

AZ IMMUNRENDSZER VÁLASZA A KÓROKOZÓKNAK

Generalisták és specialisták

Manczinger Máté mint fiatal kutatóorvos tisztán bioinformatikai eszközök használatával fedezte fel az ember immunrendszere és a kórokozók sokfélesége közti összefüggést. „Hibrid” csoportját az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpontban Pál Csaba és Papp Balázs laboratóriumához, valamint a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikájához is szoros szálak kötik. A kutatók hazai körülmények között az NKFI „Élvonal” pályázatának keretében folytatják a munkát.

— *Mi volt a hipotézisük?*

— Kezdjük a legelején! Az immunrendszernek az evolúció során legfontosabb feladata az volt, hogy a fertőző betegségeket leküzdje. A fertőző betegségek jelentették az egyik legerősebb szelekciós tényezőt. Az immunrendszer feladata ehhez kapcsolódóan az, hogy a szervezetbe bejutott kórokozókat megkülönböztesse saját veszélytelen molekuláinktól, sejtjeinktől, és elpusztítsa azokat.

Az immunrendszer MHC nevű molekulája nagyon sokféle variánsban van jelen különböző emberekben. A több ezer különböző variáns azt eredményezi, hogy két ember nagy valószínűséggel különböző

MHC-molekulákat hordoz. Ennek a molekulának az a feladata, hogy a kórokozónak, valamint a saját sejteknek, saját fehérjéknek apró darabjait „bemutassa” az immunrendszer számára. Azon molekulákkal, kórokozókkal szemben, amelyeket nem mutat be, vak az immunrendszer. Magát az alapötletet az adta, hogy vannak olyan variánsai ezeknek az MHC-molekuláknak, amelyek nagyon kevés kórokozó bemutatására képesek, és vannak olyanok, amelyek nagyon sok kórokozót be tudnak mutatni. Az előbbieket specialista, míg az utóbbiakat generalista variánsoknak nevezzük. Azt feltételeztük, hogy a kétféle MHC-molekulatípus közti különbségnek valamilyen evolúciós oka van.

Bioinformatikai módszerek

Az volt az ötletünk, hogy azokon a földrajzi területeken, ahol több tíz- vagy százezer évvel ezelőtt, az ember Afrikából történő kivándorlása során is nagyszámú kórokozó volt jelen, csak azok tudtak túlélni, akik generalista MHC-változatokat hordoztak, mert ezek a változatok képesek voltak az immunrendszernek bemutatni ezt a sokféle kórokozót. Ezek a földrajzi régiók főként a trópusi területek. Hipotézisünket a bioinformatika eszközeivel vizsgáltunk, és az eredményt a *PLoS Biology* folyóiratban publikáltuk.

— *A bioinformatika nagyon fejlődő ágazat...*

— A tudomány ma már hatalmas adatmennyiségre támaszkodhat. És minden, ami szükséges volt hipotézisünk bizonyításához, ingyenesen elérhető az interneten. Egyre több olyan adat kerül az internetre és válik ingyenesen felhasználhatóvá, hogy azt látom: komoly hipotézisek vizsgálhatók meg tisztán bioinformatikai módszerekkel, jelentősebb experimentális kutatás nélkül. Jelenleg egy félmillió brit „beteganyag” egészségi és genetikai adataival dolgoztunk. Ennek az előállítására több tízmilliárd forintos nagyságrendű költségre került, számunkra viszont ennek online használata újszólván ingyenes. Ugyanígy vannak adataink az USA-ból is. A legtöbb országban az állam azzal a feltétellel finanszíroz kutatásokat, hogy azok eredményeit az egész világon kötelezően hozzáférhetővé kell tenni. Ez a hozzánk hasonló bioinformatikusok, meg egyáltalán a tudomány számára nagyon jó dolog.

— *Milyen adatokra volt szükségük a munka elkezdéséhez?*

— Az kellett hozzá, hogy a Föld különböző pontjain különböző populációkban rendelkezésünkre álljon bizonyos MHC-variánsok előfordulása. Van egy adatbázis, ami ezt gyűjti össze. Persze arra is figyelniünk kellett, hogy ne olyan populációkat vizsgáljunk, amelyek például az utóbbi ötven évben telepedtek le egy adott területen, hiszen az nem tükrözné az evolúció hatásait. Az általunk használt adatbázisból sikerült mintegy száz bennszülött populációt összegyűjtenünk a Föld

legtérőbb pontjain, amelyek már évezredek, vagy év-tízezredek óta azokon a területeken élnek — tehát az evolúciós lenyomatnak látszania kell a populáció egyedeinek génjein, génvariánsain.

Különböző génvariánsok

— *Szó volt korábban generalista és specialista MHC-génvariánsokról.*

— Ezek vizsgálatához is adatbázist alkalmaztunk, valamint egy számítógépes módszert, amivel meg tudtuk állapítani, hogy melyik variáns milyen különböző molekulákat fog tudni megkötni. És ezáltal tudtuk beazo-

nosítani, melyik variáns a generalista, és melyik a specialista. Még egy forrásra volt szükségünk, amely azt láttatja, hogy a kórokozók elterjedése jelenleg milyen, és hogy az evolúció során korábban milyen volt. Szerencsére ez viszonylag fix dolog: a trópusokon, az Egyenlítőhöz közeledve a kórokozófajok száma növekszik, ezt mind a historikus, mind a WHO és egyéb szervezetek által gyűjtött adatok is alátámasztják. Az említett forrásokat összegezve tudtuk megvizsgálni, mi az összefüggés a kórokozófajok száma és a generalista MHC-változatok elterjedése között. Összevetéseink eredményeképpen kijött egy olyan összefüggés, mely még a vártnál is

erősebb volt: a generalista variánsok valóban azokon a területeken terjedtek el, ahol nagyszámú eltérő kórokozó van jelen.

— *És most hogyan tovább?*

— Amit most szeretnénk megvizsgálni, az, hogy ezeknek az MHC-variánsoknak milyen betegségek leküzdésében milyen fontos a szerepe, kideríteni, hogy a generalista változatok valóban több fertőző betegség leküzdését teszik-e lehetővé, mint a specialisták.

— *Ha a specialista MHC-variánsok kevesebb fertőző betegség ellen hasznavehetőek, akkor miért maradtak fenn a mai napig?*

— Azt is vizsgáljuk, hogy a generalista változat hordozásának van-e negatív hozadéka. Ez azért fontos, mert ha minden szempontból teljesen jó dolog lenne, ha generalista molekula van valakiben, akkor mindenhol az lenne jelen. De azt látjuk, hogy ahol nincs rá szükség,



Manczinger Máté Magyarországon is tudja folytatni kutatásait

így például Észak-Európában, ahol kevés a fertőző betegség, ott a specialista változatok terjedtek el. Több hipotézisünk is van ezzel kapcsolatban. Az egyik az, hogy több bemutatott molekula egyszersmind több saját bemutatott molekulát is jelent, és ez például autoimmun betegségekre hajlamosít — amikor az immunrendszer a szervezet saját sejtjeit is megtámadja. De ártalmatlan környezeti tényezőkkel szemben is kialakulhat túlzott immunreakció a generalista MHC molekulákat hordozó egyénekben. Ez allergiás megbetegedéseket eredményezhet, mint mondjuk az allergiás asztma vagy a szénanátha. Példaképpen: a parlagfű pollenjei voltaképpen ártalmatlanok a szervezet számára, az immunrendszer mégis védekezik ellene — így alakul ki a parlagfűallergia.

És ha belegondolunk, lehet, hogy bizonyos vírusoknak egy speciális, kizárólag arra a vírusra jellemző molekuláját felismerni sokkal előnyösebb, mint ugyanannak a vírusnak több különböző, kevésbé jellemző molekuláját felismerni, mert így sokkal erősebb immunválasz alakulhat ki ellene. Olyan ez a helyzet, mint a svájci bicska, amelyen sokféle, sok mindenre való eszköz van, de ezek egy konkrét feladat megoldására kevésbé alkalmasak, mint egy kimondottan az adott probléma leküzdésére létrehozott „célszerszám”.

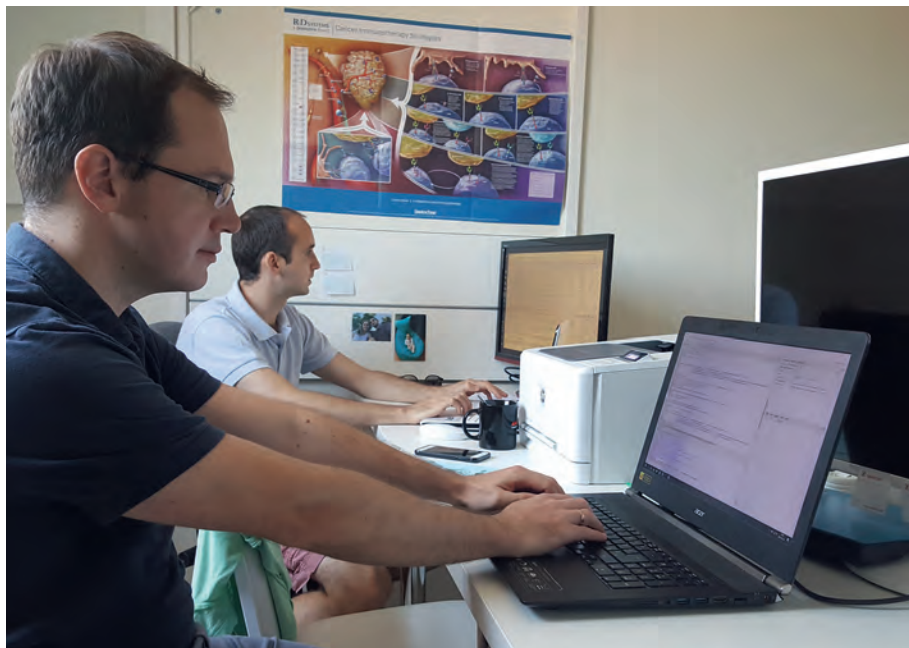
— *Orvosilag hogyan hasznosíthatók a kutatásaik?*

— Most kezd elterjedni a személyre szabott orvoslás. Az elmúlt évszázadokban, évtizedekben kifejlesztettek egy-egy gyógymódot, amit mindenkire ugyanúgy alkalmazták. Lehet, hogy az emberek bizonyos részére hatott, de bizonyos részére nem. A biotechnológia fejlődésével lehetőségünk van egyénre szabni a terápiát. Ha ismert egy ember genetikai háttere, akkor meg tudjuk jósolni, hogy egy betegséggel szemben mennyire ellenálló, le tudja-e küzdeni a kórokozót, mennyire hajlamos az autoimmun betegségekre, vagy a védőoltások mennyi ideig biztosítanak védeltséget számára. Szaknyelven ezt úgy is mondhatjuk, hogy a specialista—generalista különbség erős biomarkerré válhat. Jelenleg ezt teszteljük. Hipotézisünk szerint a generalizmus bizonyos betegségek esetén előnyös, míg más betegségekben hátrányos lehet. Egy biztos: a leközölt eredményeink arra utalnak, hogy a generalista-specialista különbségnek jelentős szerepe lehetett a túlélésben az evolúció folyamán.

A munka itthon is folytatható

— *Milyen keretek között kezdődött az önök kutatása, és milyen keretek között működik ma?*

— Magam a Szegedi Tudományegyetemen szerzett diplomám után bőrgyógyászként szakvizsgáztam, és vonzóztak a megoldatlan dolgok, így a specialista—generalista MHC molekulák jelentősége. Hamar nyilvánvalóvá vált számomra, hogy ezzel kapcsolatban minden adatot megtalálok a világhálón, csupán „össze kell őket fésülni”. Feltételezésemmel meg-



Manczinger Máté PHD-hallgatói, Balogh Gergő és Koncz Balázs, munka közben (Manczinger Máté felvétele)

kerestem *Kemény Lajost*, az Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati Klinika igazgató professzorát, és felvettük a kapcsolatot *Pál Csabával* és *Papp Balázssal*, az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont Evolúciós Rendszerbiológiai műhelyében. A nagy felhajtóerőt a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) ötéves Élvtal-pályázata adta, melynek támogatásával megjelentettük említett cikkünket a *PLoS Biology*-ban. Csoportomban jelenleg vannak PhD-hallgatók, graduális orvostudományban részt vevő hallgatók, és van egy biomérnök hallgató is. A bioinformatika eszközei hazánkban is elérhetőek, ezért egyelőre nem látok lényeges előnyt abban, ha külföldön folytatnám ugyanezt a tudományos tevékenységet. Természetesen ez nem jelenti azt, hogy ne lenne szükség külföldi tanulmányutakra és együttműködésekre, valamint nemzetközi konferenciákon történő részvételre a tudományos fejlődéshez.

FARKAS CSABA