

Immunológia

BEVEZETÉS

Gergely János

az MTA rendes tagja, kutatóprofesszor; ELTE Immunológiai Tanszék
janos.gergely@freemail.hu

Két évszázada annak, hogy Edward Jenner – emberen – elvégezte az első immunológiai kísérletet: tehén-himlőhólyagból nyert nedvvel beoltott, majd később emberi himlőhólyag váladékával fertőzött egy gyereket, aki – Jenner várakozásának megfelelően – nem betegedett meg himlőben. Az első eredményes vakcináció után egy évszázad telt el, amíg az akkor már gyorsan fejlődő mikrobiológiai kutatások palettáján megjelent az immunológia is, és kezdetét vette ennek a „régí-új” tudományágnak első aranykora.

Milyen eredményekkel gazdagította az immunológiának ez a korai periódusa a tudományt? A bakteriális toxinok, majd az azokat semlegesítő antitoxinok képződésének leírása, továbbá a „passzív” és „aktív” immunizálás már a modern immunológia hajnalát jelzik. Az ellenanyagokkal összefüggő humorális immunitás megismerése kezdetben háttérbe szorította a sejtek szerepének fontosságáról alkotott elképzeléseket, de Mecsnyikov fagocitózisra vonatkozó megfigyeléseivel, majd Ehrlich receptor-elméletével beállott az egyensúly az immunjelenségeket magyarázó humorális és celluláris teóriák között. Nem kellett egy negyed századnak sem eltelni ahhoz, hogy a komplement rendszer, az anafilaxiás jelenségek, a vércsoportok megismerése is beépüljön az

immunfolyamatokról alkotott képbe. Az első virágkorát érő immunológia jelentősen gazdagította a biológiát, de *sokat adott a gyakorlati orvostudomány számára is.* Aktív immunizálással (védőoltásokkal) a fertőző betegségek egész sora vált megelőzhetővé, az állati eredetű fajlagos ellenanyagok bevitelle (passzív immunizálás) pedig emberi életek sokaságát mentette meg, majd a vércsoportok felfedezése nyitotta meg az utat a vérátömlesztés előtt. E jelentős eredmények ellenére, megfelelő módszerek hiányában nagyobb áttörésre az 1950-es évek végén, a biokémiai-biofizikai-genetikai-molekuláris biológiai forradalmat követően kerülhetett csak sor. Az ezt követő alig három évtized alatt az immunológia az új felismerések olyan tömegét produkálta, melyek az immunfolyamatokra vonatkozó ismereteinket jelentősen bővítették, és egyben szemléletünket is gyökeresen átalakították. Ezt az időszakot nemcsak *újabb jelenségek megismerése, hanem mechanizmusuk feltárása, az immunfolyamatokban kulcsszerepet játszó molekulák, sejtek, szabályozó rendszerek kölcsönhatásának megértése* jellemzik. Egyebek között megtanultuk, hogy az immunrendszer sokrétűen szabályozott, más biológiai rendszerektől nem izolált, a szervezettől kapcsolatba kerülő antigénekhez alkalmaz-

kodni tudó rendszer, melyben a szabályozás kisiklása kórfolyamathoz vezet; továbbá, hogy a limfociták 10^7 - 10^9 struktúra között tudnak különbséget tenni, és megismertük e polimorfizmus létrejöttének mechanizmusát. Számos részletében világossá vált az antigénről szóló információátadás: a sejten belüli (jelátvitel a membrántól a magba) és a sejtek közötti (adhéziós molekulák – citokinek) információtovábbítás mechanizmusa is.

Az immunfolyamatokat is sokrétűség, komplex szabályozottság, sejtek bonyolult kölcsönhatása, a sejtek vándorlását, átmeneti vagy tartós kapcsolatát lehetővé tevő molekulák sokasága, a citokinek, a sejtekből felszabaduló mediátorok sokfélesége és kölcsönösen átfedő hatása stb. jellemzi. Mindez azt is jelenti, hogy egy sokoldalúan szabályozott rendszer egy ponton történő kisiklása nem mindig vezet látványos változásokhoz, és legtöbb esetben több komponens egyidejű károsodása szükséges, például az autoimmun betegségek kialakulásához. *Ezért nehéz az immunrendszer működésébe célzottan, egy ponton úgy beavatkozni*, hogy attól a kisiklott folyamat helyreállítását lehessen remélni. Különösen bonyolult a helyzet patogén organizmusok esetén, amelyeknek nem célja a gazdaszervezet elpusztítása – hiszen ez életben maradásuk feltételeit jelentősen csökkenti vagy éppen meg is szünteti. Fennmaradásuk érdekében vírusok, paraziták (de a tumorsejtek is) számos „selffogást” alkalmaznak, melyek révén „becsapják” az immunrendszert.

Kérdés, hogy milyen említésre méltó *gyakorlati eredmények* születtek az immunológiának ebben az igencsak gyümölcsöző második nagy korszakában? Lássunk néhányat a jelentősebbek közül. Az antigénfelismerés mechanizmusának megismerése utat nyitott *új típusú vakcinák* előállítására. Az emberi szervek átültetésének immunológiai kérdései gyakorlatilag megoldottaknak tekinthetők, napjainkban már nem elsősorban immunológiai problémák akadályozzák a transzplantá-

ciós igények kielégítését. Egyes *immunhiány betegségek* gyógyítása, illetve hatékony kezelése is a biztató eredmények közé sorolható. Sokat vártunk a *rosszindulatú daganatok immunterápiájától* is, amire eleinte a Burnet által megfogalmazott „immunológiai ellenőrző funkció” feltételezése adott némi alapot, majd az, hogy sokat megtudtunk az immunrendszer daganatsejtek elleni védekező mechanizmusairól, valamint arról, hogy miként „csapja be” a ráksejt az immunrendszert. A közöttük kialakuló küzdelem részleteinek megismerése alapján új lehetőségek tárultak fel a daganatok megelőzése és terápiája előtt. Nagy jelentőségű, hogy már nincs akadálya a *monoklonális ellenanyagok* szinte korlátlan előállításának, éppúgy, ahogy a biotechnológiai eljárások segítségével készül, az aktuális kívánalmaknak megfelelő felépítésű, ellenanyag sajátssággal rendelkező molekulák mesterséges előállításának sem. Ezek jól beváltak egyebek között az ún. „alvó”, más módszerekkel fel nem lelhető ráksejtek kimutatására vagy gyógyszerek irányított célba juttatására.

Természetesen felvetődik a kérdés: hozzájárultak-e magyar szakemberek az immunológia e diadalmenetéhez? Néhány kiemelkedő jelentőségű honfitársunk neve ide kíváncsodik. Az első „nagy periódust” reprezentáló kutatók közül megemlíthjük *Detre Lászlót*, az antigénelmélet első hirdetőjét, az ő nevéhez fűződik az „antigén” elnevezés (a napjainkban is leggyakrabban alkalmazott immunológiai szakkifejezés) megalkotása is; *Fodor Józsefet*, a komplement kutatások úttörőjét; *Schick Bélát*, aki Pirquettel együtt leírta és útnak indította az anafilaxia jelenségének vizsgálatát; *Freund Gyulát*, az állatkísérletekben az immunválasz serkentésére ma is világszerte alkalmazott Freund-adjuváns alkotóját. A modern immunológia hazai nagyjai közül Backhausz Richárdot kell említenem, akinél a ma alkotó „idősebb” magyar immunológusok szinte kivétel nélkül tanultak, és aki az immundiiffúziós módszerek

kidolgozásában nemzetközileg is számon tartott szerepet játszott; Petrányi Gyulát, a klinikai immunológia hazai úttörőjét és tanítómesterét; Kesztyűs Lorándot, a Magyar Immunológiai Társaság megalapítóját, aki elsőként írt az immunrendszer és idegrendszer (akkor még fel nem ismert, ma már általánosan elfogadott) kapcsolatáról.

Vezető immunológusaink az 1960-as évek óta szoros kapcsolatot építettek ki nemzetközileg kiemelkedő külföldi kutatóműhelyekkel. Napjainkban a hazai kutatások iránya megfelel a nemzetközi prioritásoknak, eredményeinket világviszonylatban elismerik, számon tartják. A Magyar Tudomány olvasói az itt következő közlemények olvasása során betekintést nyerhetnek néhány jelentős hazai immunológiai kutatóműhely tevékenységébe, és egyben képet alkothatnak arról is, hogy – hasonlóan a nemzetközi trendhez – a hazai alapkutatások mennyire ígéretesek a gyakorlati alkalmazhatóság szempontjából.

Viszonylag régen tudjuk és tanítjuk, hogy a természetes immunitás az evolúció során korábban jelent meg az adaptív immunvédekezésnél, külön kihangsúlyozva, hogy utóbbi ráépült az előbbire, és annak számos elemét felhasználta (effektor funkciók). Az elmúlt néhány év egyik legjelentősebb, szemléletet is formáló eredménye annak megállapítása volt, hogy a kapcsolat a lényegében különállónak tartott természetes és adaptív védekezés között sokkal szorosabb, mint gondoltuk. Egyre több olyan elemét ismerjük meg a természetes védekező rendszernek, amely fennmaradt az evolúció során, és hasonló funkcióval található meg az adaptív védekező rendszerben is. Egyebek között az derült ki, hogy ilyen elemek (az ősi, bakteriális és gomba eredetű komponenseket megkötő ún. mintázatfelismerő receptorok) nemcsak megtalálhatók a gerincesek számos immunkompetens sejtjének membránján, hanem fontos szerepet töltenek be az adaptív válasz megindításában és jellegének meghatározásában is.

Egyszerűbben kifejezve: a kórokozóval való találkozás után azonnal megindul (régóta ismert) természetes immunválasz egyúttal indukálja az adaptív immunválaszt, és meghatározza a válasz (celluláris és/vagy humorális) irányát is. Erről a rendkívül izgalmas, még szinte beláthatatlan gyakorlati konzekvenciákat ígérő kutatási irányról szól Erdei Anna, Füst György és munkatársai és részben Rajnavölgyi Éva tanulmánya. *Erdei* nemcsak azokat a saját kutatásait mutatja be, melyek fontos adatokkal támasztják alá a veleszületett immunrendszer adaptív immunválaszt irányító funkcióját, hanem arra is utal, hogy megfelelő módon történő beavatkozással hogyan lehet az immunválaszt hatékonyabbá tenni. *Füst* és munkatársai bemutatják a szerkezetüket az evolúció során jelentős mértékben megőrző hősokkfehérjéket, amelyek a sejtek életében fontos funkciókat töltenek be, de az ellenük kialakuló immunválasznak szerepe lehet az érlelősebbé váláshoz vezető folyamatok megindításában és fenntartásában. *Rajnavölgyi* cikke a dendritikus sejtekkel foglalkozik, melyek a természetes immunitás résztvevői, de mint antigént prezentáló sejtek a segítő T sejteket aktiválják, és alkalmasak a sejtpusztító T sejtek aktiválására is. Napjainkban e sokrétű funkciójú sejtek az immunterápiás próbálkozások előterébe kerültek.

Az immunrendszer felismerő, információkat továbbító és effektor funkciókat végrehajtó rendszer, melyet tanuló rendszerként is szoktunk jellemezni. Az immunsejtek membránján megjelenő receptorok, az általuk továbbított jelek, a receptorok „beszélgetése”, a sejtek közvetlen és/vagy mediátorok útján közvetített kölcsönhatása teszi lehetővé a patogénnel (antigénnel) való találkozástól annak elpusztításáig/eltakarításáig tartó eseménysorozatot. Nem véletlen tehát, hogy a jelátvitel mechanizmusának megismerése az immunológiai kutatások egyik kiemelt kérdése lett, következésképpen az

sem, hogy ez a témakör a hazai kutatások palettáján is kiemelkedő helyet foglal el. Magam pedig az ellenanyag-kötő ún. Fc receptorok „karriertörténetét” ismertetve, egy rövid összefoglalóban mutatom be azt a rögzös utat, amelyet a kutatóknak be kell járniuk a jelet felismerő molekula megismerésétől, szerkezetének és sokrétű funkciójának, a jeltovábbítás részleteinek tisztázásán át odáig, hogy a funkciót befolyásoló terápiás próbálkozásba kezdhessenek. Napjaink talán legjelentősebb biológiai áttörése: a genomika, illetve a proteomika természetesen az immunológiai kutatásokban is utat tört magának. Ez az új irány, elsősorban *Falus András* munkássága révén megjelent a hazai immunológiai kutatásokban is. Az itt közölt tanulmány egyrészt az immunválasz szabályozásának egy új aspektusát mutatja be (a hisztamin szerepe a Th2 irányú regulációban), másrészt felhívja a figyelmet annak a globális szemléletnek a fontosságára, amelyet ennek az új iránynak a megjelenése az immunológia számára is jelenthet. A maternális immunitás kérdéseit boncolgatja *Kacs-kovics Imre*, különös tekintettel arra a gyakorlati szempontból nagyon fontos kérdésre: miként lehet a vonatkozó alap kutatásokat, így a saját laboratóriumban szerzett értékes eredményeket is terápiásan hasznosítani. Az immunológia egyik érdekfeszítő kérdése: mi az oka annak, hogy az anyai immunrendszer megtűri a fele részben apai (tehát az anya számára idegen antigéneket hordozó) magzatot. Erre a kérdésre keres és talál választ *Szekeres-Barthó Júlia* tanulmánya: leírja, hogy a progeszteron-függő szabályozás T_H2 irányba tolja el az immunválaszt, így alacsony szinten tartva a természetes ölősejtek (NK) aktivitását biztosítja a magzat immunológiai túlélését. A korábbiakban utaltam ugyan arra, hogy a szervátültetés immunológiai problémái többé-kevésbé megoldottnak tekinthetők, legalábbis abból a szempontból, hogy a még nyitott kérdések nem befolyásolják a

transzplantáció mindennapi alkalmazását. Régi kérdés azonban, hogy miként lehetne a szöveti összeférhetetlenséget mutató átültetett szövettel szemben végleges immunológiai befogadóképességet elérni. A hemopoetikus őssejtek nagyfokú önfenntartó képességén és pluripotenciáján alapuló csontvelőátültetés viszonylag hosszú múltra tekint vissza, alkalmazási területe egyre kiterjedtebb, de sokrétű immunológiai ismereteket, nagy klinikai tapasztalatot igényel. Nem kevesebbről van ugyanis szó, mint megfelelő kemo- és/vagy radioterápia segítségével elpusztítani a beteg saját csontvelői vérképzését és immunrendszerét, majd vérképző őssejtek bejuttatásával elősegíteni egy egészséges (donor eredetű) vérképző és immunrendszer kialakulását. Ezt a bonyolult folyamatot ismerhetjük meg *Pálóczi Katalin* tanulmányából. Végül *Szegedi Gyula* nyújt betekintést a felnőtt lakosság 6-7 %-át érintő autoimmun betegségekről. Jóllehet a végtelenül komplex patomechanizmusú autoimmun betegségek problematikájának feltárása még mindig komoly nehézséget jelent az alapkutatással és a klinikai immunológiával foglalkozók számára egyaránt, az új terápiás lehetőségeket illetően a rendkívül nagy tapasztalattal rendelkező klinikus optimizmusra méltán okot adó képet rajzol fel az olvasónak.

A *Magyar Tudományban* közölt tanulmányok természetesen nem ölelhetik fel az immunológia egészét, és nem adhatnak teljes képet a hazai immunológiai kutatásokról sem. Reméljük azonban, hogy az olvasók hiteles képet kapnak arról, hogy a kutatások az aktuális területeken és nemzetközileg elismert szinten folynak. Bár a tanulmányok szerzői arra törekedtek, hogy a sokszor igen bonyolult témát közérthető formában dolgozzák fel, úgy véltük, hogy talán hasznos lehet a fontosabb és gyakran előforduló immunológiai fogalmakat egy glosszáriumban összefoglalni.