

A daganatgyógyászat elméleti alapjai

Immunológiai ismeretek nőgyógyászok számára (1. rész)

Bevezetés, antigének és ellenanyagok

BŐSZE PÉTER DR.

Fővárosi Szent István Kórház Nőgyógyászati Osztály

Szakmai ellenőr: Németh Péter dr. Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Immunológiai és Biológiai Intézet, Pécs

ELŐSZÓ A SOROZATHOZ A molekulák vizsgálata az immunológia területén is hozott sok új felismerést, megvilágított homályosan vagy egyáltalán nem ismert részleteket. Jelentősen bővült a várandósság immunológiája mellett a daganatok immunológiájának tudnivalói is: az új ismeretek beépültek a daganatgyógyászat gyakorlatába, a kórmegállapítás és a kezelés területén egyaránt. Ez a sorozat többé-kevésbé szótárszerűen foglalja össze az immunológia szakkifejezéseit, fogalmait, mindenekelőtt a nőgyógyászok és a daganatokkal, rákkal foglalkozók szemszögéből. Természetesen nem törekedhettem teljességre. Célom az, hogy rövid, csupán a lényeg megvilágító leírásokat adjak, az alapoktól a legújabb ismeretekig, figyelve arra, hogy azok könnyen megkereshetők legyenek.

A szótárszerű összeállítás megköveteli a szakellenőrzést, hogy az immunológia és a csatlakozó tudományágak jeles képviselői ellenőrizzék a leírtakat, a szakkifejezéseket és a fogalmakat. Erre megkértem Dr. Németh Péter egyetemi tanár urat, aki készséggel vállalta. Hálásan köszönöm a segítségét.

Az immunfolyamatok a gyakorló orvosoknak, kivált a sebészet művészetét űzőinek olykor-olykor elvontnak, túl bonyolult, molekuláris tudománynak tűnnek, és egyszersmind követetetlennek is. Ugyanakkor ők sem nélkülözhetik a részletek megértését sem, hiszen a szervezet eredménytelen védekezése, óhatatlanul meghússítja minden orvoslásunk sikerét.

Elismerem, az immunrendszer anatómiai értelemben nem egyetlen szerv, hanem az egész szervezetben mindenhol elérhető, összetett szervrendszer, amelynek sejtjei szétszédtek testszerte. Az immunrendszer egységes: a veleszületett, a természetes és szerzett immunműködés csak a szervezeti vé-

dekezés törzsfejlődési fokozatai; az előbbi már kialakult a leg-egyszerűbb élőlényeknél, az utóbbi a gerinceseknél kezdődött, vagyis a törzsfejlődés kései szakaszában, míg az elmúlt évtizedben megismert „természetes” immunrendszer az átmenet a két véglet között. Voltaképp az immunvédekezés nem más, mint az immunsejtek összehangolt tevékenysége, és ezek működésének megértése sem ördögtől valóbb, mint felfogni, megtanulni egyéb szerveink sejtjeinek ténykedését. Ennek szellemében állítottam össze ezt a közlményt. Az ismertetés az immunológia vázlatos összesítése, csupán a daganatgyógyászathoz elengedhetetlenül szükséges ismereteket tárgyalja a mellékelt tartalomjegyzék szerinti bontásban.

A szótárszerű, egyszerű összefoglalás mellett nem kevésbé fontos cél a szakkifejezések magyarázása. Az ismertetésekben sok fogalomra, névre új magyar szakszó található. Tisztában vagyok vele, hogy a bevált és elterjedt idegen szakszavak helyettesítése magyarokkal szokatlan, mindenkor szélmalomharc, sőt még visszatetszést is kelthet. Ám, ha eleink – gondolok itt Váradí Lencsés Györgyre, Apáczai Csere Jánosra, Pápai Páriz Ferencre, a XIX. század nyelvújító óriására, Bugát Pálra és még sok-sok másra – nem kezdték volna átültetni a tudományok nyelvét magyarra, nyelvünk már réges-régen a használhatatlank közé tartozna. Senki ne gondolja, hogy ma nem ugyanez a helyzet, hogy most már nincs szükség a tudomány magyar nyelvének pallérozására, az új fogalmak, megnevezések hazai változatainak létrehozására, mondván „nagyon jó az idegen szó: elterjedt, mindenki érti stb.”. Ez így igaz, de ha nem fejlesztjük a magyar szaknyelvi szókincset, egy-két emberöltő, és nyelvünk versenyképtelenné válik. Tartozunk utódainknak, sőt kötelességünk a szaknyelvünk művelése, hogy ők is tudjanak majd magyarul gyógyítani, tervezni gépeket és házakat, magyarázni, elmélkedni, művészkedni és így tovább. Bármely nemzedék az elődei buzózkodásaiból él, ámde felelős is a jövő

TARTALOMJEGYZÉK

- Antigének és ellenanyagok
- Immunszervek
- Immunsejtek
- Citokinek
- Immunfolyamatok
- Immunválasz
- Autoimmunitás
- Az immunológia dióhéjban
- Daganatimmunológia

Levelezési cím:

Prof. dr. Bősze Péter

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórháza,
Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.
Telefon: (36-30) 359-7792
E-posta: bosze@eagc.eu

emberivadékaiért. Mi több, a rátermettségével mindenkinek el is kell számolnia: vajon munkálkodtunk-e kellően az utódok nyelvéért is. Ezek a gondolatok sarkalltak új, magyar szakszavak megalkotására, mindenkor másokkal együtt töprengve. Tudom, hogy sokan megmosolyogják az efféle kezdeményezéseket, ezért különösen hálásan köszönöm munkatársaimnak, hogy elfogadják magyarázó kísérleteimet.

ANTIGÉNEK Az antigén szakkifejezés szóösszevonásból származik, magyar kutató, Detre László képezte az *antiszomatogén* szóból. Az angol nyelvű irodalomban az *antibody generator* szó szerkezetéből származtatják.

Az antigének a nyiroksejtek és az ellenanyagok által felismert és fajlagosan kötődő molekulák, részecskék; szokásosan kiváltképpen immunválaszt. Az antigének legtöbbször szerves molekulák (fehérjék, peptidek, aminosavak, szénhidrátok, lipidek) – a baktériumok, a vírusok, a gombák vagy a szervezetünk építőelemei –, de lehetnek sejtmagrézecskek (kromoszómatorodék, DNS-darabok stb.), sőt szervetlen anyagok (például nehézfémek) is; ez utóbbiak az ún. félantigének (haptének) (l. lejjebb).

Az antigének előfordulnak oldott állapotban (molekulák, részecskék) vagy biológiai szerkezeteken: a sejtek (kórokozók, daganatsejtek stb.) felszínén (sejtfelszíni antigének). Egy-egy sejten lehet többféle és egyfajtaból több antigén is.

MEGJEGYZÉS Valamely antigén nem mindegyik szervezetben antigénhatású, hiszen antigén volta függ attól is, hogy vannak-e a szervezetben olyan immunsejtek, ellenanyagok, amelyek felismerik, és kötődnek hozzá.

FÉLANTIGÉN A félantigén, más néven haptén, önmagában nem, de fehérjével (hordozó [carrier, schlepper]) összekapcsolódva antigénné váló, általában kis (<5–10 kDa) molekula, voltaképp antigén-meghatározó. Immunválaszt csak akkor vált ki, ha megfelelő hordozóhoz kötődik. A félantigének főleg az albuminokhoz kapcsolódnak, és megváltoztatják antigénszerkezetüket. A két molekula kiválthat külön-külön és együttesen is immunválaszt, többségében ellenanyag-képződést.

Félantigén sok minden lehet, például gyógyszerek, főleg antibiotikumok, ugyanis ezek többnyire kis molekulásúak, és a szérum fehérjéihez kapcsolódva előidézhethetnek immunfolyamatokat (penicillinallergia stb.). Mások (diclofenac, metildopa, érzéstelenítők stb.) a vörösvértestekhez kötődve immunizálnak. Előfordul, hogy a félantigén közvetve, a gyulladási sejteken keresztül kelt immunválaszt.

AZ ANTIGÉNEK SZERKEZETE Az antigének két részből tevődnek össze: az antigén-meghatározóból és a hordozórészből.

Antigén-meghatározó *antigén-determináns, epitop* (epitop)
Az antigénnek az ellenanyaghoz és a nyiroksejtekhez közvetlenül kötődő része, ez felelős az antigén fajlagosságáért.

Az antigén-meghatározó lehet vonalszerű (lineális meghatározó/determináns, linear epitop) vagy térszerkezeti (konformációs meghatározó/determináns, conformational epitop). A vonalszerű meghatározó a polipeptid eredeti aminosavsorrendjének 6–8 tagjából áll; általában a T-sejtek azonosítják. A térszerkezeti meghatározók a fehérjék negyedik alakzatával keletkeznek, ugyanis ez teszi lehetővé, hogy távoli peptidek egymás mellé kerüljenek, és kialakítsanak antigén-meghatározót. A térszerkezeti meghatározókat szokásosan a B-sejtek észlelik. A szénhidrátoknál, lipideknél, nukleinsav-részecskék-nél általában az erősen kötődő (kovalens kötésű) szerkezetek az antigén-meghatározók. Jösszerűen a félantigének is antigén-meghatározók. Az antigén-meghatározók – ellentétben az antigénnel – mindig az antigén részeként léteznek, oldott formájuk nincs.

Egy-egy nagy antigén felszínén rendszerint több antigén-meghatározó van (vonalszerű és térszerkezeti is); ezek mindegyikére kialakulhat fajlagos, de egymástól független immunválasz. Egyetlen nagy antigén tehát sokféle immunválaszt válthat ki. Az immunválasz mindig egyetlen antigén-meghatározóra jön létre, és nem a nagy molekulák (pl. fehérje) antigén-meghatározóinak az összességére. A több antigén-meghatározó közül vannak uralkodó jellegűek, ezek keltik a legerősebb immunválaszt, és háttérbe szoríthatják a többi antigén-meghatározó által elindított immunfolyamatokat.

Hordozórész (karrier)

Az antigén-molekulának az antigén-meghatározón kívüli része. Részt vesz az immunválaszban.

SZERKEZETVÁLTOZÁS A kórokozók antigénszerkezete gyakran változik, ez az egyik formája az immunrendszerrel szembeni védekezésüknek. Megkülönböztetjük egy lassú és egy gyors formáját.

Antigén-eltolódás* (antigenic drift)

A vírusantigénekben lassú, parányi módosulások folyamatosak, és legtöbbször nincs különösebb következményük. Előfordul azonban, hogy a parányi átalakulás megváltoztatja az antigén-meghatározó fajlagosságát, és ennek következtében az eredeti antigénnel szemben képződött ellenanyagok már nem kapcsolódnak hozzá. Ezt nevezik antigenic driftnek, magyarul antigén-eltolódásnak mondhatnánk. Az antigén-eltolódás valószínűleg a vírusok természetes kiválasztódásának az eszköze, az immunvédekezés kijátszása érdekében.

Antigénváltás* (antigenic shift)

A vírusantigének szerkezetváltozásának másik formája az ún. antigenic shift, magyarul antigénváltás. Lényege: két vírustörzs géneinek átcserélődése (rekombináció) miatt a vírúsgén hirtelen és jelentősen átalakul, az eredeti antigén-fajlagosság eltűnik. A keletkezett antigének a szervezet számára teljesen újak. Az antigénváltás az influenzavírusoknál viszonylag gyakoriak, következményük: járványos fertőzések.

AZ ANITIGÉNEK TULAJDONSÁGAI Az antigénnek alapvető tulajdonsága az antigén-fajlagosság (antigén-specifititás), vagyis a fajlagos (specifikus) kötődése és a fajlagos immunválaszt kiváltó vagy gátló képessége.

Fajlagos kötődés (antigenitás vagy egyszerűen antigénkötődés)

Az antigénnek az a tulajdonsága, hogy kizárólag csak a szerkezeti teljesen hozzáillő, azaz fajlagos ellenanyaghoz, jelzőkhoz kapcsolódik. Az antigén-meghatározó szabályozza a fajlagos kapcsolódást.

A fajlagos immunválasz kiváltása (immunogenitás)

Az antigén immunsejtek gerjesztését, immunfolyamatokat kiváltó képessége. Az antigén fajlagos kötődésének következménye: az antigén ugyanis csak a hozzá kötődött nyiroksejtre vagy ellenanyaggal hathat. Az immunválaszhoz az egész antigén (hordozó és meghatározó) szükséges.

A támadó jellegű fajlagos immunválasz elmaradása (immuntűrés)

Más néven tolerogenitás. Az antigén vagy a szervezet pillanatnyi állapotának immunológiai válaszképtelenséget (anergia) okozó sajátossága (tolerogén tulajdonság); például, hogy ne alakuljon ki immunválasz a saját (testazonos) antigének hatására.

ANTIGÉNERŐSSÉG (IMMUNHATÉKONYSÁG) Az antigénerősség a fajlagos antigénkötődésnek és az antigén immunválaszt kiváltó képességének a mértéke. Erős antigének nevezzük a B- és T-sejtek által is felismerhető antigéneket. Az antigének erőssége függ:

- Az antigén anyagától, kémiai összetételétől. A fehérjék a legerősebb antigének (főleg szerkezeti merevségük miatt), a szénhidrátok gyengébbek (szerkezetük ismétlődő egységekből áll; ezért könnyen változik), a lipidek nagyon gyenge antigénhatásúak (térszerkezetük nem rögzült). A nukleinsavdarabok (DNS, RNS) közül általában a nagyobb molekulatömegű és a kevésbé metiláltak az erősebb antigénhatásúak, a kisebb tömegűek és a metilált formák jóval kevésbé.
- Az antigén kémiai és fizikai (tér-) szerkezetétől, a szerkezet állandósultságától (rögzült szerkezetek erősebb hatásúak).
- Az antigén nagyságától (a 2000 Dalton molekulásúlynál kisebb molekuláknak kicsi az antigénhatásuk, kivételek [pl. gyógyszermolekulák] azonban vannak, a nagy molekulák viszont erős antigének, mert kevésbé oldékonyak, és a macrophagok könnyebben feldolgozzák).
- Az antigének lebonthatóságától (az antigén-bemutató sejtek csak a lebontható antigénekből képezhetnek kis peptidket).
- Az antigének biológiai eredetétől (saját, egyedkülönböző, idegen [auto-, allo-, xeno-] antigének).

AZ ANTIGÉNEK HATÁSAI Az antigének az ellenanyagokra és a nyiroksejtekre hatnak.

Ellenanyaghatás

Az ellenanyaggal kapcsolódva tevékenyítik azokat, együtt alkotják az ún. antigén–ellenanyag képződményt* (antigén–ellenanyag komplex) (l. lejjebb).

Nyiroksejthatás

Hatásuk a nyiroksejtekre a nyiroksejtek érettségétől függ: az éretlen nyiroksejtek érését, az érettek gerjesztést okozzák.

- Nyiroksejtérés Az antigének hatására az éretlen (antigénnel még nem találkozott) nyiroksejtek éretté válnak, és kiválogatódhatnak, kifejezik a jelfogóikat. A folyamat a T-sejteknél a csecsemőmirigyben megy végbe, a B-sejteknél a csontvelőben és valószínűleg a Peyer-csomókban is (l. később).
- Nyiroksejtgerjesztés (-aktiválás) Az érett nyiroksejtek működésének beindítása, a B- és a T-sejtes immunválasz kiváltása. A nyiroksejtgerjesztés szokásosan a nyiroktüszőkben zajlik.

AZ ANTIGÉN HATÁS ERŐSSÉGE Ez a fogalom a nyiroksejtek gerjesztésének és/vagy az ellenanyag képződésének mértékére vonatkozik. Jelentősége elsősorban az oltásoknál van; a daganatgyógyászatban a HPV-oltásnál. Függ a következőktől:

- Az antigénerősségtől.
- A jelenlétének időhosszától: minél tartósabb az antigénhatás, annál kifejezettebb.
- Az antigén beadás/bejutás módjától: az antigének más hatást váltanak ki a nyálkahártyákon és mást a bőrön vagy a bőr alatti kötőszövetbe jutva. Ugyanaz az antigén (pl. a táplálék fehérjéi) teljesen eltérő választ vált ki a bélnyálkahártyáján át bejutva, mint a bőr alá fecskendezve. Az utóbbinál lassan szívódnak fel, ezért hatásuk kifejezett.
- Az antigén mennyiségétől: az antigén kis mennyiségben immuntűréshez, túl nagyban az immunrendszer megbénításához vezethet. Közepes mennyiségben a legerősebb hatású – a hatáserősség a Gauss-görbe szerinti.
- Genetikai tényezők: egyénenként nagyon is különbözhet az ugyanazon antigénre adott immunválasz; sőt bizonyos génhibák a T-sejtes immunválasz elmaradását okozzák (károsodik a nyiroksejtképződés vagy az antigénbemutató).
- Az életkor: csecsemőknél szokásosan a 6–12. hónapban alakulnak ki az immunfolyamatok. Időskorban csökken az immunológiai válaszadás.
- Az antigénhatás ismétlődésétől: ez az ún. erősítő (booster) hatás – az antigén ismételt bevitele (oltásoknál) sokszorosára növeli hatását a B- és a T-sejtek, valamint az emlékező sejtek kifejezett burjánzása következtében.
- Oltásoknál az antigén hatékonyságát rendre valamilyen adalék (adjuváns) hozzáadásával serkentik.

AZ ANTIGÉNEKNEK, A B-SEJTEKET GERJESZTŐ KÉPESSÉGÜK SZERINTI KÉT FORMÁJA Megkülönböztetünk a T-sejtektől függő és független B-sejtet gerjesztő antigéneket. A T-sejt-függő antigének java-részt fehérjék, serkentő hatásához értelemszerűen szükségesek a T-sejtek; ezek képezik a gerjesztődés második jelét. A T-sejt-független antigének szokásosan poliszaharidok, lipidek vagy nukleinsavak, amelyeket az antigén-bemutató sejtek nem képesek feldolgozni és bemutatni a T-sejteknek, következésképpen a T-sejtek nem ismerhetik fel; ezért nevezzük ezeket T-sejttől független antigéneknek. Jelölésük TI- (*T cell independent*)

antigének; két fajtájuk a T11- és a T12-antigének. A kétféle antigénhatás részleteit a B-sejteknel ismertetem.

AZ ANTIGÉNEK CSOPORTOSÍTÁSA Sokféleképpen rendszerezik az antigéneket, az alábbi egyfajta, egyszerű felosztás:

Idegen (xeno-) antigének

Idegen, azaz a szervezetünktől eltérő fajból származó (fajidegen) antigének (baktériumok, gombák, vírusok, pollenek, baktériumok termékei stb.). A légutakon, a tápcsatornán, a bőrön át vagy más módon jutnak a szervezetbe. Általában támadó immunválaszt váltanak ki, és leginkább a macrophagok mutatják be a CO₄⁺ T-sejteknek.

Belső antigének

A szervezet ép, fertőzött vagy átalakult (daganat-) sejteinek antigénjei. A belső antigéneket az MHC1-molekulák ismerik fel, és mutatják be. Alapvetően besorolhatók két csoportba:

- **Ép saját (self) antigének** A szervezet sejteinek szabályos antigénjei. Kiválthatnak immunválaszt, ha velük szemben az immunsejtek érése alatt nem alakult ki immuntűrés. Ennek oka lehet: a) a nyiroksejt-kiválogatódás hibája a nyiroksejtek érése alatt (a nyiroksejtek nem találkoznak a saját antigének mindegyikével; a saját antigénhez kapcsolódó nyiroksejtek közül néhány nem pusztul el stb.); b) a rejtett – a felismerő sejtek számára hozzáférhetetlen – antigének szabadává válása. A rejtett antigének fertőzés, sérülés vagy daganatképződés miatt kerülhetnek kapcsolatba a nyiroksejtekkel, és mint „idegen” antigének jelennek meg. A „rejtett” antigének általában a magzati élet késői szakaszában – a T-sejtek kiválogatódása után – kialakuló szervek sejtfehérjéi. Következésképpen az ilyen antigéneket azonosító T-sejtek nem válogatódta ki, és nem pusztultak el érésük alatt a csecsemőmirigyben. Az egészséges szervezetben azonban nem érintkezhetnek egymással, mert ezek a fehérjék elzárt helyen vannak, például a spermatogoniumok a herecsatornában (anatómiai gát), a szem belső szerkezetei (vérkeringéshiány) stb.
- **Megváltozott saját antigének** A szervezet saját antigénjeinek szerkezete baktériumok, vírusok, gyógyszerek, daganatok stb. okozta fehérjeátalakulás vagy génhiba miatt megváltozhat, bennük új antigén-meghatározók alakulhatnak ki (neoepitopok), de teljesen új antigének (neoantigének) is létrejöhetnek. Ezek az antigének a sejtekben keletkeznek, az érintett sejtek dolgozzák fel, és mutatják be a Tc-sejteknek. Az így keletkezett antigének idegenek a szervezet számára.

Neoantigén, neoepitop *új antigén, új antigén-meghatározó kialakulása*

Valamely antigén fajlagosságának a megváltozása. Oka lehet új antigén-meghatározó vagy új antigén kialakulása. A fehérjemolekula szerkezetének átalakításával (foszforiláció, glikoziláció, hőkezelés, kapcsolódás félantigénrel stb.) bizonyos antigén-meghatározók eltűnnek, és újak kerülhetnek felszínre, új antigén-fajlagosság jön létre. Ha ez az antigén hordozó részének átalakulásával is társul, új antigénről beszélünk. A kettő elkülönítése immunológiai szempontból nem lényeges.

EGYÉB FORMÁK

Szuperantigének (nevezik poliklonális T-sejt-mitogéneknek is)

Baktériumok vagy vírusok antigénjei (mérgek); a T-sejtek jelfogóinak fajlagosságától függetlenül, a jelfogók külső részéhez (β-lánc) és az antigén-bemutató sejtek MHC-molekuláihoz (β2-lánc) kötődnek. Ezért képesek válogatás nélkül gerjeszteni többféle T-sejtet is. A T-sejtek 5–25%-át hozzák működésbe ennek következtében nagyon sok citokin képződik, és felborul a biológiai egyensúly (toxikusokk-szindróma).

Alloantigének (alloantigen)

Allélok formájában megjelenő – tehát ugyanazon gének által kódolt – különböző antigének. Más egyedbe kerülve kiválthat immunválaszt. Ilyenek a HLA-rendszer (fehérvérsejt-alloantigének), a vércsoportantigének stb.

Isoantigének (egyedantigének)

Valamely faj nem mindegyik egyedében jelen lévő saját antigén. Más egyedben immunfolyamatot indíthat. Az isoantigéneket különböző gének kódolják; ennyiben különböznek az alloantigénektől.

Autoantigének (autoantigen, self-antigen)

Ezek a támadó immunválaszt vagy az immuntűrést kiváltó ép vagy átalakult saját antigének. Az egészséges immunrendszer folyamatosan szabályozza a támadó és a tűrő jellegű immunválaszt a saját antigénekkal szemben. Az autoantigének tehát folyamatosan keletkezhetnek, de rendre semlegesítődnek is.

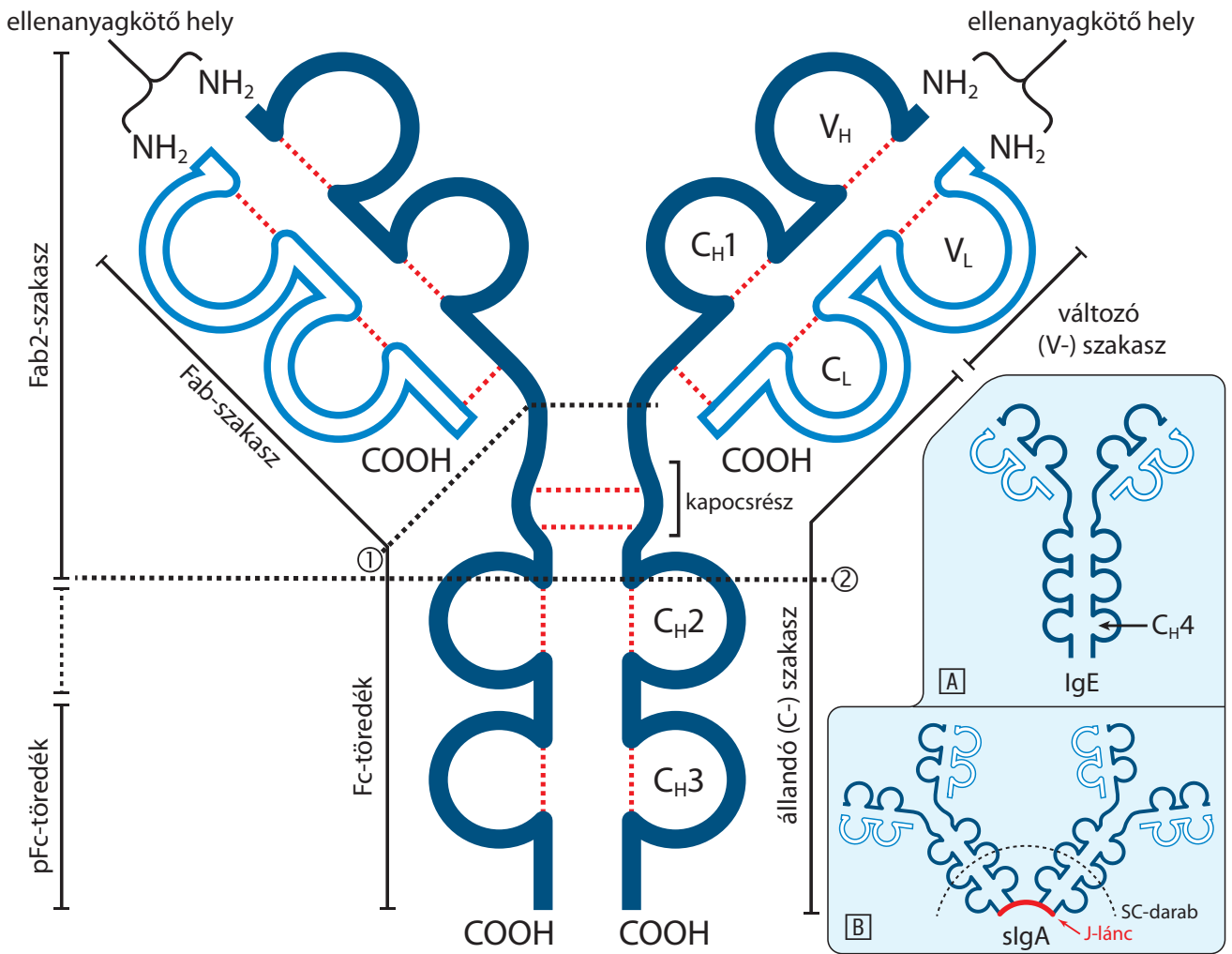
Allergén (allergen)

Allergiát okozó antigén.

ANTIGÉN-FELISMERÉS Csak az immunglobulinok (ellenanyagok, B-sejtek), a tollszerű fehérjék/jelfogók (toll like receptor, TLR), az MHC-fehérjék, továbbá a T-sejtek, a macrophagok és a dendriticus sejtek ismerik fel az antigént. Az immunglobulinok (ellenanyagok), a TLR és az MHC közvetlenül azonosítják az antigéneket, közvetlenül veszik észre az antigén-meghatározókat, a T-sejtek, a macrophagok és a dendriticus sejtek közvetve érzékelik őket. A sejtek közül tehát csak a nyiroksejtek és az antigén-bemutató sejtek fedezik fel az antigéneket; mindegyik valamelyik felszíni jelfogójával:

- A B-sejtek jelfogói az antigén-meghatározókat természetes formájukban veszik észre.
- A T-sejtek áttételesen, az antigénbemutató sejtek közvetítésével azonosítják az antigén-molekulának, az antigén-bemutató sejtek felszínén lévő MHC-vel egységet képező peptidjét.
- A macrophagok nem az antigént érzékelik, hanem az antigén-ellenanyag képződmény Fc-részét (l. később).
- A dendriticus sejtek a mannóz-, az Fc- és a DEC205-jelfogókkal (l. később) az antigének hordozó részét, illetőleg az antigén-ellenanyag képződmény Fc-részét érzékelik.

ANTIGÉN-BEMUTATÁS Vö. immunfolyamatok.

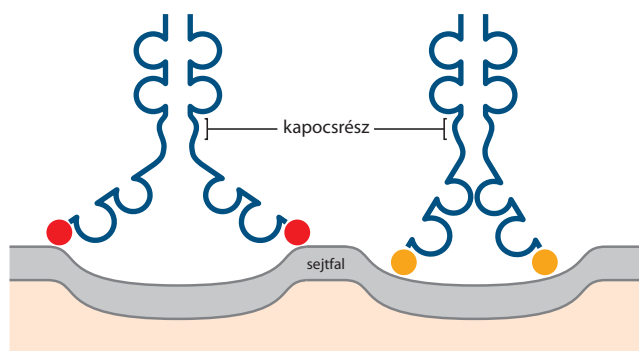


1. ábra Az ellenanyagok (immunglobulinok) szerkezete. Egy-egy, egyforma könnyűlánc (L-lánc, light chain) kapcsolódik egy-egy, egyforma nehézláncához (H-lánc, heavy chain), az utóbbiak meg egymáshoz diszulfidhidakkal (S–S hidak) (..... jelölve). Az L- és H-láncokon is, ~110 aminosavból álló, azonos, de egymástól független, gömbszerű egységek (gömbegységek*, Ig-gömbegységek*, globular domains [Ig-egységek, Ig-domének]) ismétlődnek – szokásosan négy –, mindegyiket S–S híd fogja össze. A H-lánc három gömbegysége (C_H1, C_H2 és C_H3) állandó szerkezetű (állandó szakasz/rész, constant [C] region/domain), egynek (V_H1) a szerkezete változó (variable region/domain, V-szakasz, V_H). A H-láncok kötődési szakasza az ún. kapocsrész* (hinge) a C_H2-nek a C_H1-gyel társuló részében van. [A] IgE. Az Ig-k két alcsoportjában (IgM és IgE) a H-láncnak, a molekula C-végénél egy negyedik állandó egysége (C_H4) is van; az ábrán az IgE látható. [B] sIgA. A kiválasztódó IgA-molekula két immunglobulinját a J-lánc fogja össze, és körbeveszi az ún. SC-darab; ez védi a savak hatásától. Az immunglobulinok enzimekkel felbonthatók sajátos töredékekre. Papain az immunglobulint a kapocsrész felett (①..... jelölve) hasítja az ún. Fab-szakaszra és az Fc-töredékre. Pepszinnel bontva (②..... jelölve) létrejön a F(ab')₂ és pFc-töredék

ELLENANYGOK (ANTITESTEK; ANTIBODIES) Az ellenanyagok az antigénnel fajlagosan kapcsolódó immunglobulinok; a plasmasejtek képzik (1. később). Előfordulnak oldott formában a szérumban, a sejtközi folyadékban és a nyirokban, kiválasztódó (szekretált) formában a nyálkahártyákat fedő nyákban és más váladékokban (nyál, könny, anyatej stb.), továbbá kötötten a B-sejtek jelfogóinak (BCR) részeként. A különböző fajlagosságú ellenanyagok összessége az ellenanyag-állomány (antitest-repertoár).

AZ ELLENANYGOK (IMMUNGLOBULINOK) SZERKEZETE Az immunglobulin (Ig) jellegzetes szerkezetű törzsökös gömbfehérje; sokféle biológiai szerkezet eleme. Az ellenanyagok két pár különböző fehérje-(polipeptid) láncból – egy pár azonos könnyűláncból (light chain, L-lánc [24 kDa]) és egy pár azonos nehézláncból (heavy chain, H-lánc [55-70 kDa]) –, valamint szénhidrátokból (oligoszacharid) épülnek fel (1. ábra). Mindegyik láncnak van egy állandó (con-

stant region) és egy változó aminosav-sorrendű része (variable region) (1. ábra); a változó rész ismeri fel és kapcsolódik az antigénnel. Változékonyságuk határtalan (elméletileg 10⁵⁷-en változat lehetséges), következésképpen az ellenanyagok változata is végtelen. A láncok állandó részei a végrehajtó feladatok elindítói. A C_H1 a változó részhez (V_H) kapcsolódik, és részt vesz az antigének megkötésében. A C_H2 a kapocsrész* (kapocsrégió), a C_H3 kötődik a sejtek Fc-jelfogójához. A kapocsrész (hinge) rögzíti egymáshoz a nehézláncokat egy vagy több S-S-kötéssel; ez biztosítja az Ig-k hajlékonyságát, amely az antigének sokfélesége miatt szükséges (2. ábra). Minél nagyobb a kapocsrész, annál rugalmasabb az ellenanyag. Az immunglobulinok két változatában (IgE és IgM) a nehézláncon egy negyedik gömbegység (C_H4) is van; ez sajátos sejtkapcsolatokat tesz lehetővé. Az oligoszacharidok kovalens kötéssel kapcsolódnak a nehézlánc állandó részéhez, de az IgM-ben főleg a J-lánc, az IgA-ban pedig az SC-darabhoz.



2. ábra Az ellenanyagok kapocsrésze teszi lehetővé, hogy az egymáshoz közel vagy távol álló kötőhelyekhez is kapcsolódjanak

Járolékos lánc (J-lánc, joining chain)

A J-lánc polipeptid, az IgA-ban és a IgM-ben fordul elő; a nyálkahártyai nyirokszövet (MALT) plasmasejtjei képezik. Összekapcsolja a szabályos négyláncú (monomer) immunglobulinokat (polimerizálás); IgA esetében kettőt (dimer) vagy négyet (tetramer), az IgM-nél ötöt (pentamer). A J-lánc a nehézláncokat egyesíti a C-végeknél, az ún. farokrészeknél.

SC-darab (secretory component)

Nevezik pIgR-töredéknek is. Az SC-darab a pIgR- (polymeric immunglobulin [Ig] receptor) szénhidrátfehérjének, ~70 kD nagyságú, a fehérjebontó enzimeknek ellenálló része. Körülfogja a kiválasztódó (szekréción) ellenanyagot (IgA), és védi a savas enzimek bontó hatásától.

A NEHÉZLÁNCOK FAJTÁI (IZOTÍPUS) A H-láncok állandó részében az aminosavak sorrendje nem egyforma mindegyik immunglobulinban. Megkülönböztetünk az aminosavsorrend szerint ötfajta H-láncot, ezeket görög betűkkel (α , δ , γ , ϵ , μ) jelöljük.

A KÖNNYŰLÁNCOK FAJTÁI (IZOTÍPUS) Az L-láncok állandó részének két szerkezeti változata ismert: a lambda (λ) és a kappa (κ); közülük mindig csak az egyikféle kapcsolódik a H-láncokhoz.

ELLENANYAG-TÖREDÉKEK Enzimekkel (papain, pepszin) felbonthatók az immunglobulinok az S-S hidaknál, sajátos, önálló alegységekre, ún. töredékekre (Fab és Fc, illetve $F(ab')_2$ és pFc).

Emésztés papainnal

A papain a H-láncot közvetlenül a kapocsrészt S-S kötései felélt hasítja három részre: keletkezik két azonos ún. Fab- (fragment antigen binding) és egy, könnyen kristályosítható, ún. Fc- (fragment crystallisable) egység.

- A Fab az L-láncból, a C_{H1} -ből és a V_H -ból tevődik össze (1. ábra), ez kapcsolódik az antigén-meghatározóhoz (a két Fab kettőhöz), és nincs végrehajtó hatása.
- Az Fc a C_{H2} -t és C_{H3} -at tartalmazza, nincs ellenanyag-tulajdonsága, de képes beindítani végrehajtó folyamatokat, és egyesülni az Fc-jelfogókkal (FcR), mert magában foglalja C_{H3} -at.

Emésztés pepszinnel

A pepszin a H-láncot a C_{H2} -ben, közvetlenül a kapocsrészt alatt hasítja: két, egymással S-S hiddal összekötött Fab, az ún. nagy molekulású Fab keletkezik; jelölése $F(ab')_2$ (1. ábra). A C_{H2} peptidekre esik szét, a C_{H3} sértetlenül megmarad, és pFc-nek nevezik.

AZ ELLENANYAGOK ANTIGÉNKÖTŐHELYE Az antigénhez az ellenanyag a Fab-részeivel társul. Ennek változó részében (V_H és V_L) vannak állandó sorrendű aminosavszakaszok (vázszekvenciák, framework region [FR]) és változó sorrendűek (complementarity-determining regions [CDRs], más néven hipervariábilis régiók); az utóbbiak ismerik fel és kötik meg az antigént (antigén-felismerő, egyszerűen csak felismerő részek). A változó részek állandó és változó sorrendű aminosavai kialakítanak lánconként három, háromirányú „zsebet” (three-dimensional pocket); az antigén ebbe illeszkedik saját – fizikokémiai – tükröképeként. A zsebek mintázódnak fajlagosan az antigén-meghatározóknak megfelelően, vagyis ezek felelősek az ellenanyagok fajlagosságáért.

AZ ELLENANYAGOK VÁLTOZÉKONYSÁGA A felismerő részben az aminosavainak sorrendje a nehéz- és a könnyűlánc 3-3 pontján rendkívül változó; ez a magyarázata a szinte végtelen változékonyságnak. A felismerő rész változatait nevezzük az ellenanyagok idiotípus-változatainak, magyarul felismerőváltozatoknak.* A rendkívüli változékonyság hátterében génátrendeződés, az ún. somatic hypermutation (SHM) áll.

SHM (SOMATIC HYPERMUTATION) A génátrendeződés (SHM) az immunsejtek alkalmazkodási formája új idegen elemekhez, például kórokozókhoz. Lényege az immunglobulinok (ellenanyagok, BCR) változó szakaszának a forgandórészében bekövetkező aminosavsorrend-változások az ellenanyag-képződés, illetve a B-sejtek osztódása alatt. Rendszerint egy-egy aminosav cserélődik. Az SHM mindig csak egyetlen sejtet érint, és nem adódik át az utódokba.

A génátrendeződés részletei jórészt tisztázatlanok; valószínű, hogy az AID (activation-induced [cytidine] deaminase) átalakítja a cytosint uracillá aminosocsoport elvonásával: így a cytosin-guanin bázispárból uracil-guanin keletkezik. Az uracil az ép DNS-ben nem fordul elő, ezért az uracil-DNS-glikoziláz nevű DNS-javító enzim eltávolítja. A hiányt polimerázok (error-prone DNA polymerases) töltik ki más aminosavakkal (génátalakulás).

AZ ELLENANYAGOK KAPCSOLÓDÁSI LEHETŐSÉGEI Az ellenanyagok szokásosan háromféleképp kötődhetnek a sejtekhez és/vagy molekulákhoz, nevezetesen kapcsolódhatnak az antigén-meghatározóhoz, az Fc jelfogókhöz/részekhez és valamely komplementfehérjéhez.

Antigén-meghatározó

Az ellenanyagok alapvetően a fajlagos antigén-meghatározóhoz kötődnek a Fab-részükkel.

Fc jelfogó/rész

Az ellenanyag az Fc-részével (C_{H3}) kapcsolódhat az Fc-jelfogókhoz, vagyis minden Fc-jelfogót hordozó sejthez. Sejtvonzó (cytophil) tulajdonságnak nevezik az ellenanyagoknak ezt a kötődési lehetőségét. Az ellenanyagok különböző változatai (l. lejjebb) más-másféle Fc-jelfogókkal társulnak; ez határozza meg hatásukat. Kapcsolódhatnak az ellenanyagok egymás Fc-részeivel is.

Komplementfehérje

Az ellenanyag komplement-kötőhelye (C_{H2}) hozzáférhetővé válik az antigén–ellenanyag kapcsolódásra bekövetkező térszerkezeti változásokkor, és kötődhet a Cq1-komplementfehérjéhez (l. elsőbb). Így indítja a komplementfolyamat lektinútját.

KERESZTKÖTŐDÉS (KERESZTREAKCIÓ, CROSS-REACTIVITY) Az ellenanyagok lényegében a képződésüket kiváltó antigénhez, antigén-meghatározóhoz kötődnek, de előfordul, hogy az antigéntől jelentősen eltérő szerkezetű fehérjével is kapcsolódhatnak. Ezt nevezzük kereszt-kötődésnek. Magyarázata: az eltérő szerkezetű fehérjék térszerkezeti tulajdonságai következtében az eredeti antigén-meghatározóhoz fizikokémiai értelemben (pozitív/negatív töltések, vízkötő és víztaszító aminosavak elhelyezkedése) csaknem azonos kötőhelyet alakítanak ki, ezért az ellenanyag ezt is felismeri, és kapcsolódik hozzá. A kereszt-kötődés tehát az ellenanyagnak az a képessége, hogy nemcsak egy antigénnel, hanem egy másik, hozzá „hasonló” szerkezetű antigénhez is kötődhet.

AZ ELLENANYAGOK (IMMUNGLOBULINOK) OSZTÁLYOZÁSA Öt osztályba soroljuk az immunglobulinokat a H-láncok fajtái (α H-lánc, λ H-lánc stb.) szerint. Megkülönböztetünk IgA (α -lánc), IgD (δ -lánc), IgE (ϵ -lánc), IgG (γ -lánc), IgM (μ -lánc) osztályokat, más néven Ig-izotípusokat. Az IgA- és az IgG-osztályon belül elkülönítünk még, a H-lánc változatai alapján, alosztályokat is (IgA1 és IgA2, IgG1,2,3,4). Az Ig osztályok/izotípusok nemcsak szerkezetükben különböznek, de eltér a működésük és ellenanyag-fogékonyságuk is, és az immunválasz más-más időpontjaiban jelennek meg.

Az immunglobulinok oldott és kötött (B-sejt-jelfogó) formában mindig, az IgE-k és az IgG-k kiválasztódó (szekréciós) formájukban is egyetlen négyláncú vegyületből állnak (monomer), és legfeljebb két antigén-meghatározó helyhez kötődhetnek. A kiválasztódó (secretory, s) – a testnedvekben lévő – sIgA-ban és sIgM-ben viszont több négyláncú vegyület kapcsolódik össze (polimer) (l. ábra). Naponta 2–3 g ellenanyag képződik, ennek 70–80%-a a nyálkahártyák nyirokrendszerében (\rightarrow MALT) keletkező IgA. A szérumban, a sejtközi folyadékban az IgG a leggyakoribb.

IgA (IgA11S)

Jelen van a szérumban, a nyálkahártyákon és a testnedvekben. A szérumban a négyláncú IgA kering. A külső testnedvekben lévő IgA az ún. kiválasztódó IgA (secretory IgA, sIgA) három részből tevődik össze: két vagy több négyláncú immunglobu-

linból, az ezeket összekötő J-láncból és az egészet körülvevő pIgR-töredékből (SC-darab) (l. ábra).

A nyálkahártya valamely részén képződő, IgA-fajlagos B-sejtek szétterjednek a szervezetben, és védenek a nyálkahártyák egész területén. A nyálkahártyák nedveiben (főleg a gyomor- és bél-nyálkahártya és a tüdőfelszíni váladékban) az sIgA a legnagyobb mennyiségben (napi 2–3 g) képződő ellenanyag, és az immunvédekezés legfontosabb eleme. Ez szállítódik a legkönnyebben a hámsejten át. Az sIgA-k azonnal megkötik az antigéneket: megakadályozzák, hogy azok bejussanak a hámsejtekbe (immun exclusio), és képesek kapcsolódni módosult antigénekhez is (kereszt-kötődés). A mikrobák adhezinjéhez ragadva megsemmisítik a kórokozókat. Nem gerjesztik a komplementrendszert, és ellenállók a sejtoldó enzimekkel szemben.

Az IgA-nak két alcsoportja van, az IgA1 és az IgA2. Az IgA1 H-láncai kovalens kötéssel, az IgA2 H- és L-láncai is S–S kötésekkel párosulnak. A nyirokcsomókban és a lépben túlnyomórészt IgA1 képződik, a mirigyek nyirokszövetében IgA2. A csecsemőmirigyektől függő antigének váltják ki az IgA1-, a csecsemőmirigyektől függetlenek az IgA2-ellenanyag képződését.

IgG (IgG5)

Az Ig-k ~75%-a és a baktériumokkal, valamint vírusokkal szembeni ellenanyagok zöme a kis molekulatömegű IgG. Mennyisége a szérumban 8–15 mg/ml, felezési ideje 23 nap. A kicsinyisége következtében bejut a sejten kívüli és belüli részekbe, és egyetlen Ig-fajtaként, átjut a méhlepényen a magzatba. Kevés szénhidrátot tartalmaz, nincs J-lánc, így nem kötődik a pIgR-hez. Az antigénhez erősen kapcsolódik, sarkallja a komplementrendszert.

Alcsoportjai (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) leginkább a kapocsrész nagyságában különböznek. A fehérjeantigének hatására általában az IgG1 és az IgG3 képződik, szénhidrátantigénekre pedig az IgG2 és az IgG4. Az alcsoportok is szokásosan serkentik a komplementrendszert, bár nem egyformán: az IgG1 és az IgG3 negyvenszer erősebben, mint az IgG2; az IgG4 meg inkább gátol. Különböző fogékonysággal kapcsolódnak az antigén-bemutató és az NK-sejtek Fc-jelfogójához. A kórokozók antigénjeit lefedő IgG a neutrophilek és a macrophagok Fc γ -jelfogójához kötődnek.

IgM (IgM5)

Oldott formában a vérben található, kötötten a B-sejtek jelfogójában és kiválasztott alakban a testnedvekben. Az immunválasz kezdetén keletkezik: 5–10 nappal az antigén hatását követően megjelenik a vérben, legkésőbb a 21. nap körül. Molekulásúlya 970 kDa, 10 antigént kötő hely van, de egyszerre csak ötlet lép kapcsolatba, mennyisége a szérumban 8–35 mg/ml, felezési ideje 5–6 nap. Oldott formájában és B-sejtek jelfogójában négyláncos szerkezetében (monomer) van. Antigénhez kapcsolódva beindítja a komplementrendszert, és az antigént lefedve a macrophagok kötik. A külső testnedvekben (könnny, nyál stb.) az ún. kiválasztódó IgM (sIgM – secretory IgM) kerül,

amelyet a nyálkahártyák mirigyjeiben lévő B-sejtekből származó plasmasejtek képeznek. Ezek a plasmasejtek részben a nyirokcsomóból a csontvelőbe vándorolnak, és ott hosszú életű plasmasejteké válnak. Az sIgM öt négyláncos immunglobulinból (pentamer) áll össze a J-lánc segítségével, amelyhez az SC-darab (pIgR-töredék) is kapcsolódik. A hámsejten – az IgA-hoz hasonlóan – a pIgR szállítja át.

IgD

Az IgD-k előfordulnak a szérumban, a B-sejtek felszínén, és kimutatták a kiválasztott formáját is. Mivel felezési idejük 2–3 nap, a szérumban lévő immunglobulinoknak csupán ~1%-át adják (mennyiségük: 15–300 µg/ml), a B-sejtek javarészen viszont sok fejeződik ki (mIgD), szokásosan az mIgM-ek mellett.

IgE

Szerkezetében jellegzetes a kiegészítő C_H4-egység (1. ábra). A C_H4-egység miatt elsősorban a basophil fehérvérsejtek és a hízósejtek felszínén lévő FcεR1-jelfogóhoz képes kötődni. Felszabadít belőlük heparint és hisztamint. Nagyon fogékonyan kötődik a jelfogókhoz, így a keringésbe alig kerül. Az IgE-k főleg allergének ellen termelődnek, és kivált fontosak az élősködők elleni védelemben.

AZ ELLENANYAGOK ALLOTÍPUSAI Ezek az ellenanyagok egyes csoportjainak, azaz változatainak (izotípus) allélmodusulatai. Molekuláris alapja egy-két aminosav cseréje az immunglobulinok H-láncának állandó részében. Sajátos, hogy az immunglobulinoknál az allotípusú különbségek jelentős következményekkel járhatnak (pl. szokatlan ellenanyag-képződés). Az immunglobulinok öröklődése ugyanis co-dominans, vagyis megnyilvánul mindkét allél, következésképpen, ha a két allél más, kétféle allotípus keletkezik; az antigén pedig ezek közül mindig csak az egyik feléhez képes kötődni

AZ ANTIGÉN-ELLENANYAG KAPCSOLÓDÁS Az immunglobulinok váltózó szakaszán lévő zsebek kötik meg az antigént viszszafordíthatóan, azaz a kötődés nem végleges, nem kovalens kötés, és bármikor megszakadhat. Létrejöttében részt vesznek hidrofób kölcsönhatások, az elektrosztatikus vonzás és az ún. van der Wallis-kötőerők. Egy Fab mindig csak egyetlen fajta antigén-meghatározóval társul. Ha az ellenanyag egyetlen antigén-meghatározóhoz kötődik, a kapcsolatot egypontúnak (monovalens), ha kettőhöz kétpontúnak (bivalens) és ha többhöz, többpontúnak (polivalens) mondjuk. A kötések erősségének kétféle mutatóját alkalmazzuk.

Ellenanyag-kötéserősség* *affinitás* (affinity)

A fogalom kifejezi az antigén-ellenanyag (egyetlen Fab és az antigén) kötődésének erősségét – vagyis az egy pontban kötődés erősségét. Ezt elsődleges kölcsönhatásnak is nevezzük. Az antigénhez erősen kapcsolódó ellenanyagok (high affinity antibodies, antigénfogékony ellenanyag) gyorsan hatnak, és már kevesebb is hatásosabb a fertőzéssel szemben, mint a gyengébben kötődőkből (low affinity antibodies).

Egy négyláncú (monomer) ellenanyag csak két ponton kapcsolódhat az antigénhez, mert két Fab-része van. A több négyláncú egységből összetevődők (polimerek), mint az sIgA és az sIgM, értelemszerűen több ponton kötődhetnek, feltéve, hogy az antigén egyazon antigén-meghatározót többszörösen hordozza (polivalens antigén). Ám kötődhet a több négyláncú ellenanyag egyszerre több antigén ugyanolyan antigén-meghatározójához.

Ellenanyag összesített kötéserőssége* *aviditas* (avidity)

Több ellenanyag keverékének (poliklonális ellenanyagok [pl. vérszérum]) összesített kötéserőssége; ennek jellemzésére alkalmazzuk.

Megkülönböztetünk elsődleges és másodlagos antigén-ellenanyag kölcsönhatást: az elsődleges az antigén és az ellenanyag kötődésének közvetlen következménye, például az ellenanyag kapcsolásakor megváltozik az antigén szerkezete. A másodlagos az antigénhez kapcsolódott ellenanyagok által kiváltott hatás, például az antigénhez kötődött immunglobulinok Fc-részeinek végrehajtó sejteket gerjesztő hatása.

Az ún. immunkomplexek *immunképződmények**

Az ellenanyag és oldott (keringő) antigén egyesüléséből keletkeznek.

MEGJEGYZÉS Antigén-ellenanyag (immun)komplex magyarul antigén-ellenanyag képződmény. Az „immun” előtag szükségtelen, hiszen az antigén-ellenanyag kifejezés már magába foglalja az immunitást. A „komplex” szó a keletkezett képződmény bonyolultságát hivatott kifejezni, ám az antigén-ellenanyag képződmény nem mindig bonyolult összetételű, például egyetlen antigén egyetlen ellenanyag-kapcsolódásakor sem. A „képződmény” szó kifejezi, hogy emberi beavatkozástól függetlenül jön létre, és az antigén-ellenanyag társulásánál mindig így van; a keletkezett képződmény meg lehet egyszerű és bonyolult is. Olvashatjuk az antigén-ellenanyag együttes szakkifejezést is, de ez kevésbé szerencsés, mert az „együttes” szó inkább az emberi kapcsolatok, alkotások összetartozására vonatkozik. Használatos az immunkomplex kifejezés önálló – antigén-ellenanyag komplex helyetti – alkalmazása is; ez az immunképződmény* szakfoglalommal tökéletesen helyettesíthető.

Amikor egy kétkötésű (bivalens) antigén egy kétkötésű ellenanyaggal egyesül, kis molekulák keletkeznek (egyszerű immunképződmény, singular immune complex); az oldott formában lévők zömében ilyenek. Előfordul azonban, hogy az ellenanyag egyik kötése az egyik, a másik egy más antigénhez kötődik, sőt akár sok-sok antigén-ellenanyag is összekötődhet egyetlen képződménnyé. Hasonlóan nagy molekulák keletkezhetnek, ha egy nagy antigén sok ellenanyagot köt. Az ilyen nagy immunképződmények már nem maradnak oldatban, hanem lerakódnak az erek falába vagy a szervekbe, illetőleg laboratóriumi oldatokban kicsapódnak, leülepednek (precipitáció). A kicsapódást okozó ellenanyag a precipitin.

Immunképződmények kis mennyiségben mindig előfordulnak a keringésben, felszaporodásuk azonban veszélyes, betegségeket okozhat. Ha a szérumban akár az ellenanyag, akár az antigén van főlegesen, a keletkezett immunképződmények legtöbbször feloldódnak, de ha az antigén-ellenanyag arány egyensúlyban van könnyen alakulnak ki többszörös kapcsolódások, nagy

immunképződmények. Az immunképződmények folyamatos eltávolítása (immunkomplex clearance) tehát rendkívül fontos; a fajlagos immunválasz szerves része (l. később). Az immunképződmények eltávolításának több formáját is ismerjük:

- Az immunképződmények kötődnek a komplementrendszer C3b- és a C3d-jelfogóihoz, valamint a B-sejtek Fc γ R2b-fehérjéjéhez is. Az előzők beindítják a komplementrendszert, amely felbontja a nagy immunképződményeket, a falósejteket meg eltávolítja a szétesett darabokat.
- A vörösvértestek a CR1-jelfogójukkal kapcsolódnak az immunképződményekhez kötődött C3-töredékekkel, és elszállítják azokat a lép, illetőleg a máj falósejtjeihez.
- A falósejtek kapcsolódnak a kisebb immunképződmények Fc-jelfogóival (antigénfedés, opsonisatio), majd sejtsejtik és lebontják őket.

AZ ELLENANYAGOK HATÁSA Az ellenanyagok általában elsődlegesen kapcsolódnak az antigénhez, de előfordul, hogy először valamelyik végrehajtó sejthez kötődnek az Fc-jelfogók segítségével, és csak azután az antigénekhez. Az ellenanyagok önmagukban hatástalanok; csupán az antigénnel kapcsolódva indítják el a végrehajtó aleggységeiket (Fc-részek). Hatásuk háromféle folyamat következménye: az antigénhatás semlegesítése, a végrehajtó sejtek serkentése és a komplementrendszer beindítása; ezek egyszerre is végbemehetnek.

AZ ANTIGÉN-HATÁS SEMLEGESÍTÉSE Az ellenanyagok az antigénekhez kötődve megakadályozzák az antigén hatásának érvényesülését. Ezeket az ellenanyagokat nevezzük semlegesítő/neutralizáló ellenanyagoknak (neutralising antibodies). Az antigénhatás semlegesítésének ismert formái a következők:

Az ellenanyag képződésének fékezése

Az ellenanyagok a képződésüket kiváltó, a keringésben még meglévő antigénekhez kapcsolódnak, így gátolják további plasmasejtek kialakulását, újabb ellenanyagok képződését; önszabályozás.

Az antigén-sejt kapcsolódás korlátozása

Az ellenanyag (IgA és IgG) az antigénhez kötődve megakadályozza, hogy az antigén (kórokozó) a gazdasejttel társuljon, vagyis gátolja a sejtek fertőződését. Ez három módon jöhet létre:

- Lefedi az antigénmintázatot, így hiúsítja meg az antigén felismerését és egyesülését a sejt jelfogójával;
- Megakasztja a kórokozó és a gazdasejt társulását (adhesióját), járulékos jelfogók kapcsolódását.
- Meggátolja a sejtösszeolvadás (sejthártya egyesülés/fúzió) folyamatát.

MEGJEGYZÉS Az antigén lefedése az antigénhatás semlegesítésének a leggyakoribb formája. Az ellenanyagok így hatástalanítják a sejtmérgeket: a sejtmérgek (baktériumtoxink stb.) ugyanis kétláncú fehérjék; az egyik (az antigént hordozó) kötődik a sejt jelfogójához, a másik mérgezi a sejtet. Az ellenanyag az antigénhez kapcsolódva lehetetlenné teszi, hogy a sejt mérge a sejthez kötődjék. Az ilyen ellenanyagok az antitoxinoknak. A vírusok semlegesítésének is ez a lényege: a testnedvekben lévő vírusokat felismerő ellenanyagok hozzákötődnek a vírusok felszíni antigénjeihez, és ezzel meggátolják a vírusok sejtbe jutását

Sejtek, részecskék összecsapódása (agglutináció)

Két-két, az ellenanyagnál jóval nagyobb antigénhordozókhoz (sejtek, részecskék) az ellenanyagok egy-egy kötőhelyükkel kapcsolódnak, és összerántják őket. Az összecsapódást okozó ellenanyagok az agglutininek.

Nagy antigének kicsapódása

Sok ellenanyagot megkötő, oldott állapotú, nagy antigének molekulásúlya jelentősen megnöhet, és ennek következtében kicsapódhatnak, leülepedhetnek (l. feljebb).

A VÉGREHAJTÓ SEJTEK MŰKÖDÉSÉNEK FOKOZÁSA Lényege, hogy a végrehajtó sejt az ellenanyag közvetítésével kapcsolódik az elpusztítandó sejthez (kórokozóhoz). Két formáját ismerjük.

Elsődleges antigén-ellenanyag kapcsolódás, antigénfedés* (opsonisatio)

A végrehajtó sejtek (macrophagok, NK-sejtek, neutrophil fehérvérsejtek, hízósejtek) Fc-jelfogói felismerik és megkötik az antigénnel társult ellenanyag Fc-részét. Ekként magukhoz láncolják a kórokozókat (kóros sejteket), és felfalják, feloldják, vagy mérgező anyagaikkal megölik őket.

Így zajlik az ún. ellenanyagfüggő sejtpusztítás (ADCC, antibody dependent cellular cytotoxicity). Az ellenanyagok a kórokozók antigénjéhez kötődnek, és mintegy megjelölik őket. A végrehajtó sejtek az ellenanyagok Fc-részével társulva pusztítják el a kórokozókat. Az NK-sejtek Fc γ R3-jelfogói az IgG1- és az IgG3-molekulákkal egyesülnek – csak ezeket képesek megkötni –, az eosinophil fehérvérsejtek Fc ϵ R1-jelfogói pedig csak az IgE-vel kapcsolódnak.

Elsődleges végrehajtó sejt és ellenanyag kapcsolódása

Előfordulhat, hogy az ellenanyag a végrehajtó sejthez kötődik először, majd együtt kapcsolódnak az antigénhez.

A KOMPLEMENTRENDSZER BEINDÍTÁSA A C1q-fehérje kapcsolódik az antigén-IgG/IgM együtteséhez, és elindítja a komplementfolyamatot (vö. komplementrendszer). Ennek következtében a kórokozó vagy a sejt feloldódik. A baktériumok oldását előidéző ellenanyagok neve: bakteriolizin. A komplementrendszer, mint feljebb ismertem, meghatározóan vesz részt az immunképződmények eltávolításában is.

FOGODZÓ FOGALOMTÁR Az immunológiai alapismeretek mindegyik fejezetének szótár része is van, ez a vonatkozó szakkifejezések gyűjteménye. Nem ismétlés, hanem a szövegrészben fogalmazottakhoz tartozó kiegészítő, magyarázó meghatározások, fogalmak összeállítása. Szerkesztési elvét (használati útmutató) az alábbi szövegtábla mutatja.

agglutináció (2) összecsapódás (agglutination) 1. az agglutináló anyag hatása 2. az összecsapódás/összetapadás folyamata 3. sebfelszínének egyesülése (sebgyógyulás) 4. oldatban lévő, antigént hordozó sejtek, kórokozók, részecskék összecsapódása fajlagos ellenanyagok hatására • **agglutináló összecsapzó**

SZÓTÁRMAGYARÁZAT			
címszó	szófajta	magyar név	angol név
↓	↓	↓	↓
agglutináció (2) <i>összecsapzódás</i> (agglutination)			
címszó	latin név		angol név
↓	↓		↓
nyirokcsomó <i>nodus lymphaticus/lymphoideus</i> (lymph node)			
címszó	szófajta	magyar/latin szóalak	
↓	↓	↓	
Peyer-plakk (6) <i>folliculi lymphatici aggregati, nyiroktüszőhalmaz, Peyer-csomó</i> (Peyer's patches, plaques/glands) ← angol elnevezés			
címszó	címszóváltozatok	szófajta	angol név
↓	↓	↓	↓
Fc-jelfogó (Fc-receptor, FcR) (5) (Fc receptors, FcR)			
Fc-receptor → Fc-jelfogó			
SZÓFAJTÁK			
(1) idegen szó, (2) szaknyelvi jövevényszó, ¹ (3) köznyelvi jövevényszó, (4) betűszó/szóösszevonás/rövidítés, ² (5) tartozék betűs/számos szavak, (6) szerzői név, (7) egyéb szavak, (8) előtag/utótag			
1 Szaknyelvi jövevényszó: kizárólag az orvosi-biológiai szakirodalomban közkeletű szakszó, a köznyelvben (még) nem terjedt el.			
2 A tartozék betűkkel/számokkal/magyarozókkal kiegészítettek is → utalás (→haptén – lásd haptén)			

(anyag) (agglutinant, agglutinative) sejtösszecsapzódást kiváltó, sejtösszetapadást okozó • **agglutinophil** (agglutinophilic) összecsapzódásra (agglutinációra) hajlamos

MEGJEGYZÉS Az ag/ad+glutinatio oda/hozzátapadás (glutinum – enyv) szóelemekből származik; alkalmazzák ragaszkodás értelemben is.

bakteriális agglutináció (bacteriogenic agglutination) a vörösvértestek összecsapzódása neuramidázt termelő baktériumok hatására keletkező ellenanyagok következtében

hideg agglutináció (cold agglutination) az emberi vörösvértestek összecsapzása 4 °C-on (vizsgálómódszer)

intravasculáris agglutináció (intravascular agglutination) a vér valamely elemének (rendszerint vörösvértestek) összeragadása az érpályában

passzív agglutináció (passive agglutination) részecskék összetapadása ellenanyagoldatban oldódott antigének hatására

savas/sós agglutináció (acid/salt agglutination) összecsapzódás savas/sós oldatban

spontán agglutináció (spontaneous agglutination) baktériumok/sejtek összecsapzódása élettani sóoldatban; oka az elektrolitok és a sejtfelszíni elektromosság közötti ellentétesség

thrombocytáagglutináció (platelet agglutination) vérelemzések összecsapzódása fajlagos ellenanyag hatására

agglutinin (2) *összecsapzó* (agglutinator) 1. sejtösszecsapzódást kiváltó ellenanyag; az antigénnel (antigént hordozóval

[sejtek, mikrobák, részecskék]) kapcsolódva okozza azok összetapadását 2. bármely olyan nem ellenanyag, mint pl. a lectin, amely képes részecskék/sejtek összetapadását előidézni

agglutinogén (2) (agglutininogen) sejtösszecsapzódást okozó ellenanyag képzését előidéző antigén • **agglutinogenic/agglutinogenic** sejtösszecsapzódást okozó ellenanyag (agglutinogén) képződését segítő

allotípus (2) azonos izotípusú immunglobulinok közötti allél-módosulatok (→polimorfizmus→allél). Molekuláris alapja egy-két aminosav cseréje az immunglobulinok H-láncának állandó részében. Sajátos, hogy az immunglobulinoknál az allotípusú különbségek jelentős következményekkel járhatnak (pl. szokatlan ellenanyag-képződés kiváltása). Az immunglobulinok öröklődése ugyanis co-dominans, vagyis megnyilvánul mindkét allél, következőképpen, ha a két allél más, kétféle allotípus keletkezik; az antigén pedig ezek közül mindig csak az egyik féléhez képes kötődni

antigéndrift (1) *antigénsodródás* (antigenic drift) a vírusok antigéneinek parányi, az antigén-fajlagosságot is érintő átalakulása az immunvédekezés kijátszására. A vírusok természetes kiválogatódásának ez az egyik formája, kivált tartós fertőzéseknél keletkezik, és ha az immunvédekezés kifejezett. A vírusok antigéneiben a parányi átalakulások folyamatosak. Ha a lassú módosulások megváltoztatják az antigén fajlagosságát (antigenitás), a módosult antigénhez már nem képesek kapcsolódni az eredeti antigénnel szemben képződött fajlagos ellenanyagok, jelfogók, következőképpen a szervezet – oltással létrehozott vagy korábbi fertőzés következtében kialakult – ellenállása megszűnik, legalábbis lényegesen csökken. Influenzavírusoknál gyakori jelenség

antigénshift (1) *antigén-eltolódás* (antigenic shift) a vírusantigének hirtelen és jelentős átalakulása két vírustörzs RNS-einek keveredése és újraösszeállása (reassortment) következtében. Akkor keletkezik, ha két különböző vírustörzs vírusai ugyanazt a sejtet fertőzik meg. A két különböző vírushajtával fertőzött sejtben a vírusok sokasodásakor keveredhetnek az RNS-ek. A jelenség az influenzavírusoknál fordul elő, következményei súlyos járványok lehetnek

antigenitás (2) *antigénkötődés** (antigenicity) az antigén fajlagos kapcsolódó képessége az ellenanyaghoz és a nyiroksejtekhez

antitoxin (3) *méregellenanyag** baktériumméreggel szemben képződött fajlagos ellenanyag

aviditás (1) 1. kíváncsiság, erős vágyakozás 2. többpontú antigén és ellenanyag kapcsolódásának az erőssége

bakteriolizin (2) *baktériumoldó* (bacteriolysin) ellenanyag, a komplementrendszer mozgósításával oldódnak fel a baktériumok • **bakteriolizis** (bacteriolysis) a baktériumok oldásának folyamata az ellenanyagok hatására

idiótípus forgandóváltozat* (2) Az immunglobulinok változó egységében lévő forgandó* szakaszok (hypervariable regions) aminosavsorrendjének változatai; meghatározzák az immunglobulin antigént felismerő és kötő fajlagosságát

Ig7S, -11S, -19S az immunglobulinok Svedberg-egysége (S), ülepedési aránya (Svedberg unit, flotation unit, sedimentation rate). Ultracentrifugálással az immunglobulinok nagyságuk szerint besorolhatók három ülepedési csoportba: a 7S-rész (molekulasúly: 150 000), a 11S-rész (molekulasúly: 300 000) és a 19S-rész (molekulasúly: 900 000)

immunglobulinok (2) az immunglobulinok gyakorlatilag mind ellenanyagok, így bizonyos daganatok (myeloma, plasmocytoma) plazmasejtjei által termelt immunglobulin-fehérjék (→Bence Jones-fehérjék, →myelomafehérjék) is

immunglobulin-szuperfamilia, Ig-szuperfamilia (1) *immunglobulin-nagycsalád** (immunglobulin superfamily) az immunglobulinhoz hasonló szerkezetű vegyületek közös neve. Az idetartozó molekulák működése sokféle: ellenanyag, felismerés, jelátvitel, sejtkapcsolás stb.

immunitás (3) védetség fertőző betegségekkel szemben

immunogén (2) (immunogen) az immunrendszert serkentő, immunválaszt kiváltó molekula/részecske. Voltaképpen immunválaszt kiváltó antigén; minden immunogén antigén, de nem minden antigén immunogén, mert nem mindegyik idéz elő immunválaszt • **immunogenitás** *immunhatás* (immunogenecity) az antigén/immunogén ellenanyagképzést és az immunsejtek gerjesztését kiváltó képessége

immunológia (3) az immunrendszerrel foglalkozó tudomány

immunsavó (3) a vizsgálandó fehérje fajlagos ellenanyagát tartalmazó savó

izotípus (2) *immunglobulin- (Ig-) változat* 1. az immunglobulinok H-láncának állandó részét (constant region) képező aminosavak sorrendjének némi különbözőségeiből keletkező Ig-változatok. Felismerhető immunsavóval. Az immunglobulin antigént felismerő képességét nem befolyásolja, a végrehajtott működését azonban lényegesen 2. valamely molekula állandó szerkezeti részének apró eltéréseiből keletkező változatok

-mer (szuffixum, végtoldalék) (8) -rész/részes, -tag/tagú; részekből álló vegyület legkisebb egysége • **monomer** (egytagú, egyrészes), **dimer** (kettős, kéttagú), **trimer** (háromrészes), **pentamer** (öttrészes) stb.; **oligomer** (többrészes), **polimer** (sokrészes, soktagú), **heteromer** (különböző részekből álló)

opsonisatio (1) *antigénfedés** (opsonization) a sejtfalás elősegítése az antigének ellenanyagokkal vagy komplementtöredékekkel (C3b, C3d és C4b) való fedésével. A sejtfalást serkentő

antigénfedő (opszonáló) ellenanyagok az IgE, az IgG1 és az IgG3 • **opszonin** sejtfalást fokozó, antigénfedő ellenanyag vagy komplementtöredék • **opszonáló** (opsonic) az opsonisatióval kapcsolatos • **opszonál** (opszinize) az antigént lefedi a sejtfalás elősegítése végett

pIgR, poli-IgR (polymeric Ig receptor, poly-Ig receptor) a pIgR 100 kD nagyságú, sejthártyai szénhidrátfehérje, jelfogó, az Ig-nagycsalád tagja. A hámsejtek alsó – kötőszöveti – felén képződik IFN γ , IL4 és TNF hatására. Megköti és sejtsejtessel (endocytosis) átszállítja az IgA-t és az IgM-et a mirigyhámsejteken. A sejtben (endosoma) emésztődve a pIgR nagyobbik (~70 kD) része körülveszi az ellenanyagot, kisebbik része lebomlik peptidre. Az ellenanyag a pIgR-darabral társulva kisejtsejtessel (→exocytosis) kijut a sejtől a szervek üregébe. Az ellenanyag–pIgR egység áthaladása alatt (transcytosis) képes semlegesíteni a sejtben lévő kórokozókat. A pIgR részt vesz a pIg-eket tartalmazó együttesek (polimer Ig-komplexek) eltávolításában is

precipitáció (3) *kicsapódás* alkotórész kicsapódása oldatban. Az immunológiában az immunképződmények (oldott antigén–ellenanyag együttesek) kicsapódása laboratóriumi vizsgálatokban • **precipitatum** *üledék, csapadék* • **precipitin** kicsapódást okozó ellenanyag

tolerogenitás (1) *immuntűrés, immuntolerancia* az antigén immunológiai tűrést kiváltó képessége

valencia (2) (valence) 1. a kötődések száma vegyületek, atomok között; vegyérték 2. egy antigén és egy ellenanyag kötődési pontjainak a száma 3. valamely antigén antigén-meghatározóinak a száma 4. általános értelemben: képesség, érték létezése • **valenciaelektron** *vegyértékelektron* kémiai kötésben részt vevő elektron • **-valens** (7), a kötődések számára utaló toldalék: polivalens (sokkötődésű), oligovalens (kevés-kötődésű), monovalens (egykötődésű), bivalens (kétkötődésű) stb.

-valens (szuffixum, végtoldalék) (7) (valent) →valencia

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS Hálásan köszönöm Németh Péter egyetemi tanár úrnak a dolgozat szakmai ellenőrzését, a javításokat, tanácsokat, a gondosságát, amellyel tanulmányozta a kéziratot, és hogy rendkívüli elfoglaltsága mellett oly sok időt áldozott erre. Lelőtelezett vagyok a magyarítási törekvéseim támogatásáért is.

IRODALMI FORRÁS

- Gergely J, Prechl J. Patogének, antigének, haptének – immunogenitás, antigenitás. In: Erdei A. Immunológia, Medicina Kiadó, 2012:41–6.
- Gergely J, Kacs Kovics I. Az adaptív immunrendszer antigén-felismerő molekulái. In: Erdei A. Immunológia, Medicina Kiadó, 2012:249–66.
- Sármay G. A humorális immunválasz. In: Erdei A. Immunológia, Medicina Kiadó, 2012:365–91.