami azt jelenti, hogy széles (lipideket is tartalmazó) citoplazmájukkal olyan szorosan helyezkednek el egymáshoz viszonyítva, mint az epitél (azaz hámtípusú) sejtek (23.4. kép és inzert). Azt tartják, hogy a makrofágok epitelioid típusú sejtekké való transzformációja a reaktív Th1-sejtek által termelt IFNγ aktiváló hatására következik be, mely egyúttal sajátos szöveti organizációt is indukál. Az ilyen típusú makrofágok között többmagvú óriássejt is látható, amelyben ún. *asteroid testek* is lehetnek. Ez a típusú szöveti immunreakció jellegzetes a sarcoidosisra és a TBC-s fertőzés után kialakult gyulladásra egyaránt, és a késői típusú hiperszenzitizációs reakció prototípusának felel meg.

2. *I-es típusú (inzulindependens) diabetes mellitus*: Genetikailag hajlamos egyénekben a hasnyálmirigy (pancreas) inzulintermelő β-sejtjeinek komponensei ellen képződnek autoreaktív citotoxikus T-sejtek. Ennek következtében *inzulinitisz* (szigetsejtek krónikus gyulladása) alakul ki, mely a β-sejtek destrukciójához vezet. A folyamatba perforin és granzimek által közvetített módon a célsejt kaszpáz enzimei aktiválódnak, és apoptózist indukálnak. Ez végül is inzulinhiányos állapotot, vércukorszint-emelkedést, azaz cukorbetegséget okoz. A betegség kialakulásában a T-sejt-mediált diszregulatív folyamatok és citokinek mellett valószínűleg autoantitestek is részt vesznek, mivel a betegek kb. 70%-ában a szérumban glutaminsav-dekarboxiláz ellenes Ig is kimutatható.

3. *Szklerózis multiplex*: A központi idegrendszer idegrostjait körülvevő mielinhüvely bizonyos komponensei (pl. mielin bázikus protein – MBP, proteolipid protein – PLP) ellen autoreaktív T-sejtek keletkeznek. Ezek a sejtek immunmediált gyulladás révén demielinizációt indukálnak a központi idegrendszerben. Klinikailag a betegség lassan progrediál vissza-visszatérő központi idegrendszeri tünetekkel, kezdetben látásromlással, kognitív funkcióváltozással. Előrehaladott állapotban, a gerincvelő érintettség miatt a végtagok és a törzs motoros és szenzoros innervációs problémái jelennek meg, ami mozgáskorlátozottsághoz vezet.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

4. *Rheumatoid arthritis*: ízületi membrán eddig ismeretlen komponensei vagy egyéb antigének indukálják a betegséget, melynek patomechanizmusában valószínűleg antitestek is részt vesznek. A betegség klinikopatológiáját a későbbiekben részletezzük.

5. *Inflammatórikus bélbetegség (IBD) egyik típusa, a Crohn-betegség*: Ez ideig ismeretlen, talán béleredetű mikrobiális vagy egyéb antigén(ek) által kiváltott T-sejtes, gyakran granulomatózus immunmediált gyulladás, ami a vékonybél utolsó szakaszát, az ileumot, és/vagy a vastagbelet érinti. Klinikailag véres széklet, bélműködészavar, valamint hasi fájdalom jellemzi a betegséget. Az érintett részeken a krónikus, aktív destruktív gyulladás következtében szakaszos megjelenésű, mélyre terjedő (fisszurális) nyálkahártya-fekélyképződés *(23.7. ábra)*, bélfalfibrózis, majd lumenszűkület alakul ki, következményes bélösszenövésekkel, bélmotilitási és emésztési problémákkal.

6. *Hashimoto thyreoiditis:* Autoimmun pajzsmirigy-gyulladás, amely a szerv csökkent működéséhez (*hypothyreosis*) vezet. CD4+ T-sejtek által vezérelt késői típusú túlérzékenységi reakció indítja el, melyben CD8+ citotoxikus T-sejtek és CD20+ limfociták is részt vesznek *(23.8. ábra)*.

7. *Perifériás neuropathia*: Ilyenkor a perifériás idegek mielinkomponensei ellen T-sejt-indukált gyulladás alakul ki (*neuritis*), ami demielinizációhoz, idegrost-károsodáshoz, majd paralízishez vezet.

8. *Kontakt dermatitis (kontakt bőrgyulladás)*: Környezeti faktorok, pl. szömörce bőrrel való érintkezése esetén átmeneti, késői típusú túlérzékenységi reakciót indukál CD4+ T-sejtekben és makrofágokban gazdag gyulladással (*dermatitisz*), ami viszketéssel és eritémás bőrkiütéssel jár (18.15. ábra).

2. Autoimmun betegségek

Autoimmun folyamatot a "saját" elleni tolerancia megszűnése indít el (lásd 19. fejezet). Az autoantitestek és a "saját" sejt- vagy szövetkomponens-ellenes reaktív T-sejtek jelenléte azonban nem szükségképpen okoz klinikailag detektálható betegséget. Ismert, hogy kis mennyiségben alacsony affinitású, nem patogén (kóroki szereppel nem bíró) autoantitestek vagy autoreaktív T-sejtek kimutathatók egészséges egyénekben is. Másrészt, autoimmun betegség nélkül ennél nagyobb mennyiségben detektálhatók ezek akkor is, ha vérkeringési zavar (pl. arterioszklerotikus érszűkület vagy trombózis) miatt nagyobb és elhúzódó szövetkárosodás alakul ki. Ilyenkor a szövetspecifikus autoreaktív immunsejtek és antitestek hatékonyan részt vesznek az elhalt sejt és szövettörmelék eltakarításában, és a "feladat elvégzése" után többnyire metabolizálódnak, eliminálódnak, így a későbbiek során nem támadják meg a normál szövetet. Természetesen itt is található néhány kivétel. A vérkeringéssel nem rendelkező szemlencse fehérjéi (mint *kriptikus antigének*) csak traumás károsodás esetén találkoznak az immunrendszer elemeivel. Ekkor autoimmun reakció indukálódik, és olyan autoreaktív citotoxikus T-sejtek keletkeznek, melyek a másik, nem sérült szemlencsét is megtámadják, és gyulladásos destrukciót okoznak (*autoimmun uveitis*), ami súlyos, progresszív látásromláshoz vezet (lásd 19. fejezet). Hasonlóképpen, a here traumás vagy tumoros károsodása során a csírasejtek vérkeringésbe került komponensei autoimmun heregyulladást és következményes sterilitást okozhatnak (*autoimmun orchitis*).

Az autoimmun betegségek kialakulásában genetikai faktorok, saját antigéneket módosító infektív ágensek (pl. vírusok), egyéb külső tényezők (pl. gyógyszerek), az immunrendszer "diszregulációjához" vezető szerzett folyamatok (pl. diabétesz, alkoholizmus), hormonális faktorok stb. komplex módon vesznek részt.

Az eddigiekben még nem jellemzett leggyakoribb autoimmun betegségek klinikopatológiai vonatkozásaik az alábbiak:

Szisztémás lupus erythematosus (SLE)

Egyidejűleg több szervet érintő multiszisztémás és meglehetősen gyakori betegség, mely klinikailag kiszámíthatatlan akut és krónikus, vissza-visszatérő periódusokból álló immungyulladásos kórkép. Elsősorban a bőrt, a veséket, a savós hártyákat, az ízületeket és a szívet érinti, de egyéb szervkárosodások is lehetségesek. Immunológiai szempontból antinukleáris autoantitestek egész tárháza jelen lehet SLE-ben. A szövetelváltozások döntő többsége a III-as típusú (immunkomplex-mediált) hiperszenzitizációs reakción alapszik, kisebb részt a II-es típusú immunfolyamaton (*hemolitikus anémia*, lásd 18. fejezet). A SLE-ben észlelt, és klinikopatológiai szempontból a legfontosabb gyulladásos szövet- és szervkárosodások a következők:

– *Akut nekrotizáló vasculitis:* kis artériákat és arteriolákat érintő érgyulladás, ami bármely szövet és szerv ereit érintheti, rendszerint egyidejűleg többet. Az érfalelhalás következtében (ún. *fibrinoid nekrózis*) trombózis vagy vérzés alakul ki, súlyos lokális keringési zavarokat és következményes szövetelhalást okozva.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

– *Veseérintettség:* DNS–anti-DNS immunkomplexek által mediált *glomerulonephritis* (GN), melynek különböző mikroszkópos altípusai (pl. membranosus GN, fokális proliferatív vagy diffúz GN stb.) eltérő mértékű és kórlefolyású vesefunkció-károsodással jár. Immunfluorescens módszerrel az érgomolyok kapillárisainak falában lerakódott IgG és komplementfehérje látható *(23.9., 23.10. ábra),* és ez tehető felelőssé a strukturális károsodásokért.

– Bőrelváltozások: a betegek nagy részében megfigyelhető. Jellemző a vörös (*hiperémiás*), előemelkedő bőrkiütés, mely különösen a napnak kitett helyeken látható, az arcon szimmetrikusan, pillangó alakban (*pillangó eritéma*). Immunhisztokémiai módszerrel ilyenkor a bőr felhámja alatt degeneratív elváltozásokkal kísért IgG és komplement lerakódás látható, valamint perivaszkuláris limfocitás beszűrődés *(23.11. ábra).*

– A nyirokcsomókban időnként megnagyobbodást (*limfadenopátia*) látható, melynek hátterében antinukleáris ellenanyagok által kiváltott tömeges limfocitanekrózis mutatható ki. A sejtek kromatinállománya összecsapzódik az antigén-antitest kötődés következtében, és ún. *hematoxilin* (kék, "bazofil") *testekké* alakul át *(23.12. ábra).*

– Ízületi érintettség: gyulladás (*artritisz*) formájában jelentkezik.

– Szívérintettség: ún. steril szívbelhártya-gyulladás (Libman-Sacks endocarditis).

– *Hemolitikus anémia*: antitestmediált immunfolyamat következménye.

– További szervérintettségek: lép, központi idegrendszer, savós hártyák gyulladása.

Rheumatoid arthritis (RA)

Elsősorban a végtag kis ízületeinek krónikus, hegesedő és deformációjával, majd permanens mozgáskorlátozottságával járó autoimmun gyulladása (rheumás synovitis pannusképződéssel). A gyulladás az ízületi membrán limfocitás beszűrődésével kezdődik *(23.13. ábra)*. Extraartikuláris manifesztációja is lehetséges, ekkor a bőr, a szív, az erek, az izmok és a tüdő érintett. A gyulladás területén CD4+ T-sejtek, plazmasejtek és makrofágok találhatók, és az akut fellángolás időszakaiban neutrofil leukociták is megjelennek (a szövetdestrukcióért a neutrofilek, a hegesedésért az aktivált makrofágok és a fibroblasztok felelősek). Figyelemre méltó, hogy a betegségben időnként az ízületek környékén a bőr mély állományában ún. *reumás csomó* is képződik, mely szövettanilag egy fibrinoid nekrózist mutató, centrummal bíró granulómának felel meg *(23.14. ábra).* Kialakulásában a degenerálódott kollagénre adott lokális, IV-es típusú T-sejt-mediált immunválasz tehető felelőssé.

Sjögren-szindróma

Kis nyálmirigyeket érintő betegség, melyben autoreaktív T-sejtek azonosíthatók. Oka ismeretlen, de feltételezik, hogy exogén (vírus) vagy endogén antigének által aktivált Th-sejtek toleranciaelvesztése és az autoantitestek (RNP, SS-A, SS-B) megjelenése patogenetikai szereppel bír. Szövettanilag az érintett kis nyálmirigyekben CD4+ T-sejtekben gazdag limfocitás gyulladás látható (*sialoadenitis*) következményes szövetsorvadással *(23.15. ábra),* nyáltermelés-csökkenéssel, ami klinikailag szájszárazsághoz (*xerostoma*) vezet. Miután a könnymirigy a nyálmiriggyel azonos szövettani szerkezetű, így az itt kialakult gyulladás könnyhiányt és következményes szemszárazságot is okoz, ami gyakran szövődik kifekélyesedéssel és gyulladással (*keratoconjunctivitis sicca*). A betegség 60%-ban más autoimmun betegséggel is kapcsolódik, leggyakrabban rheumatoid arthritissel.

Szisztémás szklerózis (scleroderma):

Progresszív fibrózishoz vezető kórkép, melyben elsősorban a bőr és a bélrendszer, kisebb részt a muszkuloskeletális rendszer, a tüdők, valamint a vese és a szív is érintett. Nők háromszor gyakrabban betegednek meg, mint a férfiak, és 50–60 éves kor között szokott klinikai tüneteket okozni. Ez az ún. *Raynaud-jelenség*, ami hideg hatásra a kezek átmeneti "elsápadását", majd elkékülését (cyanosis) és fájdalmát, majd duzzadással járó kivörösödését jelenti az erek görcse, majd tágulása miatt. A későbbiekben progresszív kollagenizáció alakul ki a bőrben, amitől a felhám atrófiássá válik, a bőr pedig páncélszerűen merev lesz. A szövetekben kialakult fokozódó és egyre terjedő fibrózis/szklerózis ugyanis egyrészt érendotél-károsodást és falmegvastagodást okoz lumenszűkülettel, másrészt a felszaporodott, kollagénekben gazdag extracellularis mátrix komprimálja a kis artériákat, ami tovább csökkenti a szövetek vérperfúzióját (*ischaemia*). A progresszív fibrózis/szklerózis kialakulásában az abnormisan aktivált és diszregulált CD4+ T-sejteket teszik felelőssé, melyek a bőrön keresztül bejutott (eddig ismeretlen) antigének hatására citokineken át aktiválják az egyébként

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

ép fibroblasztokat, amelyek nagy mennyiségű kollagént termelnek. A betegség enyhébb lefolyású, lokalizált formája csak az ujjra és az arcra korlátozódik, és a késői szakban vezet csupán enyhe belszervi érintettséghez (*C*alcinosis + *R*aynaud + *E*sophageal dismotility + *S*clerodactily: CREST).

Inflammatórikus miopátiák

Idetartozik a *polymyositis* és a *dermatomyositis* és az ún. "*inclusion body myositis*". Ezek a betegségek szimmetrikus izomgyengeséggel járnak, és elsősorban a törzs, a nyak és a végtagok izmait érintik. Dermatomyositisben emellett bőrelváltozások is láthatók, különösen a szem körül. Szövettanilag limfocitás-gyulladásos beszűrődés látható, és az izomszövetben degenerálódott és regenerálódó rostok egyaránt láthatók. A dermatomyositis patogenézisében elsősorban antigénmediált folyamatok, míg polymyosistisben T-sejtes reakciók állnak, időnként extenzív izompusztulással *(23.16. ábra).*

Kevert kötőszöveti betegség

Összetett betegség, melyben SLE-re, polymyositisre és szisztémás szklerózisra jellemző laboratóriumi-immunológiai és klinikai jelek egyszerre észlelhetők. Jellegzetessége, hogy a veseelváltozás (glomerulopátia) enyhe fokú, és kortikoszeroidokra igen kedvezően reagál.

Nem infekciózus vasculitisek (érfalgyulladások)

Ezek döntő többsége immunmediált folyamatok miatt alakul ki. Klinikopatológiájukat az alábbi csoportosításban írjuk le:

a) Immunkomplex-asszociált vasculitisek:

Az itt kialakult elváltozások hasonlóak a korábban vázolt szérumbetegséghez: az érintett erek falában ilyenkor antitestek és komplementfehérjék egyaránt kimutathatók.

– *SLE-ben észlelt vasculitis* (lásd fenn)

– *Gyógyszer-hiperszenzitivitás okozta vasculitis*: pl. penicillin vagy streptokináz gyógyszerek szérumfehérjékhez kötődnek, és az így megváltozott saját fehérje ellen termelődött antitestekkel immunkomplexet képeznek. Ezek lerakódhatnak az erekben, ahol különböző súlyosságú vasculitist okozhatnak. A klinikai spektrum bőrkiütésben megnyilvánuló és "magától" elmúló, enyhe tünetektől egészen a generalizált érfalelhalással (ún. *fibrinoid nekrózissal*) járó életveszélyes állapotig terjedhet.

– *Vírusasszociált szekunder vasculitisek:* A hepatitis B vírus HBsAg-je ellen termelődött antitest a keringésben komplexet képezhet, ami az erek falában lerakódva komplementaktivációt és következményes, destruktív érfalelhalást eredményez. A *polyarteritis nodosa (PAN)* típusú vasculitisesetek 30%-ban kimutatható a HBsAg-antiHBsAg immunkomplex. Ez a betegség közepesen nagy artériákat érint szakaszos formában, és a gyulladás a fal teljes vastagságára kiterjed fibrinoid nekrózissal *(23.17., 23.18. kép).* Az elváltozás területében emellett trombózis vagy vérzés látható, később lumenszűkületet okozó hegesedéssel, ami összességében a szövetkeringést súlyos formában gátolja. A *tüdő kivételével* bármely szerv ereiben kialakulhat a PAN, de leggyakrabban a veseerek involváltak, rapidan progresszív glomerulonefritiszt okozva.

b) Antineutrofil citoplazmatikus antitest (ANCA) asszociált vasculitisek:

Számos vasculitises betegben keringő ANCA-antitestek mutathatók ki, melyek c-ANCA (proteinase-3, PR3-ellenes) vagy p-ANCA (mieloperoxidáz, MPO ellenes) specifitással bírnak. Az alábbi vasculitisek tartoznak ide:

- *Wegener-granulomatosis:* c-ANCA-asszociált súlyos betegség. Klinikumára és szövettanára az alábbi triád jellemző: 1**.** granulomatózus nyálkahártya-gyulladások a tüdőkben és a felső légutakban (pl. orrmelléküregek); 2. nekrotizáló vasculitis a kiserekben, pl. a tüdőben (arteriolák, venulák, kapillárisok); 3. a vesék rapidan progresszív glomerulonefritisze, az érgomoly kapillárisok érintettsége nyomán *(23.19.–19.22. ábra).* Elsősorban férfiaknál fordul elő: kétoldali gócos vissza-visszatérő pneumonitis (tüdőgyulladás) krónikus orr-garat gyulladás, sinusitis, melyben gyakori a kifekélyesedés. Emellett bőrkiütés, ízületi és izomfájdalmak, láz a bevezető tünetek. Később veseelégtelenség klinikai képe bontakozik ki. Patogenézisében antitestmediált folyamatok mellett sejtközvetített hiperszenzitivitási reakció is szerepet játszik. Kiváltó oka ismeretlen, elsősorban inhalatív infektív ágensekre gyanakszanak.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

– *Mikroszkópos polyangiitis:* p-ANCA-asszociált betegség, melyben kisereket érintő nekrotizáló vasculitis látható csekély mennyiségű, vagy éppen "hiányzó" immundepozitumokkal. Kiváltó oka rendszerint gyógyszer (pl. penicillin) vagy mikroorganizmus (pl. streptococcus). Leggyakrabban a vese- és tüdőerek, de a bőr, a belek, a szív, az agy egyaránt érintettek lehetnek, és a strukturális szövettani elváltozások, valamint a klinikai kép részben hasonló a polyarteritis nodosához. A bőrben viszont jellegzetes szövettani elváltozás képében jelentkezik, *leukocytoclasticus vasculitis* formájában, ilyenkor a gyulladásos sejtek között sok a fragmentált magvú, apoptotikus neutrofil granulocita, mely TNFα-hatásra vezethető vissza. A bőrlézió eritémás bőrkiütés fomájában jelentkezik *(23.23., 23.24. ábra).*

– *Churg–Strauss-szindróma*: p-ANCA-asszociált betegség, melyet allergiás granulomatosus angiitisnek is neveznek. Allergiás rhinitissel (náthával), tüdőasztmával, véreozinofíliával kísért érgyulladás. Az érkárosodás hasonló a polyarteritis nodosához, de a különbség az, hogy a tüdőben, szívben, lépben, bőrben és a perifériás idegek mentén a kiserekben intravaszkuláris és perivaszkuláris granulomatózus gyulladás látható, eozinofil granulociták jelenlétével *(23.25., 23.26. ábra)*.

c) *Antiendoteliális sejtelleni antitestek okozta vasculitis:*

– *Kawasaki-vasculitis (betegség)*: Ez egy ritka, akut, lázzal járó, rendszerint magától elmúló, felső légúti huruttal induló megbetegedés, ami 4 évnél fiatalabb kisgyerekeken jelentkezik. Nagy vagy középnagy ereket érintő arteritisz, mely a szív koszorús ereit is érintheti, ahol aneurysma (fali tágulat), majd falruptúra, ill. trombózis alakulhat ki, következményes szívinfarktussal. Eredetileg japán embereken írták le, de egyre gyakrabban találnak ilyen megbetegedést máshol is, különösen az Egyesült Államokban. A betegség oka ismeretlen, de az adatok arra utalnak, hogy egy késői típusú T-sejtes hiperszenzitivitási reakció alakul ki vaszkuláris antigének hatására, melyben a B-sejtek aktivációja révén endotélellenes autoantitestek keletkeznek, amelyek precipitálódnak, és érgyulladást eredményeznek.

d) Transzplantációs antigének által indukált vasculitisek:

– *Hiperakut és akut vaszkuláris rejekció:* mindkettő akut nekrotizáló vasculitist okoz, mely trombózishoz és következményes súlyos hipoperfúzióhoz, majd a transzplantált szerv elhalásához vezet (lásd még 20. fejezet).

e) Dominálóan T-sejtek által mediált vasculitisek:

– *Thrombangitis Obliternas (Buerger-kór):* Erős dohányosoknál, fiatal férfiaknál jelentkező vasculitis, mely a végtagok közép- és kisereit érinti, jellegzetesen a vénákkal és a környezetben lévő perifériás idegek gyulladásával kísérve. Szegmentális érgyulladás, melyben akut és krónikus területek váltakoznak, ahol granulomatózus vagy gennyes beolvadás egyaránt előfordulhat *(23.27. ábra).* A végtagi artériás keringészavar okozta szövetkárosodás és perineuritis miatt a betegség kifejezett fájdalommal jár, súlyos esetben végtaggangrénával. Patogenezisében a dohány bizonyos komponenseinek tulajdonítanak szerepet, mely toxikus endotélkárosodást okoz, ami egy idioszinkráziás T-sejtes immunválaszt is kivált.

– *Óriássejtes (temporális) arteritis:* Tipikus granulomatózus vasculitis, mely a fej, a szem, és a gerinc nagy-, középnagy- és kisereit egyaránt érinti, de leggyakrabban az artéria temporális ágát. Szövettanilag az érintett erek noduláris megvastagodása látható, melynek megfelelően T-sejtek, makrofágok és óriássejtek vannak jelen, amelyek az ér elastica interna rétegét fragmentálják. A falmegvastagodás miatt lumenszűkület vagy trombus alakulhat ki, migrénes fejfájás kíséretében.

– *Takayasu-arteritis:* Granulomatózus vasculitis, mely a közép- és nagyereket érinti falmegvastagodással, lumenszűkülettel, melynek következtében az érintett artériák pulzációja megszűnik (*"pulseless disease*"). Eredetileg japánoknál írták le, de azóta más régiókban is megfigyelték.

Egyéb vasculitisek:

– *Vasculitisek, melyek más betegségekhez társulnak:* Autoimmun szisztémás betegségek esetében fordulhat elő, pl. rheumatoid arthritisben. Emellett rosszindulatú daganatok szövődménye lehet, de kevert krioglobulinémiában, vagy antifoszfolipid-szindrómában is megjelenhet.

– *Infekciózus vasculitisek:* ritkán fordulnak elő, és nem kapcsolódnak szorosan az immunbetegségekhez, így ezek részletezésétől eltekintünk.

3. Öröklött és szerzett immunhiányos állapotok

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Az öröklött és a szerzett immunhiányos állapotokat a 21. fejezetben mutattuk be részletesen. Immunhiányos állapotokban, beleértve a kemoterápiában részesült betegeket is, a malignus daganatok előfordulási gyakorisága fokozódik. Elsősorban a limfómák, a leukémiák, és egyes szolid tumorok prevalenciája növekszik az átlag populációhoz viszonyítva. Utóbbira példa az ún. Kaposi-sarcoma (KS), mely AIDS-ben szenvedő betegekben, különösen az antiretrovirális terápia bevezetése előtti időszakban volt gyakori (*HIV-asszociált, epidémiás KS*). Az érintett populációt tekintve és a klinikai megjelenés alapján további KS-típusok ismertek (európai KS, endémiás, afrikai típusú KS, ill. transzplantációval asszociált KS), melyek mindegyikére az jellemző, hogy az érintett betegek csökkent immunaktivitással rendelkeznek, és szervezetükben humán herpeszvírus 8-at lehet kimutatni, melynek a daganatos transzformációban patogenetikai szerepet tulajdonítanak. A Kaposi-sarcoma egy mérsékelten agresszív, orsósejtes, rosszindulatú daganat, mely többnyire a bőrben alakul ki, ahol kezdetben halvány vörös foltként *(23.28. ábra),* majd plakk-ként, később szolid, noduláris tumorgócként jelentkezik.

4. Limfoproliferatív kórképek klinikopatológiája

Az immunrendszer effektor sejtjeinek monoklonális felszaporodása daganat kialakulásához vezethet (lásd még 22. fejezet). Ebben a fejezetben elsősorban ezekkel a daganatokkal foglalkozunk, mivel a reaktív nyirokcsomó-megnagyobbodással járó kórképek a korábbi fejezetekben részletesen leírt immunfolyamatok aktivációs mechanizmusai kapcsán másodlagosan mutatkoznak (reaktív follikuláris hiperplázia, reaktív szinusz hisztiocitózis). Ismert, hogy a nyiroksejtekből kiinduló daganatok növekedése során a szaporodó, de specifikus immunfunkciót nem végző tumorsejtek előbb-utóbb kiszorítják a nyirokszövet normál limfoid elemeit, melynek következtében progresszív immunhiányos állapot jön létre, ami funkcióvesztéssel jár.

A limfoid szövetből kiinduló daganatokat (*neopláziák*) összefoglalóan limfómáknak nevezzük, mely non-Hodgkin-limfóma, Hodgkin-limfóma vagy limfoid leukémia formájában jelentkezhet. Akármelyik daganatváltozatról van is szó, ezek mindegyike *malignus.* A limfóma elnevezés arra utal, hogy a daganatsejtes transzformáció elsődlegesen a nyirokcsomóban vagy a nyirokcsomón kívüli (extranodális) nyirokszövetben (pl. bélnyálkahártyából) alakult ki. A limfoid leukémia esetében a malignus átalakulás primeren a csontvelői sejtekből ered, kezdetben csak ott növekszik, de később a monoklonálisan keletkező utódsejtek a vérkeringésbe kerülnek. A betegség előrehaladtával a két elváltozás átfedést mutat: a limfóma sejtjei elhagyva a kiindulási helyet a csontvelőbe, a leukémiás sejtek pedig a nyirokcsomókba szűrődnek (pl. limfóma leukémiás fázisa). A progresszió során mindkét típus infiltrálhatja a májat és a lépet, tehát azokat a szerveket, amelyek a fötális életben a csontvelőhöz hasonlóan hemopoetikus szövetként működtek (*"homing" jelenség*). Ez jelentős lép- és májmegnagyobbodással járhat (*hepato-splenomegalia*), ami a szervműködés komoly zavarát idézheti elő.

Ahogy fentebb már említésre került, a többnyire nyirokcsomókban jelentkező limfómák vonatkozásában megkülönböztetünk non-Hodgkin-limfómát (NHL) és Hodgkin-limfómát (HL), melyek között a klinikai megjelenés és a kórlefolyás különbözősége mellett elvi vonatkozásban is alapvető eltérés mutatkozik. A non-Hodgkin-limfóma ugyanis olyan daganat, amelyben a monoklonálisan proliferáló, immortalizált neoplasztikus sejtek nem tumoros megfelelője, nagyjából hasonló morfológiával, mindig megtalálható egy normál nyirokcsomóban, a funkciónak és a kompartmentalizációnak megfelelően azonosítható módon. Például egy follikuláris B-sejtes limfómaként diagnosztizált daganat egy follikulus csíracentrumának malignusan transzformálódott sejtjének felszaporodásából jön létre. Ezzel szemben a Hodgkin-limfómában a transzformált daganatos elemek mindig az ún. Hodgkin-sejtek, és annak különböző elnevezésű és morfológiai változatai (pl. Reed–Sternber-sejt), amelyek normál nyirokcsomóban nem léteznek ilyen formában. Amint látni fogjuk, ezek a Hodgkin-típusú tumorsejtek többnyire CD30-pozitívak, és nem fejeznek ki sem B-sejtre, sem T-sejtre specifikus markereket a rutin immunhisztokémiai vizsgálatok alapján. A Hodgkin-kór szövettanilag inkább nyirokcsomó-gyulladás képében jelentkezik, és a tumorsejtek keverednek különböző típusú reaktív gyulladásos elemekkel. Ennek megfelelően a Hodgkin-kór klinikai lefolyása, és a kezelési protokoll is különböző lehet az NHL-től.

A felnőttkori non-Hodgkin-limfómák döntő többsége B-sejtes, kisebb részben pedig T-sejtes tumor. Mikroszkóposan a daganat éretlen elemekből (*blasztípusú limfóma*) vagy érett sejtekből épül fel (*citás típusú limfóma*). A nyirokcsomón belül a tumorsejtek noduláris (*csomós, follikuláris*) vagy diffúz növekedési módot mutathatnak. Ez a két paraméter, a sejteredet ismerete mellett, nagyban meghatározza a betegség várható kimenetelét, azaz a tumor agresszivitásának mértékét. Ezeket figyelembe véve a non-Hodgkin-limfómák lehetnek *kevéssé malignus* (lassú növekedésű, általában érett elemekből álló) vagy *nagy malignitású* (általában éretlen, blasztjellegű sejtekből és gyors, rendszerint diffúz növekedésű) NHL-ek.

A limfoid tumorok alcsoportokra történő felosztása a szövettani jellegzetesség, a tumorsejt immunfenotípusa és/vagy genotípusa, valamint a klinikai megjelenés alapján történik, a WHO klasszifikációja alapján. Itt csak azok rövid jellemzőit mutatjuk be, amelyek leggyakrabban fordulnak elő (az összes limfóma kb. 90%-a):

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Gyakoribb non-Hodgkin limfómák (NHL):

- *Follikuláris limfóma:* B-sejtes, többnyire nodularis típusú limfóma. A felnőttkori non-Hodgkin-limfómák között az egyik leggyakoribb forma (40%). Morfológiailag a tumorsejtek lehetnek "kis hasadt magvú", érett centrociták vagy centroblasztok, vagy kevert formában vannak jelen, ezek centrum germinatívum eredetű elemek *(23.29., 23.30. ábra)*. Immunfenotípusuk: CD19-, CD20- (23.29. ábra inszert), CD10- és BCL6-pozitívak. Emellett diagnosztikus értékű, hogy a tumorsejtek jellegzetes BCL2-expressziót mutatnak (23.30. kép). Ez az apoptózist gátló protein a normál follikulus csíraközpontsejtjeiben nem jelenik meg. Kariotípus: t(14;18) transzlokáció, mely a *BCL2-génIgH-lókuszhoz* való fúzióját eredményezi. A betegség idősebb korban alakul ki, indolens, lassú növekedési tumorként diagnosztizálják (különösen, ha centrocitás típusú), de a felismerés idején már rendszerint a csontvelő is érintett). Kezelése nehéz, mert a kiérett, citás elemek kevéssé érzékenyek kemoterápiás ágensekre.

– *Köpenyzóna-limfóma:* Diffúz B-sejtes NHL (4%), a sejtek kiérett és monoton megjelenésű kis limfocitáknak felelnek meg, és a nyiroktüsző köpenyzóna sejtjei egyikének malignus transzformációjából keletkeznek. CD19-, CD20-, CD5-, és cyclinD1 pozitívak. Jellegzetes az IgM és IgD koexpresszió. Kariotípus: t(11;14) transzlokáció, melynek eredményeként a *cyclinD1-gén* fúzionál az *IgH-génnel*, és a sejtciklust szabályozó cyclinD1 aktív lesz. Ezek általában agresszív tumorok, és a generalizált nyirokcsomó-megnagyobbodás mellett a csontvelő, a lép, a máj és a bélrendszer is érintett lehet.

- *Diffúz nagy B-sejtes limfóma:* A felnőttkori NHL-ek leggyakoribb formája (50%). Agresszív, nagy malignitású diffúz B-sejtes tumor, mely változatos morfológiájú, nagy sejtekből áll, melyek részben éretlen centroblaszt, részben immunoblasztszerű elemek *(23.31 ábra)*. CD19-, CD20-, IgM-pozitívak, esetenként CD10-expresszióval. Kariotípus: 30%-ban t(14;18) transzlokáció, és egy részében *BCL6*-génátrendeződés vagy mutáció látható. A diffúz nagy B-sejtes NHL-nek különböző disztinkt klinikopatológiai formájai ismertek (EBV- vagy a Kaposi-sarcomát is indukáló herpes vírus (HHV-8) asszociált, vagy a mediastinális lokalizációjú nagy B-sejtes limfómatípusok), melyek különböző kórlefolyást mutathatnak. A betegség gyorsan kialakuló és terjedő nyirokcsomó-megnagyobbodással kezdődik, mely kezelés nélkül disszeminálódik, gyakran érintve az agyat és a bélrendszert is. Ellentétben a follikuláris limfómával, intenzív, kombinált kemoterápiával 60–80%-os teljes remissziót (tünetmentességet) lehet elérni, melyből kb. 50% tumormentessé is válhat hosszú éveken át, sőt, akár meg is gyógyulhat.

- *Burkitt-limfóma:* A centrum germinativumból származó, éretlen sejtekből felépülő és nagy malignitású diffúz B-sejtes limfóma (kb. 1%). Elsősorban gyerekeket és fiatal felnőtteket érint. Endémiás (Afrikában) vagy sporadikus formái ismertek, és többnyire az orrmelléküregek szinuszaiban fejlődik ki. Sejtjei magas osztódási rátát mutatnak, sok köztük az apoptotikus sejt, ami miatt gócokban reaktív makrofágok jelennek meg, hogy felvegyék a sejttörmeléket. Ez képezi a szövettani festett metszetben a Burkitt-limfómára oly jellemző, ún. "csillagos ég effektust" (*"starry sky pattern*"), ugyanis a sötétkék magvú tumorsejtek között lévő világos makrofágok olybá tűnnek a mikroszkóp átmenő fénye alatt, mint a világító csillagok az éjszakai égbolton *(23.32. ábra)*. A daganatok egy részében kimutatható az EBV (a mononucleosis infectiosa okozója), amely vírusnak patogenetikai szerepet tulajdonítanak. A neoplasztikus sejtek CD19-, CD20-, CD10- pozitívek és felszíni IgM-et, valamint vagy κ- vagy λ-könnyűláncot expresszálnak (monoklonális eredetűek). A tumorsejtekben észlelt immunglobuinok hipermutációja arra utal, hogy ezek follikulus centrumsejt eredetűek. Kariotípus: t(8;14), mely a *Myc* gén *IgH*-génnel való fúzióját eredményezi. Más transzlokáció is előfordulhat: t(2;22), amelyben a κ- vagy a λ-könnyűláncok valamelyike érintett. Minden esetben a végeredmény a MYC-fehérjének a diszregulációja vagy túlprodukciója (lásd 22. fejezet, 22.8. ábra). Bár a daganat gyorsan progrediál, és kezelés nélkül hamar disszeminálódik, megfelelő agresszív kemoterápiás protokoll akár teljes gyógyulást is eredményezhet.

- *Kis limfocitás limfóma (Small Lymphocytic Lymphoma - SLL) és krónikus limfocitás leukémia (Chronic Lymphocytic Leukemia - CLL):* Ez a két betegség morfológiailag és immunfenotípus, valamint genotípus alapján azonos tumorsejtet reprezentál: meglehetősen uniform, kiérettnek tűnő, kis kerek B-limfociták extenzív monoklonális megszaporodása, oszló alakokkal. Ha a nyirokcsomókat érinti (SLL, NHL-k 4%-a), akkor azt jelentősen megnagyobbítja, és az eredeti szerkezetét "elmossa", mivel diffúz növekedést mutat *(23.33 ábra)*. Ha a vérben jelenik meg nagy mennyiségben, akkor CLL-ről beszélünk (ez a felnőttkori leukémiák leggyakoribb formája), ekkor a csontvelő mindig érintett *(23.34. ábra)*. Mindkét esetben csökkent a normál B-sejt-funkció (*hipogammaglobulinémia*), és pontosan nem ismert okból a betegek kb. 15%-a vörösvérsejtellenes autoantitesttel rendelkezik. CLL/SLL immunfenotípus és kariotípus: CD19-, CD20- (23.33. ábra, inszert), CD23-, CD5- pozitív, membránkötött immunglobulin nehéz- és könnyűlánc-expresszióval. Leggyakoribb a 12-es kromoszóma triszómiája, és 11-es, 12-es kromoszómák delécója. Ellentétben más limfoid tumorokkal, a kromoszómatranszlokáció itt ritka. A legtöbb CLL/SLL-ben az

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

immunglobulin szakaszok szomatikus hipermutációja is megfigyelhető, ami posztfollikuláris B-sejt-eredetre (valószínű memóriasejtre) utal. Klinikailag fáradékonysággal, súlycsökkenéssel és nyirokcsomó-, máj-, lépmegnagyobbodással járó betegség (*lymphadenopathia, hepatomegalia, splenomegalia*). Az esetek 50%-ában autoimmun hemolitikus anémia és trombocitopénia is megfigyelhető. A betegség általában lassú lefolyású, de előrehaladott állapotban agresszív és gyors lefolyású prolimfocitás leukémiába vagy diffúz nagy B-sejtes limfómába mehet át.

– *B- és T-sejtes akut limfoblasztos leukémia (ALL) és limfoblasztos limfóma*: Nagyon agresszív, malignus tumorok, melyekben a daganatsejt éretlen limfoblaszt, és ún. érésgátlás, azaz a differenciálódás blokkolása miatt szaporodik fel (*maturation arrest*). Gyerekek és fiatalok leggyakoribb leukémiája, ill limfómája. Amennyiben leukémia képében jelentkezik, úgy az esetek kb. 80%-ában B-limfoblasztos leukémia (B-ALL) a típus. Ami a limfoblasztos limfómákat illeti, azok döntő többsége éretlen T-sejtes, mely elsősorban a tímuszban manifesztálódik, de gyakran leukémiás transzformációt mutat: ilyenkor a csontvelő és az agyhártya is infiltrált lehet, mint ALL-ben. A klinikai tünetek rendszerint hirtelen jelentkeznek: fáradékonyság, vérzékenység, csontfájdalmak, esetleg nyirokcsomó-, lép-, májmegnagyobbodás is észlelhető. Immunfenotípus: Pozitivitás terminális deoxitranszferázra (TdT), mely specifikusan expresszálódik mind pre-B, mind pre-T-sejtekben. A B-limfoblasztok CD19, a T-limfoblasztok CD3 és CD7-pozitívak. Kariotípus: pre-B-sejtes (limfoblasztos) tumoroknál a leggyakoribb a hiperdiploidizmus t(12;21) transzlokációval, ami a *TEL1*- és *AML1*-géneket érinti. Ezek az abberrációk a betegség jó prognózisával korrelálnak. A pre-B-sejt tumoroknál kedvezőtlenebb prognózist jelent, ha olyan transzlokáció van, ami az *MLL*-gént vagy a Philadelphia-kromoszómát érinti. Pre-T-sejtes tumorok kb. 60%-ában a *NOTCH1*-génben lehet aktiváló pontmutációt kimutatni. A jó prognózist prediktáló, génhibát hordozó limfoblasztos tumorok az esetek nagy részében gyógyíthatók.

- *Mieloma multiplex, lokalizált plazmocitóma, plazmasejtes limfómák, monoklonális gammopátia:* Ezek közül a leggyakoribb a mieloma multiplex *(23.35. ábra),* mely malignus plazmasejtek monoklonális sejtszaporulata. A daganatsejtek (myeloma, M-sejtek) nagy affinitással támadják meg a csontokat, és többgócú formában ott litikus léziókat okoznak, például a koponyacsontokban, a gerincben. A csontokban az M-sejtek proliferációját az IL-6 segíti, mely fibroblasztokból és makrofágokból származik. A neoplasztikus sejtek ún. M-komponenst termelnek (mely a vérben megjelenve diagnosztikus értékű), ami nagyobbrészt IgG, kisebb részt IgA, és ritkán IgM, IgD vagy IgE típusú. Az esetek fennmaradó részében κ- vagy λ-könnyűláncot termelnek excesszív mennyiségben, mely a vizelettel kiürül, mint Bence–Jones-fehérje. A betegség csontfájdalmakkal, visszatérő infekciókkal, vérzékenységgel, hiperviszkozitás szindrómával (a nagy mennyiségű M-protein, krioglobulinémia miatt), valamint veseelégtelenséggel jár. A daganat jelenléte és a fokozott immunglobulin-termelés miatt esetenként szisztémás AL-típusú (*A*myloid *L*ight chain) amyloidosissal szövődik. Ilyenkor az excesszív mennyiségű immunglobulin könnyűlánc progresszíven deponálódik különböző szervekben és szövetekben, elsősorban az erek falában és a sejtek közötti extracelluláris terekben (vese, szív, tüdő, bélfal stb.), ahol oldhatatlan (β-lemezes) formában generalizáltan jelenik meg, és permanens károsodást okoz a szövetekben, gyulladást is indukálva *(23.36.A ábra).* Ez az anyag a szövettani metszetben Kongó vörös festéssel kimutatható, mely polarizált fény alatt kettős törést mutat *(23.36.B-C ábra)*. A lokalizált plazmocitóma egy gócú plazmasejtes tumor, rendszerint differenciáltabb sejtekből épül fel. Később mielóma multiplex alakulhat ki.

–*MALT-limfóma (Mucosa Associated Lymphoma):* Extranodális és alacsony malignitású marginális zóna típusú B-sejtes NHL, mely leggyakrabban a bélrendszer nyálkahártyájából indul ki *(23.37., 23.38 ábra),* de ritkán egyéb szervekben is előfordul (nyálmirigy, pajzsmirigy, tüdő). Általában autoimmun kórfolyamatok (Sjögren-szindróma, Hashimoto-thyreoiditis) szövődményeként látható, vagy a gyomor-bél traktusban Helicobacter pylori vagy Campylobacter krónikus fertőzése miatt. Jellegzetes az ún. *limfoepiteliális lézió*, amikor a neoplasztikus sejtek agresszíven infiltrálják a nyálkahártya hámsejtjeit. CD19, CD20, CyclinD1 pozitív daganat, melyben t(1;14), és t(11;18) génhiba látható, az előbbi a *BCL10–IgH*-gének, az utóbbi *MALT1*- és *IAP2*-gének fúziójával jár. A jó prognózisú limfómák csoportjába tartozik.

– *Hajas sejtes leukémia (Hairy Cell Leukemia):* Ritka és lassan növő indolens B-sejtes neoplázia, melyben – vérkenetben vizsgálva – a leukémiás sejteknek jellegzetes, "szőrös" citoplazmanyúlványai láthatók. A tumorsejtek CD19 és CD20 (pan-B-sejt markerek) mellett CD11c-t és CD103-at expresszálnak, melyek diagnosztikus értékűek. Idősebbekben alakul ki, és jellegzetes, hogy a csontvelő- és a lépinfiltráció nyirokcsomó-érintettség nélkül jelentkezik. A diagnózis felállítása idejében rendszerint már jelentős lépmegnagyobbodás és pancitopénia (kevés leukocita a vérben) észlelhető. Ellentétben más, alacsony malignitású limfoid daganattal, itt a tumorsejtek igen szenzitívek bizonyos kemoterápiás gyógyszerre (purinanalógokra), így a kezelésben kitűnő eredmények érhetők el.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

- *Mycosis fungoides és Sézary-szindróma:* Extranodális, bőr eredetű (cutan) T-sejtes NHL, melyben a neoplasztikus sejtek az esetek legnagyobb részében CD4+ T-limfocita. A betegség korai fázisában kivörösödött foltként jelentkezik, majd fokozott hámló elszarusodást mutató bőrfelszínnel bíró, eritémás (kipirult) plakk formájában látható. Késői fázisban a proliferáló daganatsejtek a bőr dermiszében tumoros gócot hoznak létre (*tumorfázis*), mely infiltratív módon beszűri a szövetet *(23.39., 23.40. ábra)*. Ha vaszkuláris inváziót is mutat, akkor a tumorsejtek a betegség *leukémiás fázisaként* megjelennek a vérkeringésben is, amit Sézary-szindrómának hívunk. A CD4+ daganatsejtekre "epidermotropizmus" jellemző, és már a betegség korai fázisában (plakkstádium) infiltrálják a felhámot – ezzel magyarázható a felszíni bőrelváltozás.

– *Adult T-sejtes leukémia/limfóma*: HTLV-1 vírus okozza. Jellemző a bőr érintettsége, a generalizált nyirokcsomó-megnagyobbodás (limphadenopathia), hepato- és splenomegalia, és a perifériás vérben CD4+ limfocitákat lehet kimutatni, melyek nagy mennyiségű CD25-öt termelnek.

– *Perifériás T-sejtes limfóma*: Heterogén NHL-csoport (15%). Általánosságban elmondható, hogy disszeminált formában jelentkezik, és az esetek döntő többségében agresszív klinikai lefolyást mutat.

– *DC-sejtes nyirokcsomótumorok:* ritkaságuk miatt itt nem részletezzük.

Hodgkin-limfóma (HL):

Ahogy már korábban említettük, a Hodgkin-limfóma sajátos klinikopatológiával jellemezhető entitás, mely az egyik (rendszerint nyaki) nyirokcsomóból indul ki, és a nyirokcsomólánc anatómiáját szigorúan respektálva terjed tovább. Ez NHL-esetekre nem jellemző. Különlegessége továbbá, hogy ezt a daganatot a két nagy sejtmaggal és prominens nukleolusszal rendelkező, ún. Reed–Stenberg-tumorsejt jelenléte jellemzi (bár ez a betegségre önmagában nem specifikus), és egymagvú variánsai, az ún. Hodgkin-sejtek, melyek CD30-pozitívek *(23.41., 23.42., 23.43. ábra)*. Ezeknek a sejteknek nincsen normál, nem neoplasztikus morfolgiai megfelelője, sőt, a jellemző B- vagy T-sejt-markereket sem expresszálják. Mégis, az utóbbi időben végzett DNS-szekvenciaanalízis azt mutatta, hogy a Hodgkin-kór jellegzetes RS-sejtje immunglobulingén-átrendeződést mutat szomatikus hipermutációval, mely follikuláris csíracentrumból származó B-sejt-eredetre utal. Ellentétben azonban a kromoszómatranszlokációt mindig hordozó B-csírasejtes típusú NHL-tumorsejtekkel, a Hodgkin-limfóma neoplasztikus sejtjeiben kromoszómatranszlokációt kimutatni nem lehet, és a génexpressziós profil sok tekintetben nem is hasonlít a normál nyirokcsomó normálisan működő B-sejtjeinek expressziós programjához. Ennek valószínű oka az, hogy a Reed–Stenberg-sejtekben nagy gyakorisággal (70%-ban) megtalálható az EBV-genom, mely konstitutívan aktív NF-κB transzkripciós faktort eredményez, ami sejtstimulációt okoz, és meggátolja, hogy a proapoptotikus szignálok és egyéb "hagyományos" B-sejt-gének érvényre jussanak.

A Hodgkin-kórban lévő malignus elemekkel együtt mindig előfordulnak reaktív, *nemtumoros,* ún. gyulladásos leukociták, melyek RS-sejtek által termelt citokinek hatására jelennek meg. Ilyenek például a lézióban termelődött IL-5 kemotaktikus faktor hatására megjelenő eozinofilek. Klinikailag a betegség a nyirokcsomó-megnagyobbodáson kívül mással nem magyarázható lázzal, hőemelkedéssel, gyengeséggel jár.

Morfológiai szempontból a Hodgkin-limfóma 5 szubtípusa ismert, melyből röviden ismertetjük a három leggyakoribbat:

– *HL, noduláris szklerózis típus:* ez a leggyakoribb HL-forma, általában serdülőket vagy fiatal felnőtteket érint. Rendszerint a nyaki és környéki nyirokcsomók megnagyobbodása a vezető tünet. Szövettanilag ilyenkor jellemző a kötőszövetes (szklerotikus) sövények jelenléte a nyirokcsomóban, melyek között ún. lacunáris típusú Hodgkin-sejtek láthatók, csekély számú RS-sejt-jelenléttel *(23.43. ábra)*. Mind a lacunáris sejtek mind az RS-sejtek jellegzetesen CD30- és CD15-pozitívak. Kezelést követően a betegség prognózisa kitűnő.

- *HL, kevert sejtes típus:* A HL-esetek negyedét képezi, de ez a leggyakoribb forma 50 éven felüliekben. Számos klasszikus RS-sejt látható, mely keveredik nagy mennyiségű és változatos típusú reaktív gyulladásos sejttel, kis limfocitákkal, eozinofilekkel, plazmasejtekkel, hisztiocitákkal *(23.44. ábra)*. Ez a HL-típus kezelés ellenére is általában generalizált nyirokcsomó-érintettséget mutatva progrediál.

– *HL, limfocita predominanciás típus:* A betegek kb. 5%-ában figyelhető meg ez a típus, mely lokalizált formában többnyire a nyaki nyirokcsomót érinti. Ebben a típusban Hodgkin-sejtként jellegzetesen a limfohisztiocitákra emlékeztető, ún. "popcorn" sejtek (L & H) jelenléte figyelhető meg, melyek többnyire csak reaktív limfocitákkal keverednek, relatíve megtartott nyirokcsomó-szerkezet mellett. RS-sejt ebben a formában

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

alig látható. Ez az egyedüli HL-típus, amiben az L & H típusú tumorsejt CD20-pozitivitást mutat, és csak elvétve látható CD30 pozitív tumoros elem. Kezeléssel a prognózis igen kedvező.

– HL, limfocitában gazdag típus

– HL, limfocita depléciós típus

5. Mieloproliferatív kórképek

Ezek lényegében csontvelőeredetű tumorok, mely a hemopoetikus őssejtek nem limfoid sejtjeinek monoklonális proliferációja következtében jönnek létre. Expanziójuk miatt kiszorítják a normál csontvelői sejteket, beleértve a limfoid őssejteket is, és a tumorsejtek megjelennek a perifériás vérben. A mieloid tumorok esetében három kategória említése szükséges: 1. *Akut mieloid leukémiák (AML)* esetén a neoplasztikus sejtek keletkezése a mieloid differenciáció korai éretlen szakaszában jön létre, tehát a tumorsejt immaturus blaszt-típusú mieloid elem, mely az érésgátlás miatt ebben a stádiumban maradva szaporodik. Ilyen tumorsejt megjelenhet a granulocita, az eritrocita, a monocita vagy a megakariocita irányú csontvelői differenciációs vonal korai éretlen stádiumaiban. Ennek alapján sorolják az AML-eket M0–M7-alcsoportokba (M1 és M2: minimális vagy korai differenciációt mutató mieloblasztokból álló AML; M3: promielocitás AML; M4: mielomonocitás leukémia; M5: akut monocitás leukémia; M6: akut eritroleukémia; M7: akut megakariocitás leukémia). 2. *Krónikus mieloproliferatív kórképek* esetén, bár a neoplasztikus mieloid sejtklónok terminális differenciációt mutatnak, de immortalizált és diszregulált növekedésük miatt kiszorítják a normál csontvelői sejteket, így a funkcióképes leukociták száma, beleértve az érett limfocitákat és monocitákat is, progresszíven csökkenhet a perifériás szövetekben. Ilyen betegség például a krónikus mieloid leukémia (CML) vagy a "polycytaemia vera" (krónikus eritroleukémia). 3. *Mielodiszplasztikus szindróma* esetén több csontvelői mieloid sejtvonal terminális differenciációja károsodott, ami funkcióvesztéssel és a vérben csökkent leukocitaszámmal jár. Mivel a mieloid betegségek nem primer immunológiai vagy nyirokszövet-betegségek, a továbbiakban nem részletezzük. Tisztában kell lennünk azonban azzal, hogy a mieloid leukémia bármely formája okozhat másodlagosan immunműködés-zavart (különösen monocitafunkció-kiesés esetén) vagy szerzett immunhiányos állapotot.

A csontvelői őssejtből származó hízósejtek is felszaporodhatnak a szervezetben, mely az immunrendszer működését befolyásolhatja, vagy szolid tumorként megjelenhet a perifériás szövetekben. Ilyen az ún. *masztocitóma* amiigen ritka, rendszerint fiatal gyermekekben, többnyire a bőrben jelentkező daganat *(23.45. ábra)*. A tumor monoton morfológiájú, kiérett elemekből épül fel kerek maggal és jellegzetes immunhisztokémiai profillal, ami a diagnózist biztosítja: triptáz, mieloperoxidáz, c-KIT és CD45, kloroacetát-észteráz pozitivitás jellemző *(23.46., 23.48. ábra)*.

6. Histiocitás proliferációk

Langerhans-hisztiocitózis (Histiocytosis-X):

Ezek olyan proliferatív, tumoros vagy tumorszerű állapotok, amelyeknek közös jellemzője a Langerhans típusú dendritikus sejtek felszaporodása. Ezek a hisztiocita típusú, professzionális antigén-prezentáló sejtek a bőrben és egyéb szövetekben normálisan csupán kis számban vannak jelen, antigén jelenlétekor azonban számuk megnő (lásd 3. fejezet). Ezek a sejtek HLA-DR-t, S100 proteint, és specifikusan CD1a-t expresszálnak. A Langerhans-hisztiocitás-proliferációk közé az alábbi kórképek tartoznak:

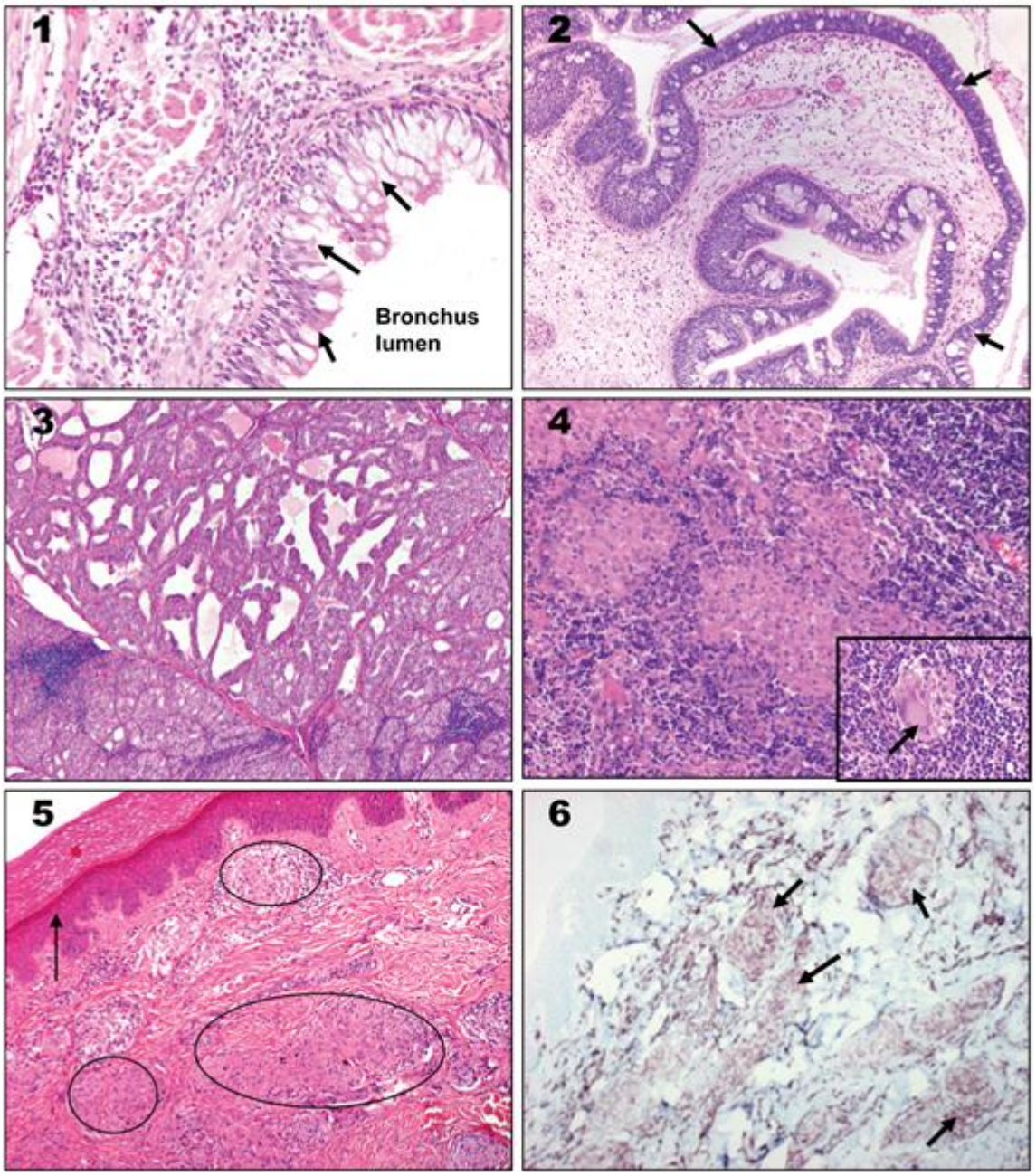
- *Eozinofil granulóma:* A Langerhans-hisztiocitózis prototípusa. Egy- vagy többgócú formában jelenik meg, leggyakrabban a csontokban, bőrben, tüdőben *(23.49., 23.50. ábra)*. Világos és széles citoplazmával és ovális vesicularis sejtmaggal bíró, oligoklonális S100 és CD1a pozitív sejtek csoportja látható *(23.51., 23.52. ábra),* melyekben T-limfocita és sok esetben kifejezett mennyiségű eozinofil granulocita is látható (innen ered az elnevezés). Fiatal dohányos egyénekben jelentkezik, lokálisan agresszíven növekszik. Úgy tartják, hogy ismeretlen antigén által indukált, diszregulált T-sejtes immunválasz eredményeként jön létre. Az elváltozás spontán eltűnhet, vagy sebészileg, ill. kemoterápiával kiirtható.

– Akut disszeminált Langerhans-sejtes hisztiocitózis (Letterer–Siwe-betegség): Ritka elváltozás, mely 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél fordul elő. Heveny módon jelentkező, agresszív, több gócban progrediáló hisztiocitózis típus, mely terjedő eozinofil granulómák formájában először a csontvelőt, a bőrt, majd a májat, a lépet, a nyirokcsomókat, a tüdőt érinti, és felfelé infiltrálva a koponyalapi csontokat destruálja, majd eléri az agyalapot, illetve az agyat. Még agresszív kemoterápia mellett is 50%-os a letalitás.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

– *Hand–Schüller–Christian-kór*: Fiatal egyénekben jelentkező, többgócú, eozinofil granulóma bőrkiütésekkel, koponyacsont-érintettséggel, exophtalmussal (szemgolyó-kidülledés) és agresszív terjedéssel az agyalapi mirigy hátsó lebenyébe. E miatt ún. *diabetes insipidus* alakul ki (nagy mennyiségű folyadék ürítése a vesén keresztül). A betegeket immunszupresszív vagy kemoterápiás kezelésben részesítik.

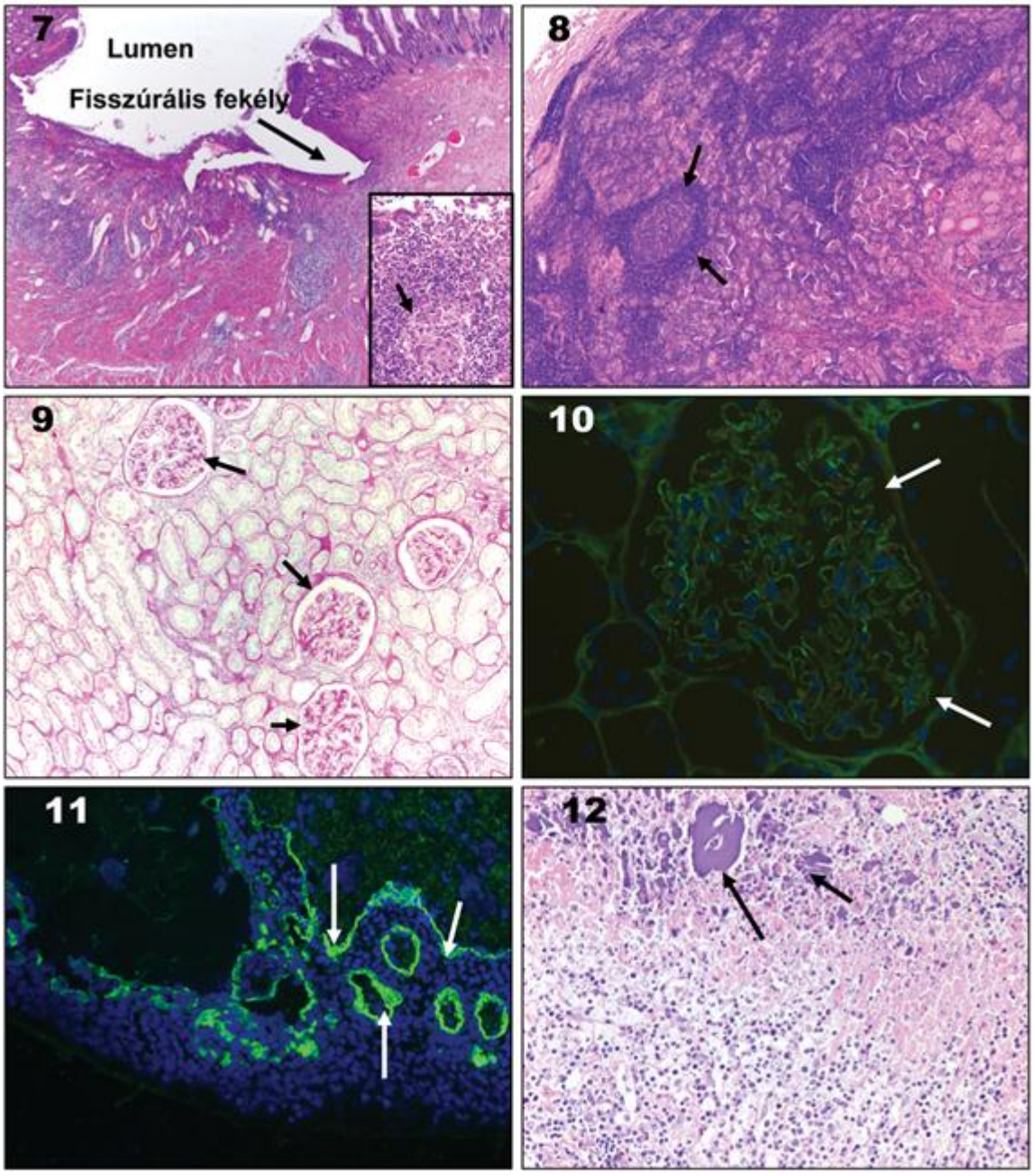
A nyirokcsomók gyakran áldozatai rosszindulatú daganatoknak, amikor szolid malignomák nyirokér-invázió miatt áttétet képeznek, és mint másodlagos rosszindulatú nyirokcsomó-daganat jelentkeznek *(23.53., 23.54. ábra)*. Bár az elváltozás rendszerint nem okoz közvetlenül az immunrendszerben működési problémát, az érintett nyirokcsomók ilyenkor jelentősen megnagyobbodhatnak, és komprimálhatják a környező szöveteket, súlyos esetben akár életveszélyes állapotot alakítva ki (pl. ún. *vena cava superior szindróma*).



23.1-23.6. ábrák. *23.1. ábra.* Tüdôasztma. Fokozott nyáktermelést, eozinofilekben gazdag gyulladást és izomhipertrófiát mutató bronchus (lumene a jobb alsó sarokban). Nyíl: kehelysejtekben gazdag nyálkahártyahám. *23.2. ábra.* Orrpolip: Ödémásan duzzadt és nyáktermelô kehelysejtekben gazdag hámmal borított (nyíl) orrnyálkahártya eozinofilekben gazdag limfoplazmasejtes gyulladással. *23.3. ábra.* Graves–Basedow-féle pajzsmirigy-hiperplázia (immun-hyperthyreosis); látható a papillarizált follikuláris pajzsmirigyhámsejt ún. kolloid deplécióval és gócos limfocitás beszûrôdéssel (sötétkék területek). *23.4. ábra.*

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

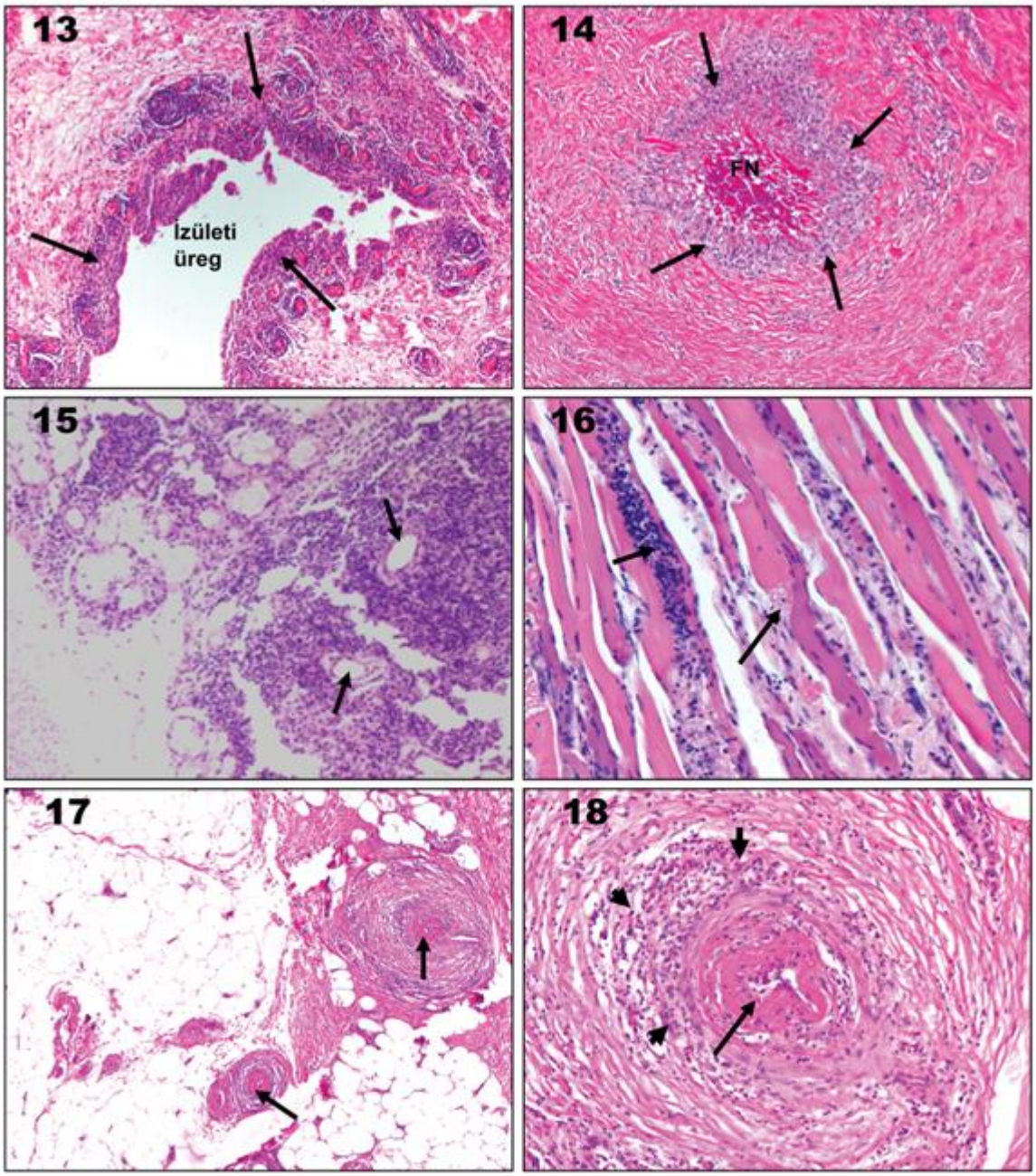
Nyirokcsomó sarcoidosis típusos epitelioid sejtes, nem nekrotizáló (világosan festôdô) centrumokat tartalmazó granulomatózus gyulladással. Inszert: az epitelioid aktivált makrofágok kinagyított képe, több magvú sejtekkel (nyíl), körülöttük limfocitákkal, melyek dominálóan CD4+ T-sejtek. *23.5. ábra.* Bôrsarcoidosis epitelioid granulómákkal (bekarikázottak), a nyíl a felhámot mutatja. *23.6. ábra.* Ugyanez a szövet, ahol az epitelioid makrofágok CD163 IHC-vel vannak feltüntetve (bordó sejtcsoportok, nyilak).



23.7-23.12. ábrák. *23.7. ábra.* Aktív Crohn-betegség a vékonybélben. Látható a fisszurális mély fekély, mélyre terjedô, hegesedô limfocitás gyulladással. *Inszert:* a gyulladás sokszor granulómaképzôdéssel jár, epitelioid hisztiocitákkal (nyíl), ami késôi típusú T-sejtes hiperszenzitivitásnak felel meg. *23.8. ábra.* Pajzsmirigy – Hashimoto-thyreoiditis: masszív limfocitás beszûrôdés szekunder limfoid follikulusképzôdéssel (nyíl), valamint a pajzsmirigy follikuláris hámjának atrófiájával, amit az autoreaktív sejtek jelenléte idéz elô. *23.9. ábra.* SLE, membranosus glomerulonephritis (MGN). PAS-festéssel láthatók az enyhén megvastagodott falú glomerularis kapillárisok, más vonatkozásban strukturálisan épnek tûnnek (nyilak). *23.10. ábra.* SLE, MGN, ugyanaz az eset, ahol a glomerulus (nyíl) kapillárisok falában finom mebránhoz hasonló granuláris IgG-depozíció látható a (zöld fluoreszcencia), ami imunkomplex lerakódásnak felel meg. *23.11. ábra.* SLE, hólyagos bôrérintettség. Az immunfluoreszcens képen jól látható, hogy a részlegesen levált epidermis (felhám, kék magfluoreszencia) alatt a bazális vonalban és a hámpapillák mentén IgG rakódott le (FITC-jelölés, zöld

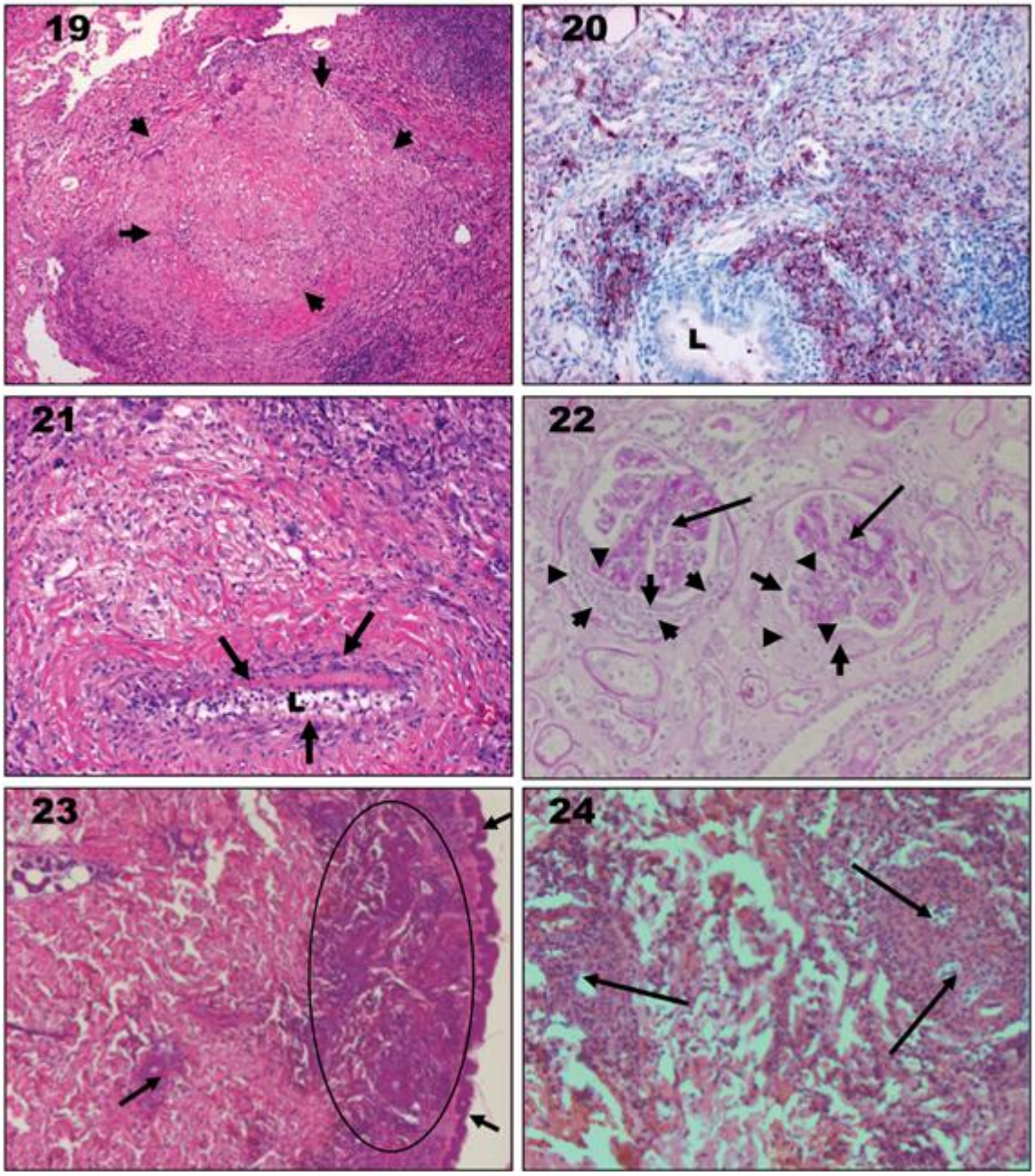
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

fluoreszcencia – nyilak). *23.12. ábra.* SLE-s nyirokcsomó a sejtek nekrózisával és az immunfolyamat miatt elpusztult sejtek magkromatinjainak ún. „hematoxilin testekké” történt precipitációja (nyíl).



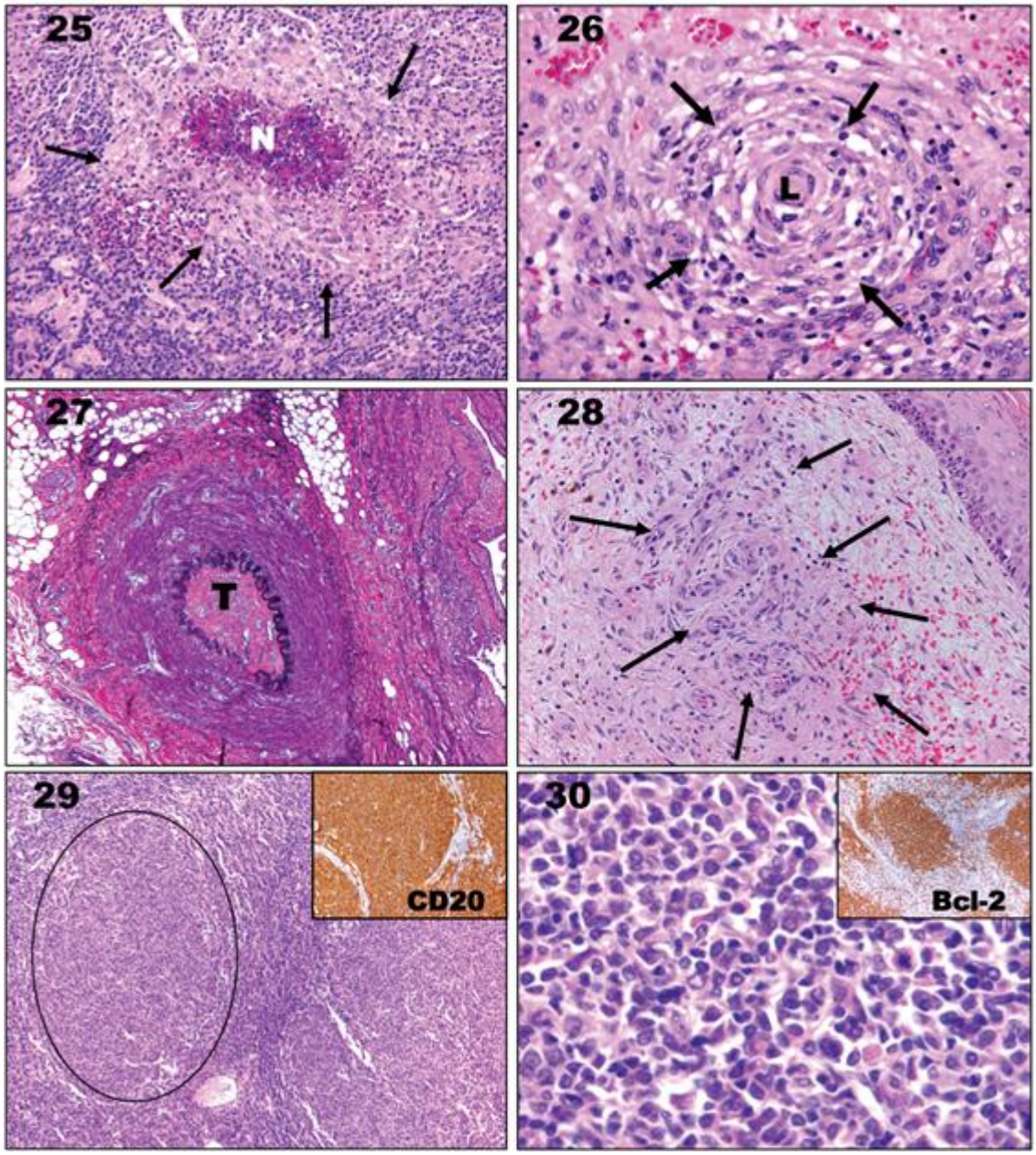
23.13-23.18. ábrák. *23.13. ábra.* Reumás synovitis az ízületi membrán (nyíl) autoreaktív limfocitás beszûrôdésével. *23.14. ábra.* Reumás bôr alatti csomó granulomatózus epitelioid makrofágokkal (nyilak – világosan festôdô sejtek), centrális fibrinoid nekrózissal (FN). Ez IV-es típusú hiperszenzitivitási szöveti reakciónak felel meg, mely körül hegesedés látható. *23.15. ábra.* Sjögren-szindróma a kis nyálmirigyben. Látható a kivezetô csövek körüli (periductalis) limfocitás beszûrôdés (nyíl) és a nyáltermelô acinusok atrófiája. *23.16. ábra.* Polymyositis: a vázizimrostok limfocitás beszûrôdése, fragmentációja (nyíl), nekrózisa. *23.17–18. ábra.* PAN (polyarteritis nodosa): az erek fibrinoid nekrózissal (nyíl) kísért intra- és perivascularis gyulladása (nyílhegyek) a bôr alatti zsírszövetben, kis- és középnagy nagyítással.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



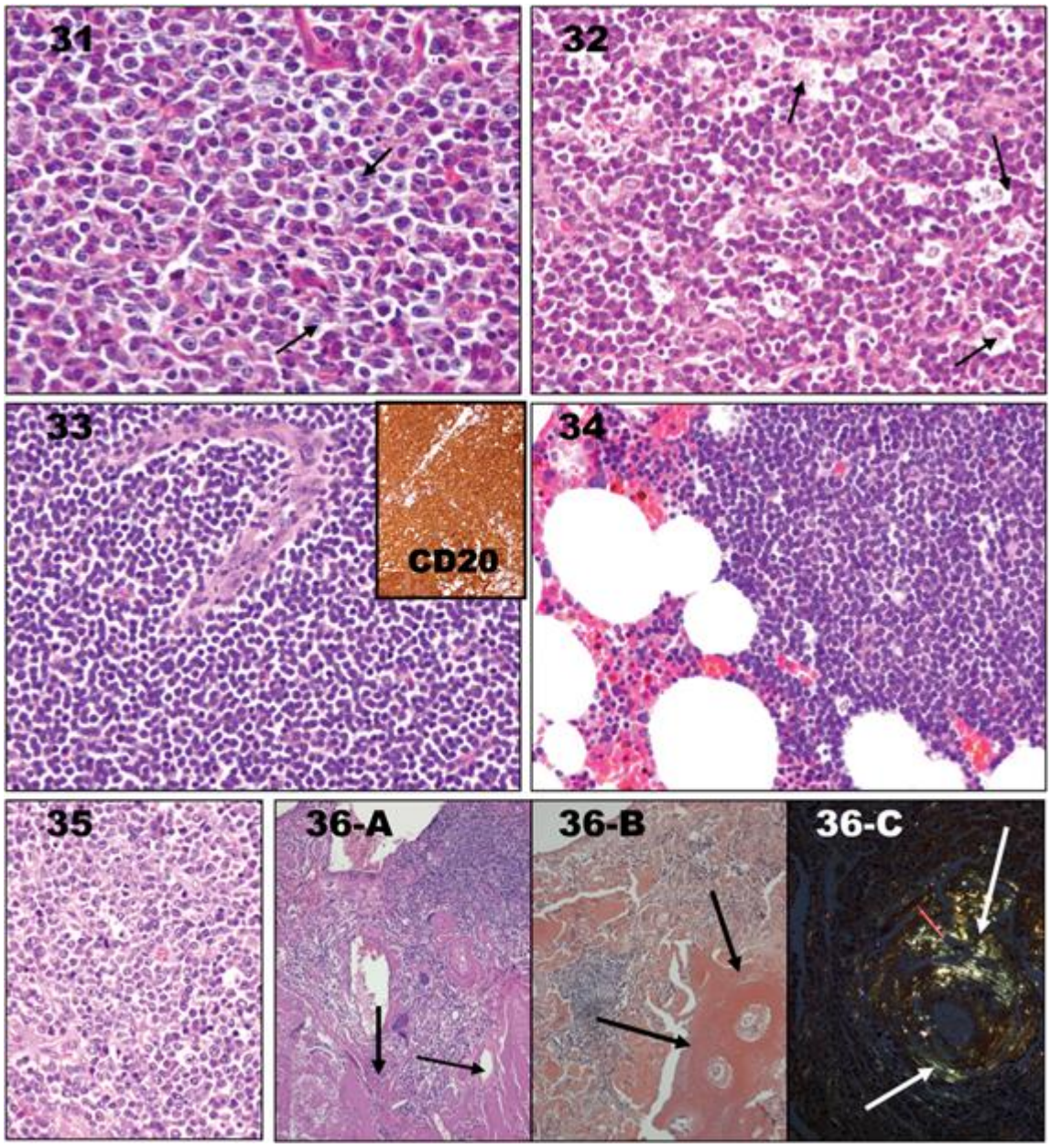
23.19-23.24. ábrák. *23.19–21. ábra.* Tüdô Wegener-granulomatosis. Láthatók a nekrotizáló granulómák epitelioid sejtekkel (nyílhegyek), nekrotizáló vasculitis (*21:* nyíl) (*20:* CD68 IHC a lézióban résztvevô makrofágok-hisztiociták demonstrálására, bordó sejtek). L: érlumen. *23.22. ábra.* Wegener-granulomatosis-asszociált RPGN (rapidan progresszív glomerulonephritis), típusos ún. félholdképzôdéssel (rövid nyilak és nyílhegyek között), a glomerulusok (hosszú nyíl) kompressziójával. *23.23–24. ábra.* Leukocytoclasticus vasculitis. A felszínes dermis érintett (bekarikázott rész), a rövid nyilak az epidermist mutatják. Nagy nagyítású képen (jobb oldal) látható a neutrofil leukociták sejtmagjanak „légypiszokszerû" mag-fragmentációja (*kariorhexis*), ami apoptotikus sejtek jelenlétére utal. A nyílak a vasculitises kapillarisok lumene felé mutatnak.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



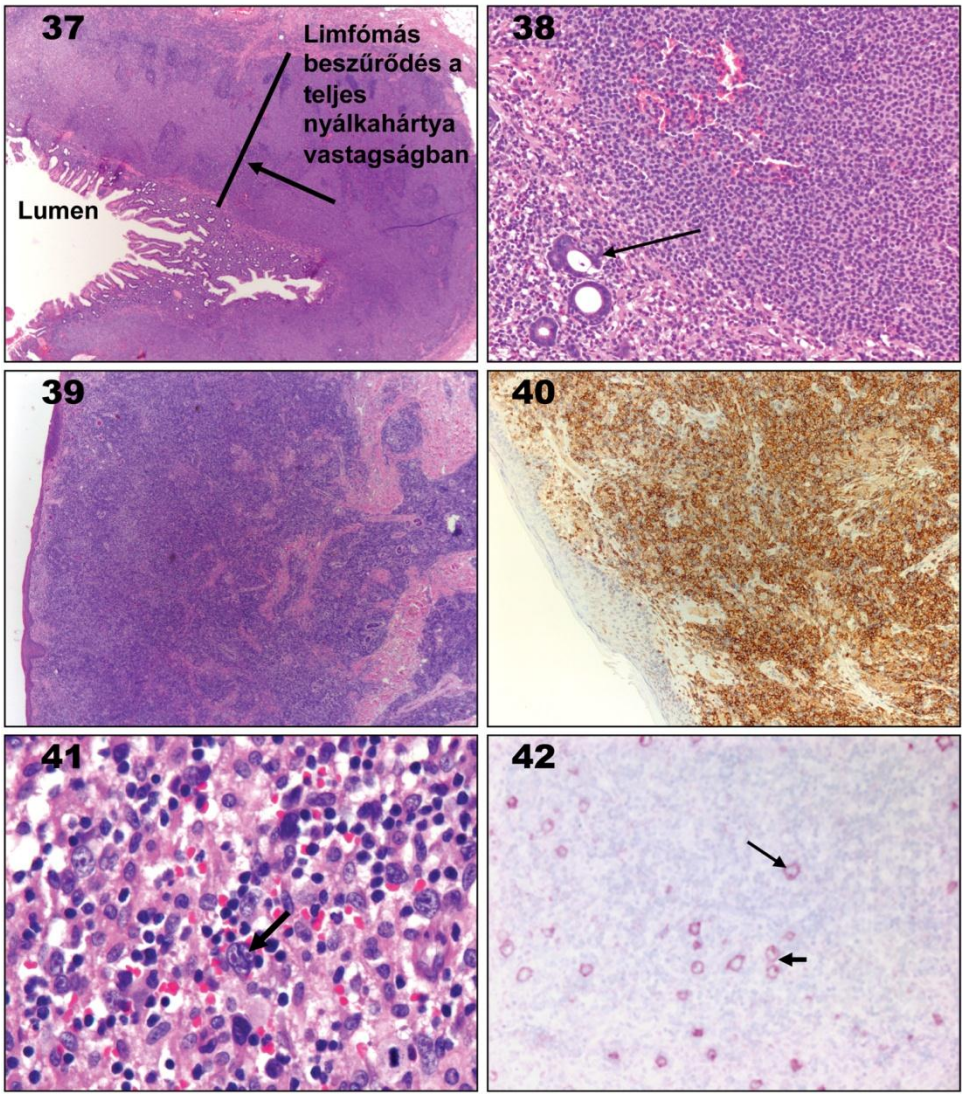
23.25-23.30. ábrák. *23.25–26. ábra.* Churg–Strauss-vasculitis: eozinofilekben gazdag granulomatózus nekrózis (N) érgyulladással. A granulóma és az érgyulladás (26. kép) nyilakkal jelölve (L: lumen). *23.27. ábra.* Buerger-féle vasculitis (thrombangitis obliterans). Látható, hogy az érlumen szervült trombussal elzárt (T), és az elastica interna jellegzetes „spanyol gallér” képét mutatja (feketésbarna, hullámos gyûrû). Az érfal megvastagodott, gyulladásos sejtekkel infiltrált. *23.28. ábra.* Bôr Kaposi-sarcoma, ún. patch (korai) fázis, immunszuprimált betegbôl: a nyilak a vaszkuláris struktúrát formáló neoplasztikus angioblasztos orsósejtekre mutatnak, melyek kezdôdô csomót képeznek. A jobb alsó sarokban vérzés látható. Az epidermis a jobb felsô sarokban található. *23.29–30. ábra.* Follikuláris limfóma. A follikulus centrum germinativumából kiinduló és „helyben expandáló” neoplasztikus B-sejtek (az egyik góc bekarikázva). (*29. inszert:* CD20+ neoplasztikus B-sejtek; *30. inszert:* Bcl-2+ neoplasztikus B-sejtek csíracentrum eredet és Bcl-2 amplifikáció bizonyítására a kis nagyítású képen - barna sejtek). A 30. ábrán látható, hogy ez a tumor centrocitákból (hasadt magvú) és centroblasztokból (hólyagos magvú sejtekbôl) áll.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



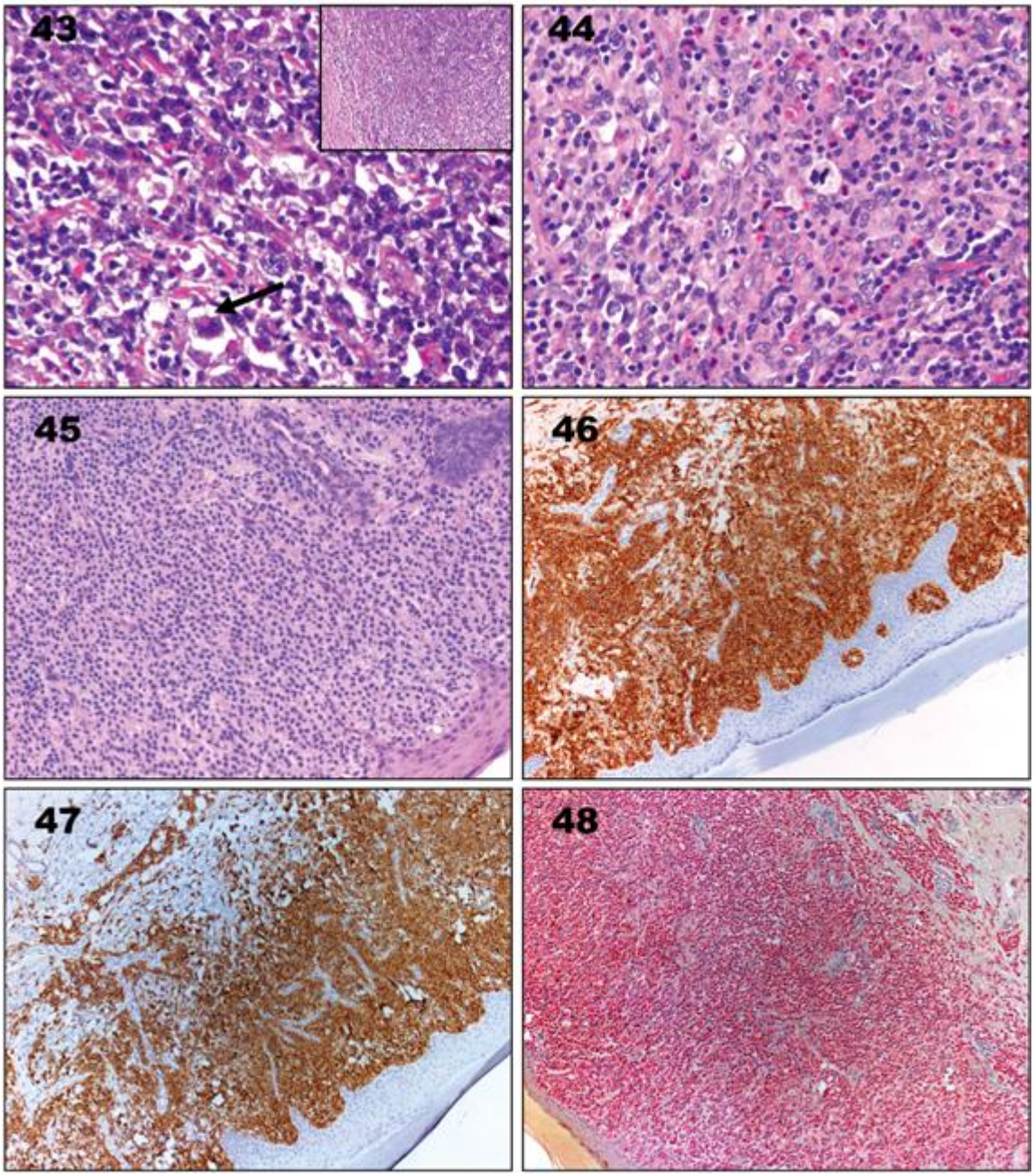
23.31-23.36. ábrák. *23.31. ábra.* Diffúz nagy B-sejtes limfóma (immunoblasztos). Fôként nagy, hólyagos magvú és prominens centrális nucleolussal bíró neoplasztikus elemekbôl áll (nyíl). *23.32. ábra.* Burkitt-limfóma („csillagos égbolt" effektus). Éretlen, kis limfoblaszt-szerû sejtek diffúz proliferációja, köztük világos citoplazmájú makrofág típusú reaktív sejtek (nyilak) láthatók. *23.33. ábra.* Kis limfocitás B-limfóma (*inszert:* CD20 jelölés a B-sejtes eredet demonstrálására). *23.34. ábra.* CLL (krónikus limfocitás leukémia) a csontvelôben. (A 33-34-es képen a tumorsejtek fenotipusa azonos.) *23.35. ábra.* Myeloma multiplex: atipusos, neoplasztikus, malignus plazmasejtek, sok oszló alakkal. *23.36-A-C. ábra.* Ugyanebbôl a betegbôl amyloidosis, myeloma multiplexhez társulva: eozinofil anyag (AL, amyloid light chain: immunglobulin könnyûlánc) extracellulárisan inszolúbilis formában rakódott le a tüdôben (nyíl, A), ami jellegzetesen Kongó-vörös festéssel narancs színû (nyíl, B) B: Kongó-vörös festés; C: Kongó-vörös festés polarizált fény alatt karakterisztikus zöldes kettôstörést mutat (nyíl). Az amyloid lerakódása idegentest típusú óriássejtes reakciót is indukált (A).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



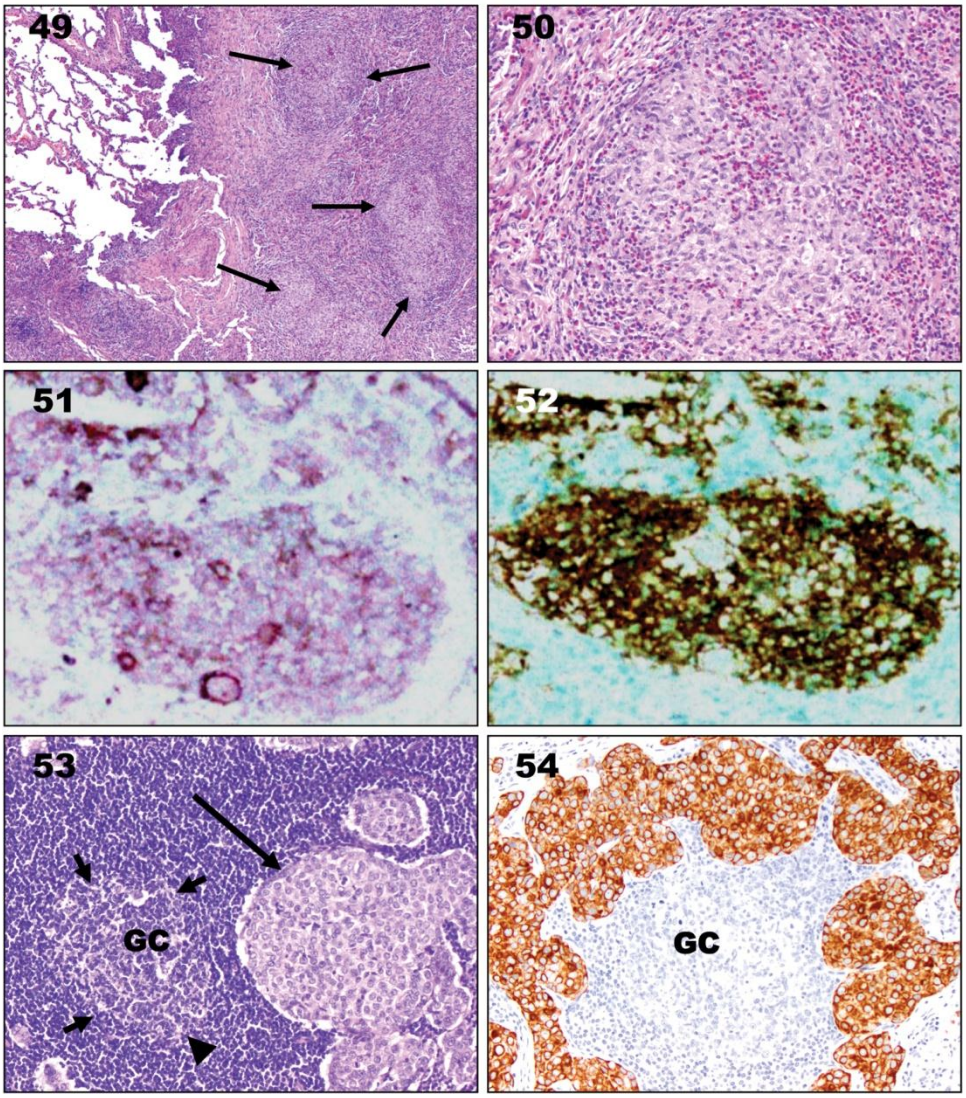
23.37-23.42. ábrák. *23.37–38. ábra.* MALT B-sejtes extranodális limfóma a gyomorban, kis és közepes nagyítással. A 38. kép jobb oldalán látható a diffúz infiltráció, a nyíl a neoplasztikus sejtek gyomornyálkahártya mirigyének infiltrációját mutatja. *23.39–40. ábra.* Mycosis fungoides, bôr. Ez a leggyakoribb bôrlimfóma, mely T-sejtes tumor (40: a neoplasztikus CD4+ T-sejtek jelenlétét ábrázolja – barna sejtek, melyek az epidermist is infiltrálják.) *23.41. ábra.* Hodgkin-kór, RS-sejt (kétmagvú sejt a látótér közepén, nyíl), mely a legjellegzetesebb tumorsejt. *23.42. ábra.* CD30+ Hodgkin-sejtek – nyilakkal jelzett bordó sejtek, melyek diagnosztikus értékûek lehetnek.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



23.43-23.48. ábrák. *23.43. ábra.* Hodgkin-limfóma, noduláris szklerózis típus, lacunaris sejttel (nyíl) *Inszert:* fibrotikus-szklerotikus sövény-szerû terület, mely nodularis szklerózisra jellemzô. *23.44. ábra.* Hodgkin-kór, kevert sejtes típus. A Hodgkin- és az RS-sejtek mellett sok eozinofil, plazmasejt, reaktív limfocita és hisztiocita látható. *23.45–48. ábra*. Mastocytoma a bôrben: monomorf megjelenésû sejtek, melyek nagy tömegben tumorként jelennek meg a bôrben (*46*: CD45, *47*: c-KIT, *48*: kloroacetát-észteráz). Látható, hogy a bôr epidermise ép maradt (rézsútosan futó felszíni réteg, nem infiltrált).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.



23.49-23.54. ábrák. *23.49–52. ábra.* Tüdô Langerhans-hisztiocitózis (eozinofil granulóma) kis és középnagy nagyítású képe. A bal oldali képen látható, hogy az alveoláris tereket jelentôsen beszûkíti (bal oldalt fenn megmaradt tüdôállomány, jobb oldalt légtelen állomány, ahol eozinofil, granulomatózus egybefolyó gócok láthatók (nyilak). A jobb oldali képen látható, hogy az elváltozásban világos sejtek vannak, melyek Langerhans-hisztiocitáknak felelnek meg, és keverednek a limfocitákkal (T-sejtekkel) és az eozinofil granulocitákkal. *23.51. ábra.* Tüdô Langerhans-hisztiocitózis: a Langerhans-sejtek típusosan pozitívek S100 proteinre (bordó sejtek). *23.52. ábra.* Tüdô Langerhans-hisztiocitózis: a felszaporodott Langerhans-sejtek jellegzetes és specifikus CD1a expressziót mutatnak (barna sejtek). *23.53–54. ábra.* Emlôrák nyirokcsomóáttéte. Láthatók a carcinomás tumorszigetek egy megmaradt szekunder follikulus perifollikuláris terében (GC: germinális centrum; a nyílhegy a csíracentrum határát mutatja. A hosszú nyíl a daganat-metasztázisra mutat). *23.54. ábra.* Cytokeratin-festés, mely barna színben feltünteti a carcinomás sejteket a nyirokcsomóban.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

A. függelék - Függelék

1. Jelentősebb immunológiai felfedezések és az immunológiai vonatkozású Nobel-díjak

A.1. táblázat -

1798	Edward Jenner	Tehénhimlő vakcina
1880	Louis Pasteur	Gyengített vakcinák
1883	Elie E. Metchnikov	Fagocitózis, celluláris védekezés, 1908, **Nobel-díj**
1890	Emil Adolf von Behring	Antitoxinok, szeroterápia, 1901, **Nobel-díj**
1894	Jules Bordet	Komplementfehérjék és ellenanyagok szerepe baktérium oldásában, 1919, **Nobel-díj**
1900	Paul Ehrlich	Oldallánc-elmélet, 1908, **Nobel-díj**
1900	Karl Landsteiner	A, B, O vércsoport, 1930, **Nobel-díj**
1902	Charles R. Richet	Anafilaxis, 1913, **Nobel-díj**
1905	Clemens von Pirquet és Schick Béla	Szérumbetegség
1921	Carl Prausnitz és Heinz Küstner	Bőrreakciók
1921	Albert Calmette és Camille Guerin	BCG-vakcináció
1923	Gaston Ramon	Diftéria-anatoxin
1928	Gregory Schwartzman	Schwartzman-jelenség
1930	Friedrich Breinl és Felix Haurowitz	Az ellenanyagképzés matrica elmélete
1938	Arne Tiselius és Elvin Kabat	Az ellenanyagok γ-globulin-természete
1942	Freund Gyula	Adjuváns
1942	Karl Landsteiner és Merill Chase	Celluláris immunitás
1944	Peter Medawar és Macfarlane Burnet	Szerzett tolerancia, 1960, **Nobel-díj**

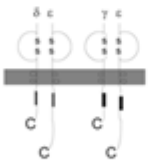
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

1946	Jacques Oudin	Immundiffúziós módszerek
1948	Astrid Fagraeus	Ellenanyag-termelő plazmasejtek
1952	Ogdon Bruton	Emberi agammaglobulinémia
1953	Pierre Grabar és C.A.Williams	Immunelektroforézis, immunoglobulin heterogenitás
1955	Niels K. Jerne és Macfarlane Burnet	Klónszelekciós elméletBurnet, 1960, **Nobel-díj**Jerne, 1984, **Nobel-díj**
1959	Rodney R. Porter és Gerald M. Edelman	Ellenanyagok kémiai szerkezete, 1972, **Nobel-díj**
1974	Rolf M. ZinkernagelPeter C. Doherty	Az immunológiai felismerés MHC általi korlátozása, 1996, **Nobel-díj**
1977	Rosalyn Yalow	RIA (RadioImmunoAssay), 1977, **Nobel-díj**
1980	George D. SnellJean DaussetBaruj Benacerraf	A szövet-összeférhetőségi génkomplex (MHC) felfedezése 1980, **Nobel-díj**
1984	Georges J.F. KoehlerCesar Milstein	Monoklonális ellenanyagok termelési elve, 1984, **Nobel-díj**
1987	Susumu Tonegawa	Ig-gének szomatikus átrendeződése, 1987, **Nobel-díj**
1981	E. Donnall ThomasJoseph E. Murray	Transzplantációs immunológia, 1990, **Nobel-díj**
1974 1986	Ralph M. Steinman Jules A. Hoffmann és Bruce A. Beutler	Veleszületett immunitás; dendritikus sejtek, mintázatfelismerő receptorok, 2011 **Nobel-díj**

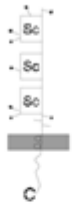
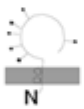
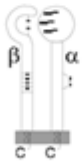
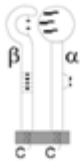
2. A sejtfelszíni molekulák CD (Cluster of Differentiation) rendszere

Az alábbi táblázatban a könyvben is elôforduló CD-markerek találhatók meg. A teljesebb lista az ELTE Immunológiai Tanszékének honlapján érhetô el: http://immunologia.elte.hu/. A táblázatot Dr. László Glória állította össze.

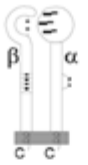
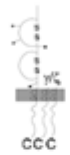
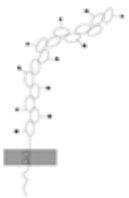
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD	Egyéb elnevezés	Vázlatos szerkezet, molekulatömeg, intracelluláris interakciók		Kifejeződés	Ligandum, funkció
CD1a b** c** e****	T6, Leu-6 R1 M241, R7 R2		IgSF MHC-I-szerű 28 - 49kD α / β2m	kérgi timociták, Langerhans-sejtek, DC, B^S	lipidek és peptidek prezentálása
CD1d	R3 *egérben: Ly-38*		IgSF MHC-I-szerű 49kD α / β2m	bélepitél, Mo, DC, B^S	lipidek és peptidek prezentálása NKT-szelekció
CD2	T11, LFA-2, SRBC (Sheep Red Blood Cell) - R *egérben: Ly-37*		I. típusú TM IgSF, CD2 F 50kD **intracelluláris interakciók:** Fyn, Lck, SH3KBP1, Sp1, MAD	timocita, T, NK	**Liganduma:** CD58 (LFA-3), CD48 adhézió, T-sejtaktiváció
CD3 (γ, δ, ε)	T3, Leu-4		IgSF 20-25kD a TCR-komplex γ, δ és ε jelátvivő láncai **intracelluláris interakciók:** Syk, ZAP-70, Lck, SHC, Grb4, PI3Kα, NCK1	T, timocita, NKT	T-sejtaktiváció, TCR-kifejeződés, szignál
CD4	T4, OKT4, Leu-3a *egérben: Ly-4, L3T4*		I. típusú TM IgSF 55kD TCR (Th) koreceptor **intracelluláris interakciók:** Lck	egyes timociták, T^S, Mo, M, DC	**Liganduma:** MHC-II HIV-1 gp120 T-sejtaktiváció
				egyes timociták, T^S DC	**Liganduma:** MHC-II T-sejtaktiváció

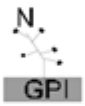
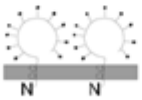
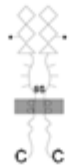
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD5	T1, Tp67, Leu 1 *egérben: Ly-1, Lyt-1*		I. típusú TM Scavenger R SF 67kD **intracelluláris interakciók:** Fyn, Lck, ZAP-70, PKCα, PKCβ1, PKCγ	timocita, T, B^{S}	**Liganduma:** CD72 T-, B-sejt jelátvitel-szabályozás
CD6	T12		I. típusú TM Scavenger R SF 100-130kD	timocita, T, B^{S}	**Liganduma:** CD166 T-sejtdifferencáció/ kostimuláció
CD8 **αβ** *és* **αα**	OKT8, T8, LeuT *egérben: Ly-2,3 Lyt2,3*		I. típusú TM IgSF 32-34kD TCR (Tc) koreceptor **intracelluláris interakciók:** Lck, KAT	timocita, Tc, IEL, DC^{S}	**Liganduma:** MHC-I Tsejt-APC adhézió T-sejtaktiváció
CD10	CALLA (Common Acute Lymphoblastic Leukemia Antigen), MME (Matrix Metalloproteinase Endopeptidase),		II. típusú TM 100kD Zn metalloproteáz **intracelluláris interakciók:** Lyn, SHC, PI3Kα, PI3Kβ	éretlen limfoid sejtek, pre-B, B-blaszt, csontvelői strómasejtek, Gr	peptidhormonok hasítása gyulladáscsökkentő
CD11a	ITGAL (Integrin αL), LFA (Leukocyte Function Antigen) -1α, R4 *egérben: Ly-15 Ly-21*		INTG SF 180kD LFA-1 (CD11a/CD18) α-lánca **intracelluláris interakciók:** RANBP9	Leu	**Liganduma:** CD54, CD102, CD50, CD321 Leu-endotél adhézió (APC-T)
CD11b	Mac-1α, ITGAM, CR3 *egérben: Ly-40*		ITGN SF 170kD CR3 (CD11b/CD18) α-lánca **intracelluláris interakciók:** IRAK1	NK, Mo, Gr	**Liganduma:** CD54, iC3b, heparin, faktorX, fibrinogén, CD323, CD23, LPS CR3 közvetített endocitózis, Mo, Neu endotéladhézió

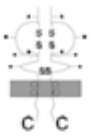
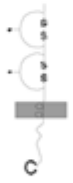
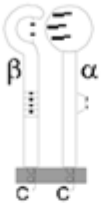
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

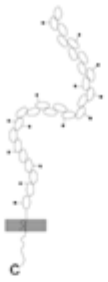
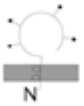
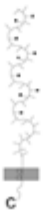
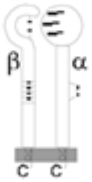
CD11c	ITGAX, gp150/95, CR4, p150		INTG SF 150kD CR4 (CD11c/CD18) α-lánca	B^S, NK, Mo, M, Gr, T^S	**Liganduma:** CD54, fibrinogén, iC3b, LPS APC–T-sejtadhézió Mo, Neu endotéladhézió
CD14	LPS-R (Lipopoly- saccharide-R), Mo2		53-55kD GPI-kapcsolt	Mo, M, Neu, Langerhans sejt	**Liganduma:** LPS/LBP
CD16	FCGR3A , FCGR3B, FcγRIII *egérben: Ly-17*		IgSF 50-65kD (a) 48kD (b) kis affinitású FcR ligandumkötő lánca I. típusú TM (a) GPI-kapcsolt (b)	NK, Mo, M, hízósejtek, Neu **intracelluláris** **interakciók:** lck, ZAP-70, SHC	**Liganduma:** IgG Fc fagocitózis ADCC
CD18	ITGB2, Integrin β2		INTG SF 95kD LFA-1, Mac1, CR4 (CD11/CD18) közös β-lánca **intracelluláris** **interakciók:** Syk, FAK, ILK, RACK1, RANBP9, PKCαδε, PYK2	Leu	**Liganduma:** CD54, ICD102, CD50, fibrinogén, CD321, CD322, CD323 adhézió, migráció
CD19	B4, Bgp95, Leu12		I. típusú TM IgSF 95kD BCR-koreceptor (CD19/CD21/CD81) jeltovábbító lánca **intracelluláris** **interakciók:** Fyn, Lyn, Syk, BTK, VAV1,2	B, FDC	B-sejtaktiváció/ differenciáció
CD20	MS4A1, B1, Bgp35, Leu-16 *egérben: Ly-44*		TM4SF 33-37kD **intracelluláris** **interakciók:** Fyn, CK2A1,2	B, T^S	ciszasszociáció más membránmolekulákkal Ca^{2+}-csatorna alegysége B-aktiváció
CD21	CR2, gp140, C3dR EBV-R (Epstein–Barr- vírus-R)		SCR-doméneket tartalmaz 150kD BCR-koreceptor (CD19/CD21/CD81) ligandkötő lánca *(egérben a Cr2 gén* *alt. splice variánsa)* **intracelluláris** **interakciók:** p53	érett B, FDC, T*	**Liganduma:** C3d, C3dg, CD23, EBV B-sejtaktiváció/ differenciáció

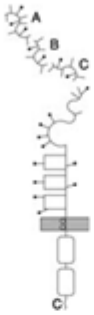
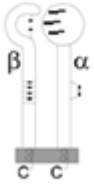
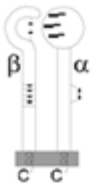
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD22	BL-CAM, Bgp135, Siglec-2, LPAP, Leu 14 *egérben: Ly-8*		I. típusú TM IgSF, sziglek SF 140-160kD **intracelluláris interakciók:** Lyn, Syk, SHIP1, SLP76, Grb2, PI3Kα, PLCγ1, SHP1	érett B	**Liganduma:** szialogliko-konjugátumok **(CD45, CD75)** adhézió, homing, B-sejtaktiváció szabályozása
CD23	FcεRII, FCER2, Leu-20, BLAST-2, B6 *egérben: Ly-42, Lyt-42*		II. típusú TM C-típusú lektin 45-49kD **intracelluláris interakciók:** Fyn	érett B*, M*, Eo, FDC, Langerhans-sejtek, tímuszepitél, Tr	**Liganduma:** CD21, IgE Fc adhézió B-sejtaktiváció szabályozása
CD24	BA-1, HSA (Heat Stabile Antigen), Nectadrin *egérben: Ly-52*		szialoglikoprotein 35-52kD GPI-linked ASV **intracelluláris interakciók:** Fgr, Lyn	B, timocita^{S}, Gr, Mo, Langerhans, epitél, T^{S}	**Liganduma:** CD62P sziglek 10 *(G)* adhézió, sejtaktiváció szabályozása
CD25	IL2Rα, p55, Tac *egérben: Ly-43*		I. típusú TM 55kD IL-2R (CD25/CD122/CD132) α-lánca **Intracelluláris interakciók:** STAT3, NFκB1, STAT5B	Ly progenitor, T*, B*, Mo*, NK, DC^{S}	**Liganduma:** IL-2 T-sejtaktiváció
CD26	DPPA, Tp103, HAM, DPP4, adenosine deaminase-binding protein		II. típusú TM 110kD Dipeptidil-peptidáz	T*, B M, NK, epitél	Adhézió, aktiváció
CD27	T14, Tnfrsf7, S152, Tp55		I. típusú TM TNFRSF 50-55kD **intracelluláris interakciók:** TRAF2,3,5, Siva	timocita^{S}, T, NK, B^{S}	**Liganduma:** CD70 kostimuláció

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD28	T44, Tp44		I. típusú TM IgSF 44kD homodimer **intracelluláris interakciók:** ITK, Grb2, PI3Kαβγ, PLCγ1	timocita, T, NK, plazmasejt	**Liganduma:** CD80, CD86 T-sejt kostimuláció
CD29	ITGBP1, Integrin β1, VLA-β, I gpIIa		INTG SF 130kD VLA (CD49/CD29) integrinek β-lánca **intracelluláris interakciók:** PKCαε, RACK1, FAK, 14-3-3β, ILK, RhoGAP5, PIK4α	Leu, fibroblaszt, endotél, epitél, Tr	**Liganduma:** CD106, MAdCAM-1, CD323, CD108, extracelluláris mátrix molekulák (kollagén, fibrinogén, laminin, vitronektin) adhézió, embriogenezis
CD31	PECAM (Platelet / Endothelial Cell Adhesion Molecule) -1, endocam, pgIIa		I. típusú TM IgSF 130-140kD ASV **intracelluláris interakciók:** Lck, Fyn, c-Src, Hck, c-Yes, Csk	Mo, Thr, Gr, Ly^S, endotél	**Liganduma:** CD31, αV/β3, glikozamino-glikánok, CD38 adhézió transzmigráció
CD32	FcγRII *egérben: Ly-17*		I. típusú TM IgSF 40-60 kD intracelluláris izoformák **intracelluláris interakciók:** Fyn, Lck, Lyn, Syk, LAT, BLK, SHC	B, M, Gr, Eo, Tr, Langerhans-sejtek, placenta-endotélsejtek	**Liganduma:** IgG Fc kis affinitású FcR, sejtaktiváció szabályozása
CD33	My9, Siglec-3, gp67		I. típusú TM IgSF sziglek SF 67kD **intracelluláris interakciók:** c-Src, SHP1,2	Mo, Gr, H, T*, mieloid progenitor	**Liganduma:** szialoglikoproteinek adhézió
CD34	My10, Mucosialin, gp105-120		I. típusú TM szialomucin 90-120kD **intracelluláris interakciók:** PKCδ, CRKL	kapilláris endotél, hemopoetikus őssejt	**Liganduma:** CD62L, CD62E adhézió

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD35	CR1 *egérben: CR1/2*		SCR-doméneket tartalmaz 250kD (humán) 190kD (egér) *(egérben a Cr2-gén alternatív splice variánsa)*	Mo, Gr, Eo, FDC, B, T^S eritrocita	**Liganduma:** C3b, C4b adhézió fagocitózis aktivációszabályozás
CD36	Tr gpIV, GPIV, OKM-5, FAT (Fatty Acid Translocase)		Scavenger R SF 88kD **intracelluláris interakciók:** Fyn, Lyn, c-Yes, c-Src	Tr, Mo, M, eritrocita prekurzor sejtek, endotél	**Liganduma:** extracelluláris mátrix molekulák, LDL adhézió, fagocitózis *egérben: oxidált LDL receptor*
CD38	T10, gp45, Cd38-rs1,		II. típusú TM 42-45kD ADP-ribozilcikláz **intracelluláris interakciók:** Lck	hemopoetikus sejtek	**Liganduma:** CD31 aktiváció
CD40	Bp50, gp39 receptor, TNFRSF5		I. típusú TM TNFRSF 48kD **intracelluláris interakciók:** JAK3, PIK3α, TRAF1-3, TRAF5-6, Ku80	B, FDC, DC, Mo, M, T^S, endotél	**Liganduma:** CD154 B, DC, Mo/M kostimuláció
CD41	GPIIb ITGA2b, CD41b		INTG SF 135kD (CD41/CD61) integrin α-lánca	Tr, megakariocita	**Liganduma:** CD31, von Willebrand faktor, fibrinogén, fibronektin, vitronektin, trombospondin, osteospontin, laminin trombocitaaggregáció
CD43	leukoszialin, szialoforin, SPN, gp95 *egérben: Ly-48*		I. típusú TM szialomucin 115-135kD glikozilációs izoformák **intracelluláris interakciók:** Fyn	Leu (kivéve nyugvó B), Tr	**Liganduma:** CD54 adhézió

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD44	H-CAM, Pgp-1, HERMES, HUTCH-1 *egérben: Ly-24*		I. típusú TM hyaladherin 80-95kD és 130kD ASV **intracelluláris interakciók:** Csk, Fyn, Lck, Rho, PKN	epitél, endotél, mezotél, mezenhimális sejtek, Leu, pro-B, B, T	**Liganduma:** HA adhézió, gördülés, homing, aggregáció, tumormetasztázis
CD45 **CD45*R*** ***A*** ***B*** ***C*** ***O***	LCA (Leukocyte Common Antigen), T200, Ptprc *egérben: Ly-5, B220*		I. típusú TM PTPR F 180-240kD ASV **intracelluláris interakciók:** Fyn, Lck, Lyn, RasGAP, SHP1, SLP76, Grb2	Leu (T- és B-érés és aktiválódás során változó izoformák)	**Liganduma:** CD22 (RO) limfociták aktivációjának szabályozása
CD46	MCP (Membrane Cofactor Protein)		SCR-doméneket tartalmaz I. típusú TM 65/75kD ASV **intracelluláris interakciók:** c-Yes, c-Src	magvas sejtek	**Liganduma:** C3b, C4b patogének (kanyaróvírus) komplementszabályozó fehérje
CD48	Blast-1, Hulym3, Ox45, BCM-1, Sgp-60		I. típusú TM IgSF 45kD GPI kapcsolt **intracelluláris interakciók:** Lck	Leu	**Liganduma:** CD244 adhézió, NK-sejtek funkciójának szabályozása
CD49a **b** **c** **e** **f**	VLA-1 (Very Late Antigen -1), ITGA1 VLA-2, ITGA2 VLA-3, ITGA3 VLA-5, ITGA5 VLA-6, ITGA6		INTG SF 125 - 210kD VLA-1 (2,3,5,6) (CD49a(b,c,e,f) /CD29) α-láncai	B, T*, Mo, DC, neuron, fibroblaszt, epitél, endotél, mezenchimális sejtek, oszteoblaszt	**Liganduma:** laminin, kollagén, fibronektin, CD108 adhézió, migráció
CD49d	VLA-4, α^4-integrin, ITGA4		INTG SF 150kD VLA-4 (CD49d/CD29) α-lánca **intracelluláris interakciók:** PRKACA, HIC5	Leu, B, T, NK, Eo, Ba, DC	**Liganduma:** CD106, MAdCAM-1 , CD322, fibronektin adhézió, aktiváció, gyulladás, migráció, tumormetasztázis

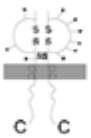
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD50	ICAM -3 (Intercellular Adhesion Molecule-3) Icam5, Ticn, Telencephalin		I. típusú TM IgSF 110-120kD **intracelluláris interakciók:** PKCθ	Leu, Langerhans-sejt, endotél	**Liganduma:** LFA-1 adhézió, aktiváció, kostimuláció, polarizáció
CD52	CAMPATH-1, MB7, CLS1		12 As glikopeptid 21-28kD GPI-kapcsolt	timocita, T, B, NK, Mo, Gr, Treg	jeltovábbítás
CD54	ICAM-1 *egérben: Ly-47*		I. típusú TM IgSF 80-114kD	B*, T*, Mo endotél	**Liganduma:** LFA-1, MAC-1 HA, fibrinogén, CD43 rhinovírus-receptor adhézió, T-sejtek aktivációja, gyulladás
CD55	DAF (Decay Accelerating Factor)		SCR-doméneket tartalmaz 60-70kD GPI-kapcsolt **intracelluláris interakciók:** Fyn, Lck	hemopoetikus és nem hemopoetikus sejtek	**Liganduma:** C3b, C4b ciszasszociáció CD97 komplementszabályozás
CD56	Leu-13, NKH-I, NCAM1 (Neural Cellular Adhesiom Molecule)		I. típusú TM IgSF 120-185kD ASV GPI-kapcsolt is **intracelluláris interakciók:** Fyn, FAK	NK, T^S, neuron, izomsejt	adhézió, idegsejtfejlődés
CD58**	LFA-3		I. típusú TM IgSF, CD2 F 55-70kD	hemopoetikus és nem hemopoetikus sejtek	**Liganduma:** CD2 adhézió
CD59	C-protektin, MAC-inhibitor, MACIF, MIRL, protektin		Ly6 SF 18-25kD GPI-kapcsolt **intracelluláris interakciók** c-Src	hemopoetikus és nem hemopoetikus sejtek	**Liganduma:** C8, C9 ciszasszociáció CD9 komplement (MAC) gátlás

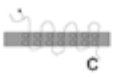
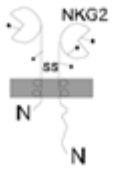
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD62E	E-selectin, ELAM-1, SELE, LECAM-2,		I. típusú TM C-típusú lektin szelektin 115kD **intracelluláris interakciók:** PLCγ1, SHP2, FAK, paxillin	endotél	**Liganduma:** sLe^x, ESL-1, CD162 adhézió, gördülés
CD62L	LAM-1, L-selectin LECAM-1, SELL, MEL-14 *egérben: Ly-22*		I. típusú TM C-típusú lektin szelektin 74-95kD **intracelluláris interakciók:** Grb2	B, T, Gr, Mo, NK	**Liganduma:** sLe^x, CD162, CD34, GlyCAM-1, MadCAM-1 CHO oldalláncai adhézió, gördülés
CD62P	P-selectin, PADGEM, SELP		I. típusú TM C-típusú lektin szelektin 140kD	Tr, megakariocita, endotél	**Liganduma:** sLe^x, CD162, CD24 adhézió, gördülés
CD63	LIMP, LAMP-3, gp55, MLA1, granulophysin		TM4SF 40-50kD **intracelluláris interakciók:** PI4Kα	Tr*, Mo, M, bazofil	lizoszomális membránfehérje, aktivációt követően kerül a felszínre
CD64	FcγRI, FCGR1A		I. típusú TM IgSF 72kD γ-lánc homodimerrel kapcsolódva jelátvitel, **intracelluláris interakciók:** Hck, Syk, CRKL, LAT	Mo, M, Gr, Dc	**Liganduma:** IgG Fc nagy affinitású FcR fagocitózis, aktiváció, ADCC
CD69	Leu-23, AIM, (Activation Inducer Molecule), VEA		II. típusú TM C-típusú lektin 60kD heterodimer	T*, B*, M*, NK, Gr	korai aktivációs marker
CD70	Ki-24, CD27L TNFSF7		II. típusú TM TNFSF 50, 70, 90, 160kD homotrimer	B*, T*, NK	**Liganduma:** CD27 kostimuláció

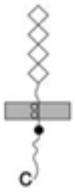
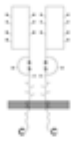
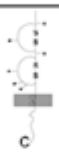
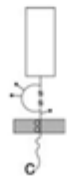
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD71	T9, TFRC		II. típusú TM, 190kD homodimer **intracelluláris interakciók:** Rab5B, TCRζ	Leu*, proliferáló sejtek	**Liganduma:** transzferrin, IgA-komplexek vasfelvétel, sejtaktiváció
CD72	Lyb-2 homológ *egérben: Lyb-2, Ly-19, Ly-32*		II. típusú TM C-típusú lektin homodimer 40-45kD **intracelluláris interakciók:** Grb2, SHP1, BLNK	B, FDC	**Liganduma:** CD5, CD100 aktivációszabályozás
CD74	Ii, Iγ, invariáns lánc		II. típusú TM 33-45kD glikozilációs izoformák	B, M, Mo, MHC-II$^+$ sejtek	MHC-II kifejeződés
CD79a **CD79b**	Igα, ill. Igβ B29 *egérben: Ly-54*		I. tpusú TM IgSF 33 és 37kD **Intracellulárid Interakciók:** Lck, Fyn, Lyn, Syk, SHP1, BLK, FAK, ZAP-70, SHP1	B	BCR-alegység, jeltovábbító láncok
CD80	B7, B7-1, BB1 *egérben: Ly-53*		I. típusú TM IgSF, B7 SF homodimer *60*kD	B*, DC*, Mo*	**Liganduma:** CD28 ésCD152 T-sejt aktiváció kostimulációs/ koinhibíciós liganduma
CD81	TAPA-1, TSPAN28		TM4SF 26kD BCR koreceptor (CD19/CD21/CD81) lánca **intracelluláris interakciók:** SHC	T, B, Mo, DC, NK, Eo	ciszasszociáció más membránmolekulákkal aktiváció
CD83	HB15, BL15		I. típusú TM IgSF 43kD	DC, B*, T*	

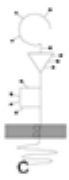
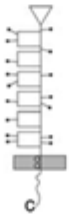
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD86	B70, B7-2, CD28CG2 *egérben: Ly-58*		I. típusú TM IgSF, B7 SF 80kD	Mo, B*, T*, DC	**Liganduma:** CD28 és CD152 T-sejtaktiváció kostimulációs liganduma
CD88	C5aR, C5r1		GPCR, TM7SF 40kD G-fehérjéhez kapcsolt	Gr, Mo, asztrocita, DC, mikroglia	**Liganduma:** C5a kemotaxis, aktiváció, degranuláció
CD89	FcαR, FCAR		I. típusú TM IgSF 45-100kD **intracelluláris** **interakciók:** Lyn	Mo, M, Gr, neutrofil T^S, B^S	**Liganduma:** IgA Fc fagocitózis, degranuláció, respiratory burst
CD90	Thy-1		IgSF 25-35kD GPI-kapcsolt **intracelluláris** **interakciók:** Fyn, Lck	hemopoetikus őssejtek, neuron, timocita, T	őssejt- és neurondifferenciáció, T-sejtaktiváció
CD91	α_2-macroglobulin receptor, LDL receptor- associated protein, LRP1, Irp1, A2mr		LDLR 600kD **intracelluláris** **interakciók:** c-Src, RAP, JIP, SHC, PRKACA	Mo, fibroblaszt, neuron	**Liganduma:** α_2-makroglobulin, LDL, HSPgp96, apolipoprotein anyagcsere, fagocitózis, APC
CD93	C1qRp, early B lineage marker, GR11, AA4.1 antigen *egérben: Ly68*		II. típusú TM C- típusú lektin 126kD **intracelluláris** **interakciók:** RANBP1, ARHGAP15,	Neu, Mo endotél, korai B, Tr, megakariocita	fagocitózis, adhézió
CD94	KP43, klrd1		II. típusú TM C-típusú lektin 43kD heterodimer (NKG2A / C) **intracelluláris** **interakciók:** DAP12	T^S, NK	**Liganduma:** MHC-I NK-sejtek funkcióinak szabályozása

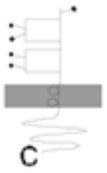
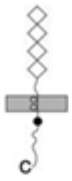
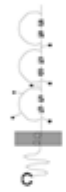
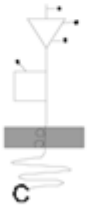
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD95	Apo-1, Fas, TNFRSF6		I. típusú TM TNFRSF 45kD **intracelluláris interakciók:** Fyn, Lck, FADD, Daxx, RIP, FAF1, PKCα, SHP1	Leu*	**Liganduma:** CD178 apoptózis, homeosztázis, tolerancia, CTL-funkció
CD100	GR3, SEMA4D, semaphorinH		I. típusú TM IgSF, szemaforin 150kD homodimer	B, T, NK, M, neuron	**Liganduma:** CD72, plexin B1 adhézió, aktiváció
CD102	ICAM-2 *egérben: Ly-60*		I. típusú TM IgSF 55-65kD **intracelluláris interakciók:** moezin	M, Ly, Tr, endotél	**Liganduma:** LFA-1, Mac 1 adhézió, kostimuláció
CD106	VCAM-1, INCAM-110		I. típusú TM IgSF 110kD **intracelluláris interakciók:** moezin, ezrin	endotél, FDC	**Liganduma:** VLA-4, α4β7 adhézió, migráció, extravazáció, kostimuláció
CD107 a és b	LAMP (Lysosome-Associated Membrane Protein) -1, LAMP-2		I. típusú TM szialomucin 120kD	Tr*, T, endotél, egyes tumorsejt	**Liganduma**: galektin lizoszomális membránprotein adhézió, tumormetasztázis
CD108	GR2, SEMA7A, JMH vércsoport		I. típusú TM IgSF, szemaforin 80kD GPI-kapcsolt	eritrocita, Ly, immunrendszer, idegrendszer	**Liganduma**: plexin C1, VLA-1 T-sejtaktiváció, idegsejtfejlődés

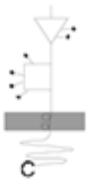
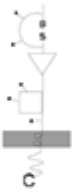
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD114	G-CSFR, CSFGR, CSF3R		I. típusú TM CRF I. 130kD **intracelluláris interakciók:** Lck, Lyn, Hck, Syk, Grb2, SHIP1	mieloid progenitor, endotél	**Liganduma**: G-CSF mieloid differenciáció
CD115	M-CSFR, c-FMS, CSF1R, FIM2		I. típusú TM IgSF, RTK F 150kD **intracelluláris interakciók:** Fyn, c-Yes, Lyn, Cbl, Grb2, RasGAP, SHIP1,2	Mo, M, osteoklaszt	**Liganduma:** M-CSF, CSF mieloid differenciáció
CD116	GM-CSFRα, CSF2RA		I. típusú TM CRF I. 70-85kD GM-CSFR (CD116/CD131(βc) α-lánca **intracelluláris interakciók:** Lyn, IKKα,β	Mo, Gr, DC, endotél	**Liganduma:** GM-CSF mieloid differenciáció
CD117	c-kit, Steel factor, KIT		I. típusú TM IgSF, RTK F 145kD **intracelluláris interakciók:** Lck, Fyn, Lyn, c-Src, c-Yes, Hck, Tec, BTK	hemopoetikus prekurzor sejtek	**Liganduma:** SCF hemopoetikus differenciáció
CD118	LIFR, gp190		I. típusú TM CRF I. 190kD ASV LIFR (CD117 / CD130) α lánca **intracelluláris interakciók:** PLCγ1, SHP1,2, ERK2	epitél, Mo, fibroblaszt, embrionális ősejt	**Liganduma:** LIF proliferáció

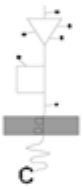
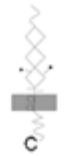
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD119	IFNγR, IFGR1, IFNGR		I. típusú TM CRF II. 90-100kD IFNγR (CD119/IFNγ AF-1) α-lánca **intracelluláris interakciók:** JAK1,2, SOCS1, STAT1, SHP2	M, Mo, B, endotél, T, NK, Neu	**Liganduma:** IFNγ citotoxikus válasz
CD120a	TNFR1, p55, TNFRSF1a		I. típusú TM TNFRSF 55kD **intracelluláris interakciók:** FAK, JAK1,2, SHP1,2, STAT1, TRAF1,2	sokféle hemopoetikus és nem hemopoetikus	**Liganduma:** TNFα/β immunszerv-differenciáció, gyulladás, apoptózis
CD121a	I. típusú IL-1R, IL1R1, IL1RA		I. típusú TM IgSF, IL-1R F 80kD I. típusú IL-1R (CD121a/ IL-1RacP) α-lánca	timocita, T, hemopoetikus sejtek	**Liganduma:** IL-1α, IL-1β gyulladás T-sejtaktiváció, differenciáció
CD122	IL-2Rβ, p75, IL2RB		I. típusú TM CRF I. 75kD IL-2R (CD25/CD122/ CD132(γc)) és IL-15R (IL-15Rα/CD122/ CD132(γc)) β-lánca **intracelluláris interakciók:** Lck, JAK1,3, SOCS1, STAT1,3,5	NK, M, T, B	**Liganduma:** IL-2 és IL-15 limfocitaaktiváció
CD123	IL-3Rα, IL3RA		I. típusú TM CRF I 70kD IL-3R (CD123/CD131) α-lánca **intracelluláris interakciók:** VAV1, Tec, CISH	őssejtek Gr, Mo, megakariocita	**Liganduma:** IL-3 mieloid differenciáció

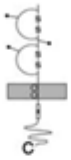
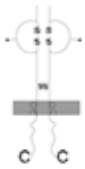
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD124	IL-4Rα, IL4R		I. típusú TM CRF I. 140kD IL-4R (CD124/CD132(γc)) α-lánca és IL-13R (IL-13Rα/CD124) β-lánca **intracelluláris interakciók:** SHC, SHP1,2, RACK1, SHIP, JAK1, IRS1,2	B^{mat}, T, Mo	**Liganduma:** IL-4 és IL-13 limfocitaaktiváció, differenciáció
CD125	IL-5Rα, IL5RA		I. típusú TM CRF I. 60kD IL-5R (CD125/CDw131) α-lánca **intracelluláris interakciók:** JAK1,2	Eo, Ba, B	**Liganduma:** IL-5 eozinofil aktiváció, differenciáció
CD126	IL-6Rα, IL6R		I. típusú TM IgSF, CRF I. 80kD IL-6R (CD126/CD130) α-lánca **intracelluláris interakciók:** c-Src, STAT3, WWP1,2	B*, plazmasejt Leu, Mo, fibroblaszt	**Liganduma:** IL-6 gyulladás, limfocitaaktiváció, differenciáció
CD127	IL-7Rα, IL7R		I. típusú TM IgSF, CRF I. 65-75kD IL-7R (CD127/CD132(γc)) α-lánca **intracelluláris interakciók:** Fyn, Lyn, JAK1, PTK2B	Pro-B, timocita, T	**Liganduma:** IL-7 limfocitaérés, homeosztázis
CD129	IL-9Rα, IL9R		I. típusú TM CRF I. 64kD IL-9R (CD129/132(γc)) α lánca **intracelluláris interakciók:** 14-3-3ζ, JAK1	T*, B, eritroid és mieolid prekurzor sejtek	**Liganduma:** IL-9 mieloid differenciáció

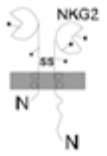
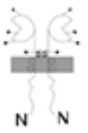
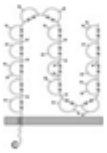
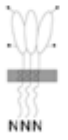
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD130	IL-6Rβ, gp130, IL6ST		I. típusú TM IgSF, CRF I. 130kD IL-6-, IL-11-, LIF-, IL-27-, CNF-, OSM-R-ok közös β-lánca **intracelluláris interakciók:** TYK2, VAV1, SHP1,2, JAK1,3, SOCS3, STAT3	B*, plazmasejt, Leu, endotél	**Liganduma:** IL-6, IL-11, LIF, IL-27, CNF, OSM ligandumaihoz kapcsolódó biológiai hatások
CD131	IL-3R, AIC2B/A, common β, CSF2RB, IL3RB, IL5RB		I. típusúTM CRF I. 120-140kD IL-3-, GM-CSF-, IL-5-R-ok közös β-lánca **intracelluláris interakciók:** Lck, Syk, Lyn, Fyn, JAK1,2, STAT1,3	őssejtek, Gr, Mo, megakariocita	**Liganduma:** IL-3, GM-CSF, IL-5 mieloid érés
CD132	γc (γchain), IL2RG		I. típusú TM CRF I. 64kD IL-2-, IL-4-, IL-7-, IL-9-, IL-15-, IL-21-R-k közös γ lánca **intracelluláris interakciók:** JAK1,3, SHB, SHC, STAT1,5A	T, B, Mo, Gr, endotél, epitélsejtek,	**Liganduma:** IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 ligandumaihoz kapcsolódó biológiai hatások
CD134	OX-40 , Txgp1, TNFRSF4 *egérben: Ly-70*		I. típusú TM TNFRSF 48-50kD **intracelluláris interakciók:** TRAF1-5, Siva	T*, Treg	**Liganduma:** CD252 T-sejtaktiváció, differenciáció
CD135	STK-1, FLT3, Ik-2, Flt3/Flk2, EMS-like tyr kinase 3 *egérben: Ly-72*		I. típusú TM RTK F 130-150kD **intracelluláris interakciók:** SHC, NICK1, Grb2, SHP1, FLT3, SOCS1	CD34+ hemopoetikus őssejtek	**Liganduma:** FLT-3L limfoid és mieloid érés
CD137	4-1BB, TNFRSF9, ILA *egérben: Ly-63*		I. típusú TM TNFRSF 30kD homodimer **intracelluláris interakciók:** TRAF1-3	T*	**Liganduma:** 4-1BBL fibronektin, vitronektin, laminin, kollagén VI. T-aktiváció, differenciáció

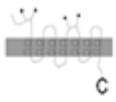
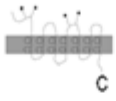
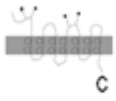
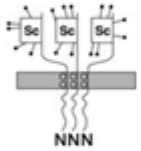
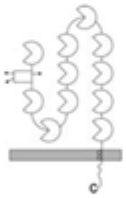
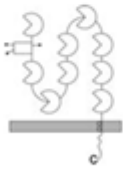
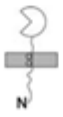
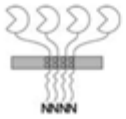
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD138	Syndecan-1, heparan sulfate proteoglycan, SDC1		I. típusú TM szindekán 65-70kD **intracelluláris interakciók:** CASK	pre-B, éretlen B, plazmasejt, epitél, endotélsejtek, idegsejtek	**Liganduma:** kollagén, fibronektin, TSP adhézió, B-differenciáció
CD150	SLAM, IPO-3,		I. típusú TM IgSF, SLAM F 75-95kD **intracelluláris interakciók:** Fyn, Fgr, SHP2, SAP, EAT2	timocita, Tm, B^s, T*, B*, DC, endotél	**Liganduma:** CD150 kostimuláció
CD152	CTLA4 *egérben: Ly-56*		I. típusú TM IgSF, CD28 F 33kD homodimer **intracelluláris interakciók:** Fyn, Lck, Lyn, STAT5A,B	T*, Treg	**Liganduma:** CD80, CD86 aktivációgátlás
CD153	CD30L, TNFSF8		II. típusú TM TNFSF 40kD	Neu, B, T*, M	**Liganduma:** CD30 T-sejt kostimuláció
CD154	CD40L, gp39, TRAP,TNFSF5 *egérben: Ly-62*		II. típusú TM TNFSF 33kD **intracelluláris interakciók:** p53	T*	**Liganduma:** CD40 B-, DC,- M-kostimuláció
CD156a b c	ADAM8, MS2 TACE, ADAM 17 ADAM10, kuzbanian		I. típusú TM ADAM SF metalloproteináz 69 - 100kD	Leu (Mo, M, Gr, Ly, DC), epitél, endotél, limfoid szervek, vér, kondrociták, neurális prekurzor, fibroblaszt	**Liganduma**: membráncitokinek (TNF, TGF, Notch) Leu extravazáció membránmolekulák szolúbilizálása
CD158** (a, b1, b2, c, d, e, f, g, h, i, j, k, z)	KIR, p58 (KIR2DL1-5, KIR2DS1-4, KIR3DL)		I. típusú TM IgSF, KIR F 50-58kD	NK, T^s	**Liganduma:** HLA-A, B, C allélek citolítikus aktivitás indukálása vagy gátlása

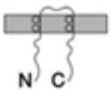
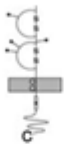
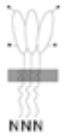
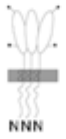
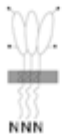
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD159a	NKG2A, KLRC1		II. típusú TM C-típusú lektin 43kD CD94/CD159a heterodimer **intracelluláris interakciók:** SHP1,2	NK, NKT, T*	**Liganduma:** HLA-E *egérben: Qa-1* citolítikus aktivitás gátlása
CD159c	NKG2C, KLRC2		II. típusú TM C-típusú lektin 40kD CD94/CD159c heterodimer	NK, NKT, T*	**Liganduma:** MHC I
CD161	KLRB1, NKR-P1A *egérben: Ly-55*		II. típusú TM C-típusú lektin 40kD homodimer **intracelluláris interakciók** SHP1	NK, NKT, T*	**Liganduma:** MHC I citolítikus aktivitás szabályozása
CD162	PSGL-1, Slp1, SELPLG		I. típusú TM szialomucin 120kD homodimer **intracelluláris interakciók:** Syk	Gr, Mo, Ly	**Liganduma:** CD62P, CD62L adhézió, gördülés
CD169	Sialoadhezin, Siglec-1, SN		I. típusú TM IgSF, sziglek F 185kD	Mo, DC	**Liganduma:** α2,3-sziálsavligandumok, CD227, CD206, CD43 adhézió
CD178	FasL, CD95L, TNFSF6		I. típusú TM TNFSF 40kD **intracelluláris interakciók:** Fyn, Lck, FADD, Daxx, FAF1, c-FLIP	T*, testis, DC, tumor	**Liganduma:** CD95 apoptózis
CD179a	V pre B, VPREB1, Pre-lymphocytes gene 1, Ig-τ chain		IgSF 16-18kD pre-BCR L-lánc része	pro-, pre-B	pre-BCR kifejeződés
CD179b	Lambda 5, λ5, 14.1, IGL5, Ig-ω chain		IgSF 22kD pre-BCR L-lánc	pro-, pre-B	pre-BCR kifejeződés

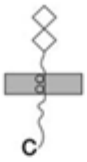
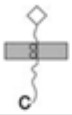
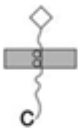
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD181 *CD128A*	CXCR1, IL-8RA		GPCR- TM7SF 39kD G-fehérjéhez kötött	Neu, Ba, NK, Mo, T^S	**Liganduma:** CXCL1, CXCL6, CXCL8 kemotaxis
CD184	CXCR4, Cmkar4, Fusin/LESTR		GPCR -TM7SF 39kD G-fehérjéhez kötött **intracelluláris interakciók:** FAK, JAK2,3, STAT1,2,3,5A,5B, SOCS1	T^S, B, DC, Mo, endotél	**Liganduma:** CXCL12 HIV kemotaxis, hemopoetikus érés
CD195	CCR5, Cmkbr5, CKR5		GPCR -TM7SF 37kD G-fehérjéhez kötött **intracelluláris interakciók:** Lck, FAK, JAK1,2, STAT1,3,5B	T^S, Mo, M, DC	**Liganduma:** CCL3, CCL4, CCL5, CCL8, CCL16 HIV-1 kemotaxis
CD204	Macrophage scavenger-R, MSR, SRA		II. típusú TM scavenger R F 220kD homotrimer **intracelluláris interakciók:** Hsp70	M	**Liganduma:** LDL, lipoproteinek, β-amiloid fibrillumok endocitózis
CD205	DEC-205, CLEC13B *egérben: Ly75*		I. típusú TM MMRSF 205kD	DC, tímuszepitél, BM-stróma	endocitózis, APC
CD206	macrophage mannose-R, MMR, MRC1, CLEC13D		I. típusú TM MMRF 180kD	Mo, M, DC, endotél	**Liganduma:** mannóz endocitózis, pinocitózis
CD207	Langerin, CLEC4K		II. típusú TM C-típusú lektin 40kD	DC, Langerhans-sejtek	endocitózis, pinocitózis
CD209	DC-SIGN, CIRE, CLEC4L		II. típusú TM 44kD tetramer	DC^S	**Liganduma:** CD50, CD102 HIV-1 T–DC kapcsolat

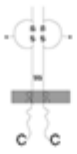
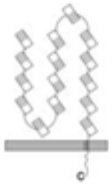
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD225	Leu-13, interferon-induced transmembrane protein 1, Ifitm1, fragilis2, Mil2, IFITM1		17kD BCR-koreceptor komplex része	Leu, endotél	
CD240•• CE, D és DCE	Rhesus vércsoport, RHD, RHCE, RHD/CE		membrán glikoprotein TM12SF 30-32kD	eritrocita	
CD244	2B4, Nmrk, NAIL, SLAM4 *egérben: Ly-90*		II. típusú TM, IgSF, SLAM F 70kD **intracelluláris interakciók:** LAT, EAT, SH2DIA	NK, T^{S}, Ba, Mo	**Liganduma:** CD48 CTL-funkció
CD247	CD3ζ		I. típusú TM 16kD TCR jeltovábbító komplex része (CD3/ζζ) **intracelluláris interakciók:** Lck, Fyn, ZAP-70, Csk, SHP1, JAK3	T, NK^{S}	TCR-szignál/ T-sejtaktiváció
CD252	OX40L, TNFSF4, CD134L		II. típusú TM TNFSF 34kD homotrimer **intracelluláris interakciók:** TRAF2	DC, B*, endotél, kardiális miociták	**Liganduma:** CD134 T-sejtkostimuláció
CD256	APRIL, TALL-2, TNFSF13		II. típusú TM TNFSF 28kD homo- és heterotrimer	Mo, M, T*	**Liganduma:** TACI, BCMA B-sejtkostimuláció
CD257	BLYS, BAFF, THANK, TALL-1, TNFSF13b		II. típusú TM TNFSF 45kD homo- és heterotrimer	Mo*, DC, FDC, strómasejtek	**Liganduma:** CD267, CD268, CD269 B-sejtkostimuláció
CD258	LIGHT, HVEML, LTγ, TNFSF14		II. típusú TM TNFSF 28kD **intracelluláris interakciók:** TRAF2,3, SMAC	DC^{S},T*, Mo*, Gr	**Liganduma:** CD270, LTβR, DcR3 T-sejtkostimuláció

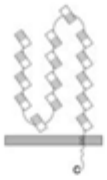
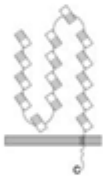
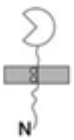
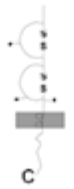
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD267	TACI, TNFRSF13b		III. típusú TM TNFRSF 32kD **intracelluláris interakciók:** TRAF2,5-6	B, T^{act}	**Liganduma:** CD256, CD257 B- és T-sejt kostimuláció, homeosztázis
CD268	BAFF-R, Bcmd, TNFRSF13c		III. típusú TM TNFRSF 18kD	B	**Liganduma:** CD257 B-sejthomeosztázis
CD269	BCMA, BCM, TNFRSF17		III. típusú TM TNFRSF 27kD **intracelluláris interakciók:** TRAF1-3	B, plazmasejt	**Liganduma:** CD256, CD257 B-sejthomeosztázis
CD270	LIGHT-R, HVEM, HveA, ATAR, TR2, TNFRSF14		I. típusú TM TNFRSF 30kD	T, B, DC, NK, Mo, M	**Liganduma**: CD258, CD272 kostimuláció
CD272	BTLA		I. típusú TM IgSF, CD28 F 33kD **intracelluláris interakciók:** SHP1,2	T*, B*, DC	**Liganduma:** CD270 gátlás
CD273	B7DC, PDL2, PDCD1L2		I. típusú TM IgSF, B7 F 25kD	DC, Mo*	**Liganduma:** CD279 kostimuláció, koinhibíció
CD274	B7H1, PDL1, PDCD1LG1		I. típusú TM IgSF, B7 F 40kD	Leu	**Liganduma:** CD80, CD279 kostimuláció, koinhibíció
CD275	B7H2, ICOSL, B7-RP1, GL50, B7h		I. típusú TM IgSF, B7 F 60kD	B, Mo*, M, DC	**Liganduma:** CD278 T-sejtkostimuláció

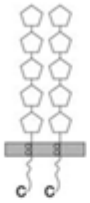
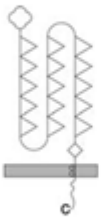
Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD278	ICOS, AILIM *egérben: Ly115*		I. típusú TM IgSF, CD28 F 55-60kD	T*, Th2, timocita[s]	**Liganduma:** CD275 T-sejtkostimuláció
CD279	PD-1, SLEB2, PDCD1		I. típusú TM IgSF, CD28 F 55kD	T*, B*, timocita[s]	**Liganduma:** CD273, CD274 kostimuláció, koinhibíció
CD281	TLR1, TIL		I. típusú TM TLR F 90kD heterodimert alkothat CD282-vel	PMBC, DC, keratinocita	**Liganduma:** lipoproteinek ciszasszociáció: CD14, CD36, Dectin-1
CD282	TLR2, TIL4		I. típusú TM TLR F 84kD heterodimert alkothat CD281-gyel vagy CD286-tal **intracelluláris** **interakciók:** RIP2, TOLLIP, PI3Kα, H-Ras, MYD88	Mo, Gr, M, DC, keratinocita	**Liganduma:** peptidoglikánok, lipoproteinek, zimozán ciszasszociáció: CD14, Dectin-1
CD283	TLR3		I. típusú TM TLR F 100kD homodimert alkothat ASV **intracelluláris** **interakciók:** TRIAD3, MYD88, TRAF6, MAP3K7, TAB2	DC[S], M, fibroblaszt (IC)	**Liganduma:** dsRNS, poli-IC
CD284	TLR4, Rasl2-8 *egérben: Ly87*		I. típusú TM TLR F 85kD homodimert alkothat ASV **intracelluláris** **interakciók:** Syk, BTK, IRAK2, MYD88, RIP2, TOLLIP, TRIAD3	M	**Liganduma:** LPS, taxol, heparin, hialuronát ciszasszociáció: CD14, MD-2

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD285	TLR5		I. típusú TM TLR F 91kD	epitél, PMBC	**Liganduma:** flagellin
CD286	TLR6		I. típusú TM TLR F 91kD heterodimert alkothat CD282-vel	Mo, M, DC, Gr, epitél	**Liganduma:** lipoproteinek
CD287	TLR7		I. típusú TM TLR F 121kD	DC, B (IC)	**Liganduma:** ssRNS
CD288	TLR8		I. típusú TM TLR F 120kD	M, DC (IC)	**Liganduma:** RNS
CD289	TLR9		I. típusú TM TLR F 116kD **intracelluláris interakciók:** BTK, TRIAD3, H-Ras, MAPK8IP3	DC^s, B, Mo	**Liganduma:** CpG DNS
CD314	NKG2D, KLRK1		II. típusú TM C típusú lektin 42kD **intracelluláris interakciók:** DAP10,12	NK, T^s, M	**Liganduma:** MICA, MICB, H60, ULBP aktiváció, kostimuláció
CD321	JAM (Junctional Adhesion Molecule), JAM1, JAM-A, F11R		I. típusú TM IgSF 35kD ASV **intracelluláris interakciók:** PKCα, CSNK2A1, CASK, PTPB	epitél, endotél, Leu, Tr, eritrocita	**Liganduma:** CD321, integrinek, reovírus adhézió (TJ), extravazáció

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

CD324	E-Cadherin, cadherin-1, CDHE, CDH1, ECAD, Arc1, Uvomorulin		I. típusú TM kadherin F 120kD **intracelluláris interakciók:** GSK3β,CSNK2A1, RICS, IRS1	epitél, keratinocita, trofoblaszt	**Liganduma:** αE/β7, CD103, CD324, PS1, katenin, internalin adhézió
CD339	Jagged-1, JAG1, JAGL1, hJ1, Serrate1		I. típusú TM 135kD **intracelluláris interakciók:** OFUT1	strómasejt, epitél	**Liganduma:** Notch1,2,3 sejtérés, differenciáció
CD340	HER2 / neu, ERBB2, p185HER2		I. típusú TM RTK F 185kD **intracelluláris interakciók:** c-Src, JAK2, FAK, Grb2, SOS1, SHC	csontvelő, mezenhimális őssejt	cisz heterodimerizáció más ERBB-molekulákkal

2.1. Rövidítések

*aktivált

**egérben nincs megfelelője

ADAMa disintegrin and metalloproteinase

ASValternative splicing variant

BB-sejt

Babazofil

CRFcitokinreceptor

CEAkarcinoembrionális antigén

DDdeath domain

EGFepidermal growth factor

Eoeozinofil

Ffamília

FDCfollicular dendritic cell

FNfibronektin

GAGglükózaminoglikán

Grgranulocita

GPCRG-protein coupled receptor

HAhialuronát

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

ICintracelluláris

Igimmunoglobulin

ILTIg-like transcript

INTGSFintegrin-szuperfamília

ITAMimmunoreceptor tyrosine-based activation motif

ITIMimmunoreceptor tyrosine-based inhibition motif

ITSMimmunoreceptor tyrosine-based switch motif

KIRkiller Ig-receptor/killer inhibitor receptor

LDLRlow density lipoprotein receptor

Leuleukocita

LRRFleucin rich receptor family

Mmakrofág

MMRFmakrophage mannose receptor family

matérett

Momonocita

Neuneutrofil

NKNK-sejt

PTKprotein tirozin-kináz

PTPRprotein tirozin-foszfatáz receptor

Rreceptor

RibTrribozil-transzferáz

RTKreceptor tirozin-kináz

Sszubpopuláció

SCRShort Consensus Repeat

SFszuperfamília

Szigleksziálsavkötô Ig-lektin

SLAMsignaling lymphocyte associated molecule

TT-sejt

TGFtransforming growth factor

TLRtoll like receptor

TKtirozin-kináz

TMtranszmembrán

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

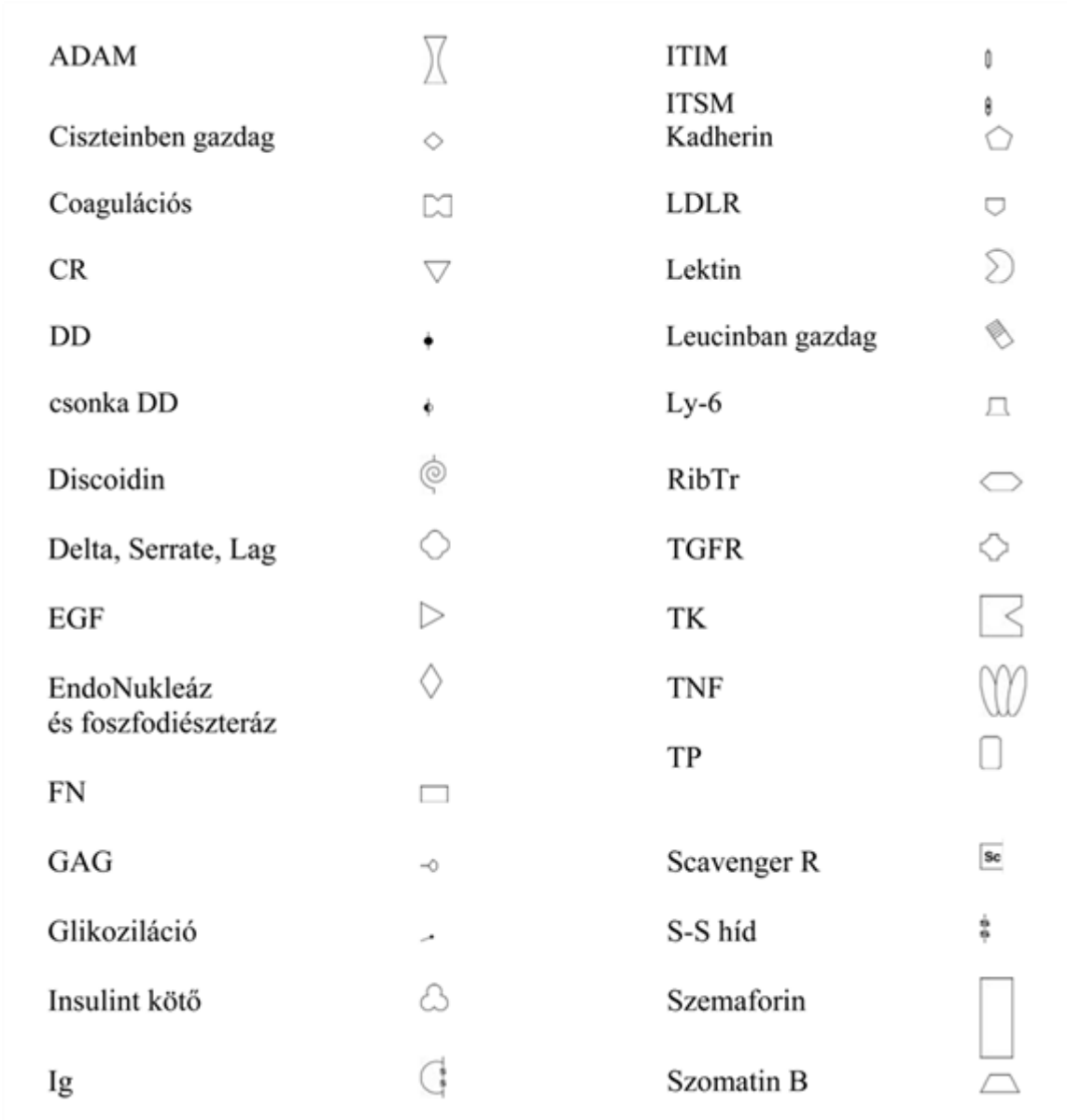
TNFSFtumornekrózis-faktor szuperfamília

TNFRSFtumornekrózis-faktor receptor szuperfamília

Trtrombocita

TPtirozin-foszfatáz

2.2. Jelmagyarázat (szerkezeti egységek)



Források:

Barclay, AN., Brown, MH., Alex Law, SKA., McKnight, AJ., Tomlinson, MG., van der Merwe PA.: The Leucocyte Antigen FactsBook. Academic Press, 1997. Cellular Antigens Guide. eBioscience (www.eBioscience.com)

O'Gorman, MRG., Donnenberg, AD.: Handbook of Human Immunology. CRC Press, 2008.

Current Protocols in Immunology. Ed.: Coligan, JE., Bierer, BE., Margulies, DH., Shevach. EM., Strober. W., Brown, P., Donovan, JC., Kruisbeek, AM,. Coico, R. John Wiley&Sons Inc.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

3. Aminosavak

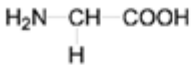
Jelmagyarázat:

név

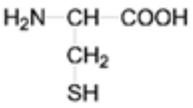
egy-, hárombetûs kód: molekulasúly (pH=7)

Nem poláros aminosavak

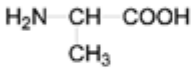
glicin
G, Gly: 75



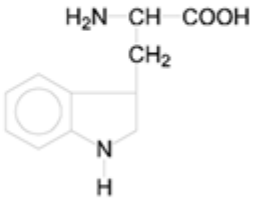
cisztein
C, Cys: 121



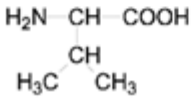
alanin
A, Ala: 89



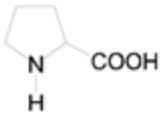
triptofán
W, Trp: 204



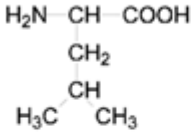
valin
V, Val: 117



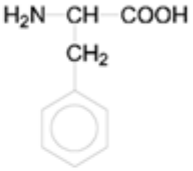
prolin
P, Pro: 115



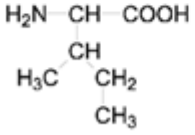
leucin
L, Leu: 13



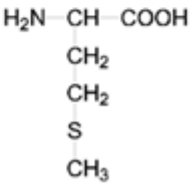
fenilalanin
F, Phe: 165



izoleucin
I, Ile: 131



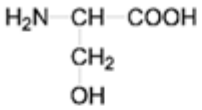
metionin
M, Met: 149



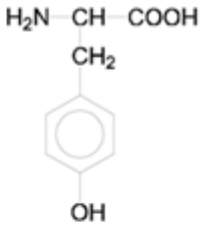
Poláros aminosavak

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

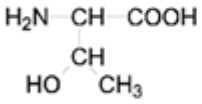
szerin
S, Ser: 105



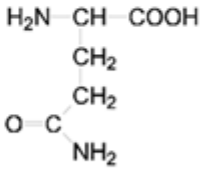
tirozin
Y, Tyr: 181



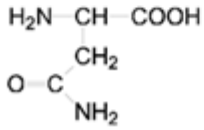
treonin
T, Thr: 119



glutamin
Q, Gln: 146

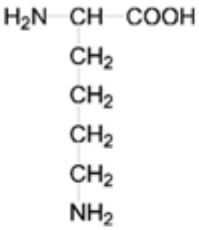


aszparagin
N, Asn: 132

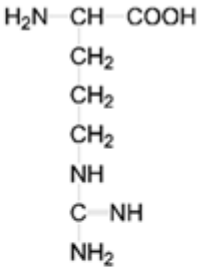


Bázikus aminosavak

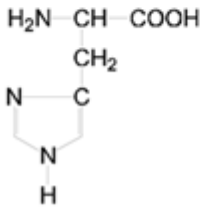
lizin
K, Lys: 146



arginin
R, Arg: 174

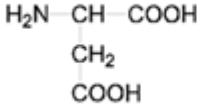


hisztidin
H, His: 155



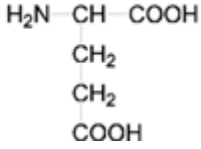
Savas aminosavak

aszparaginsav
D, Asp: 133



E,

glutaminsav
E, Glu: 147



3.1. Aminosavak genetikai kódja

A.2. táblázat -

1. pozíció	2. pozíció	3. pozíció

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

(5' vég) ↓	**U**	**C**	**A**	**G**	(3' vég) ↓
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	STOP	STOP	A
	Leu	Ser	STOP	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

Aminosavak betűjele, 3-betűs és genetikai kódja - összesítő táblázat

A.3. táblázat -

Aminosavak és szimbólumok			**Kodonok**
A	Ala	alanin	GCAGCCGCGGCU
C	Cys	cisztein	UGCUGU
D	Asp	aszparaginsav	GACGAU
E	Glu	glutaminsav	GAAGAG
F	Phe	fenilalanin	UUCUUU
G	Gly	glicin	GGAGGCGGGGGU
H	His	hisztidin	CACCAU
I	Ile	izoleucin	AUAAUCAUU

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

K	Lys	lizin	AAAAAG
L	Leu	leucin	UUAUUGCUACUCCUGCUU
M	Met	metionin	AUG
N	Asn	aszparagin	AACAAU
P	Pro	prolin	CCACCCCCGCCU
Q	Gln	glutamin	CAACAG
R	Arg	arginin	AGAAGGCGACGCCGGCGU
S	Ser	szerin	AGCAGUUCAUCCUCGUCU
T	Thr	treonin	ACAACCACGACU
V	Val	valin	GUAGUCGUGGUU
W	Trp	triptofán	UGG
Y	Tyr	tirozin	UACUAU

4. Citokinek és citokinreceptorok kifejeződése és legfontosabb hatásaik

A.4. táblázat -

C itokin	**T ermelő sejt**	**R eceptora**	**C élsejt**	**H atás**
IL-1 * (IL-1F1)	Mo/Mf, DC, En, B, Ep, K, Th2	IL-1R IL-1RI (CD121a) / IL-1R-AcP (CD121b) heterodimer, IL-1RII (gátló)	Th, Thy, B, En, Ep	Gyulladás, autokrin növekedési faktor intracellulárisan transzkripciós faktor
IL-1 (IL-1F2)	Mo/Mf, DC, En, B, Ep	IL-1R lásd fenn	Th,Thy, B, En, Ep	Szisztémás gyulladás, akut fázis válasz, T és M aktiválás Th17 differenciáció
IL-1Ra	Mo/Mf, DC, Ep, B, En, N, K	IL-1R I	Th, Thy, B, Ep, En	IL-1 antagonista

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

(IL-1F3)				
IL-2	Takt, Th1, Tc, NK	IL-2R IL-2Rα (CD25) / β (CD122) /γ (CD132) heterotrimer	Th, CTL, NK, B	T, CTL aktiváció és proliferáció, NK aktivitás, AICD, Treg homeosztázis, B aktiváció
IL-3	Th, NK, H, Eo, En	IL-3R IL-3Rα (CD123) / β (CD131) heterodimer	HSC, Mo/Mf, Eo, Ba, H, megakariocita	Proliferáció, differenciálódás, hisztamin termelés
IL-4	Th2, NKT, H, Ba	IL-4R (CD124) / IL-2Rγ (CD132) vagy IL-4Rα / IL-13bp heterodimer	B, Thy, Th2, Mo/Mf	Parazita-ellenes válasz, Th2 differenciáció, Mo/Mf alternatív aktiválás, MHC-II expresszió, B-sejt aktiválás, izotípusváltás / IgE és IgG4 (egérben IgG1)
IL-5	Th2, H	IL-5R IL-5Rα (CD125) / β (CD131) heterodimer	B, Eo	Eo proliferáció, differenciáció, IgA-termelés
IL-6	Mo/Mf, Th2, Ep, B, En	IL-6R IL-6Rα (CD126 / gp130 (CD130) heterodimer	B, Thr, Mo/Mf, T, Thy, Ep, En	Akut-fázis válasz, Th17 differenciáció, plazmasejtté érés, ellenanyag termelés
IL-7	Str, Ep, Fb	IL-7R IL-7Rα (CD127) / IL-2Rγ (CD132) heterodimer	HSC, Thy, Tnaiv és Tm	Pre-B és pre-T proliferáció, naív és memória T homeosztázis
IL-8 (CXCL8)	Mo/Mf, N, Fb, K, En, Ep, NK, T	CXCR1, 2 DARC (CD128)	Mo/Mf, N, T, Ba	Gyulladás, aktiváció, angiogenesis, hemopoezis
IL-9	Th2	IL-9R IL-9Rα (CD129) /	H, Ba, Eo, megakariocita, eritrocita progenitor,	Differenciálódás

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

		IL-2Rγ (CD132) heterodimer	T	
IL-10 homodimer	Th2, Treg, Mo/Mf, B, DC, En, Ep, Eo, K	IL-10R IL-10R1 (CD210) / IL-10R2 heterodimer	Mo/Mf, DC, B, NK, T, H, N	APC gátlás, citotoxikus (IFNγ, Th1) válasz gátlása, immunszupresszív de antitumor hatás, NK aktiváció
IL-11	Str, En	IL-11R IL-11R / gp130 (CD130) heterodimer	embrionális szövetek, Mo/Mf, megakariocita, B, Thr	Érés, differenciáció, akut fázis válasz, csontanyagcsere
IL-12 p40/p35 heterodimer	Mo/Mf, DC	IL-12R IL-12Rβ1 (CD212a) / IL-12Rβ2 (CD212b) heterodimer	T, NK, NKT	APC aktiváció, Th1 differenciáció, CTL aktiváció
IL-12Ra p40/p40 homodimer	Mo/Mf, DC, En, Th1	IL-12Rβ1 CD212)	T, NK, NKT, Mo/Mf, DC, B	IL-12 antagonista
IL-13	Th2, NK, H	IL-13R IL-4Rα (CD124) / IL-13Rα1 (CD213a) heterodimer IL-13α2 (DcR)	Mo/Mf, B, Ba, H, En	In vitro IL-4-hez hasonló, de in vivo ezen túl fontos parazita fertőzések leküzdésében
IL-14 *(HMW-BCGF - High molecular weight B-cell growth factor*)	T		Bakt	Proliferáció gátlás; differenciáció
IL-15	Mo/Mf, En, Ep, Str, DC	IL-15R IL-15Rα / IL-2Rβ (CD122) / IL-2Rγ (CD132) heterotrimer IL-15RX (hízósejtben)	Tc, NK, DC, IEL, Mo/Mf, H	CD8+T memória homeosztázis, NK érés és differenciálódás, hízósejt növekedési faktor

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

IL-16	T, H, Eo, DC, Fb	CD4	Th, Mo/Mf, Eo, DC, idegsejtek	Kemotaxis, migráció, adhézió, sejtciklus progresszió, IL-2R expressió
IL-17 (A-F) homo/heterodimer (több citokin molekulacsaládja)	Th17, Tc, Tγδ, NK, NKT, N	IL-17R CD217 homo vagy heterodimer (molekulacsalád)	Ep, En, Fb	Gyulladási citokin indukció, gyulladás és hemopoézis szabályozás, angiogenezis
IL-18 (IL-1F4)	Mo/Mf, K, LC, oszteoblaszt, IEL	IL-18R IL-18Rα (CD218a) / IL-18Rβ (CD218b) heterodimer IL-18BP (gátló)	Th1, CTL, NKT, NK, Mo/Mf	Citotoxikus (IFNγ, Th1) válasz, Th1 differenciáció
IL-19	Mo/Mf, Ep	IL-20R1 / IL-20R2 heterodimer	Ep	Antibakteriális válasz, bőr regeneráció, sebgyógyulás
IL-20	Bőr léziók környezetében, Mo/Mf, Ep, K	IL-20R1 / IL-20R2 vagy IL-22R1 / IL-20R2 heterodimer	Bőr léziók környezetében	Gyulladás, hemopoézis, bőr regeneráció
IL-21	Th17, NKT, Tfh	IL-21R IL-21Rα (CD212) / IL-2Rγ (CD132) heterodimer	B, NK, Takt, Th, Tc	T és NK aktiváció szabályozás, B aktiváció, plazmasejtté érés
IL-22	Th17 Tfh, Tγδ, Tc, NK, NKT	IL-22R és IL-10R2 heterodimer IL-22bp	Ep, máj, idegrendszer	Antibakteriális válasz, bőr regeneráció, sebgyógyulás
IL-23 p40/p19 heterodimer	Mo/Mf, DC	IL-12Rβ1 (CD212a) / IL-23R heterodimer	T, T_M, NK, NKT	APC aktiváció, T_H17 differenciáció, CTL aktiváció
IL-24	Melanociták, Mo, Th2	IL-20R1 / IL-20R2 vagy IL-22R1 / IL-20R2 heterodimer		Gyulladás, proapoptotikus, epidermális sejtek funkciói
IL-25	Ep, Th2,	IL-17R homológ-1	H, Eo, Mo/Mf,	Th2 differenciáció és

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

(IL-17E)	(nyálkahártya T), H	(EVI27)	nyálkahártya Ep, simaizom	citokin termelés, anti-parazita válasz
IL-26 homodimer	Mo, Tm	IL-20R1 / IL-10R2 heterodimer		Nyálkahártya és bőr immunitás
IL-27 EBI-3/p28 (IL-30) heterodimer	Mo/Mf, DC, En, trofoblaszt	IL-27R TCCR/WSX-1 / gp130 heterodimer	Th, NK	T, NK aktivitás
IL-28A és B (IFNλ2 és λ3)	Leu, Fb, Mo/Mf, vírus fertőzõtt En	IL-28R1 / IL-10R2 heterodimer	K, melanóma, Ep, májsejt	Antivirális, antiproliferatív hatás, MHC-I expresszió növelő, citotoxikus válasz
IL-29 (IFNλ1)				
IL-31	Takt	IL-31R IL-31Rα / OSMRβ heterodimer	Mo/Mf, Ep	Bőr epitél gyulladás, bőr léziók
IL-32 (α, β, γ, δ, ε, ζ)	T, NK, Ep		Mo/Mf, DC	TNFα termelés indukciója
IL-33 (IL-1F11)	DC, Mo/Mf, perifériás szövetek	IL-33R ST2 / IL-1R-AcP heterodimer	H, Eo, Ba, Th2	Nyálkahártya immunitás, anti-parazita válasz, Th2 differenciáció
IL-35 EBI-3/p35 heterodimer	Foxp3+ Treg sejtek		T	Effektor T-sejt gátlás Treg proliferáció
IL-36 α, β és γ (IL-1F6, 8 és 9)	Ep, K, Fb	IL-36R IL-1Rrp2 / IL-1R-AcP heterodimer	Ep	Gyulladás
IL-36Ra (IL-1F5)	Ep	IL-1Rrp2	Ep	IL-36 antagonista
IL-37 (IL-1F7)	M, Ep		Ep	Gyulladásgátló intracellulárisan transzkripciós faktor
CNTF	Schwann-sejtek, asztrociták	CNTFR	Neuron, izomsejtek	Neuron regeneráció, antiapoptotikus

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

(*C*iliary *N*euro*T*ropic *F*actor)		CNTFRα / LIFRβ / gp130 (CD130) heterotrimer		
CSF-1 homodimer (M-CSF) (*C*olony *S*timulating *F*actor; *M*acrophage-*C*olony *S*timulating *F*actor)	Str, oszteoblaszt, asztrocita, T	CSF-1R CD115 homodimer tirozin kináz	Mo/Mf	M, DC érés, differenciálódás, oszteoklaszt homeosztázis
CT-1 (*C*ardio*T*rophin)	Szív és más szövetek	CT-1R LIFRβ / gp130 (CD130) heterodimer	Szív, máj , neuron	Növekedési faktor
EGF molekula család (*E*pidermal *G*rowth *F*actor)	Általános	EGFR-ok homo- és heterodimer tirozin kináz	Általános	Növekedés, migráció, differenciálódás, túlélési szignálok
Epo *(erythropoietin)*	Vese, máj	Epo-R homodimer	Eritrocita progenitor, megakariocita, En, neuron	Eritrocita érés, anti-apoptotikus szignál
FGF molekula család *(F ibrobl a st G rowth F actor)*	Általános	FGFR-ok CD331-CD334 tirozin kináz	Fb, Ep	Sebgyógyulás, angiogenezis, embrionális fejlődés, hemopoézis
Flt3-L *(F ms like tyrosine kinase 3 Ligand)*	Általános	Flt3 CD135 tirozin kináz	Hemopoetikus progenítorok	Korai limfoid és mieloid differenciálódás
G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*)	Str, En, Fb, Mo/Mf	G-CSFR CD114 homodimer	Mieloid progenitorok, N	Neutrofil érés és aktiváció
GM -CSF (*Granulocyte-Macrophage- Colony Stimulating Factor*)	Mo/Mf, T, Ep, H, En	GM-CSFR GM-CSFRα / β (CD131) heterodimer	Mieloid vonal sejtjei	Mieloid sejtek érése, proliferáció, differenciáció
I. típusú IFN-ok	Leu, Fb, Mo/Mf,	IFN-IR	Általános	Antivirális,

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

(Interferon - , , δ , κ , ϖ , τ)	vírus fertőzõtt En	IFNαR1 / IFNαR2c heterodimer		antiproliferatív, antitumor, proapototikus hatás, MHC-I expresszió növelő, APC aktiválás, citotoxikus válasz
IFN- (*interferon-*) homodimer	Th1, CTL, NK	IFN-R IFNγR1 (CD119) / IFNγR2 heterodimer	T, NK, Mo/Mf, B, En	Antivirális, antiproliferatív, antitumor, proapototikus, citotoxikus válasz aktiváció, MHC, T_H1 differenciáció, izotípus váltás
HMGB-1 *(high motility group DNA binding family1)*	Mo/Mf	RACE (*R*eceptor for *A*dvanced glycation *E*ndproducts)	Mo/Mf, símaizom	Akut-fázis válasz, szepszis, TNF szekréció
LIF *(leukemia inhibitory factor)* **(**CDF – *cholinergic neural differentiation factor)*	Str, En	LIFR LIFRβ / gp130 (CD130) heterodimer	HSC, Mo/Mf, megakariocita, neuron	Embrionális érés, differenciáció szabályozás, Mo differenciáció, idegrendszeri hatások
leptin	Adipocita	ObR	hipotalamusz, hasnyálmirigy β-sejtek, hemopoetikus progenítorok, En, Mo/Mf, T, B	Táplálék felvétel, alapanyagcsere, Mf – ok gyulladási válaszának segítése
OSM *(Onco S tatin M)*	Mo/Mf, T	OSMR LIFRβ / gp130 (CD130) vagy OSMRβ / gp130 (CD130) heterodimer	HSC, Fb, En	Növekedési és differenciálódási faktor
OPN (*O*steo*P*o*N*tin)	En, Ep, Mo/Mf, T, NK	αV/3, 5 és 1 integrinek	En, Ep, Mo/Mf, T, fibroblaszt, oszteoblaszt	Sebgyógyulás, csontanyagcsere, migráció, gyulladási folyamatok szabályozása
PDGF	megakariocita, Thr,	PDGFRα /	Fb, En, Ep,	Növekedési és

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

(*P*latelet *D*erived *G*rowth *F*actor) homodimer	Mo/Mf, Fb	tirozin kináz	oszteoblaszt, izom, glia	differenciálódási faktor
Prolactin	agyalapi mirigy	Prolactin-R	emlő, petefészek, prosztata, számos idegrendszerhez és immunrendszer-hez tartozó sejt	Növekedés szabályozás, differenciálódás
TGF- (*T*ransforming *G*rowth *F*actor-) homodimer (molekulacsalád)	Mo/Mf, Th3, Treg, B, Thr, En	TGF-1R 2 ALK5 (*activin receptor like kinase)* / 2 TGF-RII lánc heterotetramer szerin/treonin kináz	Mo/Mf, B, T, NK, DC, Gr	Az immunválasz szabályozása, tolerancia, sejtproliferáció, gyulladás IgA-izotípus váltás
TPO *(thrombopoietin)*		homodimer	Mpro	mieloid érés, thrombocita érés
TSLP (*T*hymic *S*tromal *L*ympho*P*oietin)	Str, Ep, K	TSLPR IL-7Rα (CD127) / TSLPR heterodimer	DC, Thy, pro/preB	B érés, DC érés, T szelekció, sérülés utáni szöveti regeneráció, anti-parazita válasz
SCF (*S*tem *C*ell *F*actor)	Str, oszteoblaszt	c-kit CD117 tirozin kináz	HSC	korai limfoid és mieloid érés, differenciálódás
VEGF (*V*ascular *E*ndothel *G*rowth *F*actor) homodimer molekula család	Általános	VEGFR-ok CD308 tirozin kináz NP-1, CD304 (*N*neuro*P*ilin-*1*)	HSC, hemopoetikus progenítorok, En DC, T, neuron, En	Aktin reorganizáció, migráció, angiogenezis, embrionális fejlődés, hemopoetikus differenciálódás angiogenezis, DC-T kapcsolat

* IL- interleukin

5. Védőoltások, vakcinák

1. táblázat. Gyermekkori oltások

A.5. táblázat -

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Betegség	Oltóanyag-összetétel	Oltás
Merevgörcs Torokgyík Szamárköhögés	*Clostridium tetani* toxoid *Corynebacterium diphteriae* toxoid *Bordetella pertussis* kórokozó komponensek	DTPa, i. m. kombinált oltás, összesen 6 alkalommal
Gyermekbénulás	*Poliovírus*, inaktivált	IPV, i. m. öt alkalommal
Tüdőgyulladás, agyhártyagyulladás	*Hemophilus influenzae*, konjugált poliszacharid	Hib, i. m. négy alkalommal
Tüdőgyulladás, agyhártyagyulladás	*Streptococcus pneumoniae*, konjugált poliszacharid	PCV-13, i. m. három alkalommal
Kanyaró Fültőmirigygyulladás rózsahimlő	*Morbillivírus*, legyengített *Mumpszvírus*, legyengített *Rubeolavírus*, legyengített	MMR, s. c. kombinált oltás, két alkalommal
Gümőkór (tbc)	*Mycobacterium tuberculosis*, élő Calmette–Guerin-altörzs	BCG, s. c. születést követő héten
Vírusos májgyulladás	*Hepatitis B vírus*, rekombináns fehérje	HBsAg, i. m. 13 éves korban

2. táblázat. Példák megbetegedési veszély esetén adott oltásokra

A.6. táblázat -

Betegség	Oltóanyag-összetétel	Oltott egyének
Veszettség	*Rabies-vírus*, inaktivált	Állatokkal dolgozók, megfertőzöttek
Influenza	*Influenzavírus*, inaktivált	Kisgyermekek, kismamák, idősek
Övsömör, bárányhimlő	*Varicella zoster vírus*, legyengített	Leukémiás gyermekek, immunszuppresszált egyének
Sárgaláz Hastífusz Kolera	*Sárgaláz-vírus*, legyengített *Salmonella typhi*, elölt *Vibrio cholerae*, legyengített	Endémiás területre utazók
Agyvelőgyulladás	*Encephalitis-vírus*, inaktivált	Kullancscsípésnek fokozottan kitett egyének

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Felhasznált irodalom: Epinfo 18. évfolyam 1 különszám, Országos Epidemiológiai Központ; www.oek.hu

3**. táblázat. A vakcinák csoportosítása az antigén típusa szerint, néhány példán bemutatva**

A.7. táblázat -

Antigén-preparátumok		
	Az antigén típusa	*Példák*
Élô organizmusok	*Legyengített kórokozó*	Polio (Sabin-csepp)
		Kanyaró, mumpsz, rubeola
		Sárgaláz
		Varicella-zooster (herpes vírus)
		BCG (tuberkulózis)
Intakt, inaktivált organizmusok	V*írusok*	Polio (Salk)
		Veszettség
		Influenza
		Hepatitis A
		Tífusz
	Baktériumok	Szamárköhögés
		Kolera
		Pestis
Szubcelluláris fragmentumok	*Kapszula-poliszaharidok*	Pneumococcus
		Meningococcus
		Haemophilus influenzae
	Felszíni antigén	Hepatitis B
	Toxoid	Tetanusz
		Diftéria
	Konjugált	Pneumococcus + toxoid
Rekombináns DNS-alapú	*Klónozott és expresszált gén*	Hepatitis B

6. Glosszárium

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

α β T-sejtek: antigén-felismerő egységként α- és β-láncot tartalmazó T-sejt-receptort (*TCR*) hordozó *T-limfociták.*

ADCC – lásd *antitestfüggő celluláris citotoxicitás*

Adhéziós molekulák: a sejtek egymáshoz, ill. az extracelluláris mátrixhoz való kötődésének kialakítására alkalmas fehérjemolekulák, melyek egymással receptor-ligandum típusú kapcsolatot létesítve segítik elő különböző sejtek funkcionális kölcsönhatását. E molekulák az *immunglobulin* (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, ill. a *mucinok* közé (pl. GlyCAM-1, CD34) tartoznak. Szerepük a limfocita-migrációban, ill. letelepedésben („homing"), a limfocita–limfocita, limfocita–makrofág, limfocita–endotél, leukocita–extracelluláris mátrix, illetve fagocita–mikroroganizmus kölcsönhatásokban van.

Adjuváns: a poliklonális immunválasz mértékét nem fajlagosan növelő anyag (pl. Freund-adjuváns, bakteriális lipopoliszaccharida, alumínium sók).

A daptív immunválasz, adaptív immunitás : az antigén-specifikus T-, ill. B-limfociták által kialakított, *klonalitáson alapuló* immunválasz, ami az *immunológiai memória* kialakulását is biztosítja. Más néven *szerzettimmunitás*.

Adapter fehérj ék: receptorok által kiváltott jelátadás kulcsmolekulái, fehérje–fehérje vagy fehérje–lipid kapcsolódást lehetővé tevő szerkezeti elemekkel. Enzimaktivitással nem rendelkeznek, jellegzetes doménjük a src-homológ 2 (SH-2) domén, amely a kinázok által foszforilált tirozint tartalmazó motívumokkal lép kölcsönhatásba.

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 egypontos kapcsolódás kötőerejének kvantitatív mértéke, azaz a monovalens haptén (*epitóp*) és az ellenanyag monovalens antigénkötő helye (*Fab-fragmentum*) között kialakult kapcsolat erőssége.

Affinitásérés: egy adott antigénre specifikus ellenanyagok affinitásának az immunválasz előrehaladtával bekövetkező növekedése, amit szomatikus mutációk és a nagy affinitású receptorral rendelkező B-sejt-klónok szelekciója tesz lehetővé.

AFP, α-fötoprotein: a máj által termelt onkofötális antigén. A magzatban erőteljesen, felnőtt korban csak kis mértékben fejeződik ki. Daganatos betegek keringésében megjelenik, ezért „tumormarkerként" használható.

Agglutináció: sejtek, partikulák összecsapzódása ellenanyag jelenlétében. Az antitestek által előidézett agglutináció immunológiai mérőtechnika. Vörösvérsejtek összecsapzódása a *hemagglutináció*.

Agglutinin: agglutináló ellenanyag.

AICD (*A*ctivation *I*nduced *C*ell *D*eath): a T-sejt-receptoron keresztüli T-sejt-aktiváció következményeként végbemenő apoptózis, mely alapvető jelentőségű a tolerancia és a homeosztázis fenntartásában.

AID (*A*ctivation *I*nduced *D*eaminase): citidin-uracil átalakulást előidéző enzim, mely a DNS-javító mechanizmus révén részt vesz többek között a B-limfociták receptorának szomatikus hipermutációjában és a duplaszáló DNS törés kiváltása útján az izotípusváltás folyamatában.

AIDS (*A*cquired *I*mmuno*D*eficiency *S*yndrome): HIV-fertőzés által okozott szerzett immunhiányos betegség.

AIRE (*A*uto*I*mmune *RE*gulator): transzkripciós faktor, mely génjének mutációja kimutatható az APECED (*A*utoimmune *P*oly*E*ndocrinopathy-*C*andidiasis *E*ctodermal *D*ystrophy) -syndromában. A tímuszon belüli ektópiás génexpresszió „mester" regulátora.

Akcesszórikus sejtek: antigénkötő receptorral nem rendelkező sejtek, melyek részt vesznek az adaptív immunválasz kialakításában. Ide sorolhatók pl. a fagociták, a hízósejtek és az NK-sejtek is.

Aktív immunitás: patogén vagy védőoltás (vakcináció) hatására kialakuló immunitás.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Akut-fázis fehérjék: a gyulladás gátlását, lokalizálását, következményeinek enyhítését szolgáló fehérjék, melyek az *akut-fázis válasz* során fokozott mértékben termelődnek. Lehetnek proteáz-inhibitorok: pl. α_2-makroglobulin, α_1-antitripszin; véralvadási fehérjék: pl. fibrinogén; opszonizáló anyagok: pl. C3, CRP, SAPA, SAP; transzportfehérjék: pl. cöruloplazmin, SAA valamint különböző gyökfogó molekulák. Egyes fehérjék – pl. az albumin,ugyanekkor csökkent mértékben termelődik.

Akut-fázis válasz: a szervezet fiziológiás, szisztémás válasza egy lokálisan, fertőzés vagy trauma helyén keletkező változásra. Hatása a helyi rendellenesség gyors elhárítását szolgálja. A folyamatban központi szerepet játszik a máj, amely anti-inflammatorikus *akut-fázis fehérjéket* termel. Emellett döntő jelentőségű a hipotalamusz–hipofízis–mellékvesekéreg-tengely, amelynek aktivációja kortikoszteroid-termelés révén gátolja a gyulladást. Az interleukin-6 (IL-6) központi szerepet játszik az akut-fázis reakció szabályozásában.

Allél: homológ kromoszómák azonos lókuszán lévő gének (kettő vagy annál több), amelyek azonos sajátság/tulajdonság különböző változatait örökítik át, így biztosítva a *genetikai polimorfizmust*.

Allélexlúzió (*allélkizárás*): az a genetikai mechanizmus, amely heterozigóta egyedekben csak az egyik allél expresszióját teszi lehetővé. Így pl. a B-sejtekben az egyik kromoszómán sikeresen lezajlott $V_HD_HJ_H$ 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 kiváltja a szervezet fokozott immunválaszát – *allergiát, hiperszenzitivitási reakciót*. 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 bazofil leukocitákból és hízósejtekből IgE-függő és IgE-től független folyamatok eredményeképpen vazoaktív aminok (pl. hisztamin, szerotonin), majd később prosztaglandinok, leukotriének, limfokinek stb. szabadulnak ki. E mediátorok hatására allergiás tünetek: simaizom-kontrakció, értágulat, gasztrointesztinális zavarok, bőrjelenségek stb. alakulnak ki. Lásd még *hiperszenzitivitás*.

Alloantigén: az immunrendszer által egy azonos fajú, de genetikailag eltérő egyedben felismert antigén. Az alloantigének (pl. HLA- és vércsoport-antigének) transzplantáció, ill. vértranszfúzió során kilökődést eredményező immunválaszt válthatnak ki.

Allogén: ugyanazon faj genetikailag eltérő, másik egyedéből származó antigénnel kapcsolatos.

Allograft: *allogén* donorból származó oltvány (*graft*).

Allotípus-fehérjék: genetikai polimorfizmus (allélek kifejeződése) eredményeként kialakuló variánsok. Pl. Ig esetében az azonos *izotípusú* Ig-molekulák allélikus variánsai – *allotípusai* – a H- és az L-láncok konstans szekvenciáiban létrejött aminosavcsere eredményeként jelennek meg. Az MHC-molekuláknak számos allélikus változata van; a fejletteb gerinces szervezetek legnagyobb polimorfizmust mutató fehérjéi.

Allotranszplantáció: azonos faj eltérő egyedei közti szerv-, ill. szövetátültetés.

Alternatív út: lásd *komplementrendszer*.

Anafilatoxin ok: 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. Lásd még *hiperszenzitivitás*.

Anergia: T- vagy B-limfocita (klón) válaszképtelenségi állapota egy adott antigénre.

Angiogenezis: érképződés, a vérellátás kialakulása.

Antigén: az érett immunrendszer T- és B-limfocitái által felismert struktúrák (mikrobák, sejtek, molekulák stb.) gyűjtőneve. A kifejezést a magyar Detre László alkotta az *anti*szomato*gén* (ellenanyag-termelést kiváltó) szó rövidített formájaként.

Antigén-determináns (*epitóp, haptén*): az antigénnek az antigénkötő T- és B-sejt receptorok (*TCR, BCR*), ill. az ellenanyag-molekula antigénkötő helye által felismert része.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

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-, ill. komplementreceptorok) kötődve az antigén eliminációját fokozza. Más esetben az antigén–antitest komplex a keringésben marad, ill. a szövetek extracelluláris tereibe kerülhet. Ilyenkor az immunkomplexek lokális gyulladást okozhatnak.

Antigén-bemutatás (*antigén-prezentáció*): a patogének, ill. különböző fehérjék feldolgozása, peptidekre bontása („*processing"*) és a sejtmembránon *MHC-molekulákkal* való együttes megjelenítése az antigén-bemutató sejtek által. A T-limfociták kizárólag az *antigén-bemutató sejtek* MHC-molekuláin megjelenő peptideket, vagyis az MHC-molekula és a peptid komplexét ismerik fel. Az antigén-bemutatás folyamata – az antigén eredetétől függően – két úton történhet:

1. Endogén antigének MHC - I-molekulák által való bemutatása CD8 + Tc-sejtek számára. A bármilyen magvas sejtben keletkező *endogén antigének* (pl. vírusfertőzés vagy sejtek tumorossá fajulása során termelődő fehérjék) a citoszolban jelenlevő *proteaszóma*-komplexben 9-11 aminosav méretű peptidre hasadnak, melyek transzporter molekulák (*TAP-1, -2*) segítségével az endoplazmatikus retikulumba kerülve, az MHC-I-molekula peptidkötő „zsebébe" kerülnek. Az MHC-I–peptid komplex a sejt membránjára kerül, ahol azt a megfelelő fajlagosságú *TCR*-t kifejező $CD8^+$ Tc sejtek felismerik. A „*target*"-sejtet a pusztító aktivitású *CTL*-ek eliminálják.

2. Exogén antigének MHC - II-molekulák által való bemutatása CD4 + Th-sejtek számára. Az exogén patogének (pl. extracelluláris baktériumok), ill. antigének fagocitózissal (makrofág, dendritikus sejt) vagy a specifikus felszíni immunglobulinnal együtt (B-limfocita) kerülnek az antigén-bemutató sejtek endoszómáiba, ahol 12–25 aminosav hosszúságú peptidekre hasadnak. A peptidek az endoplazmatikus retikulumban kapcsolódnak az MHC-II-molekulákhoz, és a Golgi-vezikulumok lefűződése során kerülnek a sejt plazmamembránjára. Az MHC-II–peptidkomplexet CD4+ Th-sejtek ismerik fel, melyek a kölcsönhatás, ill. az azt követő aktiváció eredményeként nagy mennyiségben termelnek különböző *limfokineket*.

Antigén-bemutató sejtek (APC – *A*ntigen *P*resenting *C*ell):A patogén/antigén felvételét, feldolgozását és MHC-molekulákkal való együttes bemutatását végző sejtek. Ide tartoznak az *MHC-II*-molekulákat konstitutív módon kifejező, ún. *professzionális antigén-bemutató sejtek*: monociták, makrofágok, dendritikus sejtek és B-limfociták, ill. az *MHC-I*-molekulákat kifejező magvas sejtek, melyek adott esetben (pl. vírusfertőzés, tumorossá fajulás) *célsejtekké* (target) válhatnak. Lásd még *antigén-bemutatás.*

Antigénkötő receptorok: a T- és a B-limfocitákon megjelenő, variábilis régiójukban nagy diverzitással rendelkező molekulakomplexek (TCR, ill. BCR), amelyek az antigének nagy változatosságát képesek felismerni. Lásd még *BCR, TCR.*

Antitest (*ellenanyag, immunglobulin, Ig*)**:** a *B-limfociták* aktiválása eredményeként kialakuló *plazmasejtek* által termelt, két *nehéz (H)* és két *könnyű (L)* láncból álló, S-S hidakkal kovalensen kapcsolt, ellenanyag-aktivitású, gamma-mobilitású globulin. Az antitestek H-láncainak eltérő *konstans szekvenciái* (γ, μ, α, δ és ε) 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 az 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, illetve a szekrétumokban dimer formában megjelenő IgA 4 antigénepitóppal képes kapcsolódni. Az antitest-molekula N-terminális részét *Fab-régiónak* nevezzük. A H- és az L-láncok C-terminális szekvenciái az egyes osztályokon/alosztályokon belül konstansak; a H-láncok C-terminális szakaszait *Fc-régiónak* nevezzük. Az immunglobulin Fc-szakasza lényeges *effektor funkciókat* szolgál az immunválasz során (komplementaktiváció, immunkomplex-kötés, placentán való átjutás, fagocitózis, bazofil- és hízósejt-degranuláció stb.).

Antitestfüggő celluláris citotoxicitás (ADCC – *A*ntibody-*D*ependent *C*ell-mediated *C*ytotoxicity)**:** a folyamat során az effektor sejt a specifikus ellenanyaggal borított célsejtet (*targetsejt*) elpusztítja. Az ADCC-t Fc-receptorok közvetítik.

Antitest repertoár: az egyed által termelt különböző specificitású antitestek összessége.

AP-1: transzkripciós factor, a *fos* és *jun* onkogének heterodimérje, többek között az interleukin-2 termelő sejtekben, a MAP-kináz kaszkádon keresztül aktiválódik.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Apoptózis: a programozott sejthalál egy típusa. A sejt „önpusztítása”, DNS-ének feldarabolódása, fehérjéinek kovalens keresztkötése magfragmentáció során megy végbe. Általában a sejtek proliferációját kísérő jelenség, mely az immunrendszer kialakulásakor és az immunválasz alatt is állandóan zajlik. A citotoxikus sejtek felszínén *fas* ligandum (FasL) jelenik meg, amely az „öngyilkos” célsejt felszíni *fas*-molekulájával 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*).

A to pia: allergiás, azonnali túlérzékenységireakcióra való hajlam.

Autoantigén: ugyanazon egyedből származó antigén.

Autoantitest: saját antigénnel reagáló ellenanyag, izotípusa, mennyisége és specificitása jellemző bizonyos autoimmun betegségekre.

Autograft: ugyanazon egyén testének egyik részéből a másikba átültetett szövet (*graft*).

Autoimmun betegség: autoreaktív limfociták (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 ellen kialakuló károsító vagy védő immunválasz.

Autokrin hatás: egy adott sejt által termelt hatóanyag (pl. citokin) ugyanazon sejt receptorával reagálva fejti ki hatását.

Aviditás: multivalens antigének és multivalens ellenanyagok között kialakuló kapcsolat erőssége. Mértékét nemcsak az egyes reagáló csoportok affinitása, hanem a kapcsolódó helyek száma és egyéb tényezők (pl. sztérikus viszonyok) is befolyásolják.

β_2-mikroglobulin: az MHC-I- és az MHC-I-szerű molekulák α-láncát stabilizáló, állandó szerkezetű, egyetlen Ig-domént tartalmazó lánc.

B7-molekulák: az antigén-bemutató sejteken megjelenő kostimulációs molekulák (B7-1 és B7-2), melyek a CD28-cal és a CTLA4-gyel lépnek kapcsolatba.

Bakteriális endotoxin (Lipopoliszacharid, LPS): lásd *endotoxin*

BALT (*B*ronchial *A*ssociated *L*ymphoid *T*issue): a légutakhoz kapcsolódó limfoid szövetek összessége. Fontos szerepe a belélegzett antigén, ill. a légúti fertőzések elleni védelem.

Bazofil granulocita: bazofil festődésű, granulumaiban többek között hisztamint tartalmazó fehérvérsejt. A *hízósejtekkel* együtt az *allergiás reakciók* fő effektor sejtjei. Nagy affinitású sejtfelszíni IgE-receptorainak (FcεRI) antigénnel való keresztkötése, vagy egyéb anafilaktikus hatások (pl. C5a) nyomán biológiailag aktív hatóanyagok szabadulnak fel a sejtből, aminek jelentős élettani következményei (pl. simaizom-kontrakció, értágulat, gyomornedv-termelés) vannak.

BCL-2: az apoptózis ellen ható gének terméke.

BCR (B-sejt receptor, *B*-Cell *R*eceptor): a B-sejtek antigén-felismerő receptorkomplexe, mely az *antigénnel fajlagosan kapcsolódó,* sejtfelszíni Ig-ből (2 H- és 2 L-lánc tetramerje) és az ahhoz asszociált – szintén az Ig-szupercsaládba tartozó – *jelátvivő* (α és β) láncokból áll. Az antigén-felismerő polipeptidláncok N-terminális szakasza variábilis felépítésű; két antigénkötő helyet formálnak, vagis a BCR *bivalens* (ellentétben a monovalens *TCR*-rel).

Bence-Jones fehérje: az Ig-molekulák könnyűlánca, amely egyes mielomás betegek vérében és vizeletében jelenik meg.

Biogén aminok: nagy biológiai hatással rendelkező monoaminok (pl. hisztamin) vagy diaminok (pl. putreszcin).

B limfociták: a csontvelőben (illetve madarakban a Bursa Fabricius-ban) fejlődő sejtek, melyek antigénkötő receptorát 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

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

determinánsait ismerik fel. Aktiváció után, jellegzetes osztódási és differenciálódási szakaszt követően, a felszíni immunglobulinokkal azonos specificitású ellenanyagokat szecernáló *plazmasejtekké* alakulnak át. Mint *professzionális antigén-prezentáló* sejtek, antigénkötő *BCR*-jük révén részt vesznek az antigének felvételében, majd feldolgozásában és a T-sejtek számára való bemutatásában is.

Blasztos transzformáció: a limfociták mitogénekkel vagy antigénekkel indukált átalakulása, melynek során méretük megnő, majd a sejt osztódik.

Bőr immunrendszer (SALT – *S*kin *A*ssocitaed *L*ymphoid *T*issue): A bőrben található immunsejtek (Langerhans-sejt, nagyszámú γδ-T-limfocita) alkotják, melyek a sajátos környezeti hatásokra (fertőzés, ultraibolya-sugárzás stb.) aktiválódnak.

Burkitt-limfóma: Epstein–Barr-vírus (EBV) által kiváltott, igen nagy malignitású non-Hodgkin-limfóma, mely a B-sejtekből indul ki.

B ursa Fabricii: madarakban a kloáka körül található, elsődleges immunszerv, a B-sejtek fejlődésének központja. Emlősökben Bursa-ekvivalens szervnek/szövetnek is nevezzük a B-sejtek kialakulásának helyszíneit (pl. csontvelő, bélrendszer).

Cadherinek: adhéziós fehérjék, melyek Ca^{2+}-függő módon, általában *homofíliás* (önmagukkal alkotott) kapcsolatokat képeznek

Calnexin: az endoplazmatikus retikulumban található molekula, amely az Ig-szupercsaládba tartozó fehérjékhez kötődve visszatartja azokat addig, amíg azok megfelelő térszerkezete kialkul („folding”).

Centroblasztok: a csíraközpontok nagy, gyorsan osztódó B-sejtjei a sötét zónában; itt zajlik a szomatikus hipermutáció.

Centrociták: a centroblasztokból fejlődő kis méretű, nem osztódó B-sejtek a csíraközpont világos zónájában. Megfelelő stimulusok hatására ellenanyagtermelő plazmasejtekké és memóriasejtekké érnek.

CD-antigének: sejtfelszínen megjelenő differenciálódási antigének (*C*luster of *D*ifferentiation). Monoklonális ellenanyagokkal végzett meghatározásukkal fehérvérsejtek és szubpopulációik azonosítása és érési állapotuk megítélése válik lehetővé. Azokat a monoklonális ellenanyagokat, amelyek ugyanazt a membránantigént ismerik fel (általában nemzetközi megegyezés alapján) azonos CD-be csoportosítják. *A CD-k felsorolását lásd a Függelékben.*

CD28 - B7 kölcsönhatás: az egyik legfontosabb *kostimulációs* (nem antigénspecifikus) kölcsönhatás az antigén-bemutató sejt egy felszíni molekulája (B7) és a T-sejt egyik membránfehérjéje (CD28) között. A CD28-cal homológ CTLA-4 a B7-molekulához kapcsolódva, ellentétes hatású, azaz gátló funkciót lát el.

CD3: a T-sejt-receptor (*TCR*) többláncú alkotóeleme, mely szerkezete alapján az Ig-szupercsaládba tartozik. Az antigén-felismerésben nem játszik szerepet, de a jelátvitelhez elengedhetetlen.

CD4: a segítő T-sejtek (*Th*) felszínén, valamint a monocitákon kifejeződő, az immunglobulin szupergéncsaládba tartozó koreceptor-molekula, mely az antigén-bemutató sejt MHC-II-molekuláinak állandó részéhez kapcsolódik. A HIV-kötéséért felelős molekula.

CD4+NK1.1 + T- sejt (NK T-sejt): csekély polimorfizmust mutató αβ-láncot hordozó T-sejt, mely nagy mennyiségben termel IL-4-et.

CD8: a citotoxikus (*Tc*) limfociták felszínén kifejeződő, az immunglobulin szupercsaládba tartozó koreceptor-molekula, amely az antigén-bemutató (target) sejt MHC-I-molekuláinak állandó részéhez kapcsolódik.

CDR-szakasz (*C*omplementarity-*D*etermining *R*egion): a BCR és a TCR antigén-felismerő láncainak hipervariábilis szekvenciáit tartalmazó epitópkötő helye.

CEA (*C*arcino*E*mbryonic *A*ntigen): karcinoembrionális antigén, onkofötális tumorantigén; mely normális magzati sejtekben és daganatsejtekben fordul elő.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

C entroblasztok: nagy méretű, gyorsan osztódó B-sejtek a nyirokcsomók és a lép csíraközpontjaiban. Ezekben a sejtekben zajlik az Ig gének szomatikus hipermutációja. Ezekből a sejtekből származnak az ellenanyagtermelő plazmasejtek és a memóriasejtek.

C-Fos: proto-onkogén, termékeinek szerepe van (többek között) az interleukin-2 bioszintézisében.

Chaperonok: molekuláris „dajkafehérjék", amelyek számos alapvető fontosságú fehérje konformációjának stabilizálásában, szállításában vesznek részt.

Citofil antitestek: különböző sejtek Fc-receptoraihoz nagy affinitással kötődő ellenanyagok. Citotróp antitestnek is nevezik, és elsősorban az anafilaxiás reakciót kiváltó, IgE, ill. IgG-ellenanyagokra alkalmazzák ezt a kifejezést.

Citokinek: szolúbilis, „kommunikációs", nem antigén-specifikus, gyakran többfunkciós molekulák, melyeknek sokrétű szerepe van az immunválasz sejtjei közötti és más sejtekkel való kölcsönhatásban. Citokinreceptorokhoz kötődve általában parakrin vagy autokrin módon hatnak. Kis koncentrációban fordulnak elő, biológiai hatásuk nagy. Mindeddig több mint 100 citokint azonosítottak.

Citotoxikus T-sejt: (Tc, CTL) a célsejtet (*target*) sejtoldódással (*lízis*) és apoptózis indukálásával pusztító effektor T-sejt. Az aktivált CTL és a célsejt kölcsönhatása MHC-I-függő.

C-jun: proto-onkogén, termékének szerepe van (többek között) az interleukin-2 bioszintézisében. A c-Fos-sal kapcsolódva együtt alkotják az AP-1 transzkripciós faktort.

Con A (*Con*canavalin *A)*: a Canavalia ensiformisból (kardbab) nyerhető lektin, T-sejt-mitogén.

C oombs-teszt: vörösvérsejtek membránjához kötődő ellenanyagok kimutatására szolgáló vizsgáló módszer. Főként anyai eredetű anti-Rh-ellenanyagok kötődésének vizsgálatára használják.

CTL: *lásd citotoxikus T-sejt*

CRP (*C-R*eactive *P*rotein): az egyik legjelentősebb emberi akut-fázis fehérje, a Pneumococcus

C poliszaharidjával reagáló globulin. Szérumszintje órák alatt akár 100-500-szorosára is nőhet. A sejtmagtörmelék opszonizálása és a komplementrendszer aktiválása révén fontos szerepe van különböző eliminációs mechanizmusokban.

CSF (*C*olony-*S*timulating *F*actor, kolóniastimuláló faktor): elsősorban hemopoetikus sejtek proliferációját és differenciálódását kiváltó faktorok.

C síraközpont (*C*entrum *G*erminativum - *CG*): a másodlagos nyirokszervekben található képletek, melyek a *follikuláris dendritikus sejtek* (FDC) hálózatával kapcsolatba kerülő B-sejteket tartalmaznak nagy számban. A T-sejtekkel is kölcsönhatásba kerülő B-sejtek itt aktiválódnak, majd plazmasejtekké és memóriasejtekké differenciálódnak, ill. apoptózissal elpusztulnak.

Csk: C-terminális src-kináz, limfocitákban konstitutívan aktív. Az src-családba tartozó kinázok C-terminális tirozinját foszforilálja, ezáltal inaktiválja a kinázokat.

C sontvelő: a hemopoézis központja. Itt alakulnak ki a pluripotens őssejtekből a limfoid, a mieloid valamint az erithroid előalakok különböző citokinek, növekedési faktorok és sejt-sejt kölcsönhatások eredményeképpen. Itt történik meg az immunglobulin gének átrendeződése.

Csontvelő-átültetés: az immunkompetens sejteket nagy számban tartalmazó csontvelő átvitele olyan recipiensbe, aki valamilyen oknál fogva (pl. malignitás, besugárzás) endogén csontvelővel nem rendelkezik. Csontvelő-átültetéssel a vér alakos elemei újra kialakulnak, és így az immunrendszer működése helyreállítható.

CpG-motívumok: metilálatlan citozin-guanin (CG) dinukleotidot tartalmazó DNS-szakasz, mely baktériumokban fordul elő. Ezt a patogénnel asszociált molekuláris mintázatot (*PAMP*) a *TLR*9 ismeri fel. Azok a szintetikus oligodinukleotidok („CpG-oligo"), melyek megfelelő CpG-DNS motívumot tartalmaznak, a bakteriális DNS-hez hasonlóan immunstimuláló hatásúak, ami lehetővé teszi adjuvánsként való alkalmazásukat.

CTLA-4: T-sejteken megjelenő molekula, mely a B7 molekulát nagy affinitással köti. Gátolja a T sejt aktivációt, a negatív kostimulációs molekulacsalád tagja.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Cyclosporin-A: immunszuppressziót kiváltó szer. A ciklofilinhez kötődve, a kalcineurin gátlásán át többek között gátolja az IL-2 bioszintézisét. Transzplantáció után a graft kilökődésének megakadályozására használják.

D-gén-szegmentum (*D*iverzitás génszegmentum): az immunglobulinok nehézláncait és a TCR β, ill. δ-láncát kódoló gének V- és J-szegmentumai között elhelyezkedő, a *CDR*3 hipervariábilis régió kódolásában résztvevő szakasz.

DAF (*D*ecay *A*ccelerating *F*actor, CD55)**:**A komplementrendszer aktiválódását gátló sejtmembrán molekula, amely foszfatidil-inozitol kötéssel horgonyzódik a sejtek membránjába. Lásd még *komplementrendszer*.

DAG (*Di*Acyl *G*lycerol): a zsírok lebomlásakor keletkező molekula. A legtöbb sejtaktivációs folyamatban, a receptorok keresztkötésekor aktiválódó PLCγ-enzim hatására termelődik. Proteinkináz-C-t aktivál, így fontos szerepe van a jelátviteli folyamatokban.

Decoy receptorok (*csapda/néma receptorok*): nagy affinitással és specifitással kötnek citokineket és kemokineket, de ligandkötésük nem eredményez jelátvitelt. Igy ezek a „néma" receptorok nem közvetítenek sejtfunkcióikat, ugyanakkor gátolják a ligandum hatékony receptorhoz való kötődést.

Degranuláció: sejtek citoplazmatikus granulumai tartalmának kiürülése. Pl. a bazofil- és a hízósejtek degranulációja során *allergiát* kiváltó mediátor-anyagok (hisztamin, enzimek, stb.), míg a citotoxikus sejtek (Tc, NK) granulumaiból *perforin* és *granzim*ek szabadulnak fel stimulus hatására.

Dendritikus sejt (DC – *D*endritic *C*ell): csontvelői eredetű professzionális *antigén-bemutató sejt*, amely elsősorban a nyirokszövetek, ill. nyirokszervek T-sejt-dependens területein található meg; a T-sejt-válasz leghatékonyabb stimulátora. A nem limfoid szövetekben jelenlévő dendritikus sejtek (pl. a bőr Langerhans-sejtjei) csak a limfoid szövetekbe történő vándorlásuk és aktiválódásuk után képesek T-sejteket aktiválni.

Deszenzibilizálás: tolerancia vagy csökkent mértékű érzékenység előidézése egy adott allergénnel szemben, annak növekvő adagban történő, ismételt adása révén. A folyamat során elsősorban IgG izotípusú ellenanyag termelődik az allergiát előidéző antigén ellen (IgE helyett).

Diapedezis: vérsejtek – elsősorban leukociták – átjutása a szövetekbe az ereket bélelő endotélsejteken keresztül.

Differenciálódási antigén: egy sejt adott fejlődési fázisában a membránon kifejeződő antigén.

DiGeorge-szindróma: recesszíven öröklődő, veleszületett immunhiányos állapot, ami a tímuszepitélsejtek kifejlődésének elmaradása okoz.

D omináns T-sejt epitop: az antigén-feldolgozás során keletkező peptidszakasz, melyre a komplex antigénnel szemben kialakuló poliklonális T-sejt-válasz túlnyomó része irányul.

DTH (*D*elayed *T*ype *H*ypersensitivity*):* sejtek által közvetített, késői (IV-es) típusú túlérzékenységi reakció. A gyulladással járó reakció az antigénnel való találkozás után több órával zajlik le. Kialakulásában egyes citokintermelő CD4+ T limfociták (DTH-sejtek, gyulladásos T-sejtek) és egyéb leukociták, valamint endotél- és fibroblasztsejtek vesznek részt.

Dupla negatív T-sejt *(double negative (DN) T-cell):* az érésnek abban a – korai – stádiumában lévő timocita, amely még sem CD4-, sem CD8-koreceptorokat nem hordoz.

Dupla pozitív T-sejt *(double positive (DP) T-cell):* az érésnek abban a – késői – stádiumában lévő timocita, amely egyidejűleg fejez ki CD4- és CD8-koreceptorokat.

EAE (*E*xperimental *A*llergic *E*ncephalomyelitis): a központi idegrendszer gyulladása, amely állatokban (pl. egér, patkány) idegsejteredetű antigének és erős adjuváns alkalmazásával idézhető elő. Az állatokban előidézett folyamat az emberben előforduló Sclerosis multiplex (SM) betegséghez hasonló tünetekkel jár, ezért az EAE-t a SM modelljeként alkalmazzák.

EBV (*E*pstein–*B*arr-*vírus*): Burkitt-limfómát, ill. fertőzéses mononukleózist (mononucleosis infectiosa) okozó herpeszvírus, mely B-sejtek CR2 (CD21) receptorához kötődik. Egész életen át tartó, látens fertőzést okoz, amit T-sejtek szabályoznak. *In vitro* B-sejtek stabil sejtvonalakká történő transzformációját válthatja ki.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Effektor sejt: effektor funkció/ka/t közvetlenül (pl. Tc, ill. CTL) vagy termékeik útján (pl. Th limfociták, vagy a B-sejtekből kialakuló plazmasejt) kiváltó sejt.

ELISA (*E*nzyme-*L*inked *I*mmuno*S*orbent *Assay*): kvantitatív antigén- vagy ellenanyag-meghatározási módszer, amely az enzimmel kapcsolt ellenanyag vagy antigén és a megfelelő szubsztrát kölcsönhatása során kialakuló színreakció vizsgálatán alapul. Az egyik legelterjedtebb laboratóriumi immunológiai módszer.

EL ISPOT (*E*nzyme-*L*inked *I*mmunosorbent *S*POT *A*ssay)**:** Az ELISA adaptációja. A módszer az antigénnel vagy ellenanyaggal fedett felületen inkubált sejtek által termelt molekulák (pl. ellenanyagok, citokinek) lokális kimutatására alkalmas.

Ellenanyag: *lásdantitest.*

Elsődleges immunválasz (primer immunválasz): az első antigénstimulus hatására kialakuló immunreakció. A reakció látenciája 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 centrális nyirokszervek): a tímusz és a csontvelő (ill. madarak esetében a *Bursa Fabricii*)**.** Ezekben zajlik le a T-és a B-limfociták antigéntől független érése. Az elsődleges nyirokszervekből kijutó limfociták az ún. naív vagy „szűz" sejtek, melyek antigénreceptorrral már rendelkeznek, de antigénnel még nem találkoztak.

Endocitózis: extracelluláris makromolekulák felvétele sejtek által pinocitózis vagy receptorközvetített endocitózis útján.

Endogén: az adott szervezetből vagy sejtből származó.

Endokrin hatás: a véren keresztül terjedő, a szervezetben az adott anyagot (pl. hormon, citokin) termelő sejttől távoli helyen érvényesülő hatás.

Endoszóma: a sejtmembránról lefűződő vezikulák összeolvadásakor keletkező nagyobb, vakuólumszerű képlet.

Endotoxin: bakteriális toxin, mely a mikroba pusztulásakor szabadul ki. Az egyik legfontosabb endotoxin a Gram-negatív baktériumok sejtfalában található *lipopoliszaccharida* (LPS), amely a szervezetben számos kóros jelenséget válthat ki. Egyes LPS-ek szuperantigénként viselkednek, és poliklonális B-sejt-aktivációt okoznak.

Eozinofil granulocita: eozinofil festődésű granulumokat tartalmazó leukocita, mely főként limfociták hatására aktiválódik. Szerepe elsősorban különböző biológiailag aktív mediátorok termelése és a paraziták elleni védekezés.

Eotaxin 1 és 2: az eozinofil sejtekre ható kemokinek.

Epitóp (*antigén-determináns*): az antigénnek azon része, amelyet az ellenanyag, ill. a B-sejt-receptor (BCR) és a T-sejt-receptor (TCR) felismer. Az Ig által felismert epitópok konformációs vagy lineáris determinánsok, míg a TCR által felismert determinánsok lineáris aminosav-szekvenciák.

Epitóp kiterjedés *(epitope spreading)*: az autoantigénekre adott reakció egyre változatosabbá válása, amit egyre több limfocita-klón aktiválása tesz lehetővé a hosszú ideig tartó immunválasz során.

Eritéma: (bőrpír) többnyire gyulladásos reakciók környezetében kialakuló elváltozás, de okozhatja fokozott vérellátás is, gyulladás nélkül.

Erythroblastosis foetalis (magzati eritroblasztózis, az újszülött hemolitikus betegsége): a magzati vörösvérsejtek Rh-antigénjeivel szemben termelődött anyai eredetű ellenanyagok által kiváltott vérsejtoldódás (hemolízis) okozta betegség újszülöttekben (II. típusú *hiperszenzitivitási reakció*)**.**

ES (*E*mbryonic *S*temcell): embrionális őssejt. Multipotens sejt, mely oldékony faktorok hatására és más sejtekkel való kölcsönhatások eredményeként különböző irányokba differenciálódhat.

Exocitózis: a sejten belüli vezikulumok tartalmának a sejten kívülre kerülése (pl. mediátorok, lítikus enzimek, bomlástermékek).

Exon : fehérjét kódoló génszakasz.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Exotoxin: Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok által termelt és kiválasztott toxikus termék.

F(ab') 2 -fragmentum: az Ig-molekulák pepszinnel való emésztésekor képződő, bivalens antigénkötő fragmentuma, amely a teljes könnyű-láncokat (VL és CL domének), valamint a nehéz-láncok variábilis (VH) és első konstans (CH1) doménjét tartalmazza.

Fab-fragmentum: az Ig-molekulák enzimatikus (pl. papain) emésztéssel nyerhető, antigénkötő sajátsággal rendelkező monovalens fragmentuma, amely egyetlen könnyű-láncot (VL és CL domén) és egyetlen nehéz-lánc variábilis (VH) és első konstans (CH1) doménjét tartalmazza.

Fagocitózis-pinocitózis: az extracelluláris térből származó szilárd vagy folyékony anyag felvétele fagociták (DC, makrofágok, granulociták) által. A fagocitózis mértékét jelentősen fokozza az antigén antitesttel vagy/és komplementtel való befedése, az *opszonizáció*. A bekebelezett anyag a fagoszómába kerül, ami a lizoszómával egyesülve kialakítja a fagolizoszómát. A lizoszomális enzimek lebontják a bekebelezett anyagot.

F as és F as ligandum *(FasL)*: az apoptózisban döntő szerepet játszó, a TNFR, ill. TNF-családba tartozó sejtfelszíni struktúrák.

Fc-fragmentum (*F*ragment *c*rystallisable): az immunglobulin molekula emésztéssel előállítható, C-terminális, nem antigén-specifikus fragmentuma, amely csak a nehézláncok CH2, CH3 doménjeit (az IgE és az IgM esetében CH4-et is) tartalmazza. 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. FcγR-fagocitózis, FcεRI- hízósejt-degranuláció) és az immunválasz szabályozásában.

Fertőzés: patogén mikrobák bejutása és elszaporodása a gazdaszervezetben.

Fluorokróm: fluoreszkáló festék, melyet ellenanyagok (vagy más fehérjék) jelölésére alkalmaznak. Leggyakrabban használt a fluoreszcein izotiocinát (FITC), rodamin (TRITC), fikoeritrin (PE).

FDC (*F*ollikuláris *D*endritic *C*ell – follikuláris dendritikus sejt): ezek a sejtek fagocitózisra nem képesek – ellentétben a *dendritikus sejtekkel* –, eredetük nem tisztázott. A sok nyúlvánnyal rendelkező sejt az antigén-ellenanyag-komplement tartalmú komplexek Fc- és komplementreceptoron keresztüli megkötésére képes. Alapvető szerepük van a B-sejtek aktiválásában és a B-sejtes memória kialakításában.

Freund-adjuváns: a *komplett* Freund-adjuváns (CFA) hővel elölt mikobaktériumokat, ásványi olajat tartalmaz, míg az *inkomplett* Freund-adjuvánsban (IFA) nincs mikobaktérium.

F v-fr a gmentum: az Ig könnyű- és nehéz-láncának csak a variábilis doménjét (VH, VL) tartalmazó (minimális antigénkötő) fragmentum.

γ δ T-sejtek: antigénfelismerő egységükben γ-és δ-láncot tartalmazó T-sejt-receptort hordozó T-limfociták.

GALT (*G*ut-*A*ssociated *L*ymphoid *T*issue): a másodlagos (perifériás) nyirokrendszernek a *MALT*-hoz tartozó, a béltraktus nyálkahártyáival asszociált része (ld. még *Peyer-plakk*ok).

G amma-globulinok: a szérumfehérjék eredetileg elektroforetikus mobilitásuk alapján jellemzett csoportja, melyekről később derült ki, hogy az ellenanyag tulajdonságú immunglobulinokat (Ig) tartalmazza.

Genom: egy sejt/szervezet teljes genetikai állománya.

Génátrendeződés: az antigénkötő receptorok sokféleségét biztosító legfontosabb genetikai folyamat. Ennek során az éretlen B- és T-sejtekben a „germline" (csíravonal) V-, D- és J-gének közül egy-egy szakasz random módon, szomatikusan egymás mellé rendeződik, majd egyes DNS-szakaszok kivágását követően összekapcsolódik. A folyamat a rekombináz enzimek (RAG) segítségével jön létre. Ez a random-összerendeződés óriási változatosságot biztosít. A variabilitás, tehát a létrejövő Ig-k és TCR-ek sokfélesége egyéb folyamatok eredményeként (mutációk, pontatlan kapcsolódás stb.) tovább nő. Csak az átrendeződött variábilis régiót tartalmazó Ig, ill. TCR-génszakasz kapcsolódik a konstans szegmenseket kódoló génekhez, és csak erről az átrendezett, több különböző szegmensből álló génről íródik át mRNS, azaz szintetizálódik fehérje.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

GM-CSF (*G*ranulocyte-*M*acrophage *C*olony *S*timulating *F*actor*):* a mieloid eredetű sejtek (dendritikus sejt, monocita, granulocita) növekedését és differenciálódását kiváltó citokin.

Goodpasture-szindróma: autoimmun betegség, mely során ellenanyagok termelődnek a bazális membrán és a IV-es típusú kollagén ellen. A képződő immunkomplexek intenzív vaszkulitiszt (érgyulladást) okoznak, mely gyakran fatális lehet.

GPI (*G*lycosyl *P*hosohatidyl *I*nositol*)*: olyan kémiai csoport („horgony"), amely lehetővé teszi a sejtmembrán egyik lipidrétegébe süllyedő molekulák viszonylag gyors, oldalirányú mozgását. Ilyen „GPI-horgonnyal" rendelkezik pl. DAF, az MCP, az LFA-3.

G raft (*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 sajátnak ismerik fel, és azok ellen immunreakciót indítanak. A GVH-betegségnek akut és krónikus formája ismert.

Granuloma: krónikus gyulladásos folyamat során képződő, a kórokozó körül kialakuló sejtgyülem, mely főként T-limfocitákat, makrofágokat (epitél-sejteket), makrofágokból összeolvadó óriássejteket és fibroblasztokat tartalmaz.

Granzim: citotoxikus sejtek által termelt, azok granulumaiban tárolt lítikus hatású szerin-proteáz enzim.

Graves-betegség: autoimmun betegség, melynek során ellenanyagok termelődnek a tiroidstimuláló hormonreceptorok ellen, ami hormontúltermeléshez és a pajzsmirigy túlműködéséhez (hipertiroidizmushoz) vezet.

Gyul l adás: összetett, akut vagy krónikus lefolyású folyamat, mely sejtes és szolúbilis tényezőket egyaránt magában 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.

Haláldomén (*D*eath *D*omain, DD): eredetileg a programozott sejthalál (apoptózis) előidézésében részt vevő fehérjékben írták le; a fehérje–fehérje kölcsönhatások kialakításában résztvevő domén.

H-lánc (*heavy chain*)**:** az Ig-k nehéz polipeptidlánca, mely egy variábilis (VH) és három vagy négy konstans (CH1, CH2, CH3, ill. CH4) doménből épül fel. Meghatározza az Ig *izotípusát*. Lásd még *antitest.*

H aplotíp us: fix kombinációban öröklődő allélek.

Haptén (*antigén-determináns, epitóp)*: kis molekulatömegű komponens, mely önmagában nem immunogén, de nagyobb molekulasúlyú hordozóhoz kötve hapténspecifikus ellenanyagok termelődését indukálja.

Hashimoto-tireoditisz: autoimmun betegség, melyben a pajzsmirigy-specifikus antigénekkel szemben termelődnek ellenanyagok, melyek az NK-sejtek közvetítésével károsítják a szövetet, és gyulladást váltanak ki.

Hemagglutinin: a vörösvérsejtek agglutinációját kiváltó ellenanyag. Az emberi vér hemagglutininjei az AB0 vércsoport-antigénjeit ismerik fel. Hemagglutininnek (HA) nevezik az influenzavírus (és néhány más vírus) burkában található glikoproteint is, amely a gazdasejt felszínén levő glikoproteinekhez kötődik, így iniciálva a fertőzést.

Hem olízis: vörösvérsejtek oldódása.

Hemopoézis: a vér sejtes elemeinek képződése.

Heterológ: máshonnan, más egyedből származó (transzplantáció esetén a *xenogén* szinonímája).

HEV (*H*igh-*E*ndothelial *V*enule): magas endotélsejtekkel rendelkező posztkapilláris venulák, melyek lehetővé teszik a limfocitáknak a vérből a nyirokszervekbe való átjutását.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Hibridoma: normális limfociták és mielómasejtek fúziójának eredményeképpen képződő, hibrid sejtklón, mely megőrzi a B-limfocita ellenanyag-termelő sajátságát, illetve a T-limfocita TCR-jeit, valamint a mielómasejt proliferációs képességét.

Higiénia - elmélet: melynek értelmében az allergiás megbetegedések mind gyakoribb előfordulása a javuló higiéniás feltételekkel hozható összefüggésbe.

Hidegagglutinin: általában az IgM-osztályba tartozó, a vörösvérsejteket legjobban 4°C-on agglutináló ellenanyag.

Hiperszenzitivitás: túlérzékenység, abnormálisan fokozott mértékű immunválasz következtében kialakuló állapot, mely effektor mechanizmusok aktiválása révén általában *gyulladáshoz* és/vagy szöveti ártalomhoz vezet. Gell és Coombs szerint négy típusa különíthető el:

I. Típusú túlérzékenységi reakció (lásd még allergiás immunreakció) hízósejtek és bazofil leukociták által közvetített, általában IgE-függő, „allergiás" jellegű immunválasz,

II. Típusú túlérzékenységi reakció, antitest-közvetített citotoxikus (pl. komplementlízis, ADCC), illetve szerv- vagy sejtspecifikus autoimmun reakció.

III. Típusú túlérzékenységi reakció, antigén–antitest reakción alapuló, immunkomplexek képződésén és lerakódásán át gyulladáshoz vezető folyamat.

IV. Típusú túlérzékenységi reakció (lásd még DTH) késői típusú, T-limfocita által közvetített túlérzékenység.

Hipervariábilis régió k: az antigént fajlagosan kötő molekulák (Ig, ill. BCR, TCR) variábilis doménjében, a *vázszekvenciák* között elhelyezkedő, különösen nagy variabilitású molekulaszakaszok.

His z t o kompatibilitási 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 recipienssel. E sejtmembrán-struktúrák alapvető fiziológiás szerepe a T-sejtek antigén-felismerésének biztosítása (lásd még antigén-bemutatás, antigén-bemutató sejtek).

His z t okompatibilitási gének: a hisztokompatibilitási antigéneket kódoló gének (lásd még MHC).

HIV (*H*uman *I*mmunodeficiency *V*irus)**:** az ember AIDS-betegségét okozó retrovírus.

Hízósejt (masztocita): csontvelői eredetű, a bazofil granulocitához funkcionálisan igen hasonló, de attól eltérő fejlődésű sejttípus. 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 sejtből, amelyek előidézik az allergiás reakciót.

HLA-komplex (*H*uman *L*eukocyte *A*ntigen): az emberi MHC elnevezése.

„Homing" („hazatérés"): a limfociták vér- és limfa, valamint szövetek közötti mozgásának szabályozott folyamata. A vándorlás, majd a letelepedés során a kemokineknek és receptoraiknak, valamint a limfociták és az endotélsejtek felszínén, illetve az extracelluláris matrixban található *adhéziós molekulák* kapcsolódásának alapvető szerepe van.

Homológ: azonos fajból származó. A kifejezést DNS-szekvenciák, ill. fehérjék közötti hasonlóság (azonosság) jellemzésére is használjuk.

Hordozó (*karrier*): az immunogén antigén molekulának az a része, amelyen az antigén determináns (*haptén, epitóp*) található. Adjuváló hatása révén az immunválasz kialakulását segíti.

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 ellenanyag-molekulák váltják ki.

Ia-antigének (*I*r-*A*ssociated)**:** az MHC-II-antigének korábbi elnevezése.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

ICAM (*I*nter*C*ellular *A*dhesion *M*olecule)**:** ICAM-1, -2, -3: sejtfelszíni molekulák, melyek ligandumai az *integrinek*. Szerkezetileg az Ig-szupercsaládba tartoznak. Alapvető szerepük a limfociták egymással és más leukocitákkal (pl. az antigén-bemutató sejtekkel), valamint a különböző sejteknek az érendotéllel való kölcsönhatásának kialakítása.

ICOS (*I*nducible T-cell *co*-stimulator): az aktivált T-sejteken indukálódó, a CD28-hoz hasonló fehérje, amely a T-sejtes választ serkenti. Liganduma az ICOSL, melyet aktivált dendritikus sejtek, monociták és B-sejtek termelnek.

Idiotípus: az *antitestek* és a *TCR* antigénkötő láncai variábilis régióinak antigén determinánsai (hipervariábilis szakaszok), amelyek anti-idiotípus immunválaszt váltanak ki.

Idiotípus-reguláció: az anti-idiotípus autoantitestek általi szabályozás. Az anti-idiotípus ellenanyagok *antitest felismerőhelyhez* kötődve gátolni képesek annak funkcióját, ezért az immunválasz szabályozására képesek. Ha az anti-idiotípus-antitestet is gátolja egy következő ellenanyag (anti-anti-idiotípus), ez az első antitest szerepének serkentéséhez vezet. A komplementaritás miatt az idiotípus–anti-idiotípus láncolat minden második tagja hasonló szerkezetű, aminek patológiai következményei lehetnek.

IDO (*I*ndoleamine 2,3-*D*i*O*xygenase): triptofán-bontó enzim. A T-sejtekben és APC-kben kifejeződő enzimnek szerepe van a T-sejt-válasz gátlásában, és elősegíti a tolerancia kialakulását.

IEL (*I*ntra*E*pithel *L*ymphocyte): a vékonybélhám epitélsejtjei között elhelyezkedő, többségében γδ TCR-t hordozó, korlátozott repertoárt megjelenítő $CD8^+$-limfociták, melyeknek feltehetőleg a mukózán átjutó antigének felismerésében van fontos szerepük.

Immunadszorpció: oldott állapotban levő antigén vagy ellenanyag eltávolítása szilárd fázishoz kötött antigén, ill. ellenanyag segítségével.

Immundiffúzió: gélközegben egymás felé diffundáló oldott antigén és antigén-specifikus ellenanyag találkozásának helyén szabad szemmel is jól látható precipitációs reakció jön létre. A jelenségen alapuló immundiffúziós módszerek antigének és ellenanyagok jellemzésére, mennyiségi meghatározására alkalmazhatók.

Immunelektroforézis: az elektroforetikus fehérjeelválasztás kombinálása immundiffúziós eljárással.

Immunfluoreszcencia: sejt. ill 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)**:** *lásdantitest.*

Immunglobulin allotípusok: genetikailag meghatározott antigéndeterminánsok a nehéz (pl. Gm) és a könnyű (pl. InV) láncok konstans részein.

I mmunglobulin izo típusok: az Ig-molekulák H-láncának konstans (C) régiójában található jellegzetes szekvenciakülönbségek, melyek alapján elkülöníthetők az Ig-osztályok és alosztályok. Az L-láncok konstans szekvenciáinak különbözősége alapján a κ és a λ izotípusok különíthetők el.

I mmunglobulin könnyűláncok: az *antitest-molekula* felépítésében résztvevő 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.

I mmunglobulin nehézláncok: az *antitest-molekula* felépítésében résztvevő nehéz (H) láncok izotípusa alapján ismerünk IgG (γ), IgM (μ), IgA (α), IgE (ε) és IgD (δ) immunglobulin osztályokat. A γ- és az α-lánc esetében alosztályok is elkülöníthetők.

Immunglobulin szupercsalád: immunglobulin domén jellegű szerkezeti elemet tartalmazó fehérjék nagy családja (pl. a szolúbilis antitestek, a BCR Ig, Igα, Igβ láncai, a TCR antigén-felismerő láncai és a CD3-komplex, az MHC-I- és -II-molekulák, CD2, CD4, CD8, ICAM, Thy1, poly-Ig receptor stb. tartoznak ide). Az

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

immunglobulin domén kb. 110 aminosavból álló, a ciszteinek közötti S–S-hidat tartalmazó, ismétlődő globuláris elem. Az immunglobulin szupergén család termékei sejtfelszíni vagy szolúbilis 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 kétféle (V és J) génszegmens határozza meg.

I mmunhiá ny (immundefektus, immundeficiencia)**:** az immunrendszer csökkent mértékű működése. Oka lehet *örökölt* hibás gén vagy különböző hatások következtében kialakuló defektus – ez utóbbi a *szerzett* immundeficiencia.

Immunhisztokémia: antigének kimutatása fixált szövetekben, jelzett (pl. enzimmel, fluorokrómmal) ellenanyagok alkalmazásával.

Immunizálás (immunizáció): immunitást eredményező folyamat kiváltása, így pl. fertőző betegségekkel szembeni védettség létrehozása védőoltás segítségével.

Immunkompetens sejtek: az antigén fajlagos felismerésésére és specifikus immunválasz közvetítésére alkalmas, érett limfociták.

Immunkomplex: az antigén és az ellenanyag kölcsönhatásának eredményeképpen képződő (gyakran komplementkomponenst is tartalmazó) szolúbilis vagy szövetekhez kötődő makromolekuláris komplex. (*Lásd még: Antigén-antitest komplex*.)

Immunológiai memória: az immunrendszer sajátos sejtes mechanizmusainak eredménye, melynek révén a másodlagos immunválasz az elsődlegeshez képest gyorsabban és erősebben jelentkezik. A folyamat antigén-specifikus, és hosszú ideig fennmarad (lásd védőoltások). Az immunológiai memóriát a T- és a B-*memóriasejtek* biztosítják, amelyek az antigénnel való első találkozáskor, az *elsődleges immunválasz* során alakulnak ki.

Immunológiai szinapszis: a T-sejtek és az antigén-prezentáló sejtek között kialakuló szoros kontaktus, amelyben a jelátadó molekulák tér- és időbeli szerveződése nagymértékben hozzájárul az antigén-felismerés által kiváltott jelhez.

Immunogén: immunválaszt kiváltó anyag és/vagy képesség. Minden immunogén antigén, de nem minden antigén immunogén (lásd haptén).

Immunológia: a saját/nem saját, ill. a szervezet számára veszélyt jelentő struktúrák megkülönböztető felismerésével és a szervezet integritásának megőrzését biztosító élettani mechanizmusokkal foglalkozó tudomány.

Immunológiai homunculus: a magasabbrendű szervezetekben jelenlévő, sejtekből (pl. $CD5^+$ B-limfociták) és szolúbilis mediátorokból (pl. természetes autoantitestek) felépülő rendszer, amely a természetes autoimmunitást használja fel a legfontosabb és legkonzervatívabb antigének felismerésére. Védőhatást is biztosító, szabályozó mechanizmus.

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 immunotoxinok hatásának eredményeként a targetsejt elpusztul.

Immunsavó (*immunszérum*): fajlagos ellenanyagokat tartalmazó vérsavó.

Immunstimuláció: az immunválasz, illetve immunreakciók fokozása.

Immunszuppresszió: az immunválasz, illetve immunreakciók gátlása.

Immunválasz: immunológiai folyamat, mely a patogén/antigén felismerésétől annak eliminációjáig tart. Három fő fázisra bontható: kezdeti, *afferens* szakaszában a szervezetbe jutott patogén/antigén felismerése, felvétele, feldolgozása történik meg. Ebben az *antigén-bemutató sejteknek* (APC) van döntő szerepük. A *centrális* szakaszban a limfociták általi antigén-felismerést követően lezajlanak azok a – részben közvetlen, részben különböző szolúbilis mediátorok által közvetített – sejtkölcsönhatások, amelyek eredményeképpen az adott antigénnel reagáló *T-, ill. B-limfocita-klónok* felszaporodnak, és effektor sejtté érnek. Az immunválasz végső,

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

efferens fázisában az *antigén eliminációja, illetve semlegesítése* történik meg, zömében nem antigén-specifikus mechanizmusok (pl. komplementrendszer, fagocitózis) aktiválása révén.

iNOS, (*i*nducible *NO S*ynthase): indukálható NO-szintáz: Különböző stimulusok hatására, főként a makrofágokban aktiválódó enzim, amely elsősorban az intracelluláris kórokozók pusztításában játszik fontos szerepet.

Instrukciós elmélet: mely szerint az antigén maga alakítja ki a felismerő receptort.

Integrinek: a sejtfelszíni adhéziós molekulák egy csoportja. A heterodimert tartalmazó glikoproteinek, gyakran az RGD/S/ (arginin-glicin-aszparagin-/szerin) szekvenciát ismerik fel a másik sejten vagy az extracelluláris mátrix molekuláin. Háromféle β-lánc és sokféle, eltérő szerkezeti sajátságot mutató α-lánc alapján β1-, β2- és β3-integrinek különböztethetők meg. Az integrineknek fontos szerepük van az antigén-bemutatás folyamatában, a limfocita–limfocita, valamint a limfociták és egyéb leukociták közötti kölcsönhatások kialakításában, továbbá a sejtek vándorlásában és megfelelő helyen történő letelepedésében (homing).

Interferon (IFN): vírusfertőzés, valamint sejtaktiváció hatására keletkező, effektor és szabályozó hatású citokin. Az IFNα monocitákból, DC-kből, az IFNβ fibroblasztokból, míg az IFNγ főként T-limfocitákból és NK-sejtekből szabadul fel. Az IFNγ fő szerepe a makrofágok aktivációja.

Interleukinok (IL): a leukociták által termelt, és azok között ható *citokinek*.

„Internal image" („belső képmás"): külső antigénre hasonlító idiotípust hordozó antitest. Akkor alakul ki, ha egy adott antigénre specifikus ellenanyaggal immunizálnak egy egyedet.

I ntracelluláris pusztítás - „killing": a fagocita által bekebelezett mikroba elpusztítása a fagoszómákban, reaktív oxigén- és nitrogénszármazékok, valamint enzimek közreműködésével.

Intron: exonok közötti génszakasz, amely nem kódol fehérjét. A transzkriptum érése során kivágódik, a végleges mRNS már nem tartalmazza.

IP3 (*I*nositol tris*P*hosphate): inozitol foszfolipidből PLC γ enzim hatására a DAG mellett keletkező termék, mely az endoplazmás retikulomon levő receptorához való kötődése következtében intracelluláris Ca^{2+}-ionokat szabadít fel. A sejtek jelátviteli folyamatainak fontos, második hirvivő komponense.

Ir-gén (*I*mmune *r*esponse gene): az immunválaszt szabályozó gén(ek).

ISCOM (*I*mmune *S*timulatory *Com*plexes): az antigént lipidmátrixon belül tartalmazó komplexek, melyek adjuváns sajátságokkal rendelkeznek, és lehetővé teszik az antigén citoplazmába jutását a lipid és a plazmamembrán fúzióját követően.

ITAM (*I*mmunoreceptor *T*yrosine-based *A*ctivation *M*otif): BCR-hez, TCR-hez és Fc-receptorokhoz kapcsolódó, jelátvitelért felelős, járulékos fehérjeláncokon, illetve az FcγRIIa esetében maga a receptor citoplazmatikus végén található, 17-20 aminosavból álló, konzervált szekvencia. A benne lévő tirozinek foszforilációja a jelátviteli folyamat lényeges, korai mozzanata. Konszenzus szekvenciája: D/E-x2- YxxL/I-(x6-9)-Yx2L/I.

ITIM (*I*mmunoreceptor *T*yrosine-based *I*nhibition *M*otif): az ITAM-ot tartalmazó receptorok által közvetített aktivációs folyamatokat gátló szekvencia motívum, amely több negatívan szabályozó receptor (pl. FcγRIIb, KIR, CD22) citoplazmatikus doménjében megtalálható. Konszenzus szekvenciája: L/I/V/Sx-YxxL/I/V.

Izoagglutinin (*izohemagglutinin):* olyan ellenanyag, amely a másik vércsoportba tartozó egyén vörösvérsejt-antigénjeivel reagál. *Komplett* ~, a vörösvérsejteket direkt agglutinálja, *inkomplett* ~ (blokkoló ellenanyag) a vörösvérsejteket fiziológiás konyhasós közegben nem agglutinálja, jóllehet az antigénhez kapcsolódik.

Izograft: genetikailag azonos egyedből származó graft (átültetett sejt, szövet vagy szerv)

I zotípus: *lásdantitest.*

I zotípus-váltás (*isotype-switch*): a génátrendeződéssel kialakult variábilis szakaszhoz a B-sejtben időbeli sorrend szerint különböző konstans gének csatlakoznak. A konstans nehézláncgének szerint ennek megfelelően

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

IgM, IgD, IgG, IgA és IgE termelődhet. Az osztályváltást citokinek szabályozzák, és kialakulásában az aktivációindukált dezamináció (*AID*) játszik fontos szerepet.

J-gén szegmentum (*J*oining génszegmentum): az Ig és a TCR antigénkötő láncai hipervariábilis szekvenciáinak egy részét kódoló génszakasz, 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-kben (IgA, IgM) található, járulékos polipeptid-lánc, amely összekapcsolja a monoméreket.

JAK (*Ja*nus-*k*ináz), a jelátvitelben (pl. citokinek esetében) jelentős szerepet játszó enzim. Feladata többek között a STAT (*s*ignal *T*ransducers and *A*ctivators of *T*ranscription) transzkripciós fehérjék tirozin-foszforilációja.

Jelátvitel: a sejtmembrán- 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.

Kalcineurin: a citoszolban levő kálcium-függő szerin/treonin-foszfatáz, melynek az NFAT transzkripciós faktor defoszforilálásában és aktiválásában, és így a T-sejtek aktiválásában van szerepe.

Kapocsrégió (*hinge):* az IgG, IgA és IgD nehézláncainak (γ, α és δ) CH1- és CH2-doménjei között elhelyezkedő, nem globuláris szakasza, mely szerkezeti adottságainál fogva az Ig-molekuláknak flexibilitást biztosít.

Kemokinek: fehérvérsejtek célzott mozgását kiváltó és irányító citokincsalád.

Kemotaxis: egy anyag koncentrációgrádiense által kiváltott és irányított sejtmozgás, melyet kemokinek (kemotaktikus hatású citokinek), bakteriális termékek, lipidmediátorok, komplementaktivációs fragmentumok jelentősen fokozni képesek.

Keresztreakció: ellenanyag (BCR) vagy TCR reakciója olyan antigénnel, amely nem azonos az immunválaszt kiváltó struktúrával. A keresztreakció alapja a hasonló epitópszerkezet, ami két, egymástól teljesen eltérő molekulán is kialakulhat. (Pl. *a* Staphylococcus pyogenes fertőzés során termelődő ellenanyag keresztreagál a szívizomsarcoplasmájával.)

Keresztprezentáció (*cross-persentation):* a DC-k által felvett exogén fehérjékből származó peptidek az MHC-I molekulákon kerülnek bemutatásra és aktiválják a CD8+ T limfocitákat.

KIR (*K*iller *I*mmunoglobulin-like *R*eceptors)**:** NK-sejtek MHC-I-molekulákat felismerő receptorai.

Kiterjesztett haplotípus: kapcsoltan öröklődő MHC (I, II, III) gének által meghatározott haplotípus.

Klasszikus út: *lásdkomplementrendszer.*

K latrin: fehérje, mely a receptorfüggő pinocitózis során a sejtmembránról lefűződő vezikulát burkolja a citoplazmatikus oldalon.

Klón: egy sejtből ivartalan szaporodással származó, azonos genetikai állományú sejtek populációja.

Klonális anergia: funkcionálisan inaktívvá váló limfocitaklón; az immunológiai tolerancia fenntartásának egyik folyamata.

Klonális deléció: autoantigéneket felismerő limfocitaklónok autoantigének útján kiváltott pusztulása; az immunológiai tolerancia fenntartásának egyik folyamata.

Klonális szelekció: az adaptív immunitás alapvető mechanizmusa. A limfociták állandó őrjárata (*immune surveillance*) lehetővé teszi, hogy a szervezetbe jutó patogén/antigén a klonális eloszlást mutató antigén-felismerő receptort hordozó sejtek közül a fajlagosságának megfelelőt „válassza ki” (*klónszelekció*). Az antigén-specifikus limfociták osztódnak, majd effektor sejtté differenciálódnak, melyek elpusztítják az antigént. Ezzel párhuzamosan az adott klónból memóriasejtek is kialakulnak.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

K odomináns g énexpresszió: heterozigóta egyedekben egy lókusz mindkét allélja kifejeződik. Ez jellemző pl. az MHC-génekre.

Kollektinek: kollagénszerű szekvenciát tartalmazó cukorkötő fehérjék vagy lektinek (pl. C1q, MBL, fikolinok).

Kolóniastimuláló faktorok: lásd *CSF*.

C3-akceptorok: azok a sejtfelszíni struktúrák vagy szolúbilis molekulák, melyek hidroxil- vagy aminocsoportjaihoz a naszcens C3b komplementfragmentum – aktivált tioészter-csoportja révén – kovalensen kötődhet.

Komplemenet-allotípus („komplotípus"): a komplementfaktorok genetikai (allo) variánsai.

Komplementdeficiencia: komplementfaktorok öröklött vagy szerzett hiánya (pl. a C1-inhibitor hiánya HANO – öröklött angioneurotikus ödéma –betegséghez vezet).

Komplementinhibitorok: a komplementaktivációt gátló, fékező tényezők, melyek egyrészt oldékony molekulák (pl. H-faktor, C4-kötő fehérje, C1-inhibitor), másrészt sejtmembrán-glikoproteinek (pl. CR1, DAF, MCP). Szerkezeti felépítésükre jellemző a 2 S–S-híddal stabilizált SCR (*S*hort *C*onsensus *R*epeat) domén. E fehérjék emberben az 1-es kromoszómán, az RCA-(*R*egulators of *C*omplement *A*ctivation) lókuszban kódoltak.

Komplementreceptor: 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, és a BCR-rel keresztkötve fokozza a B-sejtek aktivációját. A CR3 és a CR4 az inaktivált C3-fragmentumot (iC3b) köti, és a fagocitózisban játszik fontos szerepet.

Komplemenetrendszer: 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 komplementkaszkád terminális komponenseihez (C6, C7, C8 és C9) kapcsolódik. Így kialakul a membránkárosító komplex (MAC), és az antigént hordozó sejt oldódik. Az *alternatív utat* elsősorban sziálsavban 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 *lektinfüggő* aktiváció. Itt a C1q-hoz sok szempontból hasonló *mannózkötő lektin* (MBL) és az ahhoz asszociálódó MASP (*M*BL-*a*ssociated *s*erine *p*rotease) 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 génlókuszban vagy régióban különböző (egyedek).

Konstitutív: állandó alkotóeleme, szerves része valaminek. Pl. egy sejt membránján mindig expresszióra kerülő marker vagy receptor.

Koreceptorok: jelátvitelre képes membránstruktúrák, melyeknek az antigénreceptorok (BCR, TCR) mellett a B-, ill. T-sejt-aktiváció hatásfokának növelésében vagy gátlásában és/vagy a B-, ill. T-sejt-funkció szabályozásában van fontos szerepük.

Kortikoszteroidok: a mellékvesekéreg szteroidhormonjai, sokrétű funkciójuk egyike az immunfolyamatok, a gyulladás befolyásolása.

Kostimuláció: nem antigén-specifikus kölcsönhatás az immunrendszer két sejtje között. Az antigén-specifikus jel mellett a kostimulációs hatás is nélkülözhetetlen a megfelelő sejtaktivációhoz (pl. CD28–B7 kölcsönhatás a T-sejtek esetében).

Kriptikus T-sejt epitop (rejtett epitóp): olyan epitóp, amely peptidformában immunogén, de nem vesz részt a teljes protein ellen kialakuló immunválaszban.

Kupffer-sejt: a máj hajszálereit bélelő makrofágok; lebontják a vérben levő pusztuló sejteket és törmelékekeket.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

L-lánc (*l*ight-*c*hain)**:** az Ig-k könnyű polipeptidlánca, mely egy variábilis (VL) és egy konstans (CL) doménből épül fel. Két izotípusa ismert, a κ és a λ. Lásd még *antitest*.

LAT (*L*inker of activation in *T*-cells)**:** T-sejtekben előforduló adapter fehérje, amelynek számos tirozinja a ZAP-70 kináz aktivitásának eredményeként foszforálódik, majd SH2 doménnel rendelkező fehérjéket köt meg. Koordinálja a T-sejtek jelátviteli folyamatait.

L angerhans sejtek: a bőrben található *dendritikus sejtek*.

Lektinek: javarészt növényi eredetű fehérjék, melyek fajlagosan kötődnek az állati sejtek membránján lévő cukrokhoz, ill. az oligoszaccharidákhoz. Egyes lektinek (pl. concanavalin A, fitohemagglutinin,) *mitogén* hatásúak.

Lektin út: *lásdkomplementrendszer*.

Leukémia: a malignus fehérvérsejtek korlátlan szaporodása, mely nagy számú fehérvérsejt megjelenéséhez vezet a vérben. Limfocitás, mielocitás és monocitás leukémiákat ismerünk.

Leukotriének (LT): az arachidonsavból lipooxigenázok hatására keletkező, biológiailag aktív molekulák. Egyebek között a *hízó- és a bazofil sejtek* degranulációjakor képződnek, és közülük egyesek az I-es típusú *hiperszenzitivitási* (anafilaxiás) reakció mediátor anyagai (slow *r*eactive *s*ubstance A, SRS-A).

Lép: *másodlagos nyirokszerv*, melynek makrofágjai elsősorban a vérkeringésbe kerülő antigéneket szűrik ki. Fehér pulpa részében T- és B-dependens területek találhatók, a vörös pulpa a vörösvérsejtek tárolásában majd eltávolításában játszik szerepet.

LFA (*L*eukocyte *F*unctional *A*ntigen): limfocita funkcionális antigén (LFA-1, LFA-3), *integrin* típusú *adhéziósfehérjék*.

LGL (*L*arge *G*ranular *L*ymphocyte)**:** NK-sejtek elnevezése a morfológiai kép alapján.

Ligandum: receptorhoz specifikusan kötődő molekula.

Limfoblaszt: a limfocitaaktiváció során, a sejt osztódása előtt kialakuló megnagyobbodott sejtalak.

Limfokinek: aktivált limfociták – elsősorban Th-sejtek – által termelt citokinek.

LPS (lipopoliszacharida): lásd *endotoxin*.

Limfociták: Az adaptív immunválaszt kialakító nagymagvú, nyugvó állapotban 8-10 μm átmérőjű fehérvérsejtek. A csontvelői eredetű *B-limfociták* BCR-t, míg a csontvelő után a tímuszban érő és szelektálódó *T-limfociták* TCR-t fejeznek ki a sejtmembránon nagy változatosságban. Ezeket az antigén-felismerő receptorokat szomatikusan átrendeződő génszegmentumok kódolják. A B-sejtek a humorális, a T-sejtek a celluláris immunválaszt közvetítői. A limfociták harmadik csoportja – a „nullsejtek" – sem BCR-t, sem TCR-t nem hordoznak; ezek a természetes ölősejtek (NK-sejtek).

Limfocita repertoár: az elsődleges immunszervekben keletkező B- és T-limfocitákban a génátrendeződés eredményeként kialakuló, kb. 10^9-10^{11} nagyságrendű variációban jelenlevő antigénreceptorok összessége az ún *potenciális repertoár*. Az ennél kisebb, ún. *hozzáférhető repertoár* a központi nyirokszervekből a szelekciós folyamatok után, a perifériára kerülő limfocitakészletet jelenti.

Limfóma: a limfociták tumora, mely a limfoid és más szövetekben növekszik, és sejtjei nem lépnek be nagy számban a vérkeringésbe. Különböző típusai egyes transzformált B- vagy T-sejt fejlődési alakokat képviselnek.

Lipidraftok (lipid tutajok): a sejtmembrán telített zsirsavakban, koleszterinben és szfingolipidekben gazdag régiói, amelyek viszonylag rezisztensek gyenge detergens kezelésre. Fontos szerepet játszanak membrán kompartmentmentumok kialakításában, jelátviteli komplexek szerveződésében.

M-sejt (*M*icrofold-sejt): a nyálkahártya epiteljében található sejtféleség. Elsősorban az emésztő traktus lumenébe jutó antigéneket veszi fel endocitózis útján, majd transzportálja azokat, és a sejt bazolaterálisan elhelyezkedő „zsebébe" üríti, amelyben nagy számban helyezkednek el B- és T-limfociták, valamint makrofágok .

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

MAC (*M*embrane-*A*ttack *C*omplex, membránkárosító komplex): A komplementaktiválás terminális komplexe. C5b, C6, C7, C8 komplementkomponenseket és C9-polimerizátumot tartalmaz, amely a sejtmembránba mélyedve átfúrja azt, így a sejt ozmotikus lízis áldozata lesz.

Makrofág: mieloid (monocita) eredetű, szövetekben található fagocita. Mérete nagyobb, mint a monocitáké, egyes makrofágok nyúlványokkal rendelkeznek. Funkciójuk (fagocitózis, fehérjeszintézis, antigén-feldolgozás és –bemutatás, citokinek termelése, stb.) jelentősen átfed a monocitáknál említettekkel. A veleszületett és az adaptív immunrendszer fontos sejttípusa.

MadCAM-1 (*M*ucosal *ad*dressin *C*ell *A*dhesion *M*olecule-*1*): mukozális sejtadhéziós molekula, mely a limfocitafelszíni L-szelektin, ill. VLA-4 molekulával lép kölcsönhatásba, és ez által lehetővé teszi a limfociták mukózába való vándorlását.

MALT (*M*ucosal-*A*ssociated *L*ymphoid *T*issue): a másodlagos (perifériás) nyirokrendszernek az a része, amelyet a nyálkahártya hámszövetében és a lamina propria rétegében elhelyezkedő limfociták és járulékos sejtek alkotnak. Része a GALT és a BALT.

MAP-kinázok (*M*itogén*a*ktivált *p*rotein-kinázok): sokféle extracelluláris jel által közvetített módon foszforilálódó és aktiválódó fehérje szerin/treonin-kinázok, melyek transzkripciós faktorok foszforilálása útján új gének átírását váltják ki, szabályozzák a sejtosztódáshoz, differenciálódáshoz, a sejtek túléléséhez/apoptózisához vezető folyamatokat.

Marginális zóna (MZ): a lép fehér pulpáját határolja, itt helyezkednek el az MZ B-sejtek és a MZ-makrofágok.

Masztocita: *lásd hízósejt.*

Másodlagos immunválasz: ha az antigén ismételten kerül kapcsolatba az immunrendszerrel, akkor a memóriasejtek aktiválása következtében a válasz gyorsabb és intenzívebb.

Másodlagos nyirokszervek (*szekunder* vagy *perifériás*): lép, nyirokcsomók, mandulák, féregnyúlvány, Peyer-plakkok – *MALT, BALT, GALT, SALT*. A limfociták antigénnel (antigén-bemutató sejtekkel) való találkozásának színhelyei. Itt alakulnak ki az *effektor* sejtek és a *memóriasejtek*.

MCP (*M*embrane *C*ofactor *P*rotein, CD46):A komplementrendszer aktiválódását gátló sejtmembrán molekula, amely foszfatidil-inozitol kötéssel horgonyzódik a sejtek membránjába. Az I-faktorral együtt hatva hasítja a C3b-fragmentumot, iC3b-vé alakítva azt.

Memóriasejtek: az elsődleges immunválasz során kialakuló, hosszú életű T- és B-limfociták, amelyek másodszori, vagy az azt követő antigéninger nyomán gyors immunválaszt eredményeznek.

Meztelen (nude) egerek: beltenyésztett egerek, melyekben homozigóta géndefektus (*nu/nu*) következtében tímuszhiány, súlyos T-sejt-deficiencia, a sejtközvetített immunválasz hiánya és szőrtelenség alakul ki.

MHC - fehérjék (*M*ajor *H*istocompatibility *C*omplex – 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-génrégió: emberben a 6. (egérben a 17.) kromoszóma rövid karján levő génszakasz, ahol a centromértől a teloméra felé haladva helyezkednek el az MHC-II, MHC-III (C4A-, C4B-, B-faktor és C2-komplementgének) és az MHC-I gének. Az MHC-génrégió filogenetikailag nagyon rögzült, konzervatív DNS-szakasz.

MHC-I molekulák: nagyfokú polimorfizmust mutató, egy allovariábilis α és egy állandó szerkezetű $\beta_2$mikroglobulin láncból álló heterodimer, amely minden magvas sejt felszínén kifejeződik. A tímuszban 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 *antigén-bemutatás*.

MHC-I I molekulák: nagyfokú polimorfizmussal rendelkező, két allovariabilitást mutató lánc (α és β) heterodimerjei. Monocitákon/makrofágokon, dendritikus sejteken és B-limfocitákon fejeződik ki. Emberekben a

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

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 *antigén-bemutatás*.

MHC-III-génszakasz: az MHC-II- és MHC-I-génrégió között található, a C4A-, illetve C4B, a B-faktor és a C2-géneket tartalmazó DNS-szakasz, területén mások mellett citokingének (TNF) és hősokkfehérjék génjei is kimutathatók.

Myasthenia gravis: autoimmun betegség, melyben az acetilkolin receptorra specifikus, a neuromuszkuláris kapcsolatot blokkoló ellenanyagok termelődnek, mely gyengeséghez, végül halálhoz vezet.

Mieloma multiplex: a plazmasejtek tumora. A mielóma sejtek monoklonális immunglobulint termelnek, (*mielómafehérje*) amely a beteg plazmájában kimutatható.

MLR (*M*ixed-*L*ymphocyte *R*eaction, kevert limfocitareakció): allogén MHC-molekulák által kiváltott T-sejt-proliferáció (MHC-vizsgálat során alkalmazott teszt).

MIRL (*M*embrane *I*nhibitor of *R*eactive *L*ysis, CD59): a komplementrendszer lízist okozó hatását gátló sejtmembrán-molekula.

Mitogén: osztódást indukáló anyag. Poliklonális T- vagy B-sejt-osztódást váltanak ki, pl. a lektinek: fitohemagglutinin (PHA) és concanavalin A (ConA), az endotoxinok (LPS) és a szuperantigének.

Molekuláris mimikri: mikrobiális és saját antigének szerkezeti hasonlóságai következtében kialakuló keresztreakció.

Monocita: 15-20 μm átmérőjű, bab alakú maggal rendelkező, a vérben található fehérvérsejt. Legfőbb feladata a fagocitózis és a felvett kórokozók elpusztítása, illetve biológiailag aktív mediátorok (pl. citokinek, prosztanoidok, leukotriének) és egyes komplementfaktorok termelése. Részt vesz az antigén feldolgozásában és bemutatásában is.

Monokinek: monocita eredetű citokinek.

Monoklonális: egy klónból származó.

Monoklonális ellenanyag: egy adott ellenanyagtermelő sejtklón terméke. Az immunokémiailag és specificitásában azonos (homogén) antitestek kóros plazmasejt-burjánzások (mielóma, plazmocitóma) következtében keletkezhetnek. Laboratóriumi körülmények között a szervezetből izolált, ellenanyagtermelő B-sejt és egy mielóma-sejtvonal szomatikus hibridizációja útján létrehozott hibridóma segítségével termelhető.

Mucinok: erősen glikozilált sejtfelszíni adhéziós molekulák, melyek a szelektinekkel lépnek kölcsönhatásba.

MZB (*M*arginal *Z*one *B* cell): a lép fehér és vörös pulpa határán elhelyezkedő, T-independens antigéneket felismerő, nem cirkuláló B-limfociták, melyekt erős IgM, CD21, CD1, CD9 és elhanyagolható IgD, CD23, CD5 és CD11b expresszió jellemez.

Naiv T- és B-sejt („szűz” sejt): a primer nyirokszervekből kijutó, antigénnel még nem találkozott érett T-, ill. B-sejt.

Natural Killer (NK)-sejt, természetes ölősejt, „nullsejt”): a limfociták LGL (*L*arge *G*ranular *L*ymphocyte) kategóriájába sorolható, antigén-felismerő receptorral nem rendelkező (nem B, nem T) szubpopulációja, mely citotoxikus hatása révén képes elpusztítani bizonyos tumorsejteket és vírussal fertőzött sejteket. A veleszületett immunválasz fontos eleme. Igen fontos effektor szerepet játszik a daganatsejtek elleni védekezésben. A célsejt MHC-determinánsai gátolják az NK-sejtek aktivitását. Az ellenanyagtól függő sejtes citotoxicitás (ADCC) effektor sejtje is.

Negatív szelekció: a tímuszban a timociták érésének egy szakaszában azok a sejtek, amelyek antigénreceptora nem kapcsolódik az MHC–saját antigénpeptid 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 fagociták veszik fel.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Nem-saját: az immunrendszer által idegennek felismert kémiai konformáció vagy szekvencia.

NEMO (*N*F-κB-*E*ssential *MO*dulator): az IκB foszforilálásáért felelős kinázkomplex (IKK) egyik tagja, aktiválódása és az általa kiváltott foszforiláció az IκB degradálódásához, és az NF-κB transzkripciós faktor aktiválódásához vezet.

Neutralizáló ellenanyagok: kórokozók fertőzőképességét vagy toxinok mérgező hatását gátló antitestek.

Neutrofil granulocita: elsősorban a vérben található polimorfonukleáris sejt. Fő feladata a fagocitózis és a felvett mikrobák elpusztítása, de citokintermelése is jelentős.

NF-A T (*N*uclear *F*actor of *A*ctivated *T*-cells)*:* transzkripciós factor, mely a citoplazmában az AP-1-gyel képez komplexet. Aktivációja kálciumtól függő, a kalcinerurin foszfatáz szabályozza.

NF-κB (*N*uclear *F*actor–*κB,*korábban:*N*uclear *F*actor *k*appa-light-chain-enhancer of activated *B* cells)**:** transzkripciós faktor család, ide tartozik az NF-κB1, a NF-κB2, a RelA, a RelB, a c-Rel. Inaktív formában az IκB (*Inhibitor- κB*) –vel alkot komplexet a citoplazmában.

NO (*N*itrogénmon*O*xid): a fagociták aktiválódása során *iNOS* hatására keletkező, többféle hatással rendelkező szabadgyök.

NOD-egér (*N*on-*O*bese *D*iabetic), egértörzs, melyben spontán alakul ki I. típusú diabetes mellitus.

Non-reszponder: egy adott antigénre immunválaszt nem adó, vagy gyenge immunválasszal reagáló egyed.

Növekedési faktorok: sejtosztódást indukáló citokin-hormon típusú biológiailag aktív faktorok

„nude" egér: *lásdmeztelen egér.*

NZB-egér *(New Zealand Black mouse*): Autoimmun betegségben szenvedő beltenyésztett egértörzs.

Nyirokcsomó: perifériás, másodlagos nyirokszerv, melyben elsősorban T- vagy B-sejteket tartalmazó (T-, ill. B-dependens) területek találhatók. A posztkapilláris vénákban a sajátos, magas köbhámjellegű endotél (*HEV*) területén adhéziós molekulák közreműködésével jutnak ki a limfociták a vérpályából. A nyirokcsomókban nagyszámú dendritikus sejt és memóriasejt található. Az itt található csíraközpontok (centrum germinativum) az antigén-bemutatás, az immunsejtek közötti kölcsönhatások, a limfociták aktiválódásának és differenciálódásának színterei. A nyirokcsomók a nyirokvezetékek mentén, testszerte elszórtan, összességében nagy számban vannak jelen.

Onkofötális tumorantigének: olyan antigének, amelyek egészséges egyedekben csak a magzati élet során fejeződnek ki, az érett szervezet sejtjein nem. Megjelenhetnek egyes tumorok esetében, mint pl. az AFP (alfa-feto protein) és a CEA (carcinoembrionális antigén).

Onkogén: a sejtek növekedését szabályozó, rákos megbetegedést elősegítő gének. Onkogének nemcsak a transzformációt kiváltó vírusokban (v-*onc*), hanem normális sejtekben is megtalálhatók (c-*onc*). Ez utóbbiakat proto-onkogéneknek nevezzük, melyek általában a sejtek szaporodását, apoptózisát, vagy a sejtciklusba lépést szabályozzák.

Opszonin: a fagocitózis hatásfokát növelő anyag. Ilyenek az antigént fedő ellenanyagok, melyeknek Fc-része a fagociták FcR-jeihez kötődik, valamint az antigén-ellenanyag komplexhez kötődő komplement-komponensek, amelyek a fagociták komplementreceptoraival (CR) kerülnek kölcsönhatásba.

Opszonizáció: a fagocitózis/endocitózis fokozása a részecske/sejt felszínéhez kötődő anyagok által.

PAF (*P*latelet *A*ctivating *F*actor): vérlemezke-aktiváló faktor. Különböző sejtekből (főként hízósejtekből és bazofil granulocitákból) felszabaduló mediátor, mely a vérlemezke-aggregációt, -degranulációt okoz, limfocitákra, monocitákra és makrofágokra kifejtett hatása révén hat az immunfolyamatokra.

PAMP (*P*athogen-*A*ssociated *M*olecular *P*attern): patogénekre jellemző molekuláris mintázat, melyet főként szénhidrátok, lipidek, nukleinsavak alakítanak ki.

PALS (*P*eri*A*rteriolar *L*ymphoid *S*heath): a lép fehér pulpájának belső része; elsősorban T-sejteket tartalmaz.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Parakrin hatás: a hatóanyagot termelő sejt közvetlen közelében létrejövő hatás.

Paratop: az Ig-molekula, ill. 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) a recipiens szervezetbe juttatásával kiváltott immunitás.

PCA (*P*assive *C*utaneous *A*naphylaxis): passzív kután anafilaxia. *In vivo* eljárás az I. típusú hiperszenzivititást kiváltó, antigén-specifikus IgE kimutatására.

Perforin: citotoxikus sejtekből felszabaduló fehérje, amely polimerizáció révén a célsejt membránjában pórusokat képez, és ez által a sejt oldódását segíti elő. CTL-ek, NK-sejtek granulumaiban tárolódik, és a célsejttel történő érintkezés során szabadul fel. A plazmamembránba ékelődő fehérje, analóg a C9 komplementkomponenssel.

Peyer-plakkok: limfoid follikulusokat és T-sejtes területeket tartalmazó képletek, melyek főként a csípőbél szakaszán találhatók. A *MALT* (azon belül a *GALT*) részét képezik.

Pinocitózis: makromolekulák endocitózisának azon formája, melynek során a folyékony állapotú anyag internalizációja nem specifikus (receptortól független) membránbetüremkedés segítségével jön létre.

PKC (*P*rotein *K*inase *C*): szerin/treonin-kináz, mely a sejtek jelátviteli folyamataiban játszik fontos szerepet. A diacilglicerol és a Ca^{2+} aktiválja.

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, kerékküllőkre emlékeztető elrendeződést mutat, a citoplazmára durva endoplazmás retikulum és nagy Golgi-komplex jellemző.

Poli-Ig receptor: polimer immunglobulinokat (főként IgA-t) kötő receptor az epitélsejtek bazolaterális membránján. A dimér IgA-t a sejten keresztül az apikális felszínre transzportálja. A receptor jelentős része (*szekretoros komponens*) a dimér IgA-hoz kötődik, és megvédi a nyálkahártyák felszínére jutó ellenanyagot az enzimatikus hatásoktól.

Poliklonális: több klón terméke.

Poliklonális antitestek: több epitóp ellen, számos klón aktiválódása eredményeként termelődött, különböző specificitású ellenanyagok.

Pót (pszeudo) könnyűlánc: a B-limfociták fejlődése során a pre-B-sejteken az átrendeződött nehézlánc mellett először megjelenő, nem variábilis molekula. Vpre-B és λ5 láncokból áll.

Pozitív szelekciós folyamatok a timuszban: a tímuszban a timociták érésének kezdetén csak azok a sejtek maradnak életben, amelyek antigénreceptora képes a saját 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 limfocitapopuláció, illetve egyéb fehérvérsejtek vagy az immunrendszer működésében szerepet játszó molekulák örökölt defektusa.

Progenitor: előalak (érett/ebb/ sejtféleség korábbi fejlődési szakaszban lévő előalakja).

Proinflammatorikus citokinek: gyulladásos megbetegedések tüneteinek fokozódásáért felelős citokinek (pl. TNFα, IL-1, IL-6). Hatásuk ellentétes a gyulladást csökkentő, gyógyulást elősegítő anti-inflammatorikus citokinekével.

Prop erdin: a komplementaktiválás alternatív útjának pozitív regulátora.

Prosztanoidok, prosztaglandinok: az arachidonsavból ciklooxigenáz által létrehozott nagy és sokféle biológiai aktivitású molekulák. A gyulladási folyamatokat azáltal befolyásolják, hogy gátolják a vérlemezkék aggregációját, növelik az erek átjárhatóságát, és simaizom-összehúzódást váltanak ki.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Proteaszoma: nagy méretű proteázkomplex, amely a citoszol fehérjéit bontja le. Lásd még *antigén-bemutatás*.

Protein A (vagy SpA - Staphylococcus Protein A): a Staphylococcus aureus membrán-komponense, mely az IgG-molekula Fc-részéhez kötődik.

Protein kinázok: a sejtek jelátviteli folyamataiban fontos szerepet játszó, fehérjéket foszforiláló enzimek. Foszfátcsoportot kapcsolnak a tirozin és/vagy szerin/treonin aminosavakra.

PRR (*P*attern *R*ecognititon *R*eceptor): patogének molekuláris mintázatát (*PAMP*) felismerő receptorok, melyek elsősorban makrofágokon és dendritikus sejteken fejeződnek ki. A veleszületett immunrendszer fontos molekulái.

Pszichoneuroimmunológia: a magasabb ideg- és pszichikai tevékenységek immunológiai mechanizmusokra gyakorolt szerepét vizsgáló tudományág.

RAG- 1 és RAG-2: a *rag-1-*, ill. *rag-2*-gének (*R*ecombination *A*ctivating *G*enes) termékei; a TCR- és BCR-génátrendeződést szabályozó enzimek. Csak a limfocitákban vannak jelen.

Receptor (jelfogó): specifikus kötőhely, mely a ligandum kötődése után intracelluláris jeleket továbbít a receptort hordozó (tartalmazó) sejt magja felé, aminek eredménye a sejt bizonyos funkcióinak megváltozása.

Receptor editing: a saját antigéneket felismerő receptoroknak egy második génátrendeződési lépéssel történő módosítása.

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).

Reszponder: egy adott antigénre jó immunválaszt adó egyed, ill. törzs.

Reumatoid artritisz (RA): sokízületi gyulladás, autoimmun betegség, amely az ízületeket támadja meg. Reumatoid faktor (IgM típusú anti-IgG antitestek), valamint citrullinált fehérjékre specifikus antitestek (ACPA) termelésével jár együtt.

Rh (Rh esus) vércsoportantigének: a rhesus majmokban is kimutatható vörösvértest-antigének, domináns mendeli öröklésmenetet mutatnak.

SALT (*S*kin-*A*ssociated *L*ymphoid *T*issue): a másodlagos (perifériás) nyirokrendszernek a bőrben jelenlévő része, másik neve: SIS (*S*kin *I*mmune *S*ystem).

SAP (*S*erum *Amyloid P*): fontos akut fázis fehérje egérben (emberben nem), szerepe az emberi CRP-hez hasonló.

SOCS (Suppressor Of Cytokine Signaling): egy adott citokin által indukált, és az ugyanazon citokinstimuláció általi további jelátvitelt klasszikus feedback hurok útján gátló fehérje.

SCID (Severe Combined ImmunoDeficiency): olyan immunhiányos állapot, melyben sem ellenanyag, sem T-sejt-válasz nem alakul ki.

SCF (*S*tem *C*ell *F*actor): a csontvelői stromasejteken található molekula, amely a fejlődő vérsejtek tirozinkináz-aktivitású molekulájával, a cKit-tel (CD117) reagál.

ScFv (*S*ingle *c*hain *F*ragment *v*ariable): olyan mesterségesen előállított ellenanyag-fragmentum, amely a könnyű- és a nehézlánc V-régióját tartalmazza, szintetikus peptidszakasszal összekapcsolva.

SCR (*S*hort *C*onsensus *R*epeat): elsősorban a komplementaktiválást szabályozó fehérjékben és az integrinekben található, általában 60 aminosavat tartalmazó, két diszulfid-híddal stabilizált, ismétlődő szekvenciák.

Sejtközvetített immunválasz (*celluláris immunválasz*): az immunválasznak az a formája, melyben az effektor funkciókat elsősorban a T-sejtek közvetítik (pl. citotoxikus reakció).

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Sejtvonal: tenyésztett tumorsejtek vagy vírussal, ill. kémiai beavatkozással transzformált sejtek in vitro kultúrában fenntartott populációja. Egy-egy sejtvonal több sejtklónt is tartalmazhat.

SMAC (*S*upra*M*olecular *A*ctivation *C*luster): az immunológiai szinapszis révén az APC-vel összekapcsolódó T-sejt receptorainak és intracelluláris fehérjéinek 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.

SRC-kinázok: az src-családba tartozó kinázok receptorokhoz asszociált, a membránraftokban lokalizálódó tirozinkinázok. Jellegzetes doménjeik az src-homológ 1 (SH1), src-homológ 2 (SH2) és src-homológ 3 domén (SH3). Az SH1 a kináz katalitikus doménje, az SH2-domén a foszforilált tirozint tartalmazó motívumokhoz kötődik, míg az SH3-domén a prolinban gazdag szekvenciákhoz képes kapcsolódni.

STAT (*S*ignal *T*ransduction and *A*ctivation ofTranscription*):* transzkripciós faktorok, jelentős szerepük van a citokinek által kiváltott jelátvitelben, a *JAK* enzimek foszforilálják.

Syk (*S*pleen *T*yrosin *K*inase)**:** B-limfociták jelátviteli folyamataiban fontos szerepet betöltő tirozin kináz; 2 SH2 doménjén keresztül kapcsolódik az Igα/Igβ láncok foszforilált ITAM-aihoz**.**

Szekretoros komponens (SC, *S*ecretory *C*omponent)**:** a poli-Ig FcR négy Ig-domént tartalmazó szakasza, mely a szekrétumokban található polimer ellenanyagokhoz (elsősorban a dimer IgA) kapcsolódik.

Szelektinek: mucinjellegű szénhidrátokat felismerő, lektintípusú adhéziós fehérjék, melyek leukocitákon és endotélsejteken jelennek meg.

Szenzibilizáció (vagy szenzitizáció): a szervezet érzékenyítése; az antigén (allergén) szervezetbe jutásával/juttatásával kiváltott immunológiai memória. A már szenzibilizált egyed az adott antigénre hamarabb és intenzívebb válasszal (érzékenyebben) reagál.

Szerzett immunhiány (immundeficiencia): az immunrendszer különböző funkcióinak hiánya, amely az egyedi élet során fertőzés, malignus tumor vagy egyéb ok miatt alakulhat ki.

Szerzett immunitás: *lásdadaptív 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 affintással kötődő ellenanyagok is termelődnek (ezt *affinitásérés*nek nevezik). Kialakulásában az aktivációindukált dezamináció (*AID*) játszik fontos szerepet. A kialakuló változások nem öröklődnek.

Szomatikus rekombináció: a T- és a B-limfociták fejlődése során a központi nyirokszervekben lejátszódó folyamat, melynek során az antigénkötő receptort kódoló variábilis génszakaszok létrejönnek. A kialakuló változások nem öröklődnek.

Szuperantigének: bakteriális vagy virális eredetű molekulák, melyek poliklonális B- vagy T-sejt-aktivációt váltanak ki. A T-sejtek esetében egyidejűleg kötődnek a TCR β-lánc V-szakaszának és az MHC-II-molekuláknak a külső (az antigénkötő zsebet nem érintő) részéhez.

TAP-1, TAP-2 (*T*ransporters *A*ssociated with *A*ntigen*P*rocessing)**:** *lásdantigén-bemutatás.*

T CR (*T-C*ell *R*eceptor – TCR)**:** a T-sejtek felszínén kifejeződő, kovalensen kapcsolt antigénfelismerő α és ß, illetve γ és δ láncból, valamint a jelátvitelhez nélkülözhetetlen ζζ vagy ζη dimérből és a CD3-komplexből álló struktúra. Az immunoglobulin szupercsaládra jellemző szerkezetű membránfehérjék. Az antigén-felismerő polipeptidláncok N-terminális szakasza variábilis felépítésű; az α és a β-lánc V-régiói egy antigén (peptid) kötőhelyet formálnak, vagis a TCR *monovalens* (ellentétben a bivalens *BCR*-rel)**.**

Tc-sejt (citotoxikus T-sejt, CTL): CD8 kostimulációs molekulát hordozó, a fajlagosan felismert célsejt elpusztítására alkalmas effektor T-limfocita**.**

TdT (*T*erminal *d*eoxiribonucleotidyl *T*ransferase): A már átrendeződött VJ- vagy VJD-gének kapcsolódási helyeibe N-szekvenciáknak nevezett nukleotidok beépülését elősegítő enzim.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Terhességimmunológia: az anya szervezetében a félig allogén magzat ellen kialakuló immunreakcióval, ill. a terhesség során kialakuló védelmi reakciókkal foglalkozó tudomány.

Természetes ölősejt (NK): *lásdnatural killersejt*.

Th-sejt (segítő, *helper* T-sejt): CD4 kostimulációs markert hordozó T-limfocita. Az immunreguláció központi sejtje, citokinek termelése révén pozitív és negatív irányban befolyásolhatja a B- és a többi T-limfocita, továbbá egyéb sejtek aktivitását. A Th-sejtek által termelt citokinek alapján két, hatásaiban eltérő alcsoportra, a Th1-re és a Th2-re oszthatók. Ennek alapján az előbbiek főként IFNγ, IL-2, IL-3 és IL-12 citokinek termelésével jellemezhetőek, (ún. „gyulladásos limfociták", 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.

Timusz (csecsemőmirigy): a szegycsont mögött található elsődleges nyirokszerv, ahol a T-sejt-receptor (TCR) gének szomatikus átrendeződése történik. Tímuszhormonok, citokinek és kontakt hatások eredményeképpen pozitív majd negatív szelekciós folyamatok eredményeképpen a tímuszban zajlik le a T-sejtek érése és negatív, valamint pozitív szelekciója.

Timusz-independens (TI) antigének: Az antigénreceptor mellett más kostimuláló receptorra is ható (pl. LPS) vagy ismétlődő determinánsokat hordozó merev szerkezetű (pl. dextrán) antigének. Az előbbit TI-1, utóbbit TI-2 antigéneknek is nevezzük.

Tipizálás (immunológiai): szöveti vagy *hisztokompatibilitási antigének* meghatározása immunológiai módszerekkel.

T-limfocita: TCR-t kifejező limfociták. A csontvelői limfoid őssejtből a tímuszba kerülő T-sejtek (timociták) jelentős pozitív és negatív szelekción esnek át. Az antigének peptiddé feldolgozott részeit csak MHC-molekulákkal együtt ismerik fel *(lásd antigénbemutatás)*. Döntő szerepük van a saját/nem saját felismerésben. Feladatuk az immunszabályozásban (Th, T_{DTH}) és a citolitikus effektor funkciókban (Tc) van. A T-limfocitáknak központi szerepük van a sejtközvetített immunitásban.

TLR (*T*oll *L*ike *R*eceptor): a veleszületett immunrendszer sejtjeinek felszínén található, filogenetikailag konzervált, csíravonalban kódolt, ciszteinben gazdag transzmembrán receptorfehérje, mely patogén eredetű ligandumokat ismer fel (*PRR*).

TNF (*T*umor *N*ecrosis *F*acto*r*)**:** az akut-fázis válaszban, szisztémás gyulladási folyamatok kialakulásában fontos szerepet játszó citokincsalád. A TNFα-t főként aktivált makrofágok termelik. A citotoxikus hatású TNFβ (más néven limfotoxin) aktivált CD4+T-sejtekből szabadulnak fel.

Transzfúzió: vérátömlesztés, vértranszplantáció.

Tolerancia: antigén-specifikus válaszképtelenség. A saját antigénekkel szembeni tolerancia az immunrendszer működésének alapvető eleme. A *centrális* tolerancia az elsődleges nyirokszervekben fejlődő limfocitákban alakul ki, míg a *perifériás* toleranciát a másodlagos nyirokszervekben az érett limfociták biztosítják. Az immunológiai tolerancia mesterségesen is kialakítható.

Transzgenikus egértörzs: mesterségesen létrehozott egértörzs, mely egy bevitt, idegen DNS-szegmenst (transzgént) mint saját genetikai anyagát hordozza.

Treg- sejt: CD4 és CD25-pozitív, FOXP-3 transzkripciós faktort kifejező, általában gátló hatású szabályozó T-limfocita.

Tumorimmunológia: a daganatsejtek ellen irányuló immunválasz természetével,

kialakításával foglalkozó tudomány.

Vaszkuláris addresszinek: különböző limfocita homing receptorok ligandumai; a magas endoteliális venulák (*HEV* – high endothelial venules) sejtjein megjelenő molekulák.

Vázszekvenciák (*frameworkszekvenciák*): az Ig és a TCR antigénfelismerő láncainak variábilis (V) doménjeiben a hipervariábilis régiókat határoló konzervatív szekvenciák.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.

Virulencia: a patogének gazdaszervezetet megbetegítő képessége.

Veleszületett autoimmunitás: a legfontosabb saját antigének ellen létrejövő aktív, védő hatású immunválasz.

Veleszületett immunitás (*natív*immunitás): Egészséges egyedek öröklött védekezőképessége, elsősorban exogén kórokozókkal szemben. A szervezetbe jutó patogénnel a veleszületett immunrendszer állandóan jelenlévő elemei lépnek legelőször kapcsolatba, a kórokozó felismerésekor azonnal működni kezdenek, ezért a veleszületett immunitás szerepe alapvető fontosságú a fertőzés tovaterjedésének gátlásában. Sejtes elemei közé sorolhatók a makrofágok, a dendritikus sejtek, a hízósejtek, míg szolúbilis alkotóelemei a kompementrendszer, az antimikrobiális peptidek (AMP) és egyes citokinek (IL-1, IL-6, TNFα, IFNα és -β stb.). Szolúbilis és sejtmembrán-molekulái jellegzetes mintázatokat ismernek fel a mikroba felszínén. A natív immunrendszer sejtjeinek receptorai (pl. scavanger receptorok, mannózreceptor) nem-klonális eloszlást mutatnak; számos sejtféleségen megjelennek. A veleszületett immunrendszer különböző antigén-felismerő és -bemutató sejtjeinek aktiválása elengedhetetlenül fontos az adaptív immunválasz beindításában, és a sejtekből felszabaduló faktorok (citokinek) döntő módon befolyásolhatják az immunválasz jellegét, vagyis azt, hogy a segítő T-limfociták Th1- vagy Th2-szubpopulációja aktiválódjon.

Wiskott–Aldrich-szindróma (WAS): a hemopoetikus sejtekben az aktin-citoszkeleton defektusával jellemezhető betegség, mely a WASP-fehérjében bekövetkező mutáció eredményeként jön létre. A betegekben trombocitopénia, ekcéma és immunhiányos állapot alakul ki.

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-limfocita jelátviteli folyamatában szereplő tirozinkináz. Rokon molekula a B-limfocitákban a Syk tirozinkináz.

Created by XMLmind XSL-FO Converter.