

IMMUNVÁLASZ ÉS GENOMIKA – GONDOLATOK A RENDSZER- SZEMLÉLETŰ BIOLÓGIÁRÓL ÉS AZ IMMUNOLÓGIÁRÓL

Falus András

az MTA levelező tagja, tanszékvezető egyetemi tanár

SE Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

MTA–SE Gyulladásbiológiai és Immungenomikai Kutatócsoport

faland@dgci.sote.hu

A 20. század viharos történelmében az immunológia tudománya jelentős mérföldköveket jelölt ki. Emil von Behring (1901) és Robert Koch (1905) a fertőzéssel kapcsolatos Nobel-díjai mellett Ilja Mecsnyikov (1908) már fagocitózisról tartja ünnepi beszédét Stockholmban. 1930-ban Karl Landsteiner a vércsoportok kutatásáért részesül a magas elismerésben. Csak kiemelve néhányukat, Sir Frank Burnet a klónszelekció leírásáért (1960), Baruj Benacerraf (1980) az emberi hisztokompatibilitás hátterének feltárásáért, George Köhler és César Milstein 1984-ben a monoklonális antitest-technológia kidolgozásáért, Tonegava Susumu (1987), Rolf Zinkernagel és Peter Doherty (1996) a kettős felismerés jelenségének leírásáért került a Nobel-díjasok listájára. Avram Hershko munkáját az antigénfeldolgozás biokémiai alapmechanizmusának felfedezéséért már ebben az évszázadban, 2004-ben értékelték Nobel-díjjal.

Az immunológia története igazi sikertörténet, túlmenően a szervezet védekezési mechanizmusának, szabályozásának és immu-

nológiai hátterű betegségeinek megismerésén, az immunológusok a szomatikus génátrendezés leírásával (lásd Tonegava, Nobel-díj) hatalmas berögződést törtek át. Nevezetesen arról van szó, hogy limfociták esetében megdőlt az a dogma, miszerint a sejtek DNS-szintén egyformák. Az antigénreceptorok kialakulása irreverzibilis DNS-szintű módosítással jár, ennek bizonyítása a biológia egészének is jelentős szemléleti fordulata volt. Sikertörténet a sok kombinatorikus eseményt magába foglaló immunválasz kutatásának új szakasza annak a folyamatnak kapcsán, amit az elképesztő genomikai (immungenomika) és még inkább informatikai („immunomics”) szárnyalás jellemez. Nagy öröm, hogy az első közös nemzetközi immungenomikai és immunomikai kongresszust Budapesten rendeztük 2006 októberében (www.bci2006.org).

Mi az immunológia?

Az immunválasz a szervezet egyensúlyának biztosítására szolgáló egyik kiemelt jelentőségű élettani szabályozási rendszer. A sejtek,

molekulák szabályozott hálózatából álló immunrendszer kognitív szerepet lát el, felismeri az antigéneket (minden, amire az immunrendszer reagál, antigénnek tekinthető), ekképpen felismeri a környezetet, megkülönbözteti a sajátot a nem sajáttól. Ma egyre jobban azt gondoljuk, hogy az immunrendszer elsősorban a *veszélyjelre* érzékeny, fő feladata a külső (mikrobák) és a belső (rák) elősködők elleni küzdelem. Ebben a nagyon fontos feladatban a veleszületett (natúrális) és az egyedi élet során kialakult (adaptív) immunitás sejtjei, molekulái vesznek részt.

Az immunválasz felismerő készletei

Az immunválasz a szelekció elvén működik. Már eleve (az antigénnel való találkozás előtt) egy hatalmas válaszolókészletet (antitestek, T-limfociták) hoz létre, és a később érkező antigén már ezek közül „válogat”.

Mínthogy kb. 10 millió féle, minőségileg eltérő antigént tételezhetünk fel az egyed élete során, és a fentiek értelmében „eleve”, az antigén érkezése előtt rendelkezésre áll az egész válaszkészlet, első közelítésben nagyon nehéz válaszolni arra a kérdésre, hogy miképpen lehetséges néhány tízezer génből (ennyi van az emberi genomban – 25-28 000 gén) minden antigénnel elvileg reagálni képes, tehát legalább tízmillió antigén felismerésére képes antigénreceptort (antitestet, illetve T-sejtreceptort) létrehozni.

A válasz a szomatikus géntrendeződés, az a felismerés, amivel az immunológusok nagy hozzájárulást tettek a korszerű általános biológiai szemlélet kialakulásához. Röviden arról van szó, hogy a limfocitasejtek előalakjai a csontvelőben vagy a csecsemőmirigyben DNS-t specifikus helyeken felismerő, hasító és ligáló enzimek („rekombinázők”) jelenlétében képesek irreverzibilisen átrendeződni.

Kiderült, hogy az ellenanyagok és a T-limfociták receptorainak legfajlagosabb szakaszai minigének termékeinek a mozaikja. Ezek a minigének a limfocita előalakokban és az összes többi sejtben a DNS-ben viszonylag távol vannak, és egyenként nem működnek. A limfociták érése során, a csontvelőben és a csecsemőmirigyben az említett rekombinázők működésbe kerülnek, a „mozaikokat” kódoló minigének egymás mellé kerülnek, és aktiválódnak, ennek megfelelően végül fehérjék formálódnak. A kivágott DNS-darabok lebomlanak, ezért irreverzibilis a folyamat. A minigének kombinatív „egymás mellé kerülése” elképesztő méretű repertoárokat biztosít, a néhány száz minigén (és még itt nem részletezendő mechanizmusok) száz- és ezermilliárd nagyságrendű variációt biztosítanak. Hatalmas a redundancia, sokszorosan több felismerő antigénreceptor „várja” az antigéneket, mint amire az antigének becsült száma alapján szükség lenne.

A limfociták „rögös” útja

A csecsemőmirigy a T-sejtek Waterlooja, a bekerült előalakok mintegy 95 %-a elpusztul, mert eleve „alkalmatlan” a leendő feladat ellátására, akár azért, mert nem ismeri fel a fő hisztokompatibilitási antigéneket („felesleges” T-sejtek), vagy éppen azért, mert a saját antigéneket nagyon erősen kötnek (veszélyes T-sejtek). Ezek a sejtek „selyemzsinórt” kapnak, programozott öngyilkosságot követnek el. Így mindössze 5 %-a éli túl a csecsemőmirigy szelekciós folyamatait. A B-limfociták élete sem könnyebb, ők a periférián vannak kitéve a „mellőzöttség” veszélyének.

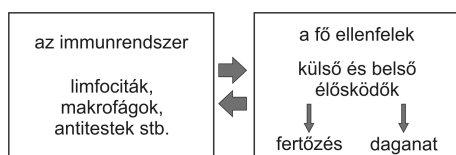
A limfociták aktiválódása

A „túlélő” limfociták a perifériára kerülnek, és a vér- és nyirokkeringés révén testszerte,

a perifériás immunszervekben (nyirokcso-
mók, lép, bőr stb.) és a keringés során őrzá-
ratszerűen, állandó jelleggel monitorozzák
a szervezet antigén környezetét. A T-limfoci-
ták többsége az antigéneket feldolgozott
formában, kis peptid darabokat „látva” a fő
hisztokompatibilitási molekulákkal együtt
ismeri fel, míg a B-sejtek az eredeti, „natív”
antigéneket veszik észre. A felismerés sejt-
szinten (például a T-sejtek és az antigén-bemuta-
tó sejtek között) rendkívül bonyolult, sok-
szoros molekuláris kölcsönhatásokat jelent.
Ez a molekuláris párbeszéd eredményezi a
limfociták aktiválódását, és alkalmasságukat
az antigénikus környezet folyamatos letapo-
gatására. Az antigénnel történő aktiválódás-
ban kulcsszerepet játszanak a professzionális
antigénbemutató sejtek, az antigén ezeket
meglehetősen ősi receptorokon át teszi alkal-
massá a peptid darabok „prezentálására”, a
T-sejtek aktiválására. Az aktiválódott limfo-
citák nagyrészt kikerülnek a keringésből, és
a perifériás nyirokszervekben osztódnak,
majd differenciálódni kezdenek. Az aktiváló-
dó T-sejtek egy jelentős része *killer* sejté, az
aktiválódott B-sejtek ellenanyagokat terme-
lő plazmasejttekké alakulnak.

*A permanens „háború”-terroristák
és kommandósok az immuválaszban*

Az immunrendszer folyamatos küzdelem-
ben áll a veszélyes kívülről jövő (mikrobák)
és a belülről támadó (vírusok, ráksejtek)
élősködőkkel, ez talán az immunrendszer



1. ábra • Az immuválasz szereplői

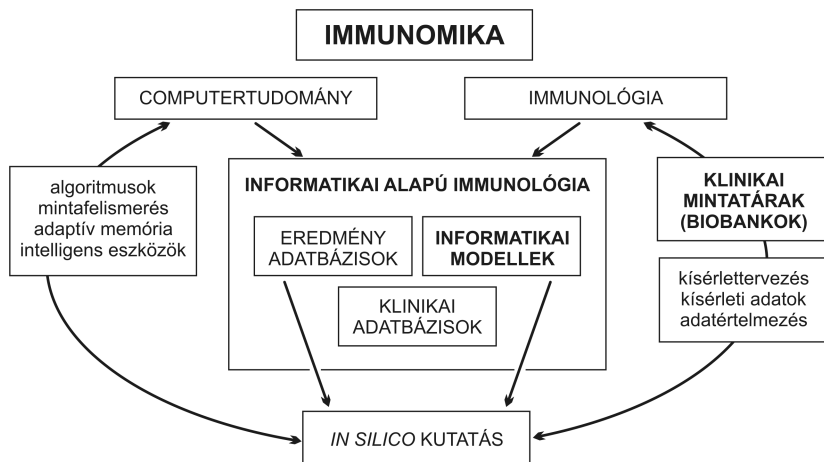
ma ismert legfontosabb feladata. Érdekes ez
a csata, nagyon hasonlítanak a két szembe-
álló csapat (élősködők és az immuválasz
komponensei) jellegzetességei. Mindkettő-
re jellemző a résztvevők magas száma, az
állandó mozgás, a folyamatos „edzés” (csak
a „legjobb” marad meg) és a kíméletlen vég-
rehajtás. Számos „trükk” ismeretes az élő-
sködők részéről, ezek adnak lehetőséget a
tumor, illetve a fertőző mikroba megfigyelés
megvalósulására. Szerencsére az immunrend-
szer is sokféle alternatív eszközt vesz igénybe,
tehát igazán ádáz és túlnyomó többségében
sikeres a küzdelem.

*Kognitív feladatok
a sikeres immuválaszban*

Egyre több adat igazolja, hogy az immunrend-
szer „érezkeli” az antigén (illetve az azt hor-
dozó élősködő) veszélyességét és környezetét.
A vészjelzést elsősorban a veleszületett immu-
nitáshoz tartozó mintázatfelismerő receptor-
család fogja fel, ezek jobb megismerése
hozzájárulhat a sikeresebb védőoltások kidol-
gozásához.

*Immungenomika, immuninformatika,
immunomika*

A genomika korszaka (ideértve a rendszerala-
pú genetikai és fehérjebiokémiai irányokat)
a biológia legnagyobb áttörései közé tartozik.
A teljes genomikai adatbázisok hozzáférhető-
sége, a nanobiotechnológia (*microarray*,
SNP-pontmutáció, teljes genom hibridizá-
ció stb.) elterjedése és a bioinformatika forra-
dalmi fejlődése új világot teremt az immu-
választ vizsgálók számára is. Erre utal az *in
silico* (számítógép előtti) technikák sikere
például a vakcinációban vagy akár az allergi-
ás betegek gyógyításában. Ma a korszerű
immunológiai kutatás során az elméleti alap-



2. ábra • Az immunomikai kutatás sémája

kutatással foglalkozó kutató és a klinikus sokféle genomikai, proteomikai eljárást alkalmaz, és a szemléletváltozás miatt napi kapcsolatot tart az informatikusokkal. Ennek során biobankokat, adatbányászt és mesterséges modelleket alkot és molekuláris hálózati útvonal-analízist alkalmaz.

Az immunológia kiemelkedő területe a *systems biology*-nak, hiszen többek között:

1. az antigénreceptorok repertoárjait kombinatorikus eseménysor (génátrendeződés és szomatikus hipermutáció) hozza létre,
2. az immunsejteken komplex genetikai és jelátviteli utak tanulmányozhatóak,
3. nagyszámú adat keletkezik mérésenként,
4. már ma is nagy betegségadatbázisok (például MHC, vírusok, allergom) léteznek.

Hatalmas fejlődés várható az immunológiai epigenetikában is (például: glikoziláció).

Együttesen ez a fejlődés fog elvezetni az *in silico* megközelítésű prediktív, az egyed genetikai háttérét értékelő immundiagnosztikához, a személyre szabott immunterápiákhoz (például az „intelligens” antimikrobiális és antitumor-vakcinák előállítás), a jelátviteli genomika és ezzel együtt az immunfarmakogenomika új korszakához. Az eredményalapú, virtuális immunrendszereket is igénybevevő kutatás potenciális gyógyszer-celtek sokaságát fogja felszínre hozni az autoimmun, fertőző, gyulladásos, allergiás zavarokban (például biztató immunomikai távlatok látszanak az allergiás deimmunizáció területén, és egyéb klinikai kihívásokkal kapcsolatban is.

Kulcsszavak: *immunológia, újrakombinálás, limfociták, immunszelekció, kognitív immunválasz*