

# A TERMÉSZETES ÉS A SZERZETT IMMUNITÁS EVOLÚCIÓJA ÉS EGYMÁSRA ÉPÜLÉSE

Erdei Anna

az MTA levelező tagja,

MTA-ELTE Immunológiai Kutatócsoport, ELTE Immunológiai Tanszék, Budapest

anna.erdei@freemail.hu

A magasabb rendű állatfajokat, illetve az embert megtámadó patogén mikrobák szervezetbe jutásuk után a *természetes immunrendszer* elemeivel találkoznak először. Az ilyenkor azonnal működésbe lépő pusztító mechanizmusokban egyrészt különböző sejtek – köztük makrofágok, természetes ölüsejtek és hízósejtek –, másrészt különböző oldékony faktorok – a komplementrendszer, citokinek, antibakteriális fehérjék – vesznek részt. E veleszületett funkciók gyors aktiválódása azt eredményezi, hogy a káros mikrobák – vírusok, baktériumok, gombák, különböző paraziták – jelentős része rövid időn belül elpusztul, így nem indulhat meg korlátlan elszaporodásuk. Ha ezek a mechanizmusok nem működnének, szervezetünk (illetve a magasabb rendű szervezetek) áldozatul esne a különböző fertőzéseknek. Emellett a nagyon fontos funkció mellett a természetes immunitás elemeinek döntő szerepük van az *adaptív immunválasz* megindításában, irányának meghatározásában is. Ezt a funkciót elsősorban

a makrofágok és a nyúlványos, ún. dendritikus sejtek közvetítik, de a többi tényező (komplementrendszer, hízósejtek, természetes ölü-*(NK)*-sejtek stb.) szerepe sem elhanyagolható. A makrofágok és a dendritikus sejtek elsődleges szerepe a kórokozó felvételét követően az idegen struktúra finom részleteinek bemutatása az adaptív immunrendszer kulcsszereplői, a limfociták számára. Ez utóbbi sejtek aktiválódása vezet el a nagymértékű fajlagosságot és immunológiai memóriát is biztosító adaptív immunválasz kialakulásához (Janeway, 2002; Erdei, 2003; Andó et al., 2003; Rajnavölgyi, 2003).

A természetes és az adaptív immunrendszer legjellemzőbb vonásait az *1. táblázatban* foglaltuk össze. Látható, hogy mindkét rendszernek van előnye és hátránya egyaránt. Fontos megjegyezni, hogy a nagyfokú fajlagosságot és immunológiai memóriát biztosító adaptív rendszer nem működhet a természetes immunrendszer elemei nélkül; a kettő egymásra épülve, összefonódva tartja fenn a magasabb rendűek immun-homeosztázisát.

<b>Természetes immunitás</b>	Evolúciósan ősi	Azonnal aktiválódik	Korlátozott mértékű fajlagosság	Nincs memória	Nem vihető át másik egyedbe
<b>Adaptív immunitás</b>	Gerincesekkel alakult ki	1-2 hét alatt alakul ki	Korlátlan mértékű fajlagosság	Memóriát biztosít	Átvihető másik egyedbe

1. táblázat • A természetes és adaptív immunitás jellemzői

A természetes vagy veleszületett immunrendszer kialakulása nyilvánvalóan összefügg azzal az evolúciós lépéssel, amikor létrejöttek a többsejtű, kolóniaképző állatok. Ekkor már szükség volt egyfajta „saját” felismerésre, ami lehetővé tette, hogy a különböző telepek integritása megmaradjon. Ez jól nyomon követhető például a szivacsok esetében; kísérletek bizonyítják, hogy míg az azonos kolóniába tartozó egyedek keringésének összekapcsolása nem okoz semmiféle változást, a különböző szivacsatelepek összekötése az érintkező felületek közelében meginduló sejtpusztuláshoz vezet. Az immunrendszer fejlődésének következő meghatározó lépése volt, amikor a táplálkozás és a védekezés elkülönült egymástól, és az állatok szervezetében számos szabadon keringő sejtfeleség jelent meg. E sejtek jelentős részét a legkülönbözőbb anyagok bekebelezésére képes fagociták alkotják. Az alacsonyabb rendű állatfajok, illetve azok egyes sejtjeinek természetes védelmi mechanizmusait nagyon jól lehet tanulmányozni az atlanti tőrfarkúakban. Ezek a sokszor akár félméteres nagysá-

gúra is megnövő tengeri állatok a pókok, skorpiók közé tartoznak. Érdekesség, hogy a fossziliák bizonyága szerint ezek az állatok kétszázmillió évvel ezelőtt is ugyanilyen formában léteztek, mint ma, tehát védelmi rendszerük nagyon hatékonyan működik. Az atlanti tőrfarkú hemolimfájában található az ún. *granuláris hemociták*, amelyek a természetes védelem fontos elemei. Ezek a sejtek endotoxin hatására azonnal aktiválódnak, és számos antibakteriális peptid termelésére képesek. Az ízeltlábúak másik nagyon fontos természetes védelmi mechanizmusa a *kapszulaképzés* és az ezt követő *melanizáció*, mellyel a behatoló kórokozót körülzárják, majd ártalmatlanná teszik.

Nagy változást jelentett az evolúció során az alacsonyabb rendű gerinces fajok megjelenése. Ezek az állatok általában nagyobb tetmetűek, élettartamuk hosszabb, és kevesebb utódot hoznak létre, mint a korábban kialakult fajok. Életben maradásuk és a faj fenntartása érdekében ezeknek az állatoknak már fejlettebb, hatékonyabb adaptív immunrendszerre volt szükségük. A porcos halaknál jelennek meg először az „igazi” limfociták, a limfoid szöve-

Evolúciós lépés, szelekciós nyomás

Többsejtűek, kolóniaképző állatok kialakulása „szövet-összeférhetőség”

Mezoderma és keringési rendszer kialakulása, a táplálkozás és a védekezés elkülönülése a sejt immunitás első jelei

Alacsonyabbrendű gerincesek megjelenése, halak (nagyobb test, hosszabb élettartam, kevesebb utódot)

Szárazföldi lét, hüllők, madarak, emlősök kialakulása

Állandó testhőmérséklet kialakulása, a kórokozóknak is kedvezőbb körülmények Élveszülés, anya-magzat kapcsolat

Immunológiai történet

Allogén felismerés,

Sokféle, szabadon keringő véresejt (köztük fagociták) megjelenése,

„Igazi” limfociták, limfoid szövetek kialakulása, IgM-típusú ellenanyag megjelenése

Újabb Ig-izotípusok, komplex limfoid szervek megjelenése

A celluláris és a humorális immunválasz összehangolása, az immunrendszer működésének finomítása a magzat kilökésének elkerülésére.

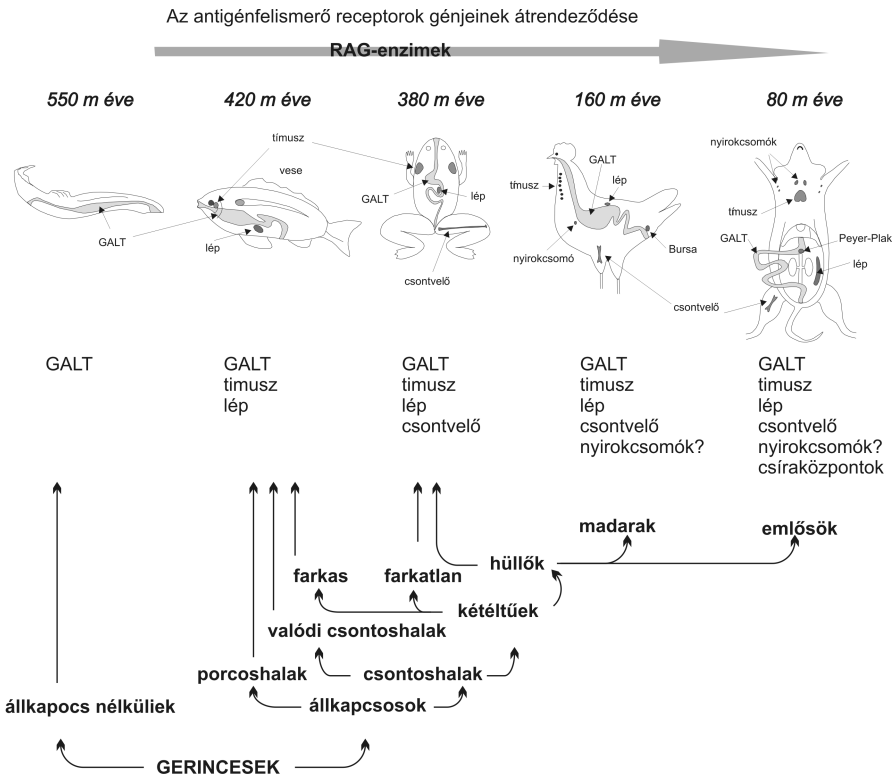
2. táblázat • Az immunrendszer fejlődése az állatvilág fejlődése során

tek és az IgM izotípusú ellenanyagok. Ezek az antitestek bár nem túl nagy affinitással, de sokféle anyaghoz képesek kötődni és így a kórokozók pusztulásához vezető folyamatokat elindítani.

Újabb fontos lépés volt a szárazföldi léthez való alkalmazkodás; a hüllők, madarak és emlősök megjelenése. Ezekben a fajokban a természetes immunrendszerre ráépülve tovább finomodott az adaptív immunrendszer. Újabb immunglobulin (Ig) izotípusok jöttek létre, elkülönültek a T-sejtek segítő és citotoxikus alpopulációi, és kialakultak a komplex limfoid szervek. Az immunrendszer működésének további finomra hangolását tette szükségessé az állandó testhőmérséklet kialakulása, mivel ez számos kórokozó túlélésének is kedvezett.

Végül pedig az immunrendszer működésének legmagasabb szintű és talán legfinomabb szabályozását az anya-magzat kapcsolat kialakulása tette szükségessé. Terhesség esetén ugyanis az anyában fejlődő magzat genetikai állománya fele részben az apától származik, tehát a folyamat úgy is tekinthető, mint egy jelentős részében idegen test „transzplantációja” az anyaméhbe. Jelentős részben az immunrendszer terhesség alatt működő szabályozó mechanizmusainak köszönhető, hogy – normál körülmények között – nem „lökődik ki” a magzat, ugyanakkor az is, hogy kilenc hónap elteltével megszülethet az utód (Szekeres-Barthó, 2003).

A gerincesek evolúcióját, illetve ennek során az egyes limfoid szövetek/szervek kialakulását az 1. ábrán mutatjuk be. Mintegy

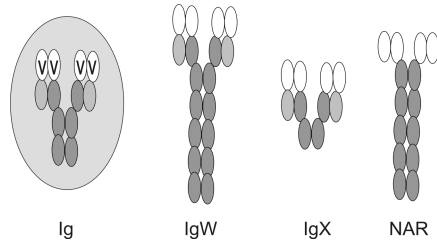


1. ábra • A nyirokszervek megjelenése a gerincesek evolúciója során

550 millió évvel ezelőtt, a körszájúakban (például orsóhal) jelent meg a bélrendszerrel asszociált limfoid szövet (GALT). 420 millió éve a csontos halakban kialakultak az első kezdetleges nyirokszervek: a lép és a tímusz, majd a kétélűtekben a csontvelő. A madarak kialakulásával, mintegy 160 millió éve jelentek meg a csíráközpontok, majd az emlősökben a nyirokcsomók is kifejlődtek.

Az adaptív immunrendszer kialakulásában döntő fordulatot jelentett kb. 420 millió évvel ezelőtt az ún. RAG-enzimeket kódoló gének beépülése a korai gerincesek genomjába. Ezek az enzimek teszik lehetővé azokat a szomatikus géntrendeződési folyamatokat, amelyek eredményeként kialakulhatnak a T- és B-limfociták antigénkötő receptorainak hatalmas,  $10^9$ - $10^{11}$ -es méretű készlete. Az így kialakuló repertoár összemérhető a környezetben fellelhető idegen struktúrák nagyságrendjével. Sőt, tudjuk azt is, hogy immunrendszerünk kapacitása, illetve képlékenysége olyan mértékű, hogy még azokat a struktúrákat is képes felismerni, illetve a sajátjától megkülönböztetni, amelyek a természetes környezetben bizonyosan nem fordulnak elő – ilyenek például a mesterségesen előállított szintetikus molekulák. Korábban többféle elmélet született e sokféleség kialakulásának magyarázatára. Így például az ún. „csírvonal elmélet” képviselői azt gondolták, hogy a nagyszámú gén mind jelen van az egyes egyedek genomjában. Ma már tudjuk, hogy az emberek hozzávetőleg „mindössze” hamincezer génje van, könnyű tehát belátni, hogy a milliárdnyi variábilis fehérjeszekvenciát nem kódolhatják a csírvonal génjei, hiszen ehhez sokkal nagyobb méretű genomra lenne szükség. A sokféleség eredetének magyarázatát az immunglobulinokat (Ig) kódoló gének és fehérjetermékeik megismerése tette lehetővé.

Az idegen anyagok, antigének felismerésében kulcsszereplők az ellenanyag (antitest, Ig) molekulák. Ezek a két-két



2. ábra • „Evolúciós próbálkozások” – a porcoshalakban található ellenanyagmolekulák (IgW, IgX, NAR) szerkezete (bekarikázva a magasabbrendű gerincesek immunglobulin molekulájának alapszerkezete)

ún. nehéz és könnyű fehérjeláncból álló antitestek *konstans* doménekből és nagymértékű változékonyságot mutató *variábilis* doménekből épülnek fel (2. ábra, bekarikázott modell). Ez utóbbi szakaszok teszik lehetővé a sokféle idegen struktúra, az antigén felismerését. Az ellenanyag molekulák nagyfokú variabilitását (és hasonlóan ehhez, a T-sejtek antigénkötő receptorláncainak variabilitását) elsősorban a fehérjék egyes szakaszait kódoló gének nagy száma és szomatikus átrendeződése biztosítja. Az antigénfelismerő molekulák fehérjeláncainak variábilis részeit számos génszegmentum kódolja, amelyek a limfociták egyedfejlődése során véletlenszerűen rendeződnek át, vagyis rekombinálódnak. Emberben az Ig könnyűlánc esetén például több mint negyven, a nehéz láncok esetén több mint hatvanöt variábilis génszakasz található, melyek bármelyike kapcsolódhat a többi, ún. J-, illetve D-szegmentumokkal. A limfociták antigénkötő receptorainak hatalmas variabilitását tehát elsősorban a RAG-enzimek által katalizált *szomatikus géntrendeződési* folyamatok biztosítják. Fontos kiemelni, hogy ez a folyamat kizárólag a T- és B-limfocitákban zajlik le, semmilyen más sejtfeleségben nem. Ezt a mechanizmust – számos korábbi Nobel-díjas kutató eredményeire is támaszkodva – egy japán immunológus, Tonegava Szuszumu

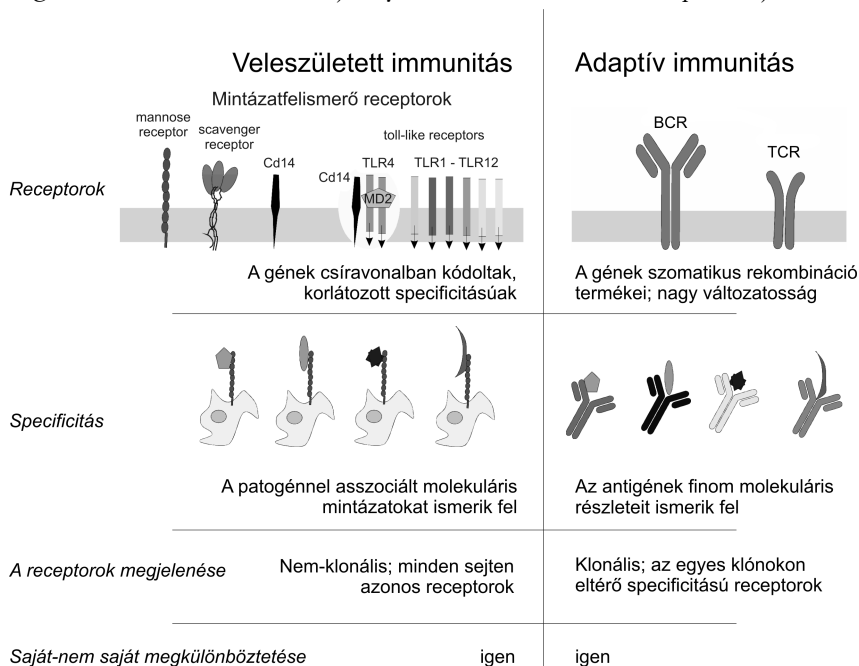
(Tonegava, 1988) írta le, aki szintén Nobel-díjban részesült ezért a felfedezésért.

A placentával rendelkező emlősökben az evolúció eredményeként öt ellenanyag-osztályt (Ig-izotípust) különíthetünk el. E molekulák azonban szintén hosszú, évmilliókon át zajló fejlődés eredményeként jöttek létre. Az Ig-gének evolúciója kezdetén, a porcos halakban csak IgM termelődött, majd a csontos halakban megjelent az IgD, ami „eltűnt” az evolúció során, és az emlősökben jelent meg újra. A tojással szaporodó hüllőkben és madarakban az ősi IgM mellett megjelenik az IgY izotípus, és a madarak esetében az IgA. Feltehetőleg az IgY-ből jött létre az emlősök IgE-je, és az ismét megjelenő IgD-vel így van jelen ez utóbbi fajokban mind az öt izotípus.

Figyelemre méltó, hogy milyen „evolúciós próbálkozások” eredményeként alakult ki az Ig molekulák szerkezete. Ez jól nyo-

mon követhető a porcos halak antitestjeit vizsgálva: a mindig jelen lévő variábilis domének mellett az IgW-ben hat, az IgX-ben mindössze két konstans domén található (2. ábra). A dajkacápa Ig-je (NAR) pedig olyan könnyű láncot tartalmaz, amelynek nincs konstans doménje. E molekulák többsége a fejlődés zsákutcájának tekinthető, mivel az evolúció során nem őrződtek meg.

Az eddigiek során főként az adaptív immunrendszert alkotó limfociták nagy fajlagossággal rendelkező antigénfelismerő receptorairól esett szó. Azonban nyilvánvaló, hogy a szervezetbe jutó patogénekkal legelőször kapcsolatba kerülő sejtek, a veleszületett immunrendszerhez tartozó makrofágok és dendritikus sejtek is valamilyen módon fel kell hogy ismerjék a szervezet számára veszélyt jelentő idegen struktúrákat (Gergely, 2003). A kétféle szinten való felismerést biztosító receptorok jellemzőit a 3.

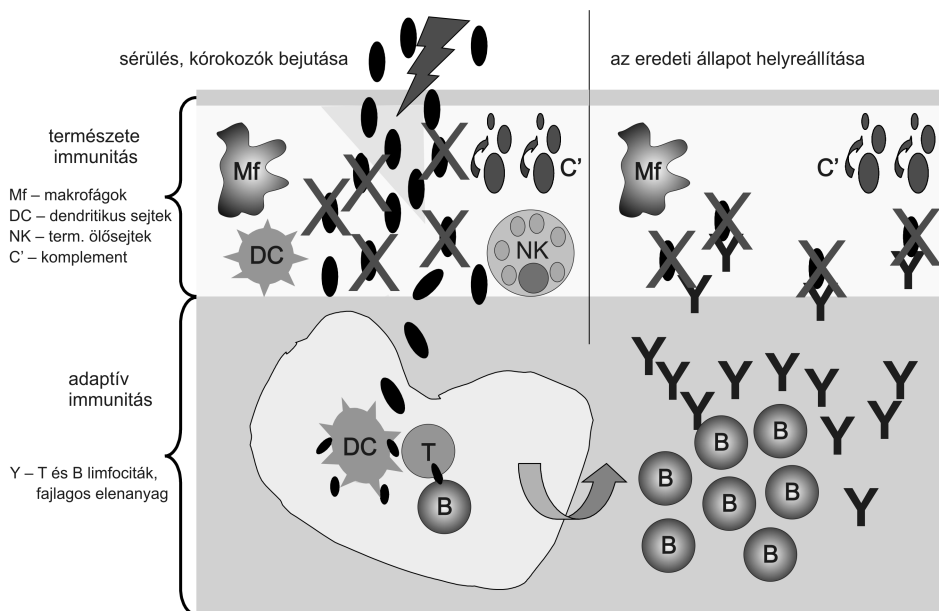


3. ábra • A veleszületett és az adaptív immunrendszer idegen struktúrákat felismerő receptorainak jellemzői

ábrán foglaltuk össze. Lényeges különbség, hogy a makrofágok és a dendritikus sejtek a patogének jellemző mintázatait csírvonalban kódolt receptoraikkal ismerik fel (Kocsis – Emődy, 2003; Prechl, 2003), szemben a limfocitákkal, melyek antigénfelismerő receptorai szomatikusan átrendeződték gének termékei. Különbség az is, hogy az előbbiek a kórokozók jellemző molekuláris mintázatait (cukoroldallancok, lipidmolekulák ismétlődő egységeit) ismerik fel, szemben a limfocitákkal, melyek az antigének finom molekuláris részleteivel reagálnak. Fontos továbbá, hogy a mintázatfelismerő receptorok (PRR – Pattern Recognition Receptors) megjelenése nem klonális, míg az egyes limfocitaklonokon eltérő specificitású receptorok jelennek meg.

Mindezek után felvázolható a magasabb rendűek szervezetébe kerülő kórokozó hatására kialakuló immunválasz folyamata (4. ábra). A patogén mikroba többnyire sérült felületen – bőrön, nyálkahártyán – át jut a

szervezetbe. A természetes immunrendszer azonnal működő, pusztító mechanizmusai az esetek többségében az összes kórokozót képesek elpusztítani, többnyire észrevétlenül. Bizonyos esetekben azonban nem elég ez a védekezés, ilyenkor az adaptív immunrendszer aktiválódik. Ennek megindulásához azonban feltétlenül szükségesek a természetes immunrendszer elemei, köztük elsősorban a nyúlványos, dendritikus sejtek és a makrofágok. Ezek a sejtek a támadás helyszínén felvett kórokozót a legközelebbi nyirokcsomóba szállítják, ahol lehetőség van az adaptív immunrendszer kulcsszereplői, a limfociták aktiválására. Az ilyenkor lezajló immunfolyamatokat jelzi a megnagyobbodott, fájdalmas tapintású nyirokcsomó vagy mandula, láz és levertség érzete. Az immunreakciók eredménye a megfelelő fajlagosságú limfocitaklonok szelekciója és felszaporodása, majd ezt követően a megfelelő effektorsejtek és ellenanyag-molekulák termelése nagy mennyiségben. Ez utóbbi



4. ábra • A kórokozó leküzdése a természetes és az adaptív immunrendszer összefonódó működésének eredménye

ak a keringéssel a fertőzés helyére jutnak, ahol mintegy megjelölik a még jelen lévő kórokozót, amelyet így ismét a természetes immunrendszer – elsősorban a makrofágok és a komplementrendszer – elemei pusztítanak el. Így néhány nap elteltével visszaáll az egészséges állapot.

Összességében tehát elmondható, hogy az állatvilág evolúciója során kialakult magasabb rendű gerinces fajok hatékony, nagy

fajlagosságot és immunológiai memóriát is biztosító védelmét a természetes és az adaptív elemek csak együttműködve képesek kialakítani; önmagában egyik immunrendszer sem elegendő.

Kulcsszavak: *természetes immunrendszer, adaptív immunrendszer, evolúció, fagocitasejtek, limfociták, receptorok, nyirok-szervek*

## SZÓSZEDET

**antigén:** az immunrendszer elemei által felismert molekula

**antimikrobiális peptidek:** a veszülötett immunitás sejtjei által termelt, alacsony molekulatömegű széles hatásspektrumú peptidek, melyek a membrán károsításával pusztítják el a szervezetbe jutó mikrobákat (baktériumok, gombák, protozoák)

**apoptotikus sejtek:** programozott sejthalálban elpusztuló sejtek, méretük csökken, örökítőt anyaguk szétesik

**CD antigének:** (Cluster of Differentiation): monoklonális ellenanyagokkal kimutatható, vérsajtípusra, vagy -altípusra jellemző molekulák

**Drosophila:** ecetmuslica (*Drosophila melanogaster*)

**hemocita:** a rovarok vérsajtje

**ioncsatorna:** olyan transzmembrán fehérjék, melyek a membránban csatortát képezve a membránon keresztül történő iontranszportot végzik

**leukociták:** a gerincesek fehérvérsejtjei

**lizozim:** Gram+ baktériumok ellen ható antimikrobiális peptid, mely a sejttel glikozidkötéseit bontja

**melanizáció:** a kristálysejtek által termelt profenoloxidáz aktiválását követő láncreakció végterméke, a melanin pigmentnek nagyméretű idegentestek köré történő lerakódása

**monoklonális ellenanyag:** egy adott ellenanyag-termelő sejtklón terméke

**plazmatocita:** a rovarok vérsajtjeinek egy alosztálya, mely a testidegen részecskék bekebelezését végzi valamint antimikrobiális peptidek termelésében vesz részt.

**profenoloxidáz:** a kristálysejtek specifikus enzimjének, a fenoloxidáznak proenzimje. A melanin pigment képződését eredményező proteolitikus láncreakciót katalizáló fehérjék egyike

**proliferáció:** a sejtek osztódásával létrejövő sejtszám-növekedés

**proteolízis, proteolitikus kaszkád:** egymást követő fehérjehasítási lépések sorozata, melynek során az inaktív fehérjék a hasítást követően aktív állapotba kerülnek

**regulátor régió:** a gének kódoló szakaszától különböző régió, mely a gének időbeni és térbeni kifejeződését (expresszióját) szabályozza. Ezekhez a régiókhoz kötődnek a transzkripciós faktorok

**screen:** mutációk, mutánsok izolálása nagyszámú egyed átvizsgálásával

**TNF:** (Tumor Necrosis Factor) a gerincesek aktívált makrofágjai által termelt citokin. Citotoxikus hatású, akut fázis válaszban és gyulladásos folyamatokban játszik szerepet

**Toll receptor:** a Toll receptorcsalád *Drosophilában* található tagja, ahol az embrionális élet során a hát-hasi polaritás kialakításáért, lárvában és kifejlett rovarban pedig az antimikrobiális peptidek termeléséért felelős jelátviteli utak egyik kulcsszereplője

**transzkripciós faktorok:** olyan fehérjék, melyek a gének szabályozó régióhoz kötődnek, és azok időbeni és térbeni kifejeződését szabályozzák

**transzmembrán fehérje:** olyan fehérjék, melyek a sejtmembránban helyezkednek el, azt átvelik, és mindkét felszínével érintkeznek

**transzplantáció:** szövet vagy sejtek átültetése egyik egymből a másikba

**IRODALOM**

- Andó István – Laurinyecz B. – Nagy I. – Márkus R. – Rus, F. – Váczai B. – Zsámboki J. – Fehér L. – Gateff, E. – Hultmark, D. – Kurucz É. (2003): Ősi örökségünk: a veleszületett immunitás. *Magyar Immunológia*, 4.
- du Pasquier, Louis (2001): *The Immune System of Invertebrates and Vertebrates. Comparative Biochemistry and Physiology B: Biochemistry and Molecular Biology*. 129. 1-15
- Erdei Anna (2003): A természetes immunitás hatalma. *Magyar Tudomány*, 4.
- Gergely János (2003): Az immunológiai felismerés – hol állunk ma és merre haladunk? *Magyar Immunológia*, 4.
- Janeway, Charles A. Jr. – Medzhitov Ruslan (2002): Innate Immune Recognition. *Annual Review of Immunology*. 20, 197-216
- Kocsis Béla, Emődý Levente (2003): A baktériumok patogénmintázata és a gazdaszervezeti felismerés. *Magyar Immunológia*, 4.
- Prechl József (2003): A Toll-szerű receptorok szerepe a természetes immunitás kezdeti lépéseiben. *Magyar Immunológia*, 4.
- Rajnavölgyi Éva (2003): A dendritikus sejtek és terápiás felhasználási lehetőségeik. *Magyar Tudomány*, 4.
- Szekeres-Barthó Júlia (2003): Immunológiai párbeszéd az anya és a magzat között. *Magyar Tudomány*, 4.
- Tonegawa, Susumu (1988): Nobel Lecture in Physiology or Medicine-1987. Somatic Generation of Immune Diversity. *In Vitro Cellular and Developmental Biology*. 4. 253-65. (<http://www.nobel.se/medicine/laureates/1987/tonegawa-lecture.pdf>)

