

DUDA ERNŐ

Védőoltás vagy természetes fertőzés?

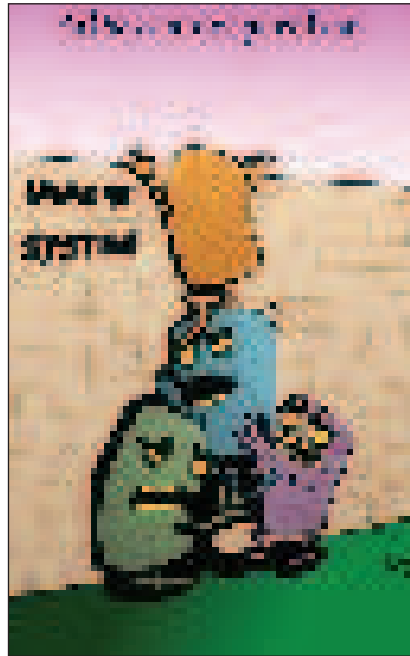
Az elmúlt évszázadban elképesztően megváltozott az emberiség életminősége: megkétszereződött a várható élettartam, és az emberek nemcsak hosszabban, hanem sokkal egészségesebben is élik le életüket. Azok a fertőző betegségek, amelyek száz éve még a legtöbb ember halálát okozták, mára szinte ismeretlenné váltak (igaz, megjelentek helyettük újabbak). Ezt a csodálatos változást nagy részben az orvostudomány leghatásosabb, ugyanakkor legolcsóbb eszközeinek, a védőoltásoknak köszönhetjük.

A védőoltások eltüntették a halálos betegségek jó részét, így azok szinte ismeretlenek a fiatalabb nemzedékek számára. Ez a tény bizonyára hozzájárult ahhoz, hogy sokan ma úgy tekintenek a védőoltásokra, mint valami szükségtelen, kellemetlen gyermekkinzásra, amit a gonosz állam ír elő. Kevésbé érthető viszont, hogy néha szakemberek, orvosok is érvelnek a védőoltások ellen, mondván „nem szabad manipulálni az immunrendszert”, jobb kiállni a természetes fertőzést, mint „idegen anyagokat” bejuttatni a gyermekek szervezetébe. Vizsgáljuk meg ezt a kérdést a XXI. század tudományos felfedezéseinek tükrében, hogy tisztán láthassunk ebben a kérdésben.

Az ember immunrendszere 100–150 millió évnyi folyamatos evolúció eredményeképpen roppant hatásosan képes megvédeni bennünket külső (és belső) ellenségeinkkel szemben. A csodálatosan gazdag élővilágban több milliárdféle vírus, baktérium, gomba, egysejtű és soksejtű parazita van, mégis alig néhány száz olyan kórokozót ismerünk, amelyek képesek emberben betegséget okozni.

Csakhogy kórokozóink mögött is hosszú evolúció áll. Ahogy őseink immunrendszere egyre újabb védelmi eszközöket, technikákat fejlesztett ki, egyre komplexebb lett, a kórokozóknak is újabb és újabb trükköket kellett találniuk, hogy megbetegíthessenek bennünket – különben kihaltak volna, vagy csak kevésbé fejlett állatokban tudnának szaporodni.

Számos olyan baktériumot ismerünk, aminek vannak olyan változatai, ame-



A kórokozók virulenciafaktoraikkal segítik egymást

lyek az embert nem tudják megbetegíteni, és olyanok is, amelyek súlyos betegséget okoznak. Az utóbbiakat „virulensnek” nevezzük. A kettő között az a különbség, hogy csak a virulensek hordozzák azokat a géneket, amelyek az immunrendszer kijátszásáért felelősek. Ezeket a géneket, amelyek a kórokozást lehetővé teszik, *virulenciagéneknek* hívjuk, az általuk kódolt fehérjéket *virulenciafaktoroknak*.

Immunrendszerünk ősi védőerői (az ún. *természetes immunrendszer* sejtjei és mechanizmusai) minden kórokozó ellen igyekeznek védelmet nyújtani, de nem tudnak egyedi választ adni egyes vírusok, baktériumok stb. ellen. Az igazán hatásos, *adaptív* immunitást a B- és T-limfocitáknak nevezett fehérvérsejtek biztosítják, amelyek a kórokozót évtizedek múltán is felismerik és védelmet biztosítanak ellene.

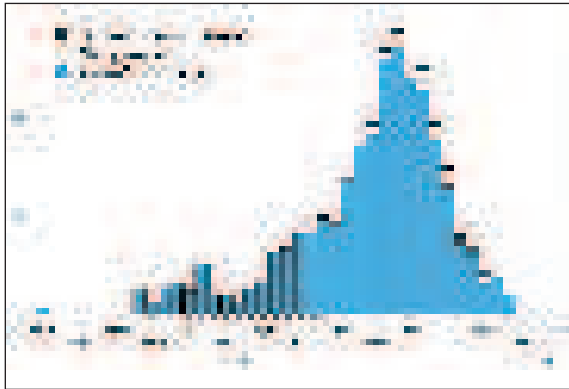
Minden élőlény felépítésében a fehérjéknek van döntő szerepe és minden élőlény más-más jellegzetes fehérjéket

tartalmaz. A fehérjék húszféle aminosavból felépülő, hosszú láncok, polipeptidek, egyedi, jellemző aminosavsorrenddel. Az adaptív immunrendszer a szervezet számára idegen fehérjék (idegen *antigének*) molekuláris mintázatait, a fehérjékben található kb. tucatnyi aminosavat tartalmazó szakaszokat (*epitópok*) képes felismerni és egymástól megkülönböztetni. Az egyes emberek adaptív immunrendszere ugyanazon a fehérjén más és más szakaszokat ismer fel epitópként. (Ez genetikailag meghatározott és ebből a szempontból az emberiség nagyon sokféle, kb. tízezer ember kell ahhoz, hogy két azonos akadjon. Ez az oka annak, hogy szervátültetéshez olyan nehéz donorokat találnunk.)

Az elmondottak birtokában már kevesek vagyunk eldönteni, hogy mi a jobb: a természetes fertőzést, a betegséget átvészelni, vagy védőoltással megelőzni azt. Ha a betegség nem halálos, akkor két szakaszra osztható: az első időszakban a kórokozó – virulenciafaktorainak köszönhetően – szaporodni képes a betegben, bénítja az immunrendszert, jellegzetes tüneteket okoz. Néhány nap után azonban az adaptív immunrendszer felismeri a kórokozó jellegzetes antigénjeit, és epitópjai ellen a B-sejtek hatásos ellenanyagot termelnek és/vagy a T-sejtek elpusztítják a kórokozó által megfertőzött sejteket. Ezért a legtöbb fertőző betegségből 1–2 hét alatt meggyógyulunk.

Am a kép nem ennyire egyszerű! Számos olyan kórokozót ismertünk, amelyek elpusztítása szinte lehetetlen, életre szóló fertőzést képesek kialakítani, akár tünetekkel, akár tünetek nélkül. Az utóbbi esetben nem is tudjuk, hogy bennünk lappanganak a kórokozók, amelyek néha csak azt várják, hogy gyengüljön ellenálló képességünk és akkor újra megbetegítenek. A fertőzés során működnek a virulencia-faktorok, gátolva az immunrendszer egyes védőmechanizmusait, néha sokkal tovább érezhető hatásuk, mert hosszú távon képesek befolyásolni az immunrendszer működését.

Ennek nagyon súlyos következményei lehetnek: az egyik kórokozó virulenciafaktorai érzékennyé tehetik a szerveze-



Az ezredforduló hollandiai kanyarójárványa során a betegek szinte kivétel nélkül azon kevés gyermekek közül kerültek ki (kék), akik nem kaptak védőoltást. Az oltott gyermekeknek (fehér) csak elenyésző töredéke betegedett meg. Az egyének immunrendszerének különbözősége miatt egyetlen védőoltás sem tud mindenkinben tartós, hatásos védelmet kialakítani, de az esetleg elkapott betegség mindenképpen enyhébb lefolyású, mint vakcinálás nélkül lenne

et egy másik (vagy a többi) kórokozó fertőzésére (pl. légúti vírusok fertőzése bakteriális torok- vagy tüdőgyulladásra hajlamosítanak, a hüvely gombás fertőzése elősegíti a méhnyakrákot okozó papillómavírus fertőzést stb.). A kórokozók virulenciafaktorai kiegészíthetik egymás hatását, súlyosbítva a betegséget, tovább gyengítve az ellenálló képességet.

Az egészséges szervezetben is folyamatosan keletkeznek tumorsejtek, amelyek felismerése, pusztítása szintén az immunrendszer feladata. Könnyű belátni, ha a fertőzés leküzdése igénybe veszi szervezetünket, ha a virulenciafaktorok kikapcsolják az immunrendszer egyes védő mechanizmusait, a keletkező tumorsejteknek nagyobb esélye lesz a túlélésre.

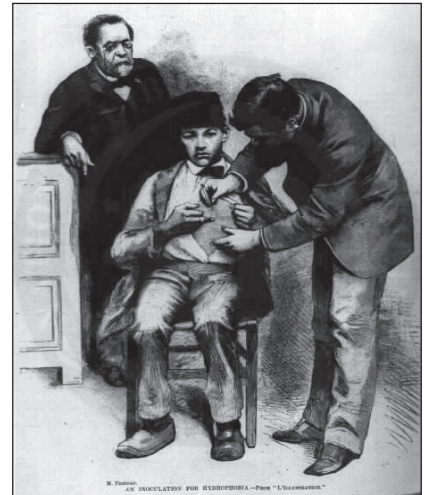
Az emberiség fele, 3–4 milliárd ember hordozza a *Helicobacter pylori* nevű baktériumot, amely gyomorfekélyt vagy gyomorrákot is okozhat. A fertőzötték túlnyomó többsége tünetmentes, nem is tud a fertőzésről. A rákos megbetegedések évtizedek alatt alakulnak ki, sokáig nem okoznak semmiféle fájdalmat. Ijesztően sok olyan kórokozónk van, amelyik képes hozzájárulni daganatos betegségek kialakulásához! Olyan „hétköznapi”, a felnőttek 70–80%-ában lapangó herpeszvírusok, mint a bárányhimlő vírusa, a száj- és a nemi szervek herpeszvírusa, vagy Epstein–Barr-vírus (EBV), a citomegalovírus (CMV), mind képesek elősegíteni rosszindulatú betegségek kialakulását.

Az ápolatlan szájúregben előforduló *Fusobacterium nucleatum* baktériumról kiderült, hogy bélrákot tud okozni, a

nemi érintkezéssel terjedő *Chlamydia* is szerepet játszhat egyes daganatos betegségek, izületi gyulladás, keringési betegségek, pl. infarktus kialakulásában. A kanyaróból felépült gyerekek egy töredéke évek múltán halálos agysorvadásban veszíti el életét. Látható, hogy az akut, rövid ideig tartó – gyakran elhanyagolható – betegségek okozói sokszor életre szóló károsodást, évek, évtizedek múltán kialakuló kórt vagy halált képesek okozni.

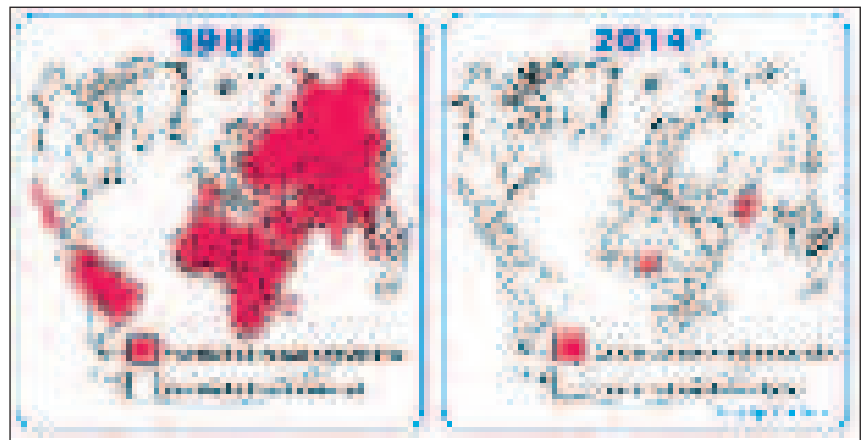
Egyes közönséges kórokozók (pl. a garatgyulladást okozó *Streptococcus*) zseniális trükkkel járnak túl az immunsejtek „eszén”. Olyan virulenciafaktort termelnek, amelyek minden (hasznos, haszontalan és káros) immunsejt szaporodását kiváltják, kimerítve ezzel az immunrendszert, csökkentve a védekező képességet. De a trükknek hosszú távon még veszedelmesebb következményei lehetnek: súlyos autoimmun betegség alakulhat ki. A szervezet egyébként elpusztítja azokat az immunsejteket, amelyek saját szerveit károsítják (autoreaktív sejtek). De a *Streptococcus* – és számos más baktérium –, amikor minden immunsejt-

porodását kiváltják, kimerítve ezzel az immunrendszert, csökkentve a védekező képességet. De a trükknek hosszú távon még veszedelmesebb következményei lehetnek: súlyos autoimmun betegség alakulhat ki. A szervezet egyébként elpusztítja azokat az immunsejteket, amelyek saját szerveit károsítják (autoreaktív sejtek). De a *Streptococcus* – és számos más baktérium –, amikor minden immunsejt-



Közel 130 éve Pasteur az általa kifejlesztett – mai mércével primitív – vakcinával mentette meg a veszett kutya által megmart 9 éves Joseph Meister életét. Ma emberek oltására emberi szövettanban előállított oltóanyagot használnak, vad állatok immunizálására pedig genetikailag módosított, ártalmatlan víruskészítményt, ami ehető, így az állatok akár repülőgépről kiszórt csalival is immunizálhatók

nem alakul ki immunválasz. A kórokozó számára előnyös, ha – mutációk következtében – minél több ilyen építőpja alakul ki. Nem véletlen, hogy a legtöbb

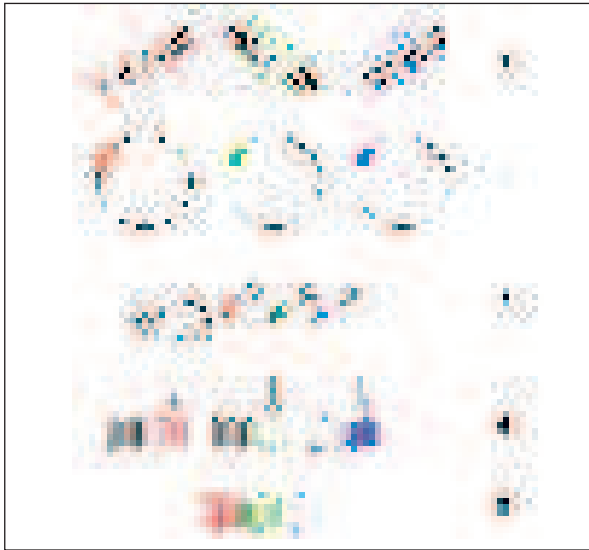


A gyermekbénulás visszaszorulása az elmúlt negyed század során. Piros szín jelzi azokat a területeket, ahol a fertőzés előfordul. Vallási fanatikusok tucatnyi orvost és ápolót öltek meg, akik a bennszülött gyermekeket próbálták megvédeni a kórral szemben

ter szaporodásra készlet, felszaporíthatja az autoreaktív sejteket is, amelyek aztán szervkárosodást okozhatnak (pl. szívizomgyulladást).

Ha véletlenül a kórokozónak egy építőpja megegyezik a gazdaszervezet fehérjéjében található építőpjal, az ellen

vírus, baktérium számos ilyen aminosav-szekvenciát hordoz: pl. az egyik, májgyulladást okozó vírusban, a HBV-ban kb. 3000 emberi építőpra emlékeztető szekvenciát találunk! Ha a kórokozó által okozott betegség nagyon súlyossá válik, megtörik a saját építőp iránt tanú-



Vakcinafejlesztés, amely több, egymástól eltérő antigéntulajdonságú kórokozó ellen is védelmet nyújt:

1. az egyes kórokozók felszínére jellemző antigének,
2. mesterséges fehérjék, amelyekbe beillesztették az antigén-szekvenciákat, 3. egerek immunizálása ezekkel a fehérjékkel, 4. az antigént nagy affinitással felismerő immunglobulin-molekulák kiválogatása, a kölcsönható ellenanyagdarabok aminosavsorrendjének megállapítása, 5. a mesterségesen előállított, mindhárom kórokozó ellen hatásos vakcina szerkezete

sított „tolerancia”: kialakul az immunválasz, ami gyógyuláshoz, de gyakran autoimmun kórképek kialakulásához vezet.

Az eddigieket összefoglalva elmondhatjuk, hogy a természetes fertőzés sokkal veszedelmesebb, mint azt az okozott, akut betegség alapján ítéljük. Pár napos, enyhe tüneteket okozó betegség, vagy tünetmentes fertőzés is járhat (esetleg évtizedekkel később kialakuló) szörnyű következményekkel: rosszindulatú, krónikus gyulladással járó vagy autoimmun betegségekkel. Az „öregkori” betegségek (ízületi gyulladás, keringési betegségek, elbultulás, agyi katasztrófák, infarktus, dagاناتok) jelentős része korábbi, lényegtelennek ítélt fertőzések következménye. Csak anynyi közül van az öregkorhoz, hogy minél hosszabban élünk, annál több fertőzésnek, annál több virulenciafaktor hatásának vagyunk kitéve.

A védőoltás célja az immunrendszer megismertetése a kórokozó életfontosságú antigénjeivel, epitópjaival anélkül, hogy a kórokozó virulenciagénjei kifejthetnék hatásukat. A kórokozó számára minél inkább életfontosságú antigének ellen alakul ki immunválasz és minél kevesebb virulenciafaktor tud érvényesülni, annál jobb egy védőoltás.

Jenner, a vakcinálás felfedezője, a tehénhimlő kórokozóját, a vakcínia vírust használta a himlő elleni védekezésre, anélkül, hogy tudta volna, a két vírus szerkezeti fe-

hérjei nagyon hasonlóak, de a vakcína virulenciafaktorai a szarvasmarha immunrendszerének módosítására fejlődtek ki, emberben kevésbé hatásosak. Így a vakcíniafertőzés emberben enyhe betegséget okoz, de a kialakuló immunválasz hatásos védelmet jelent a feketehimlő-fertőzéssel szemben. A középkorban a himlőjárványok esetenként a lakosság harmadát is elpusztították, több százmillió áldozatot szedve. Érdekes itt megjegyezni, hogy a himlő lett az első olyan betegség, amelyről az orvostudomány megszabadította az emberiséget. Az sem mellékes, hogy az egész világra kiterjedő oltási kampány költsége kevesebb volt, mint hat darab vadászbombázó ára!

A védőoltások fejlesztésének következő lépése Pasteur nevéhez fűződik, aki hatá-

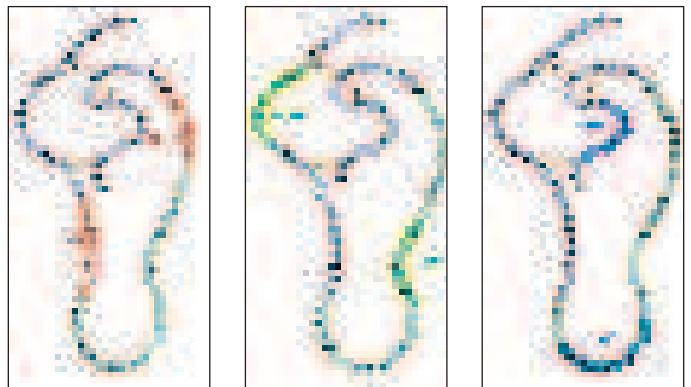
zos vakcinákat állított elő olyan szörnyű betegségek ellen, mint a veszettség vagy a lépfene. Megfigyelte, hogy a fertőzött szervek (pl. veszettség esetében a nyúl agyának) száritása, hőkezelése stb. csökkent a kórokozó fertőzőképességét anélkül, hogy az antigén sajátságai elvesznének. Mai szóhasználat: az élő kórokozók számának jelentős csökkentése azok virulenciagénjeinek aktivitását is csökkentette, káros hatásukat alig tudták kifejteni. Az előlt kórokozók fehérjei viszont éppoly hatásosak voltak immunválasz kiváltására, mint az élők.

Lényegében ennek a módszernek a tudományos alapokon való továbbfejlesztése vezetett számos, ma is használt védőoltás előállításához. A nagy meny-

nyiségben előállított kórokozót tisztítják, elpusztítják, így a fertőzőképtelen vírusokat vagy baktériumokat használják immunizálásra. A második világháborút követően a fejlett világban borzalmas járványokat okozott a gyermekparalízis vagy polió. Az iskoláskorú gyermekek, de sok felnőtt is elkapta az enyhe tüneteket okozó betegséget. Mindenki gyorsan gyógyult, ám a gyógyulást követően sokan megbénultak, a bénult végtagok el-sorvadtak, s ha a bénulás a légzőizmokat is érintette, a betegek meghaltak. A járványok után kórházi osztályok voltak tele olyan fiatalokkal, akik csak „vastüdőben”, lélegeztető készülékekben tudtak életben maradni.

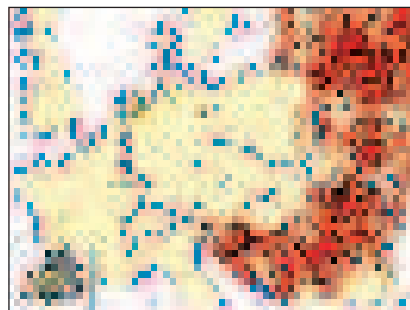
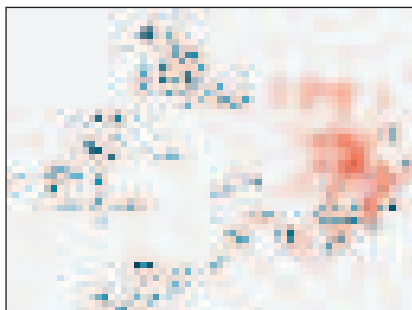
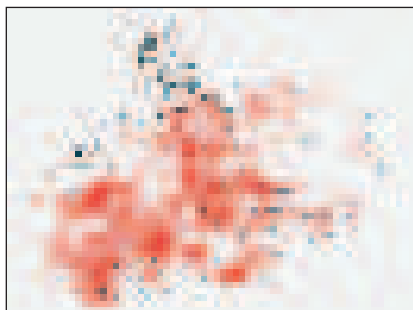
Jonas Salk nevéhez fűződik a gyermekbénulás elleni védőoltás kifejlesztése. A majomvese-sejtekben elszaporított, tisztított, kémiailag hatástalanított vírusokat használták fel immunizálásra. A védőoltás egy csapásra véget vetett a járványoknak a világ fejlett országaiban. A „harmadik világban” azonban tovább pusztít a kór, s a háborúk, a tévhit és a vallási fanatikusok ellenállása a mai napig megakadályozta a vírus végleges kiirtását.

A virulenciagéntől másképp is meg lehet szabadulni. A kórokozót nemcsak a gazdaszervezetben lehet szaporítani, hanem más élőlényben (pl. termékeny tojásban) is, vagy sejtenyészetekben, ahol nem működik az immunrendszer. Ilyenkor a virulenciagének felesleges-



Az immunrendszer sejtjei a fehérjék rövid szakaszait, a peptidszekvenciákat ismerik fel, ezekhez kapcsolódnak majd az ellenanyag- (immunglobulin-) molekulák, az ilyen szekvenciákat bemutató sejteket megölik a (citotoxikus T-) immunsejtek. Az egyes emberek immunsejtjei egyazon fehérjén belül más és más szekvenciákat ismernek fel epitópként (piros, kék, ill. zöld)

sé válnak, a mutációk miatt működés-képtelenné válhatnak, a kórokozó hajlamos elveszteni azokat. Ezt a folyamatot „attenuálásnak”, gyengítésnek nevezik. A gyengített kórokozót a szervezetbe juttatva az kiváltja az immunválaszt, de viru-



A veszettség visszaszorulása Európában a csalival történő immunizálás hatására. Hasonló, „ehető” vakcinák (pl. GMO-banán, -saláta stb.) kifejlesztése folyamatban van olyan emberi betegségek ellen is (pl. kolera, vérhas stb.), amelyek elmaradott országokban pusztítanak, ahol nincs, vagy rossz az orvosi ellátás (A piros pöttyök egy-egy veszettséggel történt fertőzést jelentenek)

lenciáját elvesztette, nem képes károsan befolyásolni az immunrendszert. Ilyen élő, gyengített vírust tartalmaz a Sabin által kifejlesztett polióvakcina, amit nem oltással, hanem kiskanállal, szájon át adnak a kisdedeknek.

A genetikai módszerek fejlődése oda vezetett, hogy ma már olyan védőoltást is gyártani tudunk, ami nem is tartalmaz géneket, csak antigént. Az elölt kórokozóból ki lehet tisztítani az antigénfehérjét (ez az ún. *split* vakcina), vagy a kórokozó fehérjéjét megtermeltethetjük ártalmatlan sejtekkel: élesztőgombákkal, vagy akár tenyésztett emberi sejtekkel is. A májgyulladást, cirrózist és májrákot is okozó HBV elleni védőoltás csak a vírus felszíni antigén-fehérjéjét tartalmazza, amit élesztősejtek vagy emlőssejtek termelnek, így virulenciagéneknek és azok termékeinek nyoma sem lehet az oltásban.

Sajnos, immunrendszerünk nemcsak a kórokozókat ismeri fel, hanem azt is képes felmérni, mennyire *veszedelmes* az idegen. Az elölt vírus a tisztított antigén esetén érzékeli, hogy azok nem jelentenek komoly veszélyt. Kialakul ugyan az immunválasz, de nem igazán robusztus, pár év alatt hatása jelentősen csökken. Ilyenkor „emlékeztető” oltásra van szükség, vagy olyan anyagokat kell az antigén mellé adni, amelyek veszély érzetét keltik. Ilyen „*adjuváns*” lehet minden gyulladáskeltő anyag, pl. az elölt baktérium, az olajemulzió vagy szervesetlen kolloidok. (Emberi védőoltásokban csak az ártalmatlan alumínium-hidroxidot szabad használni, hatásosabb, még ártalmatlanabb adjuvánsok fejlesztésén sok laboratórium dolgozik.)

A *védőoltások célja valóban az immunrendszer manipulálása*, de jó értelemben vett manipulálása: el kell hitetni az immunrendszerrel, hogy az ártalmatlan antigén, amit a védőoltással bejuttatunk a szervezetbe, az veszedelmes kórokozó, amely ellen életre szóló, hatásos választ kell adni.

AXXI. század genetikai, bioinformatikai és immunológiai tudománya minden eddiginél jobb védőoltásokat ígér. Akár ismeretlen kórokozóból is ki tudjuk vonni az

örökítő anyagot, fel tudjuk szaporítani a holt organizmusok DNS-ét és meg tudjuk állapítani annak nukleotidsorrendjét. Ennek ismeretében bioinformatikai módszerekkel azonosíthatjuk géneinek jellegét és feladatát, meg tudjuk keresni azokat az antigéneket, amelyek ellen a kialakuló immunválasz a leginkább életképtelenné teszi a támadót, kiválaszthatjuk azokat az epitópokat, amelyek ellen a legtöbb ember képes védekezni anélkül, hogy autoimmunitás alakulhatna ki szervezetükben.

A kórokozó genetikai anyagának ismeretén alapuló, megtervezett, ún. *reverz vakcinálás* még az olyan furfangos ellenségeink ellen is védelmet fog jelenteni, mint a HIV, a malária, a dengue-láz, vagy a jövőben megjelenő, eddig ismeretlen kórokozók. Számos olyan vírust, baktériumot, parazitát ismerünk, amelyek „félrevezetik” az immunrendszert, olyan választ képesek kiváltani, ami nem képes megvédeni bennünket a kórokozóval szemben. A szájherpesz vírusa az idegsejtekben lappang, sejtről sejtre jut át, nem kerül a vérkeringésbe. De képes arra, hogy a megfertőzött egyénekben nagyon erőteljes ellenanyag-termelést váltson ki, ami haszontalan, mert a sejten belüli vírussal szemben nem jelent védelmet. A vírus által hordozott *domináns* antigén váltja ki ezt a hatást. Bioinformatikai módszerekkel kiválaszthatjuk azokat az epitópokat, amelyek természetes fertőzés esetén nem váltanak ki immunválaszt, viszont életfontosságúak a kórokozó számára. Ezekkel immunizált egyénekben nem tud a betegség kialakulni.

Ma már kezdjük ismerni azokat a kis molekulájú fehérjéket (citokinek, kemokinek), amelyek meghatározzák az immunsejtek működését, vándorlását. Ezekkel befolyásolni tudjuk az immunválasz kialakulásának jellegét, irányát, intenzitását stb. Az immunrendszer mesterséges befolyásolásával, *immunmodulációval* elérhetjük, hogy a herpeszfertőzés válaszaként ne ellenanyagok termelődjenek, hanem olyan T-sejtek, amelyek gátolni tudják a vírus

szaporodását a sejtekben vagy – ha szükséges – képesek elpusztítani a vírussal fertőzött sejteket.

Az immunmoduláció új távlatokat nyit a védőoltások területén. Idáig a cél mindig külső ellenséggel szembeni védelem kialakítása volt. Az orvostudomány fejlődése, az egyre jobb vakcinák mindinkább háttérbe szorítják a fertőző betegségeket. Ugyanakkor mind több a daganatos vagy krónikus gyulladásos betegségben, autoimmun kórképekben szenvedő beteg. A rosszindulatú betegségekben az immunrendszer túlságosan nagy *toleranciát* tanúsít a „*veszedelmes saját*” sejtekkel szemben, amíg autoimmun-betegségekben a „*veszélytelen saját*” sejteket pusztítja. Megfelelő vakcinák és immunmoduláló citokinek kombinációival eredményeink szerint meg lehet majd törni a tumorsejtekkel szemben tanúsított toleranciát és rá lehet majd ébreszteni az immunsejteket, hogy ölni kell, felderítve a legapróbb áttéteket is. Más moduláló módszerekkel viszont elő lehet majd segíteni azoknak az immunsejteknek (reguláló T-sejtek, B-sejtek stb.) a felszaporodását, amelyek felelősek a „*veszélytelen saját*” sejtek védelméért, amelyek véget tudnak vetni az autoimmun- vagy krónikus gyulladással járó, önpusztító immunfolyamatoknak.

Az eddigiek alapján kijelenthetjük, nagyon téves az a nézet, hogy a természetes fertőzés kiállása hasznos a szervezetnek. A betegség mindig súlyosabb következményekkel jár, mint a védőoltás okozta esetleges tünetek, a kórokozó hosszú távon befolyásolja a gazdaszervezet működését, gyengítheti, módosíthatja az immunrendszer működését, daganatos, autoimmun-, vagy krónikus gyulladással járó betegségek kifejlődését segítheti elő. Az is világos, hogy a korszerű vakcinák nemcsak azért jók, mert az akut betegség ellen védenek, hanem mert megelőzik a kórokozók virulenciafaktorainak hosszabb távú hatásait is, az „*öregkori*” betegségek kialakulása ellen is védelmet jelenthetnek. 