

ÍZÜLETEK AUTOIMMUN MEGBETEGEDÉSEINEK „ÉDES” (SZÉNHIDRÁT-BIOLÓGIAI) VONATKOZÁSAI

Pásztói Mária Falus András

PhD, tudományos munkatárs az MTA rendes tagja, egyetemi tanár
Semmelweis Egyetem Genetikai Sejt- és Immunbiológiai Intézet
MTA Gyulladásbiológiai és Immungenomikai Kutatócsoport
pasztoi@dgci.sote.hu faland@dgci.sote.hu

Buzás Edit

az MTA doktora, egyetemi tanár
Semmelweis Egyetem Genetikai Sejt- és Immunbiológiai Intézet
buzedi@dgci.sote.hu

Bevezetés

A szénhidrátokkal, cukrokkal foglalkozó *glikobiológia* tudománya napjainkban robbanásszerű fejlődésen megy keresztül. A tudományterület fejlődésének egészen napjainkig igen jelentős akadályát jelentették a szénhidrátok szintézisének és szerkezetük meghatározásának módszertani nehézségei. Az utóbbi évek jelentős módszertani fejlesztéseinek köszönhetően lehetővé vált a szénhidrátok változatos és komplex világának, valamint fiziológiás és patológias körülmények között betöltött biológiai szerepének alaposabb megismerése, a glikomika tudományának megteremtése.

A szénhidrátok összetettsége messze meghaladja akár a fehérjék és a nukleinsavak szerveződésének bonyolultságát és információátviteli képességét is, hiszen felépítésük – kapcsolódási kombinációik révén – rendkívül sokszínű lehet. A végleges szénhidrátstruktúrákat a glikozil-transzferáz (szénhidrát-szin-

tetizáló) és glikozidáz (szénhidrátbontó) enzimek alakítják ki. Ezek az enzimek glikozilálóknak (oligo/mono-szacharid láncok hozzákapszolása által), vagy deglikozilálóknak (oligo/mono-szacharid láncok lehasítása révén). A glikoziláció a leggyakoribb poszttranszlációs módosítások egyike, szerepét azonban még igen kevésbé ismerjük. Jelentőségét hangsúlyozza az a megfigyelés, miszerint a sejtek alapvető működéséhez szükséges fehérjék és lipidek igen nagy része glikozilált (az emberi fehérjék 50–70%-ával ez a helyzet). A szénhidrátstruktúrák bonyolultságukon túl hatalmas biológiai információtartalommal rendelkeznek, és alapvetően befolyásolhatják a sejtek működését: a sejten belüli, sejtek közötti és a sejt-sejtközi állomány (mátrix) kölcsönhatásokat, jelátviteli utakat, illetve az immunrendszer bizonyos folyamatainak működését is (Marth – Grewal, 2008).

Az emlősejtek felszínéhez hasonlóan a mikroorganizmusok felszínét is komplex

szénhidrátstruktúrák borítják. Érzékelésükre, valamint a saját molekuláinktól való elkülönítésükre szervezetünk felismerő rendszerrel rendelkezik. Ide tartoznak a lektinek, a kollektinek, adhéziós molekulák és különböző szénhidrátellenes antitestek. Általuk a szénhidráttartalmú antigén determinánsok (gliko-epitópok) által hordozott információ a molekuláris kölcsönhatások egész hálózatát befolyásolhatja (Buzás et al., 2006).

A fenti ismeretek ellenére a kutatások indokolatlanul keveset foglalkoztak a szénhidrátbiológia autoimmun megbetegedésekkel kapcsolatos vonatkozásaival. Ezért az eddigi ismereteink összefoglalásával szeretnénk felhívni a figyelmet az ízületi megbetegedésekkel járó autoimmun betegségek és a glikobiológia kapcsolatának jelentőségére, klinikumban való alkalmazhatóságára.

Ízületi károsodással járó autoimmun megbetegedések

A reumatoid artritisz (RA, sokízületi gyulladás) a felnőtt lakosság 0,5–1%-át érintő autoimmun gyulladással járó megbetegedés. A betegség során megfigyelhető ízületi károsodás hátterében az immunrendszer sejtjeinek fokozott aktivációja, az ízületek gyulladása, az ízületi tokot körülölelő membrán (szinovialis membrán) megvastagodása (*pannus*-képződés) és sejtjeinek a szomszédos porc és csont irányába történő inváziója áll. A betegség elsődleges célpontja tehát a porc alapállománya. A porc alapállományát, mátrixát többnyire a kollagén rostok és az aggregán építi fel. A kollagén egy glikoprotein, azaz olyan fehérje, melyhez kovalens kötással szénhidrátok kapcsolódnak, az aggregán azonban proteoglikán, szerkezete más, egy központi fehérjeláncához negatív töltésű, ismétlődő egységekből álló cukorláncok (glükózamino-

glikánok – GAG) kapcsolódnak. A porcmátrix proteoglikán és glikoprotein alkotóelemeinek térszerkezetét és funkcióját meghatározó cukorláncokat a glikozidáz enzimek hasíthatják. Ismert továbbá, hogy a glikozilációs mintázat megváltozása is szoros összefüggést mutat autoimmun megbetegedések kialakulásával. Ráadásul a fehérjék glikoziláltsága jelentős mértékben befolyásolhatja a reumatológiai kutatások során előszeretettel tanulmányozott mátrix metalloproteinázok (MMP, fémion tartalmú fehérjebontó enzimek) működését. Mindezen ismeretek ellenére az artritiszkutatók szinte kizárólag a fehérjéket bontó proteinázok szerepét vizsgálják, a cukorhasító glikozidázok RA-ban betöltött szerepére pedig rendkívül kevés figyelmet fordítanak.

Ízületi károsodással járó autoimmun megbetegedés az oszteoartritisz (OA) is, mely a hatvan év feletti 15%-át érinti a nyugati populációban. A betegség kialakulásáért elsősorban a mátrixbontó proteináz enzimek kontrollálatlan termelődése, a proteoglikánok fokozatos elvesztése, az extracelluláris mátrix átalakulása, valamint a porcsejtek túlzott mértékű differenciációja tehető felelőssé (Bertrand et al., 2010). A gyulladós folyamatok csak másodlagos tünetként alakulhatnak ki a betegség során, de jelentős mértékben hozzájárulhatnak a tünetek súlyosbításához.

Szénhidrátbiológiai vonatkozások

1. Glikoziláció • A sejt felszíni szénhidrátmin-tázat megbízhatóan tükrözi a sejtek élettani állapotát, energiaháztartását, illetve környezetét. A mintázat változása azonban vészjelként is szolgálhat az immunrendszer sejtjei számára, immunválaszt indukálhat. Ennek megfelelően, az egészséges sejtek normális sejt felszíni glikozilációs mintázata védelmet

biztosít a sejtnak az immunrendszer támadásával szemben. Ha azonban a sejtek állapota megváltozik, felszíni glikozilációs mintázatuk is változni fog, melynek köszönhetően autoimmun folyamatok célpontjává válhatnak (Rachmilewitz, 2010). Az RA patomechanizmusa tekintetében számos adat igazolja a megváltozott glikozilációs mintázat ilyen irányú szerepét.

1.1. A glikozidázok szerepe a porckárosításban • A glikozilációs mintázatot kialakító glikozidáz enzimek RA-ban betöltött szerepét több irodalmi adat is alátámasztja. Az 1970-es években megjelent tanulmányokat, melyek ízületi betegségekben emelkedett glikozidáz aktivitásról számolnak be, csupán néhány beszámoló követte. Munkacsoportunk korábban az ízületi porcot károsító exoglikozidáz (glükuronidáz és glükózaminidáz) enzimeket vizsgálta. Eredményeink szerint az RA-s betegek szinoviális folyadékában emelkedett exoglikozidáz-aktivitást lehetett kimutatni. Ezen enzimek önmagukban vagy az MMP-vel kombinálva hatékonyan emésztették a porc GAG-tartalmát (Ortutay et al., 2003), így feltételezhető, hogy a proteázokhoz hasonló mértékben járulhatnak hozzá az ízületek RA-ra jellemző károsodásához. Artritiszben kiderült a hexózaminidáz és a heparanáz enzimek emelkedett aktivitása is szinoviális folyadékban és szinoviális membránban.

Mivel az RA-s szinoviális membrán és szinoviális folyadék exoglikozidázainak sejtes forrása nagyrészt ismeretlen volt, ezért munkacsoportunk megvizsgálta a glikozidázok kifejeződését, aktivitását és lehetséges szerepét az ízületi károsodás kulcsfontosságú effektor sejteiben, az aktivált szinoviális fibroblasztokban. Ezeket a sejteket számos gyulladáshoz mediátor (citokinek, kemokinek), és fehérjebontó proteináz enzimek (például MMP-k)

termelése jellemzi, melynek köszönhetően irreverzibilisen károsítják a porc extracelluláris mátrixát. A vérereken keresztül átjutva a betegség terjedését segíthetik a korábban érintetlen, szimmetrikus lokalizációjú ízületekre (Lefèvre et al., 2009). Munkánk során számos glikozidáz aktivitását vizsgáltuk, melyek közül a hexózaminidáz A és B kifejeződése és aktivitása volt a legmagasabb. Ez alapján a szinoviális fibroblasztok tekinthetők a hexózaminidáz enzim elsődleges forrásának az ízületben. Kísérleteink során arra is választ kerestünk, hogy a glikozidáz gének kifejeződését hogyan szabályozzák a gyulladáshoz citokinek. Meglepetésünkre a glikozidáz gének szabályozhatósága teljesen eltért a proteinázok esetében leírtaktól. RA-ban ugyanis jól ismert, hogy a gyulladáshoz citokinek a proteinázok kifejeződését stimulálni tudják. Ezzel ellentétesen, a glikozidáz gének kifejeződését csökkentették az interleukin-1 β , interleukin-17, és tumor-nekrózis faktor- α gyulladáshoz citokinek, legerősebb csökkenést pedig a tumor növekedési faktor- β 1 citokin hatására tapasztaltunk (Pásztoi Mária et al., 2009).

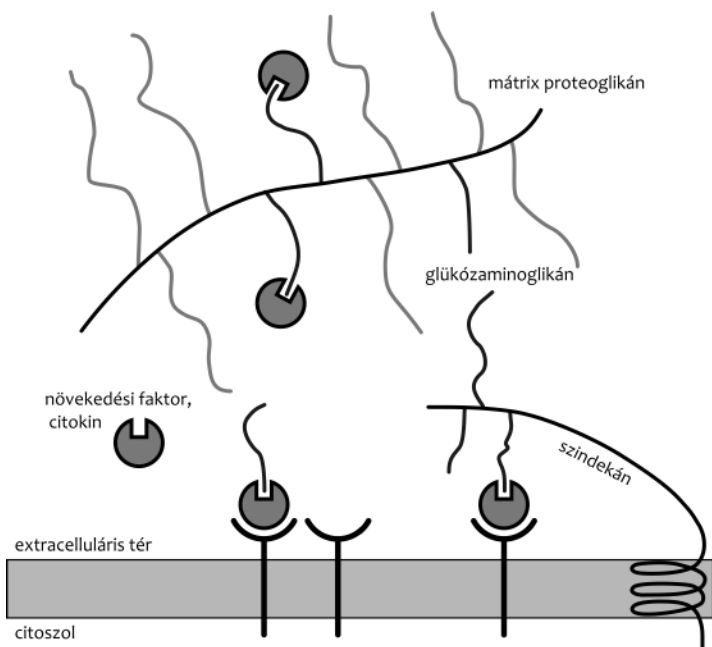
Ez alapján feltételezzük, hogy az ízületben rendkívül fontos szerepe lehet a szinoviális glikozidázok stabil kifejeződésének és citokinek általi szigorú, negatív szabályozásának. Magyarozatként felmerül, hogy a glikozidázok citokinhatásra fokozódó kifejeződése súlyos, esetleg beláthatatlan következményekkel járhatna, melyet megpróbál elkerülni a szervezet. Ismert ugyanis, hogy az extracelluláris mátrix növekedési faktorok és egyéb mediátorok tárolására szolgál, melyek felszabadulását a proteoglikánok degradációja szabályozza. Így feltételezzük, hogy a glikozidázok génkifejeződésének szigorú szabályozása akadályozhatja meg az igen jelentős mennyiségű szövethez kötött, kitüntetett szabályozó szerepű fehérje

szinkronizált szöveti felszabadulását (1. ábra). Azt azonban nem szabad figyelmen kívül hagynunk, hogy lokálisan az ízületi porc károsodásához nagymértékben járulhatnak hozzá a gyulladt szinoviális membránba tömegesen bevándorló egyéb sejtek (például neutrofil granulociták) glikozidáz enzimei is.

Munkánk további lépése volt a szinoviális fibroblasztok membránjából lefüződő hólyagocskák, membrán vezikulák glikozidáz enzimtartalmának kimutatása. A membrán vezikulák a sejtek közötti kommunikáció elemei, és vizsgálatuk egyre intenzívebben folyik napjainkban. Eredményeink igazolták a glikozidáz enzimek (glükuronidáz/glükózaminidáz) korábban ismeretlen jelenlétét a sejtekről lefüződő és más sejtek membránjába beolvadni képes, mikrovezikulumokban (MV) való jelenlétét is. Mivel az RA-s szino-

viális fibroblasztok nagyon szoros kapcsolatba kerülnek a porc szénhidrát-tartalmú komponenseivel, így ebben a mikrokozonyezetben a fibroblaszt-eredetű MV-k a porckárosodás potenciális közvetítőiként működhetnek.

1.2. Glikoziláció és immunogenitás kapcsolata • A saját antigének glikozilációja jelentősen befolyásolhatja az immunrendszer működését, hiszen a létrejött glikoproteinek/glikolipidek bizonyos körülmények között immunválaszt válhatnak ki (glikoepitópok jöhetnek létre). A folyamat háttérében álló események már az immunválasz kezdetén, a csecsemőmirigyben elkezdődhetnek, ahol a saját molekulákat felismerő veszélyes, auto-reaktív immunsejtek jelentős részének eltávolítása (szelekció) zajlik. A peptidek esetleges glikozilációja ugyanis elfedheti a fehérjebontó enzimek hasítóhelyét, és így elmaradhat a



1. ábra • Az extracelluláris mátrix proteoglikánjai növekedési faktorok és citokinek tárolására szolgálnak. (Lodish et al., 2000 nyomán)

módosult peptid bemutatása. Ha a peptid csecsemőmirigybeli bemutatása elmarad, a fehérje bizonyos glikozilált részei kikerülnek a szelekciós folyamatokat. Periférián azonban glikozidáz enzimek (mikrobiális vagy immunsejt eredetű) hasíthatják a fehérje szénhidrát láncait, és a keletkező csupasz peptid neoepitópoként az autoimmun felismerés célpontjává válhat. Ennek a folyamatnak a tükrében a korábbi munkánk során tapasztalt emelkedett glikozidáz-aktivitás különös jelentőséggel bírhat az RA kialakulása szempontjából.

Az N-glikozilációs (azaz az aszparagin vagy az arginin aminosavakhoz kapcsolódó szénhidrát) módosítások kapcsán felmerülhet a kérdés, hogy azokat a fehérjéket, melyek több N-glikozilációs helyet hordoznak, vajon valóban nagyobb valószínűséggel ismerik-e fel autoreaktív T-sejtek. Ennek vizsgálatára munkacsoportunk *in silico* módszereket alkalmazott. A jelenleg elérhető adatbázisok és glikozilációt prediktáló eszközök segítségével igazolódott, hogy az autoantigének jóval nagyobb valószínűséggel N-glikozilálódnak, mint a random generált, de hosszban megegyező szekvenciák vagy mint a normál fehérjék, és mindez jelentősen befolyásolhatja a periférián található autoreaktív T-sejtek általi felismerésüket (Szabó et al., 2009).

Az antigének ellenanyaggal reagáló képességét (antigenitás) a glikoziláció nagymértékben módosíthatja. Erre több példa is található az irodalomban. Elsőként említendő a 2-es típusú kollagén CII (259–273) artritiszt indukáló antigén determinánsának (epitóp) glikozilációja, mely módosítás jelentősen befolyásolhatja az epitóp sejten belüli feldolgozását, bemutatását, majd artritiszindukáló hatását a kollagén által indukált kísérletes egérarthritisz modell, valamint az emberi RA során.

Az antigének glikozilációjával szemben, a cukorcsoport eltávolításának is fontos szerepe lehet autoimmun megbetegedésekben. Az extracelluláris proteázok és glikozidázok RA-ban megfigyelhető fokozott termelődése és működése olyan hasítási termékek keletkezéséhez vezethet, melyek minőségileg és mennyiségileg is jelentősen megváltoztathatják az elérhető antigének készletét, másrészt újabb antigén-determinánsok válhatnak hozzáférhetővé. Ezek az epitópok az antigén-prezentáló sejteken bemutatva autoreaktív T-sejteket aktiválhatnak, illetve B-sejtek stimulációja révén autoantitestek termelését válthatják ki. Példaként említhetjük a proteoglikán-indukált artritisz egérmodellt. Az emberi aggregán ugyanis csak akkor idéz elő az egekben krónikus, progresszív artritiszt, ha glikozidázok segítségével részlegesen leemésztjük a GAG-oldalláncait. Ezek az oldalláncok kitüntetett szerepet kapnak, hiszen a keratán-szulfát láncok elfednek bizonyos T-sejt epitópokat, a kondroitin-szulfát láncok maradványai pedig B-sejt választ indukálnak, majd a B-sejtek mint antigén bemutató sejtek járulnak hozzá az aggregán-indukált egérarthritisz kialakításához (Glant et al., 1998). Az említett antigén determinánsok az aggregán molekula fehérjeláncának központi, legerősebben glikozilált részében találhatók.

Az autoimmun folyamatokban kulcsfontosságú szerepet betöltő mátrixbontó enzimek és gyulladásos mediátorok (citokinek, kemokinek) jelentős része glikoprotein. A kapcsolódó oligoszaharid láncok szerepet kaphatnak a citokinek és proteázok megfelelő receptorokhoz és mátrixmolekulákhoz történő elirányításában is. Emellett a citokinek lektinszerű (tehát cukorkötő) funkcióval is rendelkezhetnek, melynek köszönhetően a gazdasejt vagy a parazita megfelelő szénhid-

rátjaihoz képesek kapcsolódni. A glikoziláció tehát jelentős szerepet játszik a citokinek és proteinázok sejt- és szövetspecifikus eloszlásának, stabilitásának, aktivitásának és hatásmechanizmusának finomszabályozásában.

1.3. Glikoziláció és auto/antitestek • Az autoimmun megbetegedések kialakulásával kapcsolatban az immunválasz sejtjes elemei mellett az autoantitestek (humorális válasz) is igen fontos szerepet kapnak. Az immunoglobulin G (IgG) az immunrendszer egyik legfontosabb effektor molekulája, és az RA kapcsán számos glikobiológiai vonatkozását érdemes megemlíteni. Az IgG molekula glikoziláltsága alapján számos variáns létezik, melyek különbözhetnek (1) galaktóztartalmukban, (2) a szénhidrátlanok fukozilációjában, (3) valamint a terminális szializációban. RA során megfigyelték, hogy az agalaktozil IgG (IgG-Go) szintje jelentősen megemelkedik, ezzel párhuzamosan a galaktozil-transzferáz enzim aktivitása csökken, a molekula fukoziláltságának mértéke pedig növekszik, s e megfigyelések összefüggenek a gyulladásos folyamatok súlyosbodásával. Az IgG-Go kimutatása nem csak prognosztikai jelentőséggel bír, hanem az RA súlyosságával és a betegség fennállásának időtartamával is jól korreláló marker, és szintje normál szintre csökken megfelelő kezelést követően, például anti-tumor nekrozis faktor terápia után (Alavi – Axford, 2008).

Kutty Selva Nandakumar munkacsoportja azt is kimutatta, hogy a különböző IgG izotípusú autoantitestek artritiszindukáló képessége megszűnik, ha az IgG szénhidrát oldalláncait *Streptococcus* eredetű glikozidázokkal emésztik. Ennek a megfigyelésnek igen nagy jelentősége lehet új terápiás módszerek kidolgozásában (Nandakumar et al., 2007).

Az IgG molekulák artritist kiváltó képességén túl érdemes annak is figyelmet szentelni, hogy a porc proteoglikánjai és glükózaminoglikánjai ellen számos antitest lehet jelen az RA-s betegek szinoviális folyadékában és/vagy szérumában. Mindez nem meglepő, hisz a hialinporc és a szinoviális folyadék jelentős mennyiségű GAG (hialuronsav, heparán-szulfát, kondroitin-szulfát, keratán-szulfát) tartalma az ízület gyulladása során fokozott mértékben szabadul ki a degradálódó porc-alapállományból a GAG-ok hasítására képes glikozidázok működése következtében.

Munkacsoportunk korábbi munkája során a porcot felépítő kis proteoglikánok, a dekorin és a biglikán ellen termelt szinoviális antitestek szintjét vizsgálta, mely RA-s és szeronegatív szpondilartritiszes betegekben emelkedett volt (Polgár et al., 2003).

A továbbiakban GAG-ellenes antitesteket vizsgáltunk RA-s betegek szérumában. Munkánk során azt tapasztaltuk, hogy az IgM és bizonyos IgG típusú GAG-ellenes antitestek a felnőttek szérumában igen nagy mennyiségben (mg/ml-es nagyságrendben) voltak jelen, ráadásul a kontrollokhoz képest az RA-s betegek szérumában jelentősen nagyobb mennyiségben mérhetők. Meglepő módon a kondroitin-szulfát C-specifikus IgM-antitestek szintje fordított arányosságot mutatott az RA aktivitásával (DAS 28 score) és a C-reaktív proteinszinttel, tehát a betegség állapotát jelző biomarkernek bizonyultak. Így RA-ban a GAG-ellenes antitestek mennyiségének emelkedése nagy valószínűséggel a gyulladt ízületből (többek között a glikozidázok hatására) fokozottan felszabaduló GAG-ok indukciós hatásának köszönhető. A természetes GAG-ellenes antitestek szerepe a porckárosodás során felszabaduló mátrix molekuláihoz való kötődés lehet, mely révén

megakadályozzák azok különböző vészjelző receptorokhoz való kötődését. Ennélfogva pedig csökkentik a naiv T-sejtek saját molekulák irányába történő elköteleződésének lehetőségét. Eredményeink alapján tehát felmerül a GAG-ellenes antitestek alkalmazásának lehetősége autoimmun folyamatok megakadályozására vagy lassítására, illetve indokolttá teheti, hogy a jövőben bizonyos GAG struktúrák is helyet kapjanak diagnosztikus autoantigén lemezekben (György et al., 2008).

2. Glükózaminoglikánok és autoimmunítás • Az ízületi megbetegedések patomechanizmusában fontos szerepe lehet a proteoglikán és GAG-mintázatok megváltozásának. A 80-as évektől ismert, hogy az RA-s betegek ízületében a proteoglikán-tartalom jelentős mértékben lecsökken, a szérumban, vizeletben és szinoviális folyadékban pedig emelkedett GAG-koncentráció mérhető, ami összefügg az érintett ízületek károsodásának mértékével.

Az egyes GAG-ok közül elsőként említendő a hialuronsav, melynek szérumbeli koncentrációja nemcsak emelkedett RA során, de markerként is jól bevált a betegség aktivitásának meghatározására.

A legfrissebb irodalmi adatok szerint az RA-s endotél sejtek felszínén található heparán-szulfát is kiváló terápiás célpont lehet, hiszen krónikus gyulladás során sejtfelszíni és/vagy extracelluláris mátrix GAG-ként fontos szerepet játszik kemokinek (CXCL12) és citokinek (interleukin-2) nyirokszervekben való kihorgonyzásában, ezáltal az autoimmun folyamatok szabályozásában.

A szindekánok sejtfelszíni transzmembrán heparán-szulfát proteoglikánok. Ismert, hogy a szindekán-1, -2, és -3 szintje emelkedett OA-s, RA-s és artritisz pszoriaticában szenvedő személyek szinoviumában. Az RA-s szin-

ovium endotél sejtjein a szindekán-3 található, mely CXCL8 kemokin szelektív megkötése által a fehérvérsejtek RA-s szinoviális szövetbe irányuló migrációját befolyásolja. A szindekán-4-nek az OA patogenezisében van kiemelkedő szerepe az ADAMTS-5 proteáz aktivációjának direkt szabályozása révén. A szindekán-4 gátlása ezért ígéretes célpontnak tűnik az OA-s porckárosodás terápiás kezelésében (Echtermeyer et al., 2009).

A kondroitin-szulfát gyulladá- és apoptózisgátló hatásának köszönhetően alkalmas az OA-s betegek fájdalmának, gyulladásának csökkentésére, ízületi funkcióinak javítására. Hatását a porcsejteken keresztül fejt ki, az apoptózis, mátrix metalloproteinázok és gyulladáscsökkentő citokinek (interleukin-1 β , tumor nekrozis faktor- α) termelésének csökkentése, valamint a porc proteoglikánok szintézisének fokozása révén. Mivel a szisztémás kondroitinszulfát-kezelés az ízület mellett egyéb szövetekben is gyulladáscsökkentő hatással bír, ezért felmerül a lehetősége, hogy más autoimmun megbetegedések terápiája során is eredményesen lehetne alkalmazni (du Souich et al., 2009).

A kondroitin-szulfát mellett a glükózamin terápiás alkalmazása is igen elterjedt OA-ban. Elsősorban a fájdalom és a mozgáskorlátozottság csökkentésére alkalmazzák. Népszerűsége annak ellenére növekszik, hogy hatásmechanizmusa kevésbé ismert, és egyre több tanulmány kérdőjelezi meg hatásosságát, és hívja fel a figyelmet a veszélyes mellékhatásokra.

A szérum keratán-szulfát szintje kiválóan tükrözi a porcdegradáció mértékét különböző gyulladással járó ízületi megbetegedésekben. Emellett az elmúlt években RA-beli terápiás alkalmazhatósága is felmerült egérmodellel végzett artritiszkísérletek eredményei alapján.

Az elmúlt évtizedek glükózaminoglikánok kutatásainak köszönhetően tehát egyre jobban megismerhetjük az autoimmun ízületi megbetegedések háttérében zajló folyamatokat, és a szérum, illetve szinoviális folyadékban kimutatható GAG-szintek betegséggel való korrelációját. Így elmondhatjuk, hogy a glükózaminoglikánok terápiás szerként való esetleges klinikai alkalmazhatóságát mind nagyobb érdeklődés kíséri.

Összefoglalás

Az autoimmun ízületi megbetegedések, különösen a reumatoid arthritisz patomechanizmusának vizsgálata során manapság egyre nagyobb figyelem kíséri a glikobiológia és a poszttranszlációs autoantigén módosítások folyamatait. Ez egyáltalán nem meglepő, ha a betegség célpontját képező hialinporc felépítését tekintjük, hiszen alapállományának felépítésében számos glikoprotein és proteoglikán vesz részt. Az ízületben zajló lokális események és immunológiai válaszreakciók rendkívül érzékenyek a „cukrozottsági” minizátat megváltozására, akár a szénhidrát-kom-

ponensek felviteléről (glikoziláció) vagy eltávolításáról (deglikoziláció) van szó. A mintázat kialakításáért pedig igen bonyolult, komplexen szabályozott, részleteiben még nem ismert glikozilációs/deglikozilációs folyamatok lehetnek felelősek. Megismerésük fontosságát sürgetik az utóbbi évek egyre nagyobb számban megjelenő glikobiológiai vonatkozású eredményei. A glikomika területének fejlődése ugyanis nemcsak a betegségek patogenezisének jobb megértéséhez járulhat hozzá, de számos új terápiás célpontot, terápiás szert vagy akár betegségmarkert adhat a kezünkbe, mellyel az autoimmun megbetegedések korszerűbb és hatékonyabb kezelése válhat valóra.

Rövidítésjegyzék: RA: reumatoid arthritisz; OA: oszteoarthritisz; GAG: glükózaminoglikán; MMP: mátrix metalloproteináz; IgG, M: immunoglobulin G, M

Kulcsszavak: *reumatoid arthritisz, glikobiológia, autoimmunitás, glikozidáz, szinoviális fibroblaszt*

IRODALOM

Alavi, Azita – Axford, John S. (2008): Sweet and Sour: The Impact of Sugars on Disease. *Rheumatology* (Oxford). 47, 6, 760–770. • <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/47/6/760.long>

Bertrand, Jessica – Cromme, C. – Umlauf, D. – Frank, S. – Pap, T. (2010): Molecular Mechanisms of Cartilage Remodelling in Osteoarthritis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 42, 10, 1594–1601. doi:10.1016/j.biocel.2010.06.022

Buzás Edit I. – György B. – Pásztói M. – Jelinek I. – Falus A. – Gabius, H.-J. (2006): Carbohydrate Recognition Systems in Autoimmunity. *Autoimmunity*. 39, 8, 691–704. doi: 10.1080/08916930601061470

du Souich, Patrik – García, A. G. – Vergés, J. – Montell, E. (2009): Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Effects of Chondroitin Sulphate. *Journal*

of Cellular and Molecular Medicine. 13, 8A, 1451–1463. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00826.x

Echtermeyer, Frank – Bertrand, J. – Dreier, R. – Meinelcke, I. – Neugebauer, K. – Fuerst, M. – Lee, Y. J. – Song, Y. W. – Herzog, C. – Theilmeyer, G. – Pap T. (2009): Syndecan-4 Regulates ADAMTS-5 Activation and Cartilage Breakdown in Osteoarthritis. *Nature Medicine*. 15, 9, 1072–1076. doi:10.1038/nm.1998

Glant, Tibor T. – Buzás E. I. – Finnegan, A., – Negroiu, G. – Cs-Szabó G. – Mikecz K. (1998): Critical Roles of Glycosaminoglycan Side Chains of Cartilage Proteoglycan (Aggrecan) in Antigen Recognition and Presentation. *The Journal of Immunology*. 160, 8, 3812–3819. • <http://www.jimmunol.org/content/160/8/3812.full.pdf>

- György Bence – Tóthfalusi L. – Nagy G. – Pásztói M. – Géher P. – Lörcinc Z. – Polgár A. – Rojkovich B. – Ujfalussy I. – Poór G. – Pócza P. – Wiener Z. – Mísják P. – Koncz A. – Falus A. – Buzás E. I. (2008): Natural Autoantibodies Reactive With Glycosaminoglycans in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 10, 5, R110. • <http://arthritis-research.com/content/10/5/R110>
- Lefevre, Stephanie – Knedla, A. – Tennie, C. – Kampmann, A. – Wunrau, C. – Dinser, R. – Korb, A. – Schnäker, E. M. – Tärner, I. H. – Robbins, P. D. – Evans, C. H. – Stürz, H. – Steinmeyer, J. – Gay, S. – Schölmerich, J. – Pap T. – Müller-Ladner, U. – Neumann, E. (2009): Synovial Fibroblasts Spread Rheumatoid Arthritis to Unaffected Joints. *Nature Medicine*. 12, 1414–1420. doi:10.1038/nm.2050
- Lodish, Harvey – Berk, A. – Zipursky, S L. – Matsudaira, P. – Baltimore, D. – Darnell, J. (2000): *Molecular Cell Biology*. W. H. Freeman <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21475/>
- Marth, Jamey D. – Grewal, Prabhjit K. (2008): Mammalian Glycosylation in Immunity. *Nature Reviews Immunology*. 8, 11, 874–887. • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2768770/?tool=pubmed>
- Nandakumar, Kutty Selva – Collin, M. – Olsén, A. – Nimmerjahn, F. – Blom, AM. – Ravetch, JV. – Holmdahl, R. (2007): Endoglycosidase Treatment Abrogates Igg Arthritogenicity: Importance of Igg Glycosylation in Arthritis. *European Journal of Immunology*. 37, 10, 2973–2982. DOI: 10.1002/eji.200737581
- Ortutay Zsuzsanna – Polgár A. – Gömör B. – Géher P. – Lakatos T. – Glant T. T. – Gay R. E. – Gay S. – Pállinger E. – Farkas C. – Farkas E. – Tóthfalusi L. – Kocsis K. – Falus A. – Buzás E. I. (2003): Synovial Fluid Exoglycosidases Are Predictors of Rheumatoid Arthritis and Are Effective in Cartilage Glycosaminoglycan Depletion. *Arthritis & Rheumatism*. 48, 2163–2172. • <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.11093/pdf>
- Pásztói Mária – Nagy G. – Géher P. – Lakatos T. – Tóth K. – Wellinger K. – Pócza P. – György B. – Holub MC. – Kittel Á. – Pálóczy K. – Mazán M. – Nyirkos P. – Falus A. – Buzás E. I. (2009): Gene Expression and Activity of Cartilage-Degrading Glycosidases in Human Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis Synovial Fibroblasts. *Arthritis Research and Therapy*. 11, 3, R68. • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2714114/>
- Polgár Anna – Falus A. – Koó E. – Ujfalussy I. – Seszták M. – Szüts I. – Konrád K. – Hodinka L. – Bene E. – Mészáros G. – Ortutay Z. – Farkas E. – Paksy A. – Buzás E. I. (2003): Elevated Levels of Synovial Fluid Antibodies Reactive with the Small Proteoglycans Biglycan and Decorin in Patients with Rheumatoid Arthritis Or Other Joint Diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 42, 4, 522–527. • <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/42/4/522.full.pdf>
- Rachmilewitz, Jacob (2010): Glycosylation: An Intrinsic Sign of “Danger”. *Self/Nonsense*. 1, 3, 250–254. • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3047787/?tool=pubmed>
- Szabó Tamás G. – Palotai R. – Antal P. – Tokatly, I. – Tóthfalusi L. – Lund, O. – Nagy G. – Falus A. – Buzás E. I. (2009): Critical Role of Glycosylation in Determining the Length and Structure of T Cell Epitopes. *Immunome Research*. 5, 4. • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2760507/?tool=pubmed>



LISZENKO EMLÉKEZETES ELŐADÁSA

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIAÁN, 1960-BAN

Müller Miklós

az MTA külső tagja, emeritus professor,
The Rockefeller University, New York, NY
mmuller@rockefeller.edu

Az MTA főtitkára, Erdei Ferenc 1960. január 13-án a következő feljegyzést küldte az Akadémia elnökének, Rusznyák Istvánnak: „Értesítést kaptunk, hogy Liszenko akadémikus január 18.-án országunkba érkezik. Ez különleges esemény, mert még nem volt a Szovjetunió kivül... a vendéglátó Magyarai és Somos elvtársakkal egyetértve alakítottuk ki azt a tervet, hogy Liszenko akadémikus egy napját az Akadémia vendégeként töltsse...”¹ A látogatás nagy-nagy esemény volt, felforgatta a hazai tudományos világot. Trofim Gyenyiszovics Liszenko (1898–1976) 1960. január 18-án érkezett Budapestre. A repülőtéren volt tanítványa Magyarai András földművelésügyi miniszterhelyettes és Manninger Rezső akadémikus fogadta. Liszenkóval kis szovjet mezőgazdasági küldöttség is érkezett, köztük Nyi-

kolaj Ivanovics Nuzsgyin (1904–1972), Liszenko közeli munkatársa. A küldöttség részt vett egy kétnapos országos kukoricatermesztési tanácskozáson, és meglátogatott számos egyetemet és mezőgazdasági intézményt. Liszenko több előadást és konzultációt tartott.² Magyarországi látogatásának legfontosabb és legtanulságosabb eseménye a Magyar Tudományos Akadémiaán, január 23-án *A micsurini biológia időszerű kérdései* címmel tartott előadása volt. Az Akadémia díszterme és összes szomszédos termei zsúfolásig tele voltak, mindenki látni és hallani szerette volna a világhíres (vagy -hírhedt), sokszorosan kitüntetett szovjet agronómust, a Szovjet Tudományos Akadémia tagját és Genetikai Intézetének igazgatóját, a Lenin Mezőgazdasági Akadémia elnökét. E sorok írója is jelen

¹ Erdei levele és Liszenko előadásának gépirásos magyar szövege a Magyar Tudományos Akadémia Levéltárában található (Elnökségi Iratok, 226/4 doboz). Az előadás orosz változata az Orosz Tudományos Akadémia Archivumában (Arkhiv Rosszijszkoj Akagyemii Nauk, Fond 1521, opis' 1, gyelo 72, listi 1–164.) található. Az Akadémiaán készült riportfényképek is az Akadémia Levéltárában kerültek megőrzésre. A magyar szöveg rövidebb, az eredeti orosz változat világnézeti bevezetőjét Liszenko kihagyta előadásából. Az idézeteket a magyar szövegből vettem, amely híven követi az orosz eredetit. A szöveg naivitása *nem* a fordítás hibája. A le-

véltári anyagért Háy Diánának (MTA Levéltára) és Vagyim Vagyimovics Volobujevnek (Orosz Tudományos Akadémia Szlavisztikai Intézete), hasznos megjegyzéseikért Palló Gábornak fejezem ki köszönetemet.

² A napisajtó rendszeresen beszámolt a látogatás eseményeiről. Hírek a *Népszabadságban*: *Szovjet küldöttség érkezett a kukoricatermesztési tanácskozásra*. jan. 19. 1. p.; *Liszenko akadémikus látogatása a Gödöllői Agártudományi Egyetemen*. jan. 21. 3. p.; *Liszenko akadémikus felszólalása a kukoricatermesztők tanácskozásán*. január 22. 7. p., *Liszenko akadémikus előadása a micsurini biológiáról a Magyar Tudományos Akadémiaán*. jan. 30. 6–7. p.