

EGY RECEPTOR KARRIERTÖRTÉNETE

Gergely János

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

Az immunológia, a biológia egyik legdinamikusabban fejlődő ága, melynek területén a kutatások az elmúlt évszázad második felében új megismerések sokaságához vezettek, és napjainkra a rendkívül bonyolult, sokrétűen szabályozott immunrendszer működése számos vonatkozásban feltárult előttünk. Gyors fejlődés jellemezte az immunológiai kutatásokat az 1800-as évek végén és az 1900-as évek elején is, amikor olyan zseniális tudósok bábáskodtak az új tudományág születésénél, mint Paul Ehrlich, Louis Pasteur, Ilja Iljics Mecsnyikov, Emil Adolf von Behring vagy Karl Landsteiner. Ennek az időszaknak a nagy immunológusai azonban nemcsak a biológia egyik új ágának alapjait rakták le, hanem rendkívül jelentős eredményeket értek el betegségek megelőzése és gyógyítása terén egyaránt. Munkásságuk nyomán aktív immunizálással (védőoltásokkal) fertőző betegségeket, pusztító járványokat sikerült megelőzni, megfelelő ellenanyagokat tartalmazó vérsavó (immunszérum) beadásával betegek tömegét megmenteni addig halálos kimenetelű fertőzésektől, a vércsoportok felfedezése pedig utat nyitott a vérátömlesztések előtt. Míg ennek az időszaknak immunológiai kutatásait kevés módszer és sok megfigyelés, a celluláris és molekuláris alapok ismeretének hiánya, továbbá sok spekuláció, predikció és a gondolatok gazdagsága jellemzi, addig a XX. század második felének immunológiáját – nem kis mértékben a biokémiai-biofizikai-genetikai-molekuláris biológiai forradalomnak tulajdoníthatóan – számtalan új jelenség megismerése, mecha-

nizmusuk feltárása, az immunfolyamatokban kulcsszerepet játszó molekulák, sejtek, szabályozórendszerek kölcsönhatásának megértése karakterizálja. *Sajnálatos, hogy az alapismeretek rendkívül sokrétű bővülése nem járt együtt azok kellő mértékű gyakorlati hasznosításával, és a szakadék az alap- valamint az alkalmazott immunológia között ma talán viszonylagosan nagyobb, mint az előző századforduló tájékán volt.* Minek tulajdonítható ez a „szakadék”? Nem véletlen, hogy az immunológusoknak (és általában az élő természettudományokkal foglalkozó kutatóknak) ezt a kérdést teszik fel leggyakrabban. Ebben a rövid tanulmányban egy receptor „karriertörténetének” bemutatásával egyebek között az alapkutatástól az alkalmazásig vezető hosszú és rögzös utat szeretném illusztrálni.

A történet az 1800-as évek végéig nyúlik vissza, amikor Mecsnyikov elsőként ismerte fel a falósejt-tevékenységet, majd azt a nézetét hangoztatva, hogy a fertőzések elleni védekezésben a falósejteké a legfontosabb szerep, lerakta az immunfolyamatok celluláris elméletének alapjait. Nem sokkal ezt követően (1900) vált ismertté Ehrlich receptor (oldallánc)-elmélete, amelyben – anélkül, hogy az ellenanyagok szerkezetéről bármit is tudott volna – megjósolta, hogy a sejtek felszínén található antigén-receptor és az antigént fajlagosan felismerő szolúbilis ellenanyag azonos. A korszakot jellemző *celluláris versus humorális* elméletek vitájában hidat jelentett az opszonizáció jelenségének felismerése. E jelenség lényege, hogy a falósej-

tek a fajlagos ellenanyaggal fedett részecskét (például baktériumot) nagyobb „étvágygal” kebelezik be, mint az ellenanyaggal nem fedettet. Ez egyben első leírása volt annak a kölcsönhatásnak, valamint az azt követő funkcionális eseményeknek, (természetesen a molekuláris vonatkozások ismerete nélkül), amely az ellenanyagok és a sejt felszínén található ellenanyagot kötő receptorok között létrejöhet (a jelenséget ma receptor-közvetített fagocitózisnak nevezzük). A következő jelentős lépést az ellenanyagokat kötő (később Fc receptoroknak nevezett) sejt felszíni struktúrák megismerésében a ligandumok (immunglobulinok) azonosítása és szerkezetük tisztázása jelentette (G. M. Edelman és R. R. Porter 1972-es Nobel-díja). Ez egyebek között azt is világossá tette, hogy az immunglobulin molekulák ún. Fc-részének egyik funkciója a sejtek felszínén feltételezett receptorokhoz való kötődés.

Az IgG-ellenanyagokat kötő Fc receptorok (FcγR) szisztematikus kutatása mintegy harmincöt évvel ezelőtt vette kezdetét, amikor kimutatták, hogy az ilyen ellenanyagokkal fedett (opszónizált) vörösvérsejtek az ellenanyagmolekulák Fc részének közvetítésével kapcsolódnak a makrofágok felszínén lévő receptorokhoz. Közel négy évtized intenzív kutatómunkájának eredményeképpen sikerült tisztázni, hogy ezek a receptorok az immunválasz során olyan fontos (ún. effektor) funkciókat aktiválnak, mint a makrofágok falósejt-tevékenysége, a természetes gyilkos (NK) sejtek ellenanyagfüggő citotoxikus (sejtpusztító) funkciója (ADCC), a neutrofil granulációjú fehérvérsejtek aktivációja. Néhány év óta azt is tudjuk, hogy ugyanezeknek az aktiváló receptoroknak van egy „gátló” változata, amelynek szerepe a sejtekben megindult aktivációs folyamatok leállítására. A receptorhoz kötődő sokféle funkció, a funkciók mechanizmusának megismerése, majd a receptorok molekuláris klónozása, végül a receptormolekulák

kristályosítása segítségével finomszerkezetük tisztázása mintegy másfél évtizedet vett igénybe. Arról, hogy ezeknek a receptoroknak gyulladásos folyamatok kiváltásában, autoimmun betegségek keletkezésében milyen szerepük lehet, alig négy-öt éve jelentek meg az első közlemények. Tehát *közel négy évtized intenzív kutatómunkájára volt szükség a receptor sokrétű funkciójának és szerkezetének megismeréséhez* és ahhoz, hogy ezeknek az ismereteknek a gyakorlati hasznosítására egyáltalán gondolni lehessen. A következőkben – *saját kutatásaink* tükrében – szeretném ennek a hosszú útnak és az előttünk álló perspektíváknak néhány részletét bemutatni.

Magunk az FcγR-ok tanulmányozásába a hatvanas évek végén kapcsolódtunk be, azt követően, hogy mintegy tíz évet az immunglobulin-szerkezet (elsősorban IgG) intenzív tanulmányozásának szenteltük. Első „zsengénk”, amely az aggregált IgG és a makrofágok FcR-ai közötti kölcsönhatással foglalkozott, 1975-ben jelent meg. Igazából egy véletlen észlelés fontosságának szerencsés felismerése kapcsán köteleztük el magunkat a téma iránt, amikor kiderítettük, hogy emberi limfociták 4-37 °C hőmérsékletváltást követően „levedlik” FcR-aikat, és a sejtek felülszójából jelentős mennyiségben preparálható a receptor, és így bőséges FcR-forráshoz juthatunk. A receptor-vedlés jelenségének tanulmányozása során kimutattuk, hogy a receptorok leválása sejt felszíni enzimek aktiválódásának következménye: az izolált FcγR tehát egy „csontkolt” receptor, amely a molekula funkcionális szempontból lényeges részét, az IgG kötőhelyét tartalmazza. A szolúbilis receptor fogalma, valamint a vérben „oldott” formában megtalálható receptorok funkcionális jelentősége már ismert volt, de arra, hogy ezek az aktivált sejtek felszínén lezajló enzimatisz folyamatok eredményeként válnak le a sejtekről, a mi vizsgálataink derítették fényt. A recep-

torleválás funkcionális jelentősége nagy valószínűséggel abban van, hogy az oldott receptorok gátolják az ellenanyagok képződését (tehát részei az ellenanyagtermelést szabályozó komplex funkcióknak), – ennek mechanizmusa azonban még tisztázásra vár.

FcgR-kutatásainkban fel kívántuk használni azokat a tapasztalatainkat, amelyeket az IgG szerkezetének tanulmányozása során szereztünk, így ezekre támaszkodva kívántuk tisztázni, hogy az IgG molekula Fc részének mely szakaszai kötődnek az FcgR-ok kötőhelyéhez. Az akkori módszertani lehetőségeknek megfelelően a probléma megoldását olyan vizsgálatoktól vártuk, melyekben ki tudjuk deríteni, hogy az IgG molekula Fc szakaszának mely részei alkalmasak az FcgR-ok által közvetített sejtpusztító (citotoxikus) funkció gátlására. Az IgG molekulák Fc részének szerkezetét akkor már ismertük, tudtuk, hogy két domént (Cg2 és Cg3) tartalmaznak, de ismert volt a molekulaszakasz teljes aminosavsorrendje is. Egy angol munkacsoporttól sikerült olyan (kóros körülmények között képződő) IgG molekulákat szereznünk, amelyeknek a Cg2 vagy Cg3 doménje hiányzott, egy másik, ugyancsak angol munkacsoporttól pedig olyan szintetikus peptideket, amelyek az IgG molekula Fc részének különböző szakaszait reprezentálták. Megvizsgáltuk, hogy ezek a doménhiányos fehérjék, illetve IgGFc peptidek gátolják-e az FcgR közvetített sejtpusztító hatást, azaz a citotoxikus sejt Fc receptorához kötődve megakadályozzák-e a természetes ligandumnak a receptorokhoz történő kötődését. Ez ugyanis gátolva a receptorok aggregációját egyben akadályozza a receptor útján kiváltható sejtpusztító folyamatok megindulását is. Az IgGFc ily módon történő „feltérképezése” eredményesnek bizonyult, és a nyolcvanas években több közleményben számolhattunk be arról, hogy hol helyezkednek el az Fc molekulaszakaszon belül a receptorral közvetlen kapcsolatba kerülő

csoportok. Bár ezekre a munkáinkra viszonylag sok hivatkozás történt, a kölcsönhatásban részt vevő csoportok további vizsgálatával – mi is, éppúgy, mint mások, – felhagytunk, főként azért, mert a receptor szerkezetéről akkor még igen keveset tudtunk.

Kutatásaink előterében továbbra is az FcR-ok maradtak, de érdeklődésünk az ellenanyagok termelésében központi szerepet játszó B-limfociták FcR-ainak funkciója felé fordult. Egy amerikai csoporttal egyidejűleg 1990-ben közzeltük észlelésünket, miszerint antigén-receptorának közvetítésével történő aktiválódása során a B-sejt FcR-ai is foszforilálódnak, – ez volt az első, az FcR és BCR funkcionális kapcsolataira vonatkozó munkánk. A következő tíz évben közleményeink sora jelent meg, melyek jelentős mértékben hozzájárultak egyfelől az FcgRIIb addig nem ismert aktiváció-gátló funkciójának felderítéséhez, másfelől az aktiváló BCR és gátló FcgRIIb útján kiváltott jelátviteli folyamatok megismeréséhez. Miközben néhány kutatócsoport (köztük a miénk is) szinte minden részletében feltárta a receptor citoplazmatikus részében ITAM aktivációs motívumot tartalmazó BCR receptorkomplex és az ITIM gátló motívummal rendelkező FcgRIIb kölcsönhatásának szerepét az ellenanyag-termelés szabályozásában, az is kiderült, hogy az ITAM-ITIM kölcsönhatáson alapuló reguláció számos más sejtféleségben is megtalálható. Ezt követően felgyorsultak az eredmények. Egyfelől gyűltek az adatok, amelyek egyértelműen arra utaltak, hogy az FcgR-ok a gyulladáshoz vezető kiváltásban, illetve (az általunk is sokat vizsgált) gátló funkciójú FcgRIIb, az immunológiai tolerancia létrehozásában kulcsszerepet töltenek be. Ez már csak egy újabb lépést jelentett annak igazolása felé, hogy egyes autoimmun betegségek keletkezésében az FcgR-ok általában, de az FcgRIIb különösen milyen fontos szerepet játszanak. Másfelől ausztrál és német kutatóknak sikerült a szolúbilis FcgR kristályosí-

tása, így szerkezeti sajátosságainak pontos leírása. Ez utóbbi számunkra különösen fontos volt, mivel a kristályosítás lehetővé tette a receptor kötőhelyével kölcsönhatásba kerülő IgGFc szakaszok azonosítását is. Nem kis örömmünkre ezek a vizsgálatok az általunk a 80-as években közölt adatokra hivatkoztak, és igazolták akkori eredményeink helyességét.

Korai vizsgálataink alapján várható volt, hogy a receptorhoz kötődő csoportok ismeretében lehet olyan peptideket vagy peptidanalógokat szintetizálni, amelyek nagy affinitással kötődnek a receptor kötőhelyéhez. Ilyen kölcsönhatás viszont befolyásolhatja a komplexben levő IgG ellenanyagának a receptorhoz való kötődését, következésképpen hatással lehet a receptor által közvetített funkciókra. Ismervén az FcγRIIb szerepét az ellenanyag-termelés szabályozásában, az immunkomplexek transzportjában és eliminációjában egy ilyen peptid potenciális immunmoduláló gyógyszerként is számításba jöhet. Szabadalmaztatás alatt álló peptidjeinkkel és molekulakonstrukcióinkkal ugyan is *in vitro* kísérletekben gátolni lehet az FcγRIIb által kiváltott gátló hatást, de megfelelő formában és módon alkalmazott molekuláink befolyásolják az FcγR-ok aggregációját követő, a gyulladásos folyamatokban szerepet játszó citokinek felszabadulását is. Így joggal lehetünk optimisták abban a tekintetben, hogy ezek a molekulák, éppúgy,

mint a kidolgozás alatt álló újabb molekuláris konstrukciók, gyulladásos folyamatokban általában és bizonyos autoimmun betegségeken hatékony szerek lehetnek.

Mecsnikov alapvető észlelése óta eltelt egy évszázad, az Fc receptor kutatások közel négy évtizede kezdődtek, az utóbbi évtized kutatásai tárták fel ennek a receptornak az immunfolyamatok szabályozásában betöltött szerepét, és nem több mint öt éve tudjuk, hogy milyen szerepük van autoimmun betegségek kialakulásában. Ennyi idő kellett tehát ahhoz, hogy a kutatók reálisan foglalkozhassanak az összegyűlt ismeretanyag gyakorlati felhasználásával. Magunk érthető módon – olyan peptideket keresünk (és szerencsére ilyeneket már találtunk is), amelyek nagy affinitással a gátló FcγR-hoz kötődve befolyásolhatják a receptor által közvetített funkciókat. Mások különféle molekuláris konstrukciók előállításáról számolnak be, melyektől – éppúgy, mint mi a peptidektől – autoimmun folyamatokra gyakorolt kedvező hatást remélnék. Nem tudhatjuk azonban, mennyi idő szükséges még ahhoz, hogy a sok évtizedes alapkutatások biztató eredményei gyógyszer(ek)ben realizálódjanak.

Kulcsszavak: *receptor, Fc receptor, immunválasz szabályozása, gyulladás, autoimmunítás*

IRODALOM

- Gergely János (1983): *The Multifunctional IgG and IgG Binding Receptor*. Elsevier, Amsterdam
- Gergely János – Sármay Gabriella (1990): The Two-binding Site Model of Human IgG Binding Fcγ Receptors. *The FASEB Journal*. **4**. 3275-3283.
- Sármay Gabriella – Rozsnyay Z. – Szabó I. – Biró A. – Gergely J. (1991): Modulation of Type II Fcγ Gamma Receptor Expression on Activated Human B Lymphocytes. *European Journal of Immunology*. **21**. 541-549.
- Gergely János – Sármay Gabriella (1992): B-cell

- activation-induced phosphorylation of FcγRII: A Possible Prerequisite of Proteolytic Receptor Release. *Immunol. Rev.* **125**, 5-19.
- Gergely János – Sármay Gabriella (1996): FcγRII-mediated Regulation of Human B Cells. *Scandinavian Journal of Immunology*. **44**. 1-10.
- Gergely János – Pecht, Israel – Sármay Gabriella (1999): Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif-Bearing Receptors Regulate the Immunoreceptor Tyrosine-Based Activation Motif-Induced Activation of Immune Competent Cells. *Immunology Letters*. **68**, 3-15.