

Magyar Tudomány

IMMUNOLÓGIA

Vendégszerkesztő: GERGELY JÁNOS

2003•4

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA FOLYÓIRATA. ALAPÍTÁS ÉVE: 1840
CIX. kötet – Új folyam, XLVIII. kötet, 2003/4. szám

Főszerkesztő:

CSÁNYI VILMOS

Vezető szerkesztő:

ELEK LÁSZLÓ

Olvasószerkesztő:

MAJOROS KLÁRA

Szerkesztőbizottság:

ÁDAM GYÖRGY, BENCZE GYULA, CZELNAI RUDOLF, CSÁSZÁR ÁKOS, ENYEDI GYÖRGY,
KOVÁCS FERENC, KÓPECZI BÉLA, LUDASSY MÁRIA, NIEDERHAUSER EMIL,
SOLYMOSI FRIGYES, SPÁT ANDRÁS, SZENTES TAMÁS, VÁMOS TIBOR

A lapot készítették:

CSAPÓ MÁRIA, CSATÓ ÉVA, GAZDAG KÁLMÁNNÉ, HALMOS TAMÁS, MATSKÁSI ISTVÁN,
PERECZ LÁSZLÓ, SPERLÁGH SÁNDOR, SZABADOS LÁSZLÓ, SZENTGYÖRGYI ZSUZSA, F. TÓTH TIBOR

Lapterv, tipográfia:

MAKOVECZ BENJAMIN

Szerkesztőség:

1051 Budapest, Nádor utca 7. • Telefon/fax: 3179-524
matud@helka.iif.hu • www.matud.iif.hu
Kiadja az Akaprint Kft. • 1115 Bp., Bártfai u. 65.
Tel.: 2067-975 • akaprint@matavnet.hu

Előfizethető a FOK-TA Bt. címén (1134 Budapest, Gidófalvy L. u. 21.);
a Posta hírlapüzleteiben, az MP Rt. Hírlapelőfizetési és Elektronikus
Posta Igazgatóságánál (HELP) 1846 Budapest, Pf. 863,
valamint a folyóirat kiadójánál: Akaprint Kft. 1115 Bp., Bártfai u. 65.

Előfizetési díj egy évre: 6048 Ft

Terjeszti a Magyar Posta és alternatív terjesztők
Kapható az ország igényes könyvesboltjaiban

Nyomdai munkák: Akaprint Kft. 25845

Felelős vezető: Freier László

Megjelent: 15,35 (A/5) ív terjedelemben

HU ISSN 0025 0325

TARTALOM

IMMUNOLÓGIA • Vendégszerkesztő: GERGELY JÁNOS	
Gergely János: Bevezetés.....	418
Erdei Anna: A természetes immunitás hatalma.....	422
Füst György – Prohászka Zoltán – Cervenak László: A hősokefűhéjék immunológiai tulajdonságai és szerepük az érelmeszesedés keletkezésében.....	430
Rajnavölgyi Éva: A dendritikus sejtek és terápiás felhasználási lehetőségeik	440
Gergely János: Egy receptor karriertörténete	451
Falus András – Kozma Gergely – Wiener Zoltán – Hegyesi Hargita – Pós Zoltán – Szalai Csaba – Buzás Edit: A hisztamin, mint a Th2 irányú immunreguláció része; posztgenomikus kilátások a metabolomika irányában	455
Kacs Kovics Imre: A tehéntej immunglobulinja – a jövő precíziós fegyvere a belfertőzések ellen	461
Szekeres-Barthó Júlia: Immunológiai párbeszéd az anya és a magzat között.....	470
Pálóczi Katalin: Az immunrendszer újrafelfordése csontvelőátültetést követően: az allogén őssejt-terápia immunológiai vonatkozásai	477
Szegedi Gyula: A patológiás autoimmunitásról, mint az immunológia igazi kihívójáról ...	488
Glosszárium	497
<i>Tanulmány</i>	
Szász Domokos: Kolmogorov, a kozmikus matematikus	499
Kontra Miklós: Élőnyelvi kutatások határainkon belül és kívül	504
<i>Interjú</i>	
Természeti gondolkodás az emberi gondolkodásról (Sipos Júlia beszélgetése Pléh Csaba pszichológia-történéssel).....	513
<i>Tudós fórum</i>	
Professzorok az európai Magyarországról.....	520
Együttműködési megállapodás a KVM és az MTA között.....	521
<i>Megemlékezés</i>	
Marx György (Szalay A. Sándor – Patkós András)	522
Kákossy László (Gaál Ernő)	527
<i>Kitekintés (Jéki László – Gimes Júlia)</i>	531
<i>Könyvszemle</i>	
Burgerné Gimes Anna: A közép-európai átalakuló országok gazdaságának és mezőgazdaságának összehasonlító elemzése (Csaba László)	536
Fodor István: Környezetvédelem és regionalitás Magyarországon (Eryedi György)	537
Engel Pál: Szent István birodalma. A középkori Magyarország története (r. r.)	538
Farkas János: Információs- vagy tudástársadalom? (Faragó Péter)	539
Ranschburg Jenő: Jellem és jellemtelenség (Balogh Tibor).....	540
Ács Tibor: Haza, hadügy, hadtudomány (Móricz Lajos)	541
Szombathelyi tudós tanárok (Szabados László)	542

Immunológia

BEVEZETÉS

Gergely János

az MTA rendes tagja, kutatóprofesszor; ELTE Immunológiai Tanszék
janos.gergely@freemail.hu

Két évszázada annak, hogy Edward Jenner – emberen – elvégezte az első immunológiai kísérletet: tehén-himlőhólyagból nyert nedvvel beoltott, majd később emberi himlőhólyag váladékával fertőzött egy gyereket, aki – Jenner várakozásának megfelelően – nem betegedett meg himlőben. Az első eredményes vakcináció után egy évszázad telt el, amíg az akkor már gyorsan fejlődő mikrobiológiai kutatások palettáján megjelent az immunológia is, és kezdetét vette ennek a „régij-új” tudományágnak első aranykora.

Milyen eredményekkel gazdagította az immunológiának ez a korai periódusa a tudományt? A bakteriális toxinok, majd az azokat semlegesítő antitoxinok képződésének leírása, továbbá a „passzív” és „aktív” immunizálás már a modern immunológia hajnalát jelzik. Az ellenanyagokkal összefüggő humorális immunitás megismerése kezdetben háttérbe szorította a sejtek szerepének fontosságáról alkotott elképzeléseket, de Mecsnyikov fagocitózisra vonatkozó megfigyeléseivel, majd Ehrlich receptor-elméletével beállott az egyensúly az immunjelenségeket magyarázó humorális és celluláris teóriák között. Nem kellett egy negyed századnak sem eltelni ahhoz, hogy a komplement rendszer, az anafilaxiás jelenségek, a vércsoportok megismerése is beépüljön az

immunfolyamatokról alkotott képbe. Az első virágkorát érő immunológia jelentősen gazdagította a biológiát, de *sokat adott a gyakorlati orvostudomány számára is*. Aktív immunizálással (védőoltásokkal) a fertőző betegségek egész sora vált megelőzhetővé, az állati eredetű fajlagos ellenanyagok bevitele (passzív immunizálás) pedig emberi életek sokaságát mentette meg, majd a vércsoportok felfedezése nyitotta meg az utat a vérátömlesztés előtt. E jelentős eredmények ellenére, megfelelő módszerek hiányában nagyobb áttörésre az 1950-es évek végén, a biokémiai-biofizikai-genetikai-molekuláris biológiai forradalmat követően kerülhetett csak sor. Az ezt követő alig három évtized alatt az immunológia az új felismerések olyan tömegét produkálta, melyek az immunfolyamatokra vonatkozó ismereteinket jelentősen bővítették, és egyben szemléletünket is gyökeresen átalakították. Ezt az időszakot nemcsak *újabb jelenségek megismerése, hanem mechanizmusuk feltárása, az immunfolyamatokban kulcsszerepet játszó molekulák, sejtek, szabályozó rendszerek kölcsönhatásának megértése* jellemzik. Egyebek között megtanultuk, hogy az immunrendszer sokrétűen szabályozott, más biológiai rendszerektől nem izolált, a szervezettel kapcsolatba kerülő antigénekhez alkalmaz-

kodni tudó rendszer, melyben a szabályozás kisiklása kórfolyamathoz vezet; továbbá, hogy a limfociták 10^7 - 10^9 struktúra között tudnak különbséget tenni, és megismertük e polimorfizmus létrejöttének mechanizmusát. Számos részletében világossá vált az antigénről szóló információátadás: a sejten belüli (jelátvitel a membrántól a magba) és a sejtek közötti (adhéziós molekulák – citokinek) információtovábbítás mechanizmusa is.

Az immunfolyamatokat is sokrétűség, komplex szabályozottság, sejtek bonyolult kölcsönhatása, a sejtek vándorlását, átmeneti vagy tartós kapcsolatát lehetővé tevő molekulák sokasága, a citokinek, a sejtekből felszabaduló mediátorok sokfélesége és kölcsönösen átfedő hatása stb. jellemzi. Mindez azt is jelenti, hogy egy sokoldalúan szabályozott rendszer egy ponton történő kisiklása nem mindig vezet látványos változásokhoz, és legtöbb esetben több komponens egyidejű károsodása szükséges, például az autoimmun betegségek kialakulásához. *Ezért nehéz az immunrendszer működésébe célzottan, egy ponton úgy beavatkozni*, hogy attól a kisiklott folyamat helyreállítását lehessen remélni. Különösen bonyolult a helyzet patogén organizmusok esetén, amelyeknek nem célja a gazdaszervezet elpusztítása – hiszen ez életben maradásuk feltételeit jelentősen csökkenti vagy éppen meg is szünteti. Fennmaradásuk érdekében vírusok, paraziták (de a tumorsejtek is) számos „selffogást” alkalmaznak, melyek révén „becsapják” az immunrendszert.

Kérdés, hogy milyen említésre méltó *gyakorlati eredmények* születtek az immunológiának ebben az igencsak gyümölcsöző második nagy korszakában? Lássunk néhányat a jelentősebbek közül. Az antigénfelismerés mechanizmusának megismerése utat nyitott *új típusú vakcinák* előállítására. Az emberi szervek *átültetésének* immunológiai kérdései gyakorlatilag megoldottaknak tekinthetők, napjainkban már nem elsősorban immunológiai problémák akadályozzák a transzplantá-

ciós igények kielégítését. Egyes *immunhiány betegségek* gyógyítása, illetve hatékony kezelése is a biztató eredmények közé sorolható. Sokat vártunk a *rosszindulatú daganatok immunterápiájától* is, amire eleinte a Burnet által megfogalmazott „immunológiai ellenőrző funkció” feltételezése adott némi alapot, majd az, hogy sokat megtudtunk az immunrendszer daganatsejtek elleni védekező mechanizmusairól, valamint arról, hogy miként „csapja be” a ráksejt az immunrendszert. A közöttük kialakuló küzdelem részleteinek megismerése alapján új lehetőségek tárultak fel a daganatok megelőzése és terápiája előtt. Nagy jelentőségű, hogy már nincs akadálya a *monoklonális ellenanyagok* szinte korlátlan előállításának, éppúgy, ahogy a biotechnológiai eljárások segítségével készülő, az aktuális kívánalmaknak megfelelő felépítésű, ellenanyag sajátással rendelkező molekulák mesterséges előállításának sem. Ezek jól beváltak egyebek között az ún. „alvó”, más módszerekkel fel nem lelhető ráksejtek kimutatására vagy gyógyszerek irányított célba juttatására.

Természetesen felvetődik a kérdés: hozzájárultak-e magyar szakemberek az immunológia e diadalmenetéhez? Néhány kiemelkedő jelentőségű honfitársunk neve ide kívánczik. Az első „nagy periódust” reprezentáló kutatók közül megemlíthjük *Detre Lászlót*, az antigénelmélet első hirdetőjét, az ő nevéhez fűződik az „antigén” elnevezés (a napjainkban is leggyakrabban alkalmazott immunológiai szak kifejezés) megalkotása is; *Fodor Józsefet*, a komplement kutatások úttörőjét; *Schick Bélát*, aki Pirquettel együtt leírta és útnak indította az anafilaxia jelenségének vizsgálatát; *Freund Gyulát*, az állatkísérletekben az immunválasz serkentésére ma is világszerte alkalmazott Freund-adjuváns alkotóját. A modern immunológia hazai nagyjai közül Backhausz Richárdot kell említenem, akinél a ma alkotó „idősebb” magyar immunológusok szinte kivétel nélkül tanultak, és aki az immundiffúziós módszerek

kidolgozásában nemzetközileg is számon tartott szerepet játszott; Petrányi Gyulát, a klinikai immunológia hazai úttörőjét és tanítómesterét; Kesztyűs Lorándot, a Magyar Immunológiai Társaság megalapítóját, aki elsők között írt az immunrendszer és idegrendszer (akkor még fel nem ismert, ma már általánosan elfogadott) kapcsolatáról.

Vezető immunológusaink az 1960-as évek óta szoros kapcsolatot építettek ki nemzetközileg kiemelkedő külföldi kutatóműhelyekkel. Napjainkban a hazai kutatások iránya megfelel a nemzetközi prioritásoknak, eredményeinket világviszonylatban elismerik, számon tartják. A Magyar Tudomány olvasói az itt következő közlemények olvasása során betekintést nyerhetnek néhány jelentős hazai immunológiai kutatóműhely tevékenységébe, és egyben képet alkothatnak arról is, hogy – hasonlóan a nemzetközi trendhez – a hazai alap kutatások mennyire ígéretesek a gyakorlati alkalmazhatóság szempontjából.

Viszonylag régen tudjuk és tanítjuk, hogy a természetes immunitás az evolúció során korábban jelent meg az adaptív immunvédekezésnél, külön kihangsúlyozva, hogy utóbbi ráépült az előbbire, és annak számos elemét felhasználta a kórokozók elpusztítására és eltakarítására (effektor funkciók). Az elmúlt néhány év egyik legjelentősebb, szemléletet is formáló eredménye annak megállapítása volt, hogy a kapcsolat a lényegében különállónak tartott természetes és adaptív védekezés között sokkal szorosabb, mint gondoltuk. Egyre több olyan elemét ismerjük meg a természetes védekező rendszernek, amely fennmaradt az evolúció során, és hasonló funkcióval található meg az adaptív védekező rendszerben is. Egyebek között az derült ki, hogy ilyen elemek (az ősi, bakteriális és gomba eredetű komponenseket megkötő ún. mintázatfelismerő receptorok) nemcsak megtalálhatók a gerincesek számos immunkompetens sejtjének membránján, hanem fontos szerepet töltenek be az adaptív válasz megindítá-

sában és jellegének meghatározásában is. Egyszerűbben kifejezve: a kórokozóval való találkozás után azonnal megindul (régie értelemben vett) természetes immunválasz egyúttal indukálja az adaptív immunválaszt, és meghatározza a válasz (celluláris és/vagy humorális) irányát is. Erről a rendkívül izgalmas, még szinte beláthatatlan gyakorlati konzekvenciákat ígérő kutatási irányról szól Erdei Anna, Füst György és munkatársai és részben Rajnavölgyi Éva tanulmánya. *Erdei* nemcsak azokat a saját kutatásait mutatja be, melyek fontos adatokkal támasztják alá a veleszületett immunrendszer adaptív immunválaszt irányító funkcióját, hanem arra is utal, hogy megfelelő módon történő beavatkozással hogyan lehet az immunválaszt hatékonyabbá tenni. *Füst* és munkatársai bemutatják a szerkezetüket az evolúció során jelentős mértékben megőrző hősokkfehérjéket, amelyek a sejtek életében fontos funkciókat töltenek be, de az ellenük kialakuló immunválasznak szerepe lehet az érlelmeszesedéshez vezető folyamatok megindításában és fenntartásában. *Rajnavölgyi* cikke a dendritikus sejtekkel foglalkozik, melyek a természetes immunitás résztvevői, de mint antigént prezentáló sejtek a segítő T sejteket aktiválják, és alkalmasak a sejtpusztító T sejtek aktiválására is. Napjainkban e sokrétű funkciójú sejtek az immunterápiás próbálkozások előterébe kerültek.

Az immunrendszer felismerő, információt továbbító és effektor funkciókat végrehajtó rendszer, melyet tanuló rendszerként is szoktunk jellemezni. Az immunsejtek membránján megjelenő receptorok, az általuk továbbított jelek, a receptorok „beszélgetése”, a sejtek közvetlen és/vagy mediátorok útján közvetített kölcsönhatása teszi lehetővé a patogénnel (antigénnel) való találkozástól annak elpusztításáig/eltakarításáig tartó eseményláncot. Nem véletlen tehát, hogy a jelátvitel mechanizmusának megismerése az immunológiai kutatások egyik kiemelt kérdése lett, következésképpen az

sem, hogy ez a témakör a hazai kutatások palettáján is kiemelkedő helyet foglal el. Magam pedig az ellenanyag-kötő ún. Fc receptorok „karriertörténetét” ismertetve, egy rövid összefoglalóban mutatom be azt a rögzös utat, amelyet a kutatóknak be kell járniuk a jelet felismerő molekula megismerésétől, szerkezetének és sokrétű funkciójának, a jeltovábbítás részleteinek tisztázásán át odáig, hogy a funkciót befolyásoló terápiás próbálkozásba kezdhessenek. Napjaink talán legjelentősebb biológiai áttörése: a genomika, illetve a proteomika természetesen az immunológiai kutatásokban is utat tört magának. Ez az új irány, elsősorban *Falus András* munkássága révén megjelent a hazai immunológiai kutatásokban is. Az itt közölt tanulmány egyrészt az immunválasz szabályozásának egy új aspektusát mutatja be (a hisztamin szerepe a Th2 irányú regulációban), másrészt felhívja a figyelmet annak a globális szemléletnek a fontosságára, amelyet ennek az új irányynak a megjelenése az immunológia számára is jelenthet. A maternális immunitás kérdéseit boncolgatja *Kacs-Kovics Imre*, különös tekintettel arra a gyakorlati szempontból nagyon fontos kérdésre: miként lehet a vonatkozó alap kutatásokat, így a saját laboratóriumban szerzett értékes eredményeket is terápiásan hasznosítani. Az immunológia egyik érdekfeszítő kérdése: mi az oka annak, hogy az anyai immunrendszer megtűri a fele részben apai (tehát az anya számára idegen antigéneket hordozó) magzatot. Erre a kérdésre keres és talál választ *Szekeres-Barthó Júlia* tanulmánya: leírja, hogy a progeszteron-függő szabályozás T_H2 irányba tolja el az immunválaszt, így alacsony szinten tartva a természetes ölősejtek (NK) aktivitását biztosítja a magzat immunológiai túlélését. A korábbiakban utaltam ugyan arra, hogy a szervátültetés immunológiai problémái többé-kevésbé megoldottnak tekinthetők, legalábbis abból a szempontból, hogy a még nyitott kérdések nem befolyásolják a

transzplantáció mindennapi alkalmazását. Régi kérdés azonban, hogy miként lehetne a szöveti összeférhetetlenséget mutató átültetett szövettel szemben végleges immunológiai befogadóképességet elérni. A hemopoetikus őssejtek nagyfokú önfenntartó képességén és pluripotenciáján alapuló csontvelőátültetés viszonylag hosszú múltra tekint vissza, alkalmazási területe egyre kiterjedtebb, de sokrétű immunológiai ismereteket, nagy klinikai tapasztalatot igényel. Nem kevesebbről van ugyanis szó, mint megfelelő kemo- és/vagy radioterápia segítségével elpusztítani a beteg saját csontvelői vérképzését és immunrendszerét, majd vérképző őssejtek bejuttatásával elősegíteni egy egészséges (donor eredetű) vérképző és immunrendszer kialakulását. Ezt a bonyolult folyamatot ismerhetjük meg *Pálóczi Katalin* tanulmányából. Végül *Szegedi Gyula* nyújt betekintést a felnőtt lakosság 6-7 %-át érintő autoimmun betegségekről. Jóllehet a végtelenül komplex patomechanizmusú autoimmun betegségek problematikájának feltárása még mindig komoly nehézséget jelent az alapkutatással és a klinikai immunológiával foglalkozók számára egyaránt, az új terápiás lehetőségeket illetően a rendkívül nagy tapasztalattal rendelkező klinikus optimizmusra méltán okot adó képet rajzol fel az olvasónak.

A Magyar Tudománybank közölt tanulmányok természetesen ölelhetik fel az immunológia egészét, és nem adhatnak teljes képet a hazai immunológiai kutatásokról sem. Reméljük azonban, hogy az olvasók hiteles képet kapnak arról, hogy a kutatások az aktuális területeken és nemzetközileg elismert szinten folynak. Bár a tanulmányok szerzői arra törekedtek, hogy a sokszor igen bonyolult témát közérthető formában dolgozzák fel, úgy véltük, hogy talán hasznos lehet a fontosabb és gyakran előforduló immunológiai fogalmakat egy glosszáriumban összefoglalni.

A TERMÉSZETES IMMUNITÁS HATALMA

Erdei Anna

a biológiai tudomány doktora, tanszékvezető egyetemi tanár,
ELTE Immunológiai Tanszék – anna.erdei@freemail.hu

Hajlamosak vagyunk azt gondolni, hogy a kórokozók leküzdésére csupán a magasabb rendű szervezetek – köztük is elsősorban az ember – képes. Azonban bármilyen meglepőnek is tűnik első hallásra, az alacsonyabb rendű állatok, sőt a növények is képesek megvédeni szervezetüket a káros behatolóktól, így a különböző betegségeket – esetleg a szervezet pusztulását – okozó gombáktól, baktériumoktól, vírusoktól és parazitáktól. Az evolúció során számos olyan mechanizmus alakult ki, amely az idegen behatolók nagyon gyors elpusztítását vagy hatástalanítását biztosítja, így akadályozva meg a kórosok elterjedését, illetve nagymértékű elszaporodását a megtámadott szervezetben. Ismerte a káros mikrobák gyors szaporodási ütemét (például számos baktérium tömege kb. húsz percenként megduplázódik – persze ez a ráta függ a környezeti tényezőktől is: hőmérséklet, különböző tápanyagok jelenléte, illetve hiánya stb.), az azonnali reakció a gazdaszervezet túlélése szempontjából alapvető fontosságú. Ezt az állandóan készenléti állapotban levő, a kórokozót azon nyomban felismerő és azonnal aktiválódó rendszert *természetes* vagy *veleszületett immunrendszernek* nevezzük.

A 1990-es évek elején döntő szemléletbeli változás történt az immunrendszer működésének értelmezését illetően. Míg korábban szinte kizárólag a limfocitákat tartották ún. „immunkompetens” sejteknek, és az volt az általános nézet, hogy csak ezek a sejtek biztosítják a magasabbrendű szervezetek immunológiai védelmét, addig az elmúlt néhány

évben egyértelművé vált, hogy a korábban „járulékosnak” nevezett egyéb sejtek, illetve különböző oldékony faktorok aktív közreműködése nélkül nem alakulhat ki megfelelő immunitás.

Fontos kiemelni tehát, hogy bár az evolúció során a természetes immunitás jelent meg először, a később létrejövő ún. *adaptív* vagy *szerzett immunitás*e korábban kialakult védelmi mechanizmusok nélkül működésképtelen; a magasabb rendű szervezetek – köztük az ember – immunológiai védelessége e két rendszer szoros együttműködése, egymásra épülése nélkül nem valósulhatna meg (Erdei, 1994; Fearon, 1996; Medzhitov, 1997).

Természetes (veleszületett) immunitás

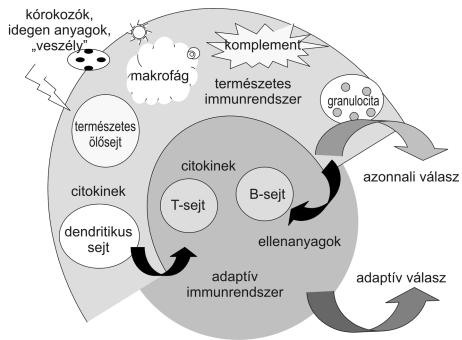
Az idegen anyag gyors elpusztításának nyilvánvaló előfeltétele annak azonnali felismerése. A szervezetbe jutó kórokozókat a természetes immunrendszer elemei olyan jelzők/receptorok segítségével ismerik fel, amelyek az evolúció során nem változnak jelentős mértékben, illetve a különböző fajokban is nagyon hasonló – sok esetben azonos – molekulák. Kémiai szerkezetüket tekintve: fehérjék, illetve cukor alkotóelemet is tartalmazó komplex molekulák, amelyek a kórokozók felszínén illetve azok külső burkában megjelenő molekuláris mintázatokat ismerik fel. A felismert struktúrák – többnyire szakaszosan ismétlődő cukor illetve zsírsav oldalláncok – a baktériumok, vírusok, illetve gombák létfontosságú elemei, ezért szinte egyáltalán nem változnak az idők során (ilyen

például a Gram-negatív baktériumok falát alkotó lipopoliszacharid). Ez az oka annak, hogy a megtámadott szervezetek jelfogói is változatlan formában öröklődnek egyik generációról a másikra az evolúció során.

A természetes immunrendszer alkotó-elemei közé egyrészt sejtes elemek tartoznak; köztük az idegen anyagok felismerésére, bekebelezésére, majd lebontására képes *fagociták* (makrofágok, dendritikus sejtek, továbbá a granulociták), valamint a kórokozók felismerését követően pusztító anyagokat kibocsátó ún. *természetes ölösejtek*. A sejtek mellett fontos szerepük van az élőlények különböző testnedveiben jelen lévő humorális faktoroknak is, így a kórokozók közvetlen elpusztítására képes ún. *antimikrobiális peptideknek*, a behatolók hatására aktiválódó *enzim-kaszád rendszereknek*, amelyek a káros vírusok és baktériumok oldását idézhetik elő, valamint számos, a különböző sejtek működését befolyásoló, az azok közötti „kommunikációt” biztosító kis-méretű molekulák, a *citokinek* jelentős számának is (1. táblázat és 1. ábra).

Szerzett (vagy adaptív) immunrendszer

A gazdaszervezetet megtámadó patogén mikrobák jelentős része elpusztul a természetes immunrendszer mechanizmusainak egyike-másika, illetve számos esetben, azok együttes működése eredményeképpen. Ez az emberi szervezetben is gyakran lejátszódó folyamat sokszor észrevehetetlen számunkra, és olyan hatékony, hogy a fertőző



1. ábra • A természetes és az adaptív immunitás egymásra épülése, összefonódása

	természetes immunitás	szerzett immunitás
<i>Résztevő sejtek</i>	fagociták (monociták/ makrofágok, granulociták, dendritikus sejtek)	limfociták (T- és B-sejtek)
<i>Résztevő oldékony tényezők</i>	komplementrendszer, citokinek, antimikrobiális peptidek	ellenanyagok, T-sejt eredetű citokinek
<i>A válaszadási képesség ismételt fertőzés után</i>	nem javul, azonos módon zajlik le, mint először; nincs memória	jelentősen javul ismételt fertőzések esetén; van memória
<i>Az aktivitás illetve védelem</i>	nem vihető át másik egyedbe	fajlagos limfocitákkal, illetve ellenanyagokkal átvihető másik egyedbe
<i>Válaszadási idő</i>	nagyon rövid, a „veszély” érzékelésekor azonnal működésbe lép	az antigén felismerése után egy vagy több hétre van szükség a kialakuláshoz

1. táblázat • A természetes (veleszületett) és a szerzett (adaptív) immunitás jellemzői

vírus vagy baktérium maradéktalan elpusztításához vezet. Időről időre azonban „megbetegszünk”, nem elegendő a természetes immunitás által biztosított védelem. Ennek több oka lehet, így például a fertőzés áldozatául esett egyed általános állapota; az, hogy a fertőző ágens nagyobb mennyiségben kerül a szervezetbe, mint amennyivel a természetes védekező rendszer meg tudna birkózni, a kórokozó változékonysága, illetve olyan „menekülési mechanizmusai”, amelyek „kijátsszák” a természetes immunvédelmi rendszert. Ekkor jut jelentős szerephez az *adaptív immunitás*, amely amellett, hogy hozzájárul a kórokozók maradéktalan elpusztításához, immunológiai memóriát is biztosít a gazdaszervezet számára.

Ki kell azonban emelni, hogy a hatékony adaptív immunválasz kialakulásához feltétlenül szükség van a természetes immunrendszer által végzett „előmunkálatokra”, vagyis arra, hogy a kórokozót bekebelező, majd lebontó fagocitasejtek megfelelő módon „beutassák” az idegen anyag egyes részeit, illetve továbbítsák az arról szóló információt az adaptív immunrendszer elemei felé. Tehát a szerzett immunitás elválaszthatatlanul ráépül a természetes immunrendszer működésére.

A magasabbrendű szervezet számára veszélyt jelentő idegen anyagokkal, kórokozókkal először a veleszületett immunrendszer elemei (makrofágok, dendritikus sejtek, természetes ölüsejtek, granulociták, komplementrendszer) veszik fel a küzdelmet. Az azonnal kialakuló válasz jelentős védelmet nyújt a szervezet számára. Ugyanezért ezek az elemek fontos információkat továbbítanak a nagy fajlagosságot és memóriát biztosító adaptív immunrendszer számára, melynek kulcsszereplői a T- és B-limfociták, valamint azok termékei: az ellenanyagok és a limfokinek. A hatékony és tartós immunológiai védelmet csak e két rendszer szoros együttműködése képes biztosítani; önmagában egyik sem elegendő.

Az idegen, többnyire káros anyag felismerése alapvetően szükséges a csak a gerinces állatokban, illetve az emberben jelen lévő adaptív immunrendszer aktiválásához is, ez a folyamat azonban lényegesen különbözik az előbb említettektől a felismerésre kerülő anyagot és a felismerő receptorokat tekintve egyaránt.

A szerzett immunitás legfontosabb tényezői a vér- és nyirokkeringésben, valamint a különböző perifériás nyirokszervekben (például mandulák, lép, nyirokcsomók) állandó „örjáratot” folytató *limfociták* (1. táblázat és 1. ábra). Ezekre a testi sejtekre az a különleges tulajdonság jellemző, hogy a csontvelői őssejtből való fejlődésük során a génállományuk egy része átrendeződik, aminek eredményeként a különböző idegen struktúrák felismerésére képesek receptorok számtalan variációban jelennek meg a felszínükön. Ezek a jelfogók minden egyes sejtklón esetében különbözőek, és mivel a klónok száma 10^9 - 10^{11} -es nagyságrendű, ez a hatalmas repertoár biztosítja azt, hogy a magasabbrendű szervezetek adaptív immunrendszerében hasonló nagyságrendben képesek felismerni idegen struktúrákat, az ún. *antigéneket* (köztük a kórokozók megfelelően „előkészített és tálatl” részeit – lásd később). A nagyfokú fajlagosság és a finom specificitás révén immunrendszerünk képes megkülönböztetni akár egy adott molekula szerkezetén belül történő változásokat is (például a benzolgyűrűn orto-, illetve meta-helyzetben elhelyezkedő metil-csoportokat). Hangsúlyozni kell, hogy a limfociták felszínén kifejeződő jelfogó molekulákat nem a csíravonal génjei kódolják, tehát nem öröklődnek változatlan formában nemzedékről nemzedékre – ellentétben a természetes immunrendszer korábban említett felismerő molekuláival, melyek az evolúció során megőrződtek, nem változóak, azonos felépítésűek. A limfocita felszíni receptorok által biztosított felismerőkészlet a folyamatosan zajló géntrendeződés ered-

ményeként naponta újratermelődik, újjászü-
letik szervezetünkben (egy limfocita élete átlagosan 6-8 nap, ezért van szükség a folyamatos utánpótlásra). Ennek a szomatikus géntrendeződési, *rekombinációs* mechanizmusnak a kialakulását egy – feltehetőleg véletlenszerű – folyamat tette lehetővé. Valószínűleg ugyanis, hogy a gerincesek kialakulásával egyidejűleg, vagyis mintegy 400 millió évvel ezelőtt a génállományba került egy olyan genetikai elem (ún. *transzpozon*), amely a géntrendeződést lehetővé tevő molekulákat/enzimeket kódolja. Ezek az enzimek kizárólag az adaptív immunitásban szerepet játszó limfocitákban működnek, és ennek következtében csak ezekben a sejtekben történik meg az antigént felismerő receptorok géneinek véletlenszerű rekombinációja.

A természetes és az adaptív immunrendszer összefonódása

Az ilyen felismerő struktúrával rendelkező limfociták két fő típusa ismert: az ún. B- és a T-sejtek. Az adaptív immunválasz beindítása e sejtek, közülük is elsősorban a T-limfociták egy csoportjának, az ún. *segítő T-sejteknek* az aktiválódása nélkül nem történik meg. Ehhez azonban feltétlenül szükség van a természetes immunrendszer sejtjeire – mindegyik az ún. hivatásos antigén-prezentáló sejtek közé tartozó *dendritikus sejtekre* és *a makrofágokra* –, amelyek képesek bemutatni az általuk felismert, majd bekebelezés után lebontott idegen anyag (kórokozó mikroba) bizonyos részeit a megfelelő fajlagosságú receptort hordozó T-sejt számára. Ezt az ún. *antigén-bemutatói folyamatot* követi az eredetileg csak kis számban jelen lévő fajlagos T-sejtek (tehát a korábban említett jelfogó-repertoár bizonyos egyedeinek) klonális osztódása, majd hatékony effektor-sejtté való differenciálódása.

A természetes immunrendszer azonban nem csak az adaptív immunválasz beindí-

tásában játszik elengedhetetlen szerepet. Az idegen anyagok szervezetből való eltávolításához ugyanis nem elegendő az antigén nagy fajlagossággal történő felismerése és az adaptív immunválasz beindítása a T-, illetve B-limfociták által. Ismét feltétlenül szükség van a veleszületett immunitás sejtjeire és molekuláira – köztük a *makrofágokra*, *granulocitákra*, valamint a számos enzim kaskádját magába foglaló ún. *komplementrendszerre*. Ezek azok az elemek, amelyek aktiválódásuk után a szervezetbe jutó vírusok, baktériumok, gombák és különböző idegen anyagok, illetve az ezekkel fertőzött sejtek teljes elpusztítását és eltakarítását végrehajják. Ezek nélkül a mechanizmusok nélkül nem állhatna helyre az egészséges állapot.

A kétféle immunrendszer között kapcsolatot létrehozó molekulák/ mechanizmusok

A fentiek alapján tehát elmondható, hogy a természetes immunrendszer egyes elemei az immunválasz minden szakaszában jelen vannak: az idegen anyag/kórokozó felismerésétől kezdődően az adaptív immunválasz beindításán és annak szabályozásán át a szervezet számára káros anyag eltakarításig. Meg kell azonban jegyezni, hogy a veleszületett immunitás jelentőségét és elengedhetetlen szerepét a magasabbrendű szervezetek immunológiai védelme során csak az utóbbi néhány évben ismerték fel. Ennek egyik oka az, hogy a molekuláris biológiai módszerek ugrásszerű fejlődése eredményeként az immunrendszer evolúciójának kutatása is jelentős lépésekkel haladt előre. Az egyre több faj esetében hozzáférhető génszekvenciák analízise alapján számos molekuláról kiderült, hogy rokon szekvenciák találhatóak az alacsonyabb és a magasabb rendű állatokban, sőt bizonyos esetekben, a növényekben is. Bebizonyosodott az is, hogy ezeknek a molekuláknak a funkciója is nagyon hasonló a külön-

böző fajokban. Az utóbbi időben egyértelműen kiderült, hogy a csupán veleszületett immunrendszerrel rendelkező, alacsonyabb rendű fajok védelmi mechanizmusainak feltárása új szempontokat ad az adaptív immunitás számos folyamatának megértéséhez, tisztázásához is. E mellett bizonyos az is, hogy a természetes immunitásban rejlő lehetőségek kiaknázása különböző terápiás eljárások, valamint új típusú vakcinációs módszerek alapjául is szolgálnak.

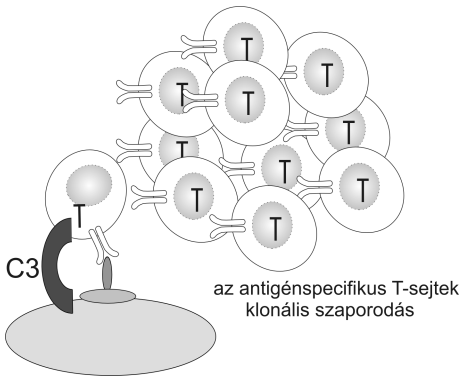
Saját kutatásaink

Annak érdekében, hogy minél jobban megértsük immunrendszerünk működését, nagyon fontos megismerni azokat a tényezőket és mechanizmusokat, amely a két rendszer közötti kapcsolat kialakításában szerepet játszanak. Kutatócsoportunk tevékenységének fókuszában évek óta ezek az összekötő elemek, illetve folyamatok vannak. Ezek közül is elsősorban a komplementrendszer egyes komponenseinek a B-sejtekre, mint a humorális immunválasz effektorsejtjeire, valamint más antigén-bemutató sejtekre (makrofágok, dendritikus sejtek) gyakorolt hatását tanulmányozzuk. Célunk annak megismerése, hogy *milyen módon irányítja, illetve szabályozza a veleszületett immunrendszer az adaptív választ*. Ezzel szoros összefüggésben arra is irányulnak a vizsgálataink, hogy megfelelő módon történő beavatkozással – vakcinációval – hogyan lehet az immunválaszt fokozni, hatékonyabbá tenni.

Számos idegen anyag vagy kórokozó a szervezetbe jutva képes azonnal aktiválni a testfolyadékokban jelen lévő *komplementrendszert*. Ennek eredményeként olyan biológiailag aktív molekulák keletkeznek, amelyek a különböző sejtekhez kötődve döntő módon befolyásolják azok működését. A komplementrendszer a természetes immunrendszer egyik fontos eleme, de emellett nélkülözhetetlen az adaptív immunválasz

minden fázisában, mivel részt vesz immunfolyamatok megindításában, szabályozásában, majd az effektor-fázisban is, vagyis a kórokozók, antigének és idegen anyagok eltakarítása során. Kulcsszerepe van ezekben az általunk is vizsgált folyamatokban a C3-as komplement-komponensnek, amely „kettős kötődésre” képes. Ugyanis azzal a különleges tulajdonsággal rendelkezik, hogy az aktiváló felszínre – így egyes kórokozók és tumorsejtek membránjára, továbbá antigén-ellenanyag komplexekhez – kovalens módon kötődik, majd ezt követően különböző sejtek ún. C3-receptoraival képes kapcsolatba lépni. E kötődés eredményeként számos nagyon fontos biológiai funkció valósul meg. Kimutattuk, hogy ezek a komplement-közvetített kölcsönhatások az immunválasz kialakulására több pontban döntően hatnak: így befolyásolják az antigén-bemutató folyamatát, a T-, illetve a B-limfociták aktiválását, valamint az ellenanyag-termelést. Igazoltuk, hogy az antigén-bemutató sejthez kovalensen kötődő C3-fragmentumok jelentősen fokozzák az antigén-specifikus T-limfociták felszaporodását, így az adaptív immunválaszt (Kerekes, 1998). E folyamatban a C3 „kettős kötődése” alapvető szerepet játszik, ugyanis az antigén-bemutató sejthez kovalensen kötődő C3-fragmentumok az aktivált T-sejteken megjelenő C3-receptorokkal kölcsönhatásba lépve erősítik a két sejt közötti kölcsönhatást

A vérben és a különböző testnedvekben jelen lévő komplementrendszer aktiválódása számos eseménnyel összefügg – így például a gyulladás folyamatával, idegen anyagok, kórokozók szervezetbe jutásával. A C3-as komponens aktiválódásának eredményeként két kötőhely alakul ki a molekulán, melyek segítségével jelentősen fokozza az adaptív immunválasz kulcsfontosságú lépését, az antigén-bemutató sejt (például makrofág, dendritikus sejt) és az antigént fajlagosan felismerő T-limfociták közötti tar-



2. ábra • A C3 komplementfehérje kapcsolatot létesít a természetes és az adaptív immunrendszer működése között.

tós kapcsolat kialakítását. Ez a „kettős kötődés” az adaptív immunitást megindító antigén-specifikus T-sejt klónok jelentős felszaporodását eredményezi.

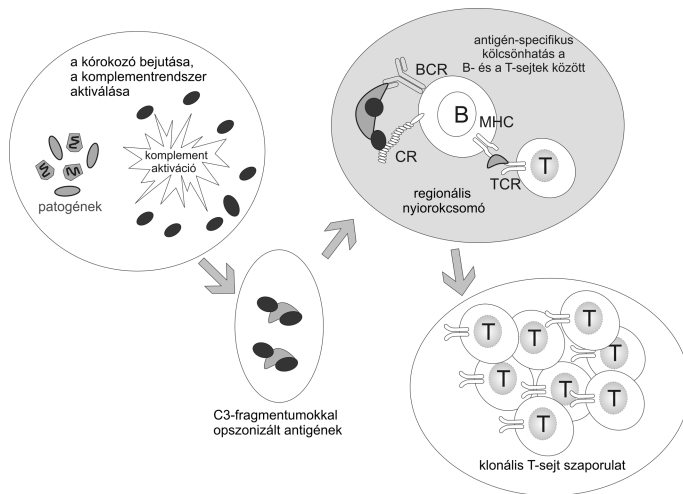
Ennek a mechanizmusnak nagy valószínűséggel a vakcináció során is szerepe van, mivel számos immunválaszt fokozó, ún. *adjuváns* anyagról ismert, hogy aktiválja a komplementrendszeret. Kísérleteinkben mi is bizonyítottuk, hogy az adjuvánsként alkalmazott poliszacharid – a gamma-inulin – jelentősen fokozza az adaptív immunválaszt a fenti folyamat által (Kerekes, 2001). A jelenség komplementfüggését oly módon is igazoltuk, hogy az állatokban előzetesen komplementhiányos állapotot idéztünk elő, és ebben az esetben a jelentős mértékű fokozó hatás elmaradt.

A komplementrendszer immunválaszt fokozó, illetve szabályozó szerepét bizonyítják azok az eredmények is, amelyek arra utalnak, hogy az antigének komplementreceptorokhoz való célzott irányításával befolyásolható az immunválasz. Saját kísérleteinkben a szó szoros értelmében az ellenanyagtermelő B-limfociták komplementreceptorát „céloztuk meg”, mivel olyan molekuláris konstrukciókat állítottunk elő RT-PCR technikával, amelyek az antigént ezekhez a re-

ceptorokhoz irányítják (Prechl, 1999). Ez a több alegységből álló rekombináns molekula tartalmazza a „célzőkészüléket”, vagyis a komplementreceptorot fajlagosan felismerő monoklonális ellenanyag könnyű- és nehézláncának variábilis régióit, valamint az ehhez kapcsolt antigén megfelelő determinánsait (esetünkben az influenzavírus hemagglutinin molekulájának bizonyos szakaszait), amely ellen a védetséget biztosítani kívánjuk. *In vitro* kísérleteinkben bizonyítottuk, hogy ez a konstrukció az antigén-bemutató sejt-ként működő B-sejtekhez kötődik, és a vírusból származó peptid-szekvenciát bemutattva jelentősen fokozza az antigén-specifikus T-sejtek osztódását (Prechl, 1999; Prechl, 2002)

Mindezek alapján *in vivo* körülmények között az alábbi „forgatókönyv” lejátszódását feltételezzük: a patogének szervezetbe jutásakor a komplementrendszer aktiválódásának számos helyi hatása jön létre – elsősorban gyulladás alakul ki. Ezzel párhuzamosan a C3-fragmentumokkal fedett (opszonalizált) antigénrészecskék a regionális nyirokcsomóba jutnak, ahol megindul a nagy fajlagosságot és immunológiai memóriát biztosító adaptív immunválasz kialakulása. Itt, a különböző sejtek – köztük a makrofágok, dendritikus sejtek, B-és T-limfociták – között kialakuló kölcsönhatásakor válik fontossá a komplementreceptorok szerepe, mivel ko-receptoroként jelentősen fokozhatják az adaptív immunválaszt (Prechl, 2000) (3. ábra).

A patogéneket a komplementaktiválás eredményeként C3-fragmentumok borítják be (opszonalizálják), és ezáltal azok egyidejűleg kötődhetnek a megfelelő specificitású B-sejtek antigénkötő receptorához (BCR) és komplement-receptorához (CR). Ez a folyamat a B-sejtek antigén-bemutató képességének fokozásához és a megfelelő fajlagosságú antigénkötő receptort (TCR) kifejező T-sejt klónok aktiválásához, következésképpen az adaptív immunválasz fokozásához vezet.



3. ábra • A komplementreceptorok és a B-sejtek antigénkötő receptorának keresztkö-tése az adaptív immunválasz fokozását eredményezi.

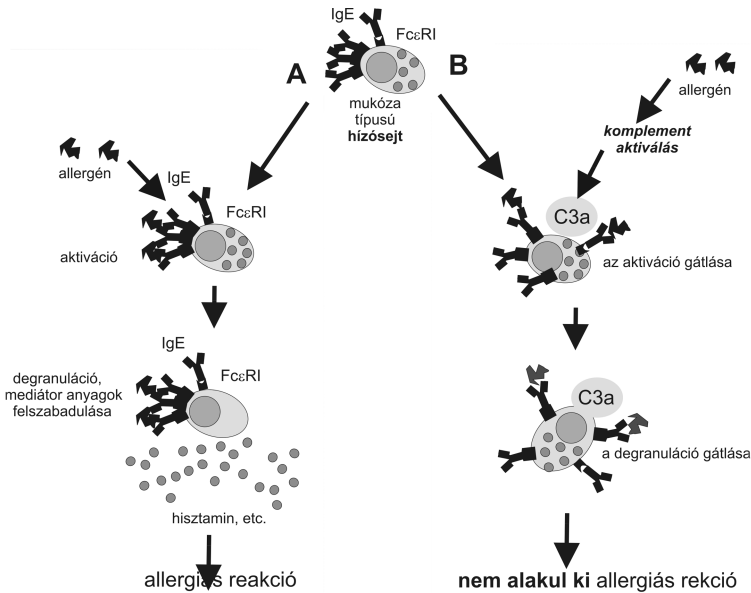
Szintén a természetes és az adaptív immunitás kapcsolatának tanulmányozása vezetett el bennünket ahhoz a felismeréshez, hogy a komplementrendszer aktiválásakor keletkező C3a elnevezésű peptid gátolja az ún. mukóza típusú hízósejtek aktiválódását, granulumai tartalmának a környezetbe ürítését, követeképpen az allergiás reakciót előidéző anyagok (köztük például a hisztamin) felszabadulását (Erdei, 1995), (4. ábra).

Az allergiás reakciók egyik legfontosabb effektorsejtje a hízósejt, amelyet az IgE-típusú ellenanyagot megkötő receptorok (FceRI) allergének általi keresztkötése aktivál. E folyamat eredményeként a sejtek granulumainak tartalma a környezetbe ürül, és az allergiás reakciók jellegzetes tüneteit (tüsszögés, viszketés, bőrpír, stb.) okozza (A). Ha azonban a komplement-eredetű peptid a sejtekhez kötődik, ez a folyamat gátolt, és nem szabadulnak ki a sejtől a túlérzékenységi reakciót előidéző anyagok (például a hisztamin) (B).

Ismert, hogy az allergének (például háziporatkából, virágporból, különböző étel-
lekből származó fehérjék) főként IgE típusú

ellenanyagok közvetítésével váltják ki a túlérzékenységi reakciót, melyben a nagy affinitású IgE-receptorok (az FceRI) keresztkötése döntő fontosságú. Az általunk leírt folyamat mechanizmusát vizsgálva bizonyítottuk, hogy a peptid, illetve annak különböző szintetikusan előállított származékai oly módon gátolják az allergiás reakció kialakulását, hogy a hízósejt aktivációját közvetítő IgE-kötő receptorokhoz kapcsolódva megakadályozzák e sejtmembrán molekulák aggregációját, illetve az ennek hatására meginduló aktivációs folyamatokat (Erdei, 1999). Célunk az, hogy az allergiás reakciót minél hatékonyabban gátló peptideket tervezzünk és állítsunk elő, amelyeket – természetesen megfelelő állatkísérletek, majd az ezt követő klinikai próbák után – terápiás célra lehet alkalmazni.

Összefoglalva tehát elmondhatjuk, hogy saját eredményeink is megerősítik azt az immunrendszer működésével kapcsolatos új elméletet, amely szerint a magasabb rendű szervezetek természetes immunrendszere döntő módon befolyásolja az adaptív immunválaszt. Az is bizonyos, hogy a veleszületett immunrendszernek ez a kapacitása



4. ábra • Az allergiás reakció kialakulásának gátlása komplement-eredetű peptidekkel.

még kiaknázatlan, és számos, az eddigiektől alapjaiban eltérő elveken alapuló terápiás eljárás, új típusú védőoltás megvalósításának lehetőségét rejti magában.

Kulcsszavak: *természetes immunitás, adaptív immunitás, immunhomeosztázis, limfocita, fagocita, komplementrendszer, vakcináció, allergia*

IRODALOM

Erdei Anna (1994): New Aspects of Complement Structure and Function. Medical Intelligence Unit. CRC Press/R. G. Landes Company

Erdei Anna – Andreev, S. – Pecht, I. (1995): Complement-peptide C3a Inhibits IgE-mediated Triggering of Rat Mucosal Mast Cells. *International Immunology*, **7**, **9**. 1433-1439.

Erdei Anna – Tóth G. K. – Andrásfalvy M. – Matkó J. – Bene L. – Bajtay Zs. – Ischenko, A. – Rong, X. – Pecht, I. (1999): Inhibition of IgE-mediated Triggering of Mast Cells by Complement-Derived Peptides Interacting with the FcεRI. *Immunology Letters*, **68**, **1**. 79-82.

Fearon, Douglas T. – Locksley, R. M. (1996): The Instructive Role of Innate Immunity in the Acquired Immune Response. *Science*. Vol. 272. 5 April. 50-54.

Kerekes Krisztina – Cooper, P. D. – Prechl J. – Józsi M. – Bajtay Zs. – Erdei A. (2001): Adjuvant Effect of g-Inulin Is Mediated by C3-Fragments Deposited on Antigen Presenting Cells. *Journal of Leukocyte Biology*, **69**. 69-74.

Kerekes Krisztina – Prechl J. – Bajtay Zs. – Józsi M. – Erdei A. (1998): A Further Link between Innate and Adaptive Immunity: C3-Deposition on Antigenpresenting Cells Enhances the Proliferation of Antigen-Specific T Cells. *International Immunology*, **10**. 1923-1930.

Medzhitov, Ruslan – Janeway C. A. Jr. (1997): Innate Immunity: Impact on the Adaptive Immune Response. *Current Opinion in Immunology*. **9**. 4-13.

Prechl József – Baiu, D. C. – Horváth A. – Erdei A. (2002): Modeling the Presentation of C3d Coated Antigen by B Lymphocytes: Enhancement by CR1/2-BCR Coligation Is Selective for the Coligating Antigen. *International Immunology*. **14**. 241-247.

Prechl József – Erdei A. (2000). Immunomodulatory Functions of Murine CR1/2. *Immunopharmacology*. **49**. 117-124.

Prechl József – Tchobanov, A. – Horváth A. – Baiu, D. C., Hazenbos, W. – Rajnavölgyi É. – Kurucz I. – Capel, P. J. A. – Erdei A. (1999). Targeting of Influenza Epitopes to Murine CR1/CR2 Using Single Chain Antibodies. *Immunopharmacology*. **42**, **1-3**. 159-165.

A HŐSOKKFEHÉRJÉK IMMUNOLÓGIAI TULAJDONSÁGAI ÉS SZEREPÜK AZ ÉRELMESZESEDÉS KELETKEZÉSÉBEN

Füst György

az orvostudomány doktora – fustge@kut.sote.hu

Prohászka Zoltán PhD, Cervenak László

Semmelweis Egyetem, ÁOK. III. Belgyógyászati Klinika
és MTA-SE Anyagcsere és Atherosclerosis Kutatócsoport

A hősokkfehérjék (angol nevének rövidítése szerint hsp) a sejtek legfontosabb fehérjéi közé tartoznak, elengedhetetlen szerepet játszanak a sejtek életében normál körülmények között, és akkor is, amikor a sejteket (vagy az egész szervezetet) ártalom, stressz éri. Nevüket onnan kapták, hogy amikor a sejteket néhány fokkal felmelegítjük ahhoz a hőfokhoz képest, amelyen a kémcsőben tenyészjük őket, akkor e fehérjék termelődése jelentős mértékben megnő. Természetesen ugyanez a folyamat játszódik le akkor is, ha az egész szervezet hőmérsékletét növeljük meg a fiziológiához képest. A hősokkfehérjék produkciója megnövekszik akkor is, ha a sejteket más stresszhatás éri, például elvonjuk tőlük az oxigén egy részét, illetve visszaadjuk ezt, ha kevesebb cukrot kap a sejt, ha szervezetet fertőzés éri, és ezáltal a sejtek érintkezésbe kerülnek a baktériumok egyes alkatrészeivel – az ún. endotoxinokkal, vagy az infekció hatására meginduló immunválasz során keletkező egyes kis molekulatömegű fehérjék vagy polipeptidek (citokinek, komplement fragmentumok, akut fázis fehérjék) kerülnek a sejtrel érintkezésbe. A stresszre adott válaszban játszott általános jelentőségükre való tekintettel a hő-

sokkfehérjéket igen gyakran stresszfehérjéknek is nevezik. A hősokkfehérjék egyik legfontosabb jellemzője konzervatív természetük, tehát az, hogy az evolúció során szerkezetük csak részben változik, a bakteriális és az emberi hősokkfehérjék között 50 %-ot is meghaladja a szerkezeti egyezés. Azonban – mint később látni fogjuk – az evolúció során bekövetkező változások nem hanyagolhatók el, és jelentős mértékben befolyásolják a hősokkfehérjék immunológiai sajátosságait is.

Mindaz, amit a hősokkfehérjéről tudni érdemes

– megtalálható Csermely Péter (2001) a közelmúltban megjelent *Stresszfehérjék* című könyvében. Az igen magas színvonalon, ugyanakkor közérthetően és szórakoztatóan megírt könyvet minden érdeklődő olvasónak melegen ajánljuk. Jelen dolgozatban csak röviden foglaljuk össze a hősokkfehérjék általános tulajdonságaival és élettani szerepével kapcsolatos tudnivalókat, a közleményben elsősorban a hősokkfehérjék immunológiájával és munkacsoportunk ezzel kapcsolatban elért eredményeivel foglalkozunk.

Milyen szerepet játszanak a hőszokkfehérjék a sejtek belsejében?

A hőszokkfehérjék sok népszerű, a működésüket személetesen tenni törekvő nevet kaptak a tudományos irodalomban. Ezek egyike a nemzetközileg elterjedt *chaperone* elnevezés (azzal a megszorítással, hogy vannak olyan *chaperone*-ok is, amelyek nem tartoznak a hőszokkfehérjék közé). A francia eredetű *chaperoneszó* (érdekes módon ezt még az angolok is az eredeti francia kiejtés szerint „saperon”-nak és nem „cseperon”-nak ejtik) kísérőt, *gardedame*-ot jelent, tehát egy olyan személyt, akinek jelenléte elengedhetetlen volt ahhoz, hogy egy jobb társaságba tartozó fiatal hölgy nyilvános helyen (bálban, színházban, operában) mutakozzék. A hőszokkfehérjék valóban szoros közelségben kísérik el a sejt fehérjéit, szerepük azonban ennél sokkal fontosabb és bonyolultabb. Élettani körülmények között a hőszokkfehérjéknek a születő fehérjék csavardásában van a legnagyobb jelentőségük. Az emberi és állati sejtekben a riboszómákon születő (tehát az RNS-ről az ez által meghatározott aminosav sorrendben összeépülő) proteinek segítséget igényelnek ahhoz, hogy elnyerjék végső, a működésükhöz feltétlenül szükséges szerkezetüket. Ez csavardás vagy más néven tekeredés útján következik be. A hőszokkfehérjék egy másik, gyakran használt neve ezért a dajkafehérje. A hőszokkfehérjék elősegítik és meggyorsítják ezt a folyamatot. Ennél talán még fontosabb funkció az, hogy a normál körülmények között vagy különösen a sejtet ért ártalom hatására „elromlott” szerkezetű (tehát részben kitekeredett és visszatekerendő) proteineket segítsék abban, hogy eredeti struktúrájukat visszanyerjék. Ennek különböző mechanizmusai lehetnek; legérdekesebb példáját a hőszokkfehérjék 60 kD körüli molekulatömegű családjába tartozó proteinek esetében látjuk. (A hőszokkfehérjék leggyakrabban

használt felosztása molekulatömegük alapján történik, a legfontosabb családok a kis-méretű hőszokkfehérjék, a kb. 60 kilodalton molekulatömegű hőszokkfehérjék (hsp60, a hsp70, a hsp90 és a hsp100).

A hsp60 szerkezete igen érdekes: két talpával egymáshoz illeszkedő pohárhoz hasonlítható. (1. ábra)

Hsp60 – nyitott

Hsp60 – zárt

Hsp10 (sapka)



1. ábra • A 60 kD molekulatömegű humán hőszokkfehérje szerkezetének vázlatos ábrázolása

A poharakhoz fedő vagy sapka is tartozik, ezt egy másik hőszokkfehérje, a hsp10 alkotja. Az „elromlott” fehérje a pohár belsejébe kerül bele, a sapka rázáródik, majd a hsp60 a fehérjék szálainak húzogatása, cincálása útján (a részletek Csermely Péter könyvében megtalálhatók) eléri, hogy helyreálljon a fehérje eredeti, gombolyagszerű, a működéséhez elengedhetetlen szerkezete. Ezután (bonyolult energetikai folyamatok útján) a sapka lekerül a pohárról, a kész, „meggyógyított” fehérjét a hsp60 innen kilöki, majd a másik pohár kerül használatba stb. Mivel stressz hatására a sejtben belül igen sok fehérje szerkezete bomlik fel, érhető, hogy a gyógyító fehérjék sejtben belüli koncentrációja az ezt követő néhány percen belül a sokszorosára nő meg.

A hőszokkfehérjéknek vagy stresszfehérjéknek a fent leírtakon kívül még számos fontos feladatuk van a sejtek belsejében. Így hálózatuk rendet teremt a citoplazmán belül, részt vesznek a jelátviteli folyamatokban, tehát azokban a folyamatokban, amelyek

során a sejtmembránon kihelyezett vagy esetleg a sejt belsejében található jelfogót, receptort érő ingerek hatására megindul vagy megváltozik egyes mRNS-ek, majd fehérjék szintézise. A hősokkfehérjéknek szerepük van a sejtmembránon keletkező sérülések „befoltozásában”, a selejtes, már nem javítható fehérjék lebontásában, és abban a végső – apoptózisnak vagy programozott sejthalálnak nevezett – folyamatban is, amelyeknek az a célja, hogy a sejtnak „szép” vagy inkább nyugodt halála legyen, tehát pusztulása ne váltson ki a környezetet károsító gyulladási reakciókat.

Hogyan kerülhetnek ki a hősokkfehérjék a sejtek belsejéből, hogyan kötődhetnek vissza a sejtekhez, és mi lehet ennek a következménye?

Az újabb vizsgálatok szerint mind a hsp70, mind a hsp60 jelentős mennyiségben megtalálható az egészséges személyek keringésében. Ma még nem ismert a plazmában megtalálható szolúbilis hősokkfehérjék forrása. Egyik sejtípus esetében sem találtak szabályozott hősokkfehérje-szekrécióna utaló jeleket. Egyik lehetséges magyarázat, hogy bizonyos molekuláknak a sejtől való kikerülése, exocitózisa során a tekeredésüket szabályozó dajkafehérjék is passzív módon távoznak a sejtől. Egy másik szerint, szintén passzív hősokkfehérje-felszabadulás történhet, mikor a nekrozis („erőszakos” sejtpusztulás) és kisebb mértékben a programozott sejthalál során elpusztult sejtek belsejéből fehérje molekulák szabadulnak fel. Egy alternatív magyarázat szerint a vérplazmában oldott, szolúbilis hősokkfehérjék jelenléte a keringésben arra utal, hogy a hősokkfehérjék intercelluláris stresszjelző molekulákként működnek (Ranford, 2000). Nemrégiben vetődött fel ez a hipotézis, de mindeközéig hiányoznak a kísérletes bizonyítékok. A szerzők feltételezése szerint az ősi stresszjelző molekulák, a hősokkfehérjék a magasabb rendű szervezetekben visszanyerik ősi funkciójukat,

és szövetről szövetre (vagy szervről szerve) továbbítják a stressz „hírét”. Figyelembe véve, hogy a normál bélflóra baktériumaiból a sejteket állandóan enyhe stresszállapotban tartó endotoxinok kerülnek folyamatosan a keringésbe, ez az elmélet magyarázatul szolgálhat a szolúbilis hősokkfehérjék jelenlétére az egészséges személyek vérében.

Az elmúlt években számtalan bizonyíték gyűlt össze arról, hogy az immunsejtek és egyéb sejtek, köztük az érfalakat bélelő endotel sejtek, receptor közvetítésével felismerik a hősokkfehérjéket, és így a hősokkfehérjék célsejteket aktiválhatnak. Friedland és munkatársai először 1993-ban humán monocita sejteken igazolták, hogy a hsp65-tel (a tuberkulózist okozó baktérium, a *M. tuberculosis* hősokkfehérjéjével) történő stimuláció hatására gyulladáskeltő kis molekulatömegű anyagok (ún. proinflammatorikus citokinek) szabadulnak fel. E vizsgálatokat később mások az emberi hsp60 esetében is megerősítették. A hsp60 fehérjék citokin-szekrécióna kifejtett hatásain túl számos más szerepet is tulajdonítottak a vérbe kerülő hősokkfehérjéknek, mint például az endotel sejtek aktivációját, a csontfelszívódás beindítását és az idegsejtek védelmét.

Az utóbbi évek során derült ki az, hogy bizonyos sejtípusok specifikus felszíni hősokkfehérje-receptorokkal rendelkeznek. Néhány felszíni receptorról, mint például az először a *Drosophila*-ban felfedezett Toll-szerű receptor családról, és az alfa-2-makroglobulin receptorról (CD91) írták le, hogy valószínűleg hősokkfehérje-receptor molekulák. Legújabbán azt is felismerték, hogy a baktériumokból a keringésbe kerülő endotoxinok fő alkotórészei, a lipopoliszacharidok CD14-nek nevezett receptorai is részt vesznek a hsp60 molekulák sejtaktivációs folyamataiban.

Továbbá, a vérplazmában léteznek olyan molekulák, melyek hősokkfehérjék felismerésére képesek. Munkacsoportunk elsőként

tanulmányozta és mutatta ki a hősokkfehérjék komplementaktiváló képességét. A komplement a vérplazmában jelenlévő enzimrendszerek egyike, amelynek igen fontos szerepe van a fertőzések elleni védekezésben. A hsp70 esetében a klasszikus útvonal jelentős aktivációját figyeltük meg (Prohászka, 2002). Az aktiváció első lépése során az első komplement komponens, a C1q, a hsp70 fehérje N-terminális doménjéhez kötődik. A hsp60 esetében szintén a klasszikus útvonal aktivációját figyeltük meg (Prohászka, 1999), bár ebben az esetben az aktiváció fő szabályozói a specifikus hsp60-ellenes antitestek. A hősokkfehérjék komplementaktiváló hatásának eredményeképpen igen erős gyulladáskeltő fehérjefragmentumok keletkezhetnek, melyek jelentős szerepet játszhatnak egyes emberi megbetegedések, így például az érelmeszesedés (lásd később) keletkezésében is.

A hősokkfehérjék antigenitása, a hősokkfehérjék elleni immunválasz, mint az „immunológiai homunculus” része

A hősokkfehérjék jelentős szerepet játszanak az immunválasz szabályozásában. Konzervatív természetükből következik, hogy a kórokozók elleni immunreakciók az emberi és állati szervezetben hasonló szerkezetű és az ellenanyagokkal, illetve az immunsejtekkel reagálni képes hősokkfehérjékkel találkozhatnak. Korábban kizárólag ezzel a keresztreakcióval magyarázták azt a megfigyelést, hogy az egészséges egyének túlnyomó többségének vérében is kimutathatók a hősokkfehérjék elleni antitestek. Ma már tudjuk, hogy a helyzet nem ilyen egyszerű: az immunológusok többsége elfogadja I. R. Cohen (1992) paradigmáját, amely szerint a szervezet saját, az evolúció során legkevésbé változó és ezért a szervezet működése szempontjából elengedhetetlen alkatrészeivel szemben egy olyan „immunológiai homunculusnak” nevezett védőhálóz-

tot hoz létre, amely megakadályozza a saját sejteket, szöveteket károsító autoimmun kóros folyamatok, betegségek kialakulását. A hősokkfehérjék is ezek közé az alkotórészek közé tartoznak, ezért az ellenük az

A hősokkfehérjék számos baktérium immundomináns antigénjei, tehát velük a fertőzés során erős immunológiai reakciót adó antitestek és immunsejtek keletkeznek, amelyeknek jelentős szerepük van a későbbi bakteriális infekciók elleni védekezésben.

A szervezet immunológiai reakciókat fejleszt ki a legfontosabb, és a törzsfajlás során legkonzervatívabb fehérjéivel, így a hősokkfehérjékkel szemben is. Ezt Cohen nyomán immunológiai homunculusnak nevezzük. A homunculus védi a szervezetet attól, hogy saját immunrendszere támadja meg. Ha meghibásodik, önkárosító folyamatok, ún. autoimmun betegségek lépnek fel.

A hősokkfehérjék képesek a tumor antigénekből képződő peptidokhoz kapcsolódni, és ezáltal megsokszorozzák a tumorok elleni immunválasz hatékonyságát, ezért szóba jöhetnek, mint a daganat ellen védő oltóanyagok alkotórészei.

A hősokkfehérjék ellen antitestek és specifikus T-sejtek keletkeznek egészséges egyénekben is, ezek mennyisége változhat (emelkedik, de néha csökken is) egyes betegségekhez vezető kóros folyamatok hatására. A kórokozó mikroorganizmusok jelentős mennyiségben jelen lévő alkotórészei a hősokkfehérjék. Amikor egy infekció bekövetkezik, a szervezet felismeri a hősokkfehérjéket, ez a folyamat elősegíti a később bekövetkező bakteriális fertőzések leküzdését.

1. táblázat • A hősokkfehérjék szerepe az immunválasz szabályozásában, immunválasz a hősokkfehérjék ellen

egészséges egyénekben észlelhető immunválaszt is az „immunológiai homunculus” részének lehet tekinteni.

Igen lényeges megfigyelés az is, hogy a hősokkfehérjék (legfőképpen a gp96 és a hsp70) figyelemreméltó hatékonysággal képesek a tumorokkal és a vírusokkal szemben a T-sejtek által közvetített immunválasz beindítására (Srivastava, 1998). Az erős immunválasz hősokkfehérjék révén történő elindításának molekuláris mechanizmusa azzal a tényvel magyarázható, hogy a hősokkfehérjék természetes adjuvánsként aktiválják az antigénprezentáló sejteket. Az egyes tumorokra jellemző antigének sajnos a gyenge immunválaszt kiváltó antigének közé tartoznak. Újabban azonban igazolták, hogy a tumorantigének immunválaszt kiváltó képessége (antigenitása) sokszorosára nőhet akkor, ha ezek a hősokkfehérjékhez kapcsolódnak, vagy mesterségesen ezekhez kapcsoljuk össze. A tumorantigénekből és a hősokkfehérjékből álló oltóanyagokkal egyre ígéretesebbnek tűnő kísérleteket folytatnak.

A hősokkfehérjék konzervatív természete

A hősokkfehérjék családja igen konzervatív a törzsejlődés során (például a baktériumok és az ember hősokkfehérjéi kb. 50 %-ban azonosak), ezért esetükben fellép a félig telepohár dilemmája: melyik a fontosabb, az azonoság fennállása, vagy az, hogy 50 %-ban különböznek-e a fehérjék. Mivel már korai kísérleteink is arra mutattak, hogy a bakteriális és az emberi hősokkfehérjék számos tulajdonsága nem tekinthető azonosaknak, munkacsoportunk elsősorban a különbségek iránt kezdett érdeklődni. A továbbiakban két olyan kísérlet eredményét ismertetjük, amely a bakteriális és az emberi hsp60 családba tartozó hősokkfehérjék közötti jelentős eltérések fennállását igazolják.

Az első kísérletben azt vizsgáltuk, hogy az endothel sejtek hogyan reagálnak a bakteriális (hsp65) és a humán (hsp60) fehérjékkel

történő kezelésre. A vizsgálatokat köldökzsinórból származó véna endothel sejttenyészetekben végeztük (ez az endothel sejt kutatás standard modellje világszerte). A tenyészetekhez géntechnológiai úton előállított oldott hsp60-at vagy kétféle baktériumból (*Mycobacterium bovis* és *Escherichia coli*) származó hsp65-öt adtunk különböző koncentrációban, négy órával később megmértük, hogy megjelenik-e a sejteken egy ún. adhézios (a sejtek letapadását elősegítő) molekula, az E-selectin. Az E-selectin mennyiségét egy immunológiai eljárás (sejtes ELISA) segítségével határoztuk meg. Pozitív kontrollként bakteriális lipopoliszacharidot (LPS) használtunk, amelyről ismert, hogy erősen megnöveli az E-selectin mennyiségét az endothel sejtek felszínén (2. ábra).

Éles különbséget találtunk a hsp60 és a hsp65 között: míg az előbbi a legmagasabb koncentrációban csaknem az LPS-sel azonos mértékben növelte meg a sejt felszíni E-selectin koncentrációt, és az alacsonyabb koncentrációk esetében is jól mérhető növekedést találtunk a kezeletlen kontrollhoz képest. Ezzel ellentétben az *E. coli* hsp65-je csak a legmagasabb koncentrációban a *M. bovis* hsp65-je pedig még ebben a koncentrációban sem növelte meg az E-selectin mennyiségét az endothel sejteken. Az E-selectin megjelenése arra mutat, hogy az endothel sejt aktiválódott, amely (mint később látni fogjuk) az érlelmeszesedéshez vezető folyamat első lépése. Eredményeink (melyek közzését 2003-ban tervezzük) arra mutatnak, hogy e sejteket a hősokkfehérjék 60 kD családjába tartozó hsp60 sokkal erősebben tudja aktiválni, mint az ugyanebbe a családba tartozó bakteriális fehérjék.

A másik, korábban elvégzett kísérlet sorozatban (Prohászka, 1999) arra kerestünk választ, hogy a humán hsp60-nal reagáló IgG típusú antitestek egyforma mértékben reagálnak-e a mycobacteriális hsp65-tel is? A kísérletet súlyos koszorúérbetegek vérsavó-

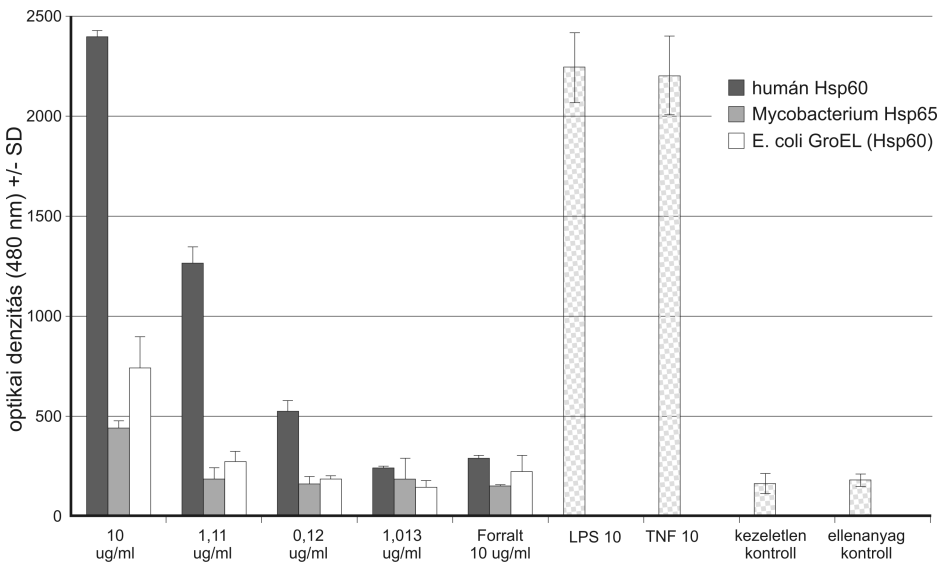
jával végeztük, mivel bennük (mint később erről szó lesz) gyakori a magas koncentrációjú anti-hsp60 antitest. Egy ilyen beteg szérumához azonos mennyiségben adtunk tisztított emberi hsp60-at illetve mycobacteriális hsp65-öt, majd megvizsgáltuk, hogy az antitestek hogyan kötődnek a hsp60-nal fedett műanyag lemezekhez. (3. ábra).

Mint látható, a hsp60 erősen blokkolta az antitestkötődést. Ezzel szemben a hsp65-tel előzetesen összekevert szérumból csaknem ugyanannyi antitest kötődött le a hsp60-nal fedett lemezre, mint abból a kontrollmintából, amelyhez nem adtunk előzetesen semmit. Hasonló eredményeket kaptunk más betegek szérumaival. A kísérlet fordítva is működött: a hsp65-tel fedett lemezhez való antitestkötődést sokkal jobban lehetett gátolni hsp65-tel, mint hsp60-nal. Ezek az eredmények egyértelművé tették, hogy a hősokkfehérjéken vannak olyan antigénegységek (epitópok), melyek nem konzervatívak, az evolúció során elvesztek, vagy újonnan jelentek meg.

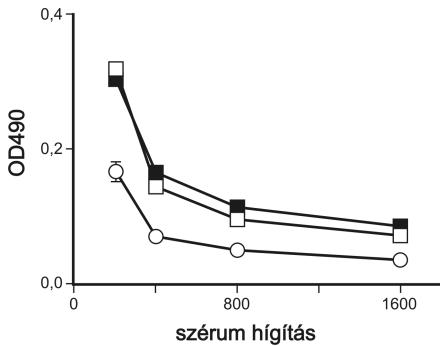
A hősokkfehérjék elleni immunválasz szerepe az érlelmeszesedéshez vezető kórfolyamat megindításában és fenntartásában

Munkacsoportunk kutatómunkájának egyik legfontosabb területe a hősokkfehérjék elleni antitestek és egyes emberi betegségek közötti esetleges összefüggések vizsgálata. Többféle betegségben (fiatalkori cukorbetegség, egyéb autoimmun betegségek, gyulladásos bélbetegségek) végeztünk ilyen vizsgálatokat, a legérdekesebb eredményeink azonban az érlelmeszesedés eredetű érbetegségekhez fűződnek.

Az érlelmeszesedés (atherosclerosis) multifaktoriális betegség. Az elmúlt évtizedekben számos, kockázati tényezőnek nevezett faktorról (elhízás, magas vérnyomás, az ártó (LDL) koleszterin magas és a védő koleszterin (HDL) alacsony szintje, cukorbetegség stb.) derítették ki, hogy szerepet játszik az atherosclerotikus plakk keletkezésében.



2. ábra • A hősokkfehérjék családjába tartozó két fehérje, a rekombináns úton előállított mycobacteriális hsp65 és human hsp60 hatása human köldökzsinór-véna endothel sejtek (HUVEC) E-selectin expresszióval mért aktiválódására



3. ábra • IgG antitestek kötődése hsp60-hoz egy koszorúérbeteg szérumából. Egy hsp60-nal fedett ELISA lemezhez különböző hígítású szérumot adtunk, és detektáltuk a lemezhez kötődött antitestek mennyiségét. Humán hsp60-at (-○-) és *M. bovis* hsp65-öt (-■-) alkalmaztunk a kötődés gátlására, melyet a kezeletlen kontrollhoz (-□-) viszonyítottunk. A hsp60 esetében szignifikáns gátlást tapasztaltunk ($p < 0,001$).

Számos adat azonban arra utal, hogy a fő kockázati tényezőkhöz kívül más mechanizmusok is részt vesznek az atherosclerosis pathogenesisében. Sok koszorúérbetegségben szenvedő betegnél hiányoznak például a klasszikus kockázati tényezők. Továbbá előfordul, hogy egy adott populációban a vér lipidszintjének megfelelő mértékű csökkentése, a testsúly normalizálása, a dohányzás elhagyása, és az életmódbeli változtatások nem szüntetik meg a coronariabetegséget, a populáció egy jelentős százalékában a koszorúérbetegség mégis megjelenik. A fentiekben túl, az elmúlt években számos tudományos bizonyíték gyűlt össze arról, hogy az atherosclerosis kialakulásában és progressziójában immunológiai folyamatok is részt vesznek (Ross, 1999). Úgy tűnik, hogy a legkorábbi léziók az érfalban (ún. zsíros csíkok) kizárólag gyulladásos eredetűek, immunsejteket és komplement-immunglobulin depozitumokat tartalmaznak. Steinberg frissen megjelent összefoglalójában meggyőzően bizonyítja, hogy a koleszterin magas szintje és a gyulladás „bűntársak” az érlelme-

szesedés keletkezésében (Steinberg, 2002). Az immunológusok szemszögéből az egyik legfontosabb kérdés a helyi immunaktivációt kiváltó és fenntartó molekulák azonosítása. Jelenleg a megváltozott saját (oxLDL, glukóz konjugált végtérmekek, hőszokkfehérjék és a béta-2 glikoprotein-I), és az idegen struktúrák (leginkább fertőző ágensek) állnak az immunológiai triggermechanizmusok kutatásának középpontjában (Hansson, 2001).

Az érlelmeszesedés pathogenesisében a gyulladásos-immunológiai tényezők szerepének tanulmányozására tett kísérleteink során megpróbáltunk komplex vizsgálatokat végezni. Súlyos coronariabetegek egy csoportjában mértük a 60 kDa-os hőszokkfehérje elleni antitestek mennyiségét, kiegészítve a szisztémás immunválasz markereinek, a kórokozók (például *H. pylori*, *C. pneumoniae*, cytomegalovírusok) szembeni szeropozitivitásnak és a legfontosabb, jellemzőket nagy valószínűséggel befolyásoló genetikai tényezők meghatározásával.

A hőszokkfehérje elleni antitestek magas szintje és az érlelmeszesedés eredetű értegségek kifejlődése, illetve súlyosbodása közötti összefüggést igen sok munkacsoport eredményei igazolják. Georg Wick és munkacsoportja szolgáltatta erre az első bizonyítékot: egészséges emberekben szoros összefüggést találtak a hsp65 elleni antitestek magas szérumkoncentrációja és a nyaki főverőér érlelmeszesedéses plakkok következtében bekövetkező szűkülete között (Xu, 1993). Később azt is igazolták, hogy a szűkület elsősorban azokban a betegekben súlyosodik, akiknek magas az anti-hsp65 antitest szintje (Xu, 1999). Ugyanez az innsbrucki munkacsoport (Hopplicher, 1996) és mások (Birnie, 1998) összefüggést találtak az emelkedett anti-hsp65 antitest szintek és a koszorúérbetegség előfordulása között is. Kanadai kutatókkal közösen végzett vizsgálatainkban (Veres, 2002c) újabban azt is igazolni tudtuk, hogy a magas anti-hsp65 antitest szint olyan súlyos

érelmeszesedésben szenvedő betegekben is előre jelzi az újabb myocardialis infarctus, stroke vagy hirtelen szívhalál bekövetkezését, akiknek többsége korábban már átesett myocardialis infarctuson.

Munkacsoportunk – holtversenyben (a két dolgozat megjelenését egy hónap választotta el) egy amerikai csoporttal – volt az első, amely összefüggést talált az emberi hsp60 elleni antitestek magas szintje, és a súlyos coronariabetegség között (Prohászka, 2001, Zhu, 2001). Azt is igazoltuk, hogy azokban az egyénekben, akik fertőzöttek egy *Chlamydia pneumoniae* nevű, a sejtek belsejében szaporodó baktériummal, a magas anti-hsp60 antitest-szint csaknem százszorosára növeli a súlyos koszorúérbetegség kockázatát a Chlamydia pneumoniae-val nem fertőzött és normál anti-hsp60 antitest szintű egyénekhez képest (Burián et al, 2001).

Így tehát vizsgálatok egész sora igazolja a 60 kD családba tartozó antitestek emelkedett szintje, és az érelmeszesedéses eredetű érbetegségek közötti kapcsolatot. (Érdekes módon ugyanez nem igaz a hsp70 elleni antitestekre, mert vizsgálataink szerint (Kocsis, 2002) nincs különbség a súlyos koszorúér-betegek és az egészséges egyének anti-hsp70 szintje között.)

Georg Wick 1995-ben állította fel (az akkor még elsősorban állatkísérletekkel alátámasztott) elméletét arról, hogy az anti-hsp60 antitestek hogyan vezetnek az érfalak gyulladásához és érelmeszesedéshez. A folyamat legfontosabb lépései: 1. Stressz hatására a sejtek belsejéből hősokkfehérjék (így például hsp60) kerülnek ki az érfalak egyes részein lévő endothel sejtek felszínére. 2. A hsp60 elleni antitestek hozzákapcsolódnak az endothel sejt felszínén lévő antigénhez 3. Az antigén-antitest kapcsolódás hatására kóros immunológiai reakciók indulnak meg, amelyek az érfalak egyes részein gyulladást kialakulásához vezetnek. A gyulladás kialakulásához természetesen nemcsak ez a

reakció, hanem immunológiai és nem-immunológiai folyamatok is hozzájárulhatnak, majd a lipid anyagcsere rendellenességeivel, a véralvadási faktorok és más plazmaenzimrendszerek genetikai hibáival együtt, a lipid-anyagcsere rendellenességeivel „bűnszövet-ségben” vezetnek az érelmeszesedés, az érfalakon kifejlődő plakkok kifejlődéséhez és progressziójához. Az ezáltal bekövetkező szűkület, illetve a plakkok szétrepedése és a véralvadékok kialakulása vezet azután az olyan akut eseményekhez, mint a stroke vagy a myocardialis infarctus, amelyek hazánkban és a fejlett országok többségében is a korai halálozás fő okait jelentik.

Nyilvánvaló, hogy a fent leírt kóros folyamatlánc egyik kulcslépése az endothel sejtek felszínére kerülő hsp60 és az antitestek kapcsolódása, és az is könnyen belátható, hogy a folyamat annál súlyosabb lesz, minél nagyobb az antitestkoncentráció. A kérdés azonban az, hogy miért magasabb az anti-hsp60 és az anti-hsp65 antitest-szint az érelmeszesedéses eredetű érbetegségekben szenvedők vérében. Erre a legalább annyira filozófiai, mint orvosi jellegű kérdésre alapvetően két magyarázat adható, amelyek azonban nem zárják ki egymást, tehát mind a kettő igaz lehet.

Az egyik magyarázat szerint a hősokkfehérjék ellen csak akkor keletkezik immunválasz, ha valami ezt a megindítja. A hősokkfehérjék elleni immunválasz kialakulásának fő okai, az elsősorban Georg Wick (2001) által képviselt elmélet szerint, a szervezetet ért infekciók. A fertőző ágensek, ezen belül is az igen sok hsp65-öt tartalmazó mycobacteriumok, amelyek a tuberkulózist okozzák, immunválaszt indítanak be. Ha a hősokkfehérje elleni antitestek és immunsejtek mennyisége magas lesz, akkor a szervezet sikeresen tudja leküzdeni a kórokozókat. De ugyanezek az antitestek keresztreakció révén kötődni tudnak az endothel sejtek felszínén a stressz hatására megjelenő hsp60-hoz is, ami viszont az érelmeszesedést segíti

elő. Az elmélet szerint tehát a mycobacterium és egyéb baktériumok elleni sikeres védekezésnek ára van – az érelmeszesedés kialakulása. Ez a rendkívül szellemes és szuggesztív elmélet azonban nem áll teljes összhangban az irodalmi adatokkal és saját megfigyeléseinkkel sem.

Így például az eddig elvégzett vizsgálatainkban nem találtunk összefüggést a hsp60 elleni antitest titer és az egyik olyan kórokozóval (*Chlamydia pneumoniae*, cytomegalovírus, *Helicobacter pylori*) való fertőzöttség között sem, amelyek szerepet játszhatnak az érelmeszesedés kialakulásában (Prohászka, 1999; Burián, 2001; Veres 2002c). Xu és munkatársai azt észlelték, hogy öt éven keresztül követett egészséges egyénekben nem következett be változás a hsp65 elleni antitest titerekben: akiknek magas volt a titerük, azoknak öt éven keresztül magas maradt, akiknek meg alacsony, azoknak alacsony is maradt (Xu, 1999).

Így indokoltnak látszott alternatív magyarázatot keresni. Itt visszautalnánk arra a korábban már megemlíttet elméletre, amely szerint a hősokkfehérjék elleni immunválasz az ún. természetes immunválasz, az immunológiai homunculus része. Ennek alapján a következő hipotézist állítottuk fel a magas anti-hsp60 antitest-szint és az érelmeszesedéses eredetű érbetegségek közötti szoros összefüggés magyarázatára. Sok bizonyíték támasztja alá, hogy az ősi, konzervatív struktúrákkal szembeni, az immunológiai homunculus részét képező immunválasz az egyes antigénekkal szemben lehet gyenge vagy erős, és az immunválasznak ez az intenzitása állandó, éveken, évtizedeken, sőt valószínűleg az egész életen át megmarad. Ha ez igaz a hősokkfehérjékre is, akkor vannak olyan egyének, akik születésüktől kezdve magas titerben termelnek anti-hsp60 ellenanyagot.

Ha ezekben az egyénekben következik be stressz hatására fokozott hsp60 expresszió az érfalakat bélelő endothel sejtek felszínén, akkor náluk súlyos érfalgulladás várható, és megnő az érelmeszesedés kifejlődésének és progressziójának a kockázata. Ugyanez nem történik meg olyan egyénekben, akiknek a hsp60 elleni antitest válasza eredendően gyenge. Ez a hipotézis felveti azt, hogy a hsp60 elleni immunválasz erőssége genetikai szabályozás alatt áll. Két olyan megfigyelést közöltünk 2002-ben, amely ezt a feltételezést látszik igazolni:

1.) Azt találtuk, hogy a komplementaktiváló anti-hsp60 antitestek szérumkoncentrációja szignifikánsan magasabb azoknak a szülőknek a gyermekeiben, akiknek ötvenöt éves koruk előtt myocardialis infarctusuk volt, mint azokban a gyermekekben, akiknek a családi anamnézisében szívbetegség nem szerepelt (Veres, 2002a).

2.) Finn kutatókkal együttműködésben leírtuk, hogy az interleukin 6 gén promóterének 174-es pozíciójában kimutatható polimorfizmusa direkt összefüggésben áll az anti-hsp60 antitest-szintekkel, ami arra utal, hogy létezhetnek olyan genetikai tényezők, melyek a homunculus „nagyságát” befolyásolják (Veres, 2002b).

Elméletünk természetesen nem zárja ki annak a lehetőségét, hogy a fertőző ágensek hsp60-homológ fehérjéi keresztreakció révén beindíthatják az autoantitestek keletkezését. Valószínűnek tartjuk, hogy a két magyarázat együttesen teszi érhetővé azt, hogy a hsp60 és hsp65 elleni antitestek magas titerre hogyan jön létre, és hogyan segíti elő az érelmeszesedés egyik kórokanak, az érfalak gyulladásának kialakulását.

Kulcsszavak: *hősokkfehérje, immunológia, antitestek, komplement, érelmeszesedés*

IRODALOM

- Birnie, D. H. – Holme, E. R. – McKay I. C. – Hood, S. – McColl, K. E. – Hillis, W. S. (1998): Association Between Antibodies to Heat Shock Protein 65 and Coronary Atherosclerosis: Possible Mechanism of Action of Helicobacter Pylori and Other Bacterial Infections in Increasing Cardiovascular Risk. *European Heart Journal*. **19**, 387-394.
- Burián Katalin – Kis Z. – Virok D. – Endrész V. – Prohászka Z. – Duba J. – Berencsi K. – Boda K. – Romics L. – Füst G. – Gönczöl E. (2001): Independent and Joint Effects of Antibodies to Human Heat-Shock Protein 60 and Chlamydia Pneumoniae Infection in the Development of Coronary Atherosclerosis. *Circulation*. **103**, 1503-1508.
- Cohen, Irun R. – Young, D. B. (1992): Autoimmunity, Microbial Immunity and the Immunological Homeunculus. *Immunology Today*. **12**, 105-110
- Csermely Péter (2001): *Stresszfehérjék*. Vince, Bp.
- Friedland, Jon S. – Shattock, R. – Remick, D. G. – Griffin, G. E. (1993): Mycobacterial 65-kD Heat Shock Protein Induces Release of Proinflammatory Cytokines from Human Monocytic Cells. *Clinical and Experimental Immunology*. **91**, 58-62.
- Hansson, Göran K. (2001): Immune Mechanisms in Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **21**, 1876–1890.
- Hoppichler, F. – Lechleitner, M. – Traweger, C. – Schett, G. – Dzien, A. – Sturm, W. – Xu, Q. (1996): Changes of Serum Antibodies to Heat-Shock Protein 65 in Coronary Heart Disease and Acute Myocardial Infarction. *Atherosclerosis* **126**, 333–338.
- Kocsis Judit – Veres A. – Váray A. – Duba J. – Karádi I. – Füst G. – Prohászka Z. (2002): Antibodies Against the Human Heat Shock Protein Hsp70 in Patients with Severe Coronary Artery Disease. *Immunological Investigations*. **31**, 3-4, 219-31.
- Prohászka Zoltán – Duba J. – Horvath L. – Csaszar A. – Karadi I. – Szebeni A. – Singh, M. – Fekete B. – Romics L. – Fust G. (2001): Comparative Study on Antibodies to Human and Bacterial 60 Kda Heat Shock Proteins in a Large Cohort of Patients with Coronary Heart Disease and Healthy Subjects. *European Journal of Clinical Investigation*. **31**, 285-92.
- Prohászka Zoltán – Duba J. – Lakos G. – Kiss E. – Varga L. – Jánoskúti L. – Császár A. – Karádi I. – Nagy K. – Singh, M. – Romics L. – Füst G. (1999): Antibodies Against Human Hsp60 and Mycobacterial Hsp65 Differ in Their Antigen Specificity and Complement Activating Ability. *Int. Immunology*. **11**, 1363-70.
- Prohászka Zoltán – Singh, M. – Nagy K. – Kiss E. – Lakos G. – Duba J. – Füst G. (2002): Heat-shock Protein 70 Is a Potent Activator of the Human Complement System. *Cell Stress & Chaperones*. **7**, 1, 17-22.
- Ranford, Julia C. – Coates, A. R. M. – Henderson, B. (2000): Chaperonins Are Cell-signalling Proteins: the Unfolding Biology of Molecular Chaperones. *Exp. Rev. Mol. Med.* available at <http://www.ermm.cbccu.cam.ac.uk>
- Ross, R. (1999): Atherosclerosis Is an Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*. **340**, 115-26.
- Srivastava, Pramod K. – Menoret, A. – Basu, S. – Binder, R. J. – McQuade, K. L. (1998): Heat Shock Proteins Come of Age: Primitive Functions Acquire New Roles in an Adaptive World. *Immunity*. **8**, 657–65.
- Steinberg, Daniel (2002): Atherogenesis in Perspective: Hypercholesterolemia and Inflammation as Partners in Crime. *Nature Medicine*. 1 Nov. **8**, 1211-17.
- Veres Amarilla – Fust G. – Snieja, M. – McQueen, M. – Horvath A. – Yi, Q. – Biro A. – Pogue, J. – Romics L. – Karadi I. – Singh, M. – Gnarp, J. – Prohászka Z. – Yusuf S. – Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators (2002c): Relationship of Anti-60 kDa Heat Shock Protein and Anti-cholesterol Antibodies to Cardiovascular Events. *Circulation*. **106**, **22**, 2775-80.
- Veres Amarilla – Prohászka Z. – Kilpinen, S. – Singh, M. – Füst G. – Hurme, M. (2002b): The Promoter Polymorphism of the IL-6 Gene Is Associated with Levels of Antibodies to 60 Kda Heat Shock Proteins. *Immunogenetics*. **53**, 851-856.
- Veres Amarilla – Szamosi T. – Ablonczy M. – Szamosi T. Jr. – Singh, M. – Karádi I. – Romics L. – Füst G. – Prohászka Z. (2002a): Complement Activating Antibodies Against the Human 60 Kd Heat Shock Protein as a New Independent Family Risk Factor of Coronary Heart Disease. *European Journal of Clinical Investigation*. **32**, 405-410.
- Wick, Georg – Perschinka, H. – Millonig, G. (2001): Atherosclerosis as an Autoimmune Disease: An Update. *Trends in Immunology*. **22**, 665–69.
- Wick, Georg – Xu, Q. (1995): Is Atherosclerosis an Immunologically Mediated Disease? *Immunology Today*. **16**, 27-33.
- Xu, Quingbo – Kiechl, S. – Mayr, M. – Metzler, B. – Egger, G. – Oberhollenzer, F. – Willeit, J. – Wick, G. (1999): Association of Serum Antibodies to Heat-shock Protein 65 with Carotid Atherosclerosis: Clinical Significance Determined in a Follow-up Study. *Circulation*. **10**, 1169-74.
- Xu, Quingbo – Willeit J. – Marosi M. – Kleindienst, R. – Oberhollenzer, F. – Kiechl, S. – Stuling, T. – Luef, G. – Wick, G. (1993): Association of Serum Antibodies to Heat-shock Protein 65 with Carotid Atherosclerosis. *The Lancet* **341**, 255-59.
- Zhu, J. H. – Quyyumi, A. A. – Rott, D. – Csako, G. – Wu, H. S. – Halcox, J. – Epstein, S. E. (2001): Antibodies to Human Heat-Shock Protein 60 Are Associated with the Presence and Severity of Coronary Artery Disease: Evidence for an Autoimmune Component of Atherogenesis. *Circulation*. **103**, **8**, 1071-1075.

A DENDRITIKUS SEJTEK ÉS TERÁPIÁS FELHASZNÁLÁSI LEHETŐSÉGEIK

Rajnavölgyi Éva

az MTA doktora, egyetemi tanár, intézetigazgató, Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Általános Orvostudományi Kar Immunológiai Intézet – evaraj@jaguar.dote.hu

Bevezetés

Az immunrendszer egyik legfontosabb feladata a patogének elleni hatékony védekezés, amelyet a természetes (veleszületett) és a szerzett (adaptív) immunválasz együttműködése biztosít. Az adaptív immunválasz felismerő és végrehajtó (effektor) sejtjei a limfociták, amelyek speciális feladataikat csak a veleszületett immunitás sejtjeinek és molekuláinak közreműködésével képesek megfelelő módon elvégezni. A limfociták közös jellemzője, hogy nagy sokféleséggel jellemezhető felismerő receptorokkal rendelkeznek, amelyek közvetítésével a különböző testidegen struktúrák, az *antigének* felismerése és eltávolítása a szervezetből más-más limfocita klónok közreműködésével történik. A limfociták két funkcionális csoportja, a B- és T-sejtek eltérő módon vesznek részt az antigének felismerésében és semlegesítésében.

A *B-limfociták* antigént felismerő receptora eltérő természetű oldott és részecske-antigének felismerésére képes, az antigénnel való kölcsönhatás a sejten aktivációt és differenciációt vált ki. Az antigén-specifikus inger hatására a B-sejtek osztódnak, majd plazmasejteké alakulnak, és nagy mennyiségben oldott formában szecernálják a felismerő receptorral azonos szerkezetű és specifitású fehérjét, az *ellenanyagokat*.

A *T-limfociták* a fehérje antigének felismerésére szakosodtak, antigént felismerő receptoraik – a B-limfocitákéhoz hasonlóan

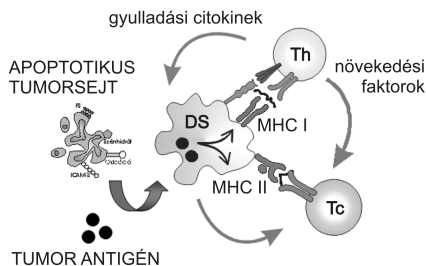
– sokfélék. A T-limfociták a natív fehérjéket nem képesek felismerni, az antigén-felismeréshez a fehérjék előzetes feldolgozása és megfelelő bemutatása szükséges. Ezt a funkciót a fő hisztokompatibilitási génkomplex (MHC) által kódolt membránfehérjéket kifejező *antigént bemutató (prezentáló) sejtek* (APS) végzik. Az APS-ek a fehérjéket a sejten belül peptidekre bontják, a képződő peptidek az MHC molekulához kötődnek, ezt követően az MHC-peptid komplexek a sejt-plazmából a sejtfelszínre kerülnek. A sejten belül képződő peptidek aktív szerepet játszanak az MHC molekulák térbeli elrendezésének stabilizálásában, és ezáltal a sejt-felszínen megjelenő MHC-peptid komplexek kötőhelye nem hozzáférhető a külső környezetben előforduló peptidek számára (Simon et al, 2000). Ezáltal az MHC által kódolt membránfehérjék elsődlegesen a sejt belső környezetét mutatják be a T-limfociták számára.

A T-limfociták antigénfelismerő receptora ezeket a sejtfelszíni MHC-peptid komplexeket képes felismerni, aminek hatására az APS és a T-sejt közvetlen kapcsolatba kerülnek egymással. Ezt a kölcsönhatást a két sejt membránján kifejeződő kapcsoló molekulák is elősegítik, aminek eredményeként kialakul az ún. *immunológiai szinapszis*. Az APS-sel való kontaktus hatására a T-limfociták aktiválódnak, osztódnak és effektor sejtekké differenciálódnak. Ezek a T-sejtek ellenanyag-termelésre nem képesek, de aktiválódnak

eredményeként számos, eltérő hatású *citokin* termelését kezdik el. A citokinek oldott molekulák, amelyek receptoraik révén fejtik ki hatásukat az őket termelő vagy más sejtekre.

A T-limfociták két eltérő funkciójú effektor sejtje képesek átalakulni. Az ölü képességgel rendelkező *citotoxikus T-limfociták* (Tc) az MHC-I, a *segítő (helper) T-limfociták* (Th) az MHC-II molekulák által bemutatott peptideket képesek felismerni. Az MHC-I fehérjék a sejten belül szintetizálódnak – saját, vírus, baktérium vagy tumor eredetű fehérjékből képződő peptidek megkötésére képesek, és minden magvas sejt membránjában kifejeződnek. Így a Tc sejtek az antigénekből származó peptideket bármely sejt felszínén képesek felismerni. Az MHC-II fehérjék fiziológiai körülmények között csak az immunrendszer működésében részt vevő sejteken, így a B-limfocitákon, a makrofágokon és a dendritikus sejteken (DS) jelennek meg. Ezért a Th sejtek csak ezeknek a hivatásos APS-eknek a közreműködésével képesek az antigén felismerésre.

A hivatásos APS-ek közös sajátossága, hogy speciális receptoraik révén a külső szöveti környezetből képesek oldott anyagokat és/vagy részecskéket felvenni, azokat lebontani és az ezekből származó peptideket az MHC-II fehérjék segítségével a Th sejtek számára a sejt felszínre bemutatni. A Th sejtek elsődlegesen a külső térből a hivatásos APS-ekbe kerülő fehérjék lebomlása útján képződő peptideket ismerik fel. A Th sejtek kulcsszerepet játszanak az immunválasz elindításában, szabályozásában, az antigén eltávolítását szolgáló effektor mechanizmusok irányításában. A Th1 sejtek a gyulladási folyamatok elindulását, és a Tc sejtek aktiválódását, a Th2 sejtek pedig elsősorban az ellenanyagok termelését segítik elő. Az ellenanyagok szinte minden kórokozó elleni védekezés fontos résztvevői, a Tc sejtek a vírussal fertőzött és a tumoros sejtek elpusztításában töltenek be kiemelt szerepet.



1. ábra • A dendritikus sejtek szerepe a segítő és a citotoxikus T-limfociták együttműködésében. Az aktivált Th1 sejtek által termelt faktorok olyan változást idéznek elő a DS-ekben, ami lehetővé teszi a felvett oldott antigénekből vagy apoptotikus sejtekből származó vírus vagy tumorfehérjékből származó peptidek hatékony bemutatását a Tc sejtek számára. Ez a mechanizmus lehetővé teszi a Th és a Tc sejtek egyidejű aktiválását, együttműködését és a hatékony vírus- és tumor-ellenes celluláris immunválasz elindítását.

Saját vizsgálataink szerint az influenza-vírus egy funkcionálisan fontos szakasza ellen irányuló helper T-limfociták aktiválása fokozza a vírusherőzessel szembeni immunológiai védekezés hatékonyságát (Rajnavölgyi et al, 1997). Molekuláris térképezési vizsgálatokkal meghatároztuk azt az optimális peptidszakaszt, amely a protektív hatású segítő Th1 limfociták aktiválása révén új típusú, peptid-alapú oltóanyagok ígéretes alkotórésze lehet (Gogolak et al, 2000). A potenciálisan tumorkeltő Epstein-Barr vírus – amely az emberi populáció nagy részében látens fertőzés formájában jelen van – által kódolt egyik magi fehérje ismétlődő szakaszán azonosítottunk olyan szakaszokat, amelyek a vírus reaktivációt megakadályozó memória válasz során a specifikus Th1 limfociták aktivációját váltják ki (Rajnavölgyi et al, 2000).

A DS-ek a természetes immunitás résztvevői, mint hivatásos APS-ek alapvető fontosságúak a Th sejtek aktiválásában. Emellett a DS-ek képviselik az egyetlen olyan sejtípust, amely alkalmas a naiv Th és a Tc sejtek egyidejű aktiválására és ezáltal a celluláris

immunválasz kiváltására. Ennek hátterében az áll, hogy a DS-ek a felvett virális és tumor antigéneket is képesek az MHC-I fehérjék számára hozzáférhető módon lebontani. Bár az effektor Tc sejtek a szöveti sejteket is el tudják pusztítani, a naív Tc limfociták aktiválásához szükséges a Th sejtek közreműködése is. A Th1 sejtek a DS-ek előkészítésével közvetve, valamint a Tc sejtekre közvetlenül hatva is kifejtik segítő funkciójukat (1. ábra).

A DS-ek – ellentétben a limfocitákkal – antigén-specifikus felismerőképességgel nem rendelkeznek, így a saját fehérjék peptidjeit éppúgy bemutatják a T-limfociták számára, mint az esetleg káros vagy idegen fehérjék lebomlási termékeit. A DS-ek számos sejtfelszíni receptoruk révén azonban képesek különbséget tenni az egészséges, jól működő és a módosult saját sejtek, valamint a külső környezetből bekerülő patogének egyes csoportjaira jellemző közös molekulák között. Ez a monocita/makrofág sejtekre is jellemző *mintázatfelismerő képesség* lehetővé teszi az idegen és/vagy veszélyes anyagok DS-ek általi felvételét, tárolását és szállítását. A DS-ek – ellentétben a makrofágokkal – nem a felvett fehérjék teljes lebontásában, hanem elsősorban azok részleges feldolgozásában és a képződő peptidok T-limfociták számára történő hatékony bemutatásában játszanak szerepet. Ezért a DS-ek mai ismereteink szerint a leghatékonyabb hivatásos APS-ek, amennyiben képesek a T-sejtek által közvetített immunválasz kiváltására, az ellenanyag-termelés fokozására, az idegen és/vagy veszélyes anyagok eltávolítását végrehajtó effektor folyamatok irányítására, az immunológiai memória kialakítására és fenntartására.

A DS-ek utóbbi években feltárt működésbeli sokfélesége és funkcionális rugalmasága az immunterápia új lehetőségeit tárta fel. A megfelelően előkészített és/vagy a különböző eredetű és típusú antigénekkal „feltöltött” DS-ek ígéretes eszközei lehetnek

az immunválasz hatékonyságát elősegítő, sejt-alapú terápiáknak. A kórokozók elleni hatékonyabb oltóanyagok kifejlesztése mellett a DS-ek felhasználása különös fontosságú az immunválasz ellenőrző funkcióját elkerülő, hosszú ideig tolerált rosszindulatú daganatok elleni immunológiai védekezés hatékonyságának fokozásában.

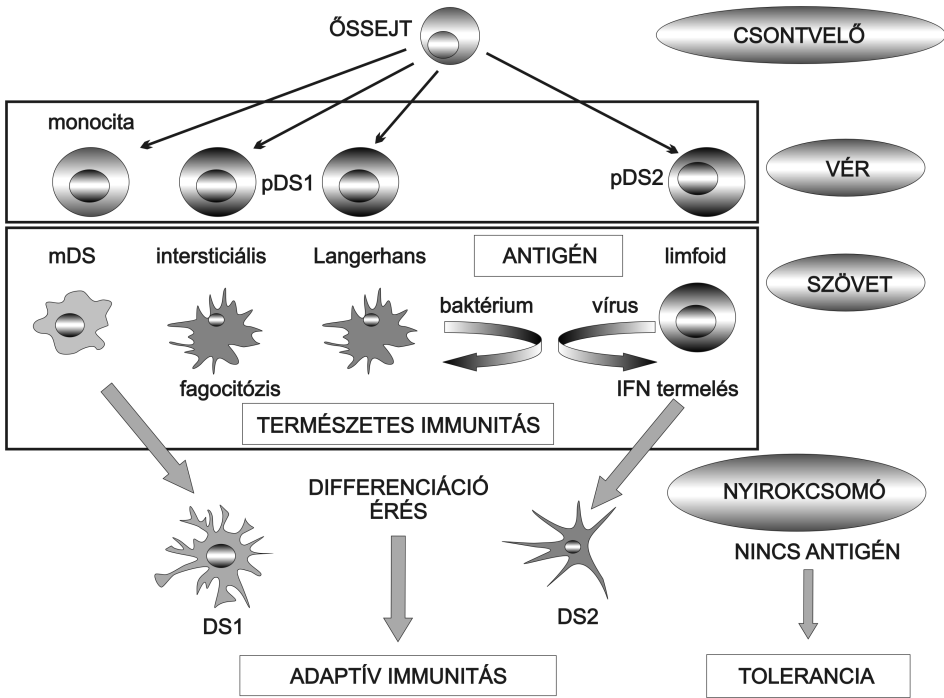
A dendritikus sejtek eredete és alcsoportjai

A fehérvérsejtek egy kis számú csoportját (a vérben ~0,2 %, egyéb szövetekben még kisebb hányad) a DS-ek alkotják (Banche-reau, 2002). Mai ismereteink szerint a DS-ek szöveti lokalizációjuk, eredetük, aktivációs állapotuk és funkcionális sajátásaik alapján rendkívül heterogén sejtpopulációt képviselnek. A memória B-limfociták kialakulását elősegítő, antigéneket megkötő, de átalakítani nem képes *follikuláris dendritikus sejtek* (FDC) kivételével a DS-ek a csontvelői őssejtekből alakulnak ki, a különböző altípusok előalakjai kis számban a perifériás vérben is megtalálhatók.

A DS-ek – bár nagyon kis számban – összes szöveteinkben kimutathatók, legnagyobb mennyiségben azonban testünk azon helyein összpontosulnak, ahol a szervezet állandó kapcsolatban van a külső környezettel. Így a légutak és a bélcsatorna nyálkahártyája alatt a DS-ek egymással kapcsolódó hálózatot képeznek, továbbá jelen vannak a bőr külső és mélyebb rétegeiben is.

Az eltérő szöveti elhelyezkedéssel és működésbeli sajátságokkal rendelkező DS-ek differenciálódási útvonalai, illetve az egyes sejtípusok funkcionális rugalmassága még nem teljesen tisztázott. Az emberi szervezetben két fő DS típus különíthető el:

1.) A bőrben és a nyálkahártya-felületén eltelepedő Langerhans-sejtek (LS), valamint az egyéb, nem limfoid szövetekben található szövetközi (intersticiális) DS-ek, amelyek közös mieloid előalakból származ-



2. ábra • A dendritikus sejtek differenciálódása. Az immunrendszer többi sejtjeihez hasonlóan a DS-ek képződése és differenciálódása a csontvelői őssejtekből indul el. A véráramba kerülő prekurzorok (pDS1 és pDS2) kilépnek a keringésből és letelepednek a szövetekben, ahol folyamatosan felveszik az adott környezetben képződő vagy oda bekerülő anyagokat. Fiziológias körülmények között ez a folyamat immunológiai toleranciát vált ki. A külső környezeti hatásoktól függően a DS-ek aktiválódhatnak, ami további differenciációhoz vezet. Az érett DS-ek a nyirokcsomókban a T-sejtekkel találkozásképesek az adaptív immunválasz kiváltására.

tathatók. Ezekhez a sejtekhez hasonló sajátosságokkal rendelkeznek az emberi perifériás vér monocitáiból citokinek jelenlétében *in vitro* nevelhető *éretlen* monocita eredetű dendritikus sejtek is. Ezek a DS-ek számos patogénből származó komponens, gyulladásos citokinek, bizonyos anyagcseretermékek hatására aktiválódnak, differenciálódnak, és jelentős működésbeli változáson mennek át. A sejtek aktiválásával egyidejűleg a DS-ek elhagyják a szövetet, és a környező nyirokcsomókba vándorolnak, ahol az aktivált T-limfocitákkal való kapcsolat hatására *érett* DS-ekké differenciálódnak. Ezek a DS-ek olyan citokinek termelésére válnak képessé,

amely kedvez a gyulladásos folyamatok kialakulását elősegítő Th1 limfociták aktiválásának (1. ábra)

2.) A vérben kis számban előforduló, limfoid markerekkel is jellemezhető limfoid (plazmocitoid) DS-ek eredete kevésbé ismert. Ezek a sejtek egyes vírusok hatására I típusú interferonokat (IFN- α) termelnek, ami kedvez a Th1 sejtek aktiválásának. Aktiválásukat a myeloid DS-ektől eltérő citokinek is kiválthatják, ilyenkor az aktivált T-limfocitákkal való kontaktus hatására az ellenanyag-termelést segítő T-limfociták (Th2) képződését segítik elő, ami kedvez az allergiás folyamatok kialakulásának.

*A dendritikus sejtek
funkcionális jelentősége*

Az eltérő eredetű DS-ek a perifériás szövetekben ért hatásoktól függően különböző aktiválódási és differenciálódási állapotban lehetnek. A mieloid eredetű, nyugvó, éretlen szöveti DS-ek elsődleges funkciója a környező szövetekből történő „mintavétel”. Az aktivált, vándorló DS-ek tárolási és szállító funkciót látnak el, míg a környező nyirokcsomókban időlegesen letelepedő érett, teljes mértékben differenciálódott DS-ek a leghatékonyabb hivatásos APS-ek, amelyek sejtfelszíni molekuláik révén közvetlen kapcsolatot tudnak teremteni az antigén-specifikus segítő és ölü T-limfociták előalakjaival, és az általuk termelt citokinek révén befolyásolják a T-limfociták aktivációját és végrehajtó sejt-történet differenciációját.

*A dendritikus sejtek felismerő
és felvevő funkciója*

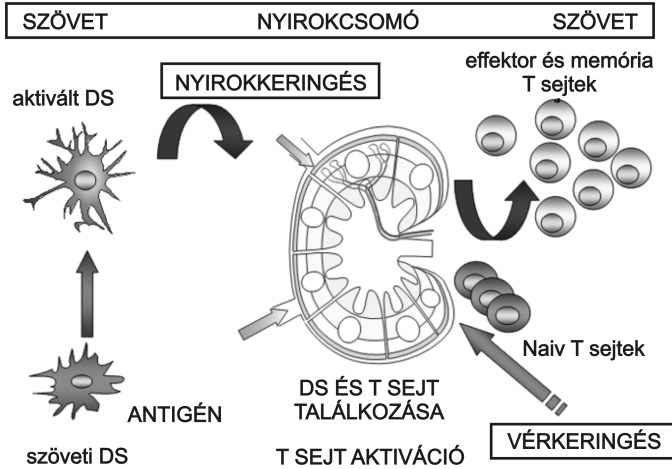
A nem limfoid szövetekben ritkán elhelyezkedő, nyugvó DS-ek az oldott anyagokat pinocitózissal, a részecskéket makropinocitózissal vagy receptorfüggő endo- illetve fagocitózissal folyamatosan veszik fel. Az adott szöveti környezetben megjelenő fiziológiás és módosított anyagcsere- és bomlástermékek, előregedett, apoptózis vagy nekrozis révén elhaló, stresszhatásnak kitétt vagy tumoros sejtek, valamint a külső környezetből bekerülő oldott anyagok, részecskék, kórokozók egyaránt felvétellel kerülhetnek. Az utóbbi években a fagocitasejteken – így a DS-eken és a makrofágokon is – számos olyan receptort azonosítottak, amelyek felismerik a patogének egyes csoportjait, valamint a nem jól működő, sérült vagy stressz hatására megváltozott, illetve a sejtihalál programot (apoptózist) elindító szöveti sejteket. A mintázatfelismerő receptorokhoz közvetlenül vagy a szövetekben, vérben található közvetítő molekulák (opszoninok) segítsé-

gével kötődő anyagokat a fagociták felvevő és a sejten belül átalakítják. A felvett anyagok és részecskék – természetüktől függően – aktivációs ingert is jelenthetnek a fagocita sejtek számára, aminek hatására azok mobilizálódnak, citokinekkel termelnek, és felszínükön aktivációs molekulákat fejtenek ki. A fagocitasejtekhöz sorolható makrofágok és DS-ek egyaránt fontos szerepet töltenek be az immunfolyamatokban, azonban eltérő módon reagálnak a felvett anyagokra és a szöveti változásokra. Közelel helyezkedésük és az általuk termelt oldott faktorok révén funkcióik azonban hatással lehetnek egymásra.

A dendritikus sejtek aktiválódása

Fiziológiás körülmények között az elpusztuló sejtek folyamatos felvétele ellenére a DS-ek zöme inaktív állapotban marad, vagy csak részlegesen aktiválódnak. Ilyenkor csupán kis hányaduk hagyja el a szövetet, és jut el a nyirokkeringés révén a környező nyirokcsomókba. A szöveti környezet változásának hatására – amit például a kórokozók bejutása, helyi gyulladás vagy stressz válthat ki – a felvett szöveti komponensek mennyisége és összetétele változik. A mikrobákból származó különböző faktorok, gyulladást keltő anyagok, anyagcsere- és bomlástermékek hatására a nyugvó DS-ek aktiválódnak, és nagy számban lépnek ki az adott szövetből. A nyirokerekben történő vándorlásuk során a megváltozott szöveti környezetre jellemző és az ott érzékelt és felvett idegen és/vagy veszélyes anyagokat a környező nyirokcsomókba szállítják.

Az aktiválódott DS-ek felvevőképessége jelentősen csökken, és az aktiváció hatására a DS-ek hatékony, hivatásos APS-ekké differenciálódnak. Ennek során a sejtekben fokozódik a felvett fehérjék részleges lebontása, az MHC molekulák szintézise és a sejten belül képződött peptidokkal komplexet alkotó MHC-I és MHC-II molekulák sejtfelszínre



3. ábra • A dendritikus sejtek vándorlása. A szöveti DS-ek aktivációs ingerek hatására a nyirokkeringés révén a környező nyirokcsomókba vándorolnak, és a szövetekből beszállított antigéneket a T-limfociták letelepedési helyén bemutatják. A bevitt antigénnel fajlagosan reagáló T-sejtek és a DS-ek között kialakul az immunológiai szinapszis, ami effektor és memória T-limfociták képződését eredményezi. Ezek az effektor- és memóriasejtek visszavándorolnak abba a szövetbe, ahol az antigén található és effektor funkcióikat ott hajtják végre.

szállítására. Az MHC molekulák mellett – a szöveti környezetben ért hatásoktól függően – fokozódik a T-sejt aktivációt elősegítő kostimuláló és adhéziós molekulák megjelenése a sejtmembránban. Szintén az aktivációs ingerektől függően a DS-ekben különböző – a Th1 és/vagy a Th2 sejtek differenciálódását elősegítő – citokinek termelése indul el. Ezáltal a nyirokcsomók speciális mikro-környezetében – amelyet a naiv T-limfociták folyamatosan átjárnak – lehetőség nyílik azoknak a T-sejteknek az aktiválására, amelyek a DS-ek által bemutatott idegen, kórokozóból vagy megváltozott saját sejtekből származó peptid antigéneket képesek felismerni (1. és 3. ábra).

Ennek alapján ezek a természetes immunitáshoz tartozó sejtek – bár antigén-specifikus receptorokkal nem rendelkeznek – alapvető szerepet játszanak a szervezet belső szöveti környezetének folyamatos érzékelésében. Ezeknek a „kihelyezett őrszemként”

működő sejteknek tehát az a dolguk, hogy a szöveti környezetben zajló változásokról molekuláris információt továbbítsanak a nyirokcsomókon át folyamatosan cirkáló T-limfociták számára. A fizioológias állapotokat tükröző, nem aktivált DS-ek a nyirokcsomókban megforduló T-limfociták aktivációját nem támogatják, ezért azok toleránsak maradnak a fizioológias szöveti fehérjékkel szemben. A patogénből származó faktorok hatására vagy a helyi gyulladásos citokinek hatására aktiválódó, a kórokozó antigénjeit hordozó és szállító DS-ek azonban a kórokozó fehérjéiből származó peptidok bemutatása révén aktiválják az antigén-specifikus T-limfocitákat (2. ábra). A DS-ek tehát az idegen anyagok jelenlétét az MHC révén, a patogénből vagy a szöveti károsodásból származó veszélyjelet az aktivációs állapotukat jelző kostimuláló molekulák és az általuk termelt citokinek közvetítésével jelzik a T-limfociták számára.

*A DS-ek szerepe
a T-limfociták aktiválásában*

A DS-ek egyedi sajátága, hogy képesek a naiv T-limfocitákat aktiválni, differenciálódásukat irányítani, az effektor és az emlékező (memória) T-sejtek arányát befolyásolni. A DS-ek hatékonyan aktiválják a segítő T-limfocitákat, amelyek membrán molekuláik és citokinjeik révén visszahatnak a DS-ek működésére. A fagocita sajátosságú makrofágok és DS-ek kiemelt szerepet játszanak az előregedő, nem funkcionáló, feleslegessé vált és apoptotikus sejtek gyulladás nélküli, toleranciát kiváltó eltávolításában éppúgy, mint a vírussal fertőzött és tumorsejtek felvételében és bemutatásában a T-limfociták számára. Saját eredményeink azt is igazolják, hogy bizonyos vírus eredetű génszakaszok ezen az úton átkerülhetnek az APS-be, és ezáltal fehérjetermékeik révén hosszú távú antigén-bemutatót biztosítanak a memória T-sejtek számára (Holmgren et al, 1999).

A nyirokcsomókban aktiválódó, osztódó és differenciálódó segítő és ölo sejtek elhagyják az aktiváció helyét – a nyirokcsomót, és nagy számban visszavándorolnak abba a szövetbe, ahol az aktiválódásukat kiváltó fertőzött vagy tumorsejtek elhelyezkednek (3. ábra). Ezek a végrehajtó sejtek már a nem hivatásos APS-ként működő szöveti sejteken megjelenő MHC-I molekulákon is felismerik a vírus és tumor antigénekből származó peptidket, és az egészséges szöveti sejtek károsítása nélkül képesek az antigént hordozó sejteket elpusztítani. E *szelktív* ölo funkció kiváltása és a memóriasejtek révén történő fenntartása nagy jelentőséggel bír a vírus- és tumorelles immunológiai védekezés során.

A dendritikus sejtek patológiás szerepe

A DS-ek nemcsak előnyös módon képesek befolyásolni az immunrendszer működését. Bizonyos vírusok, mint pl. az emberi immun-

deficiencia vírus (HIV) a szöveti DS-eket mintegy „szállítóeszközként” használja fel arra, hogy eljusson a perifériás nyirokcsomókba, ahol az aktivált Th-limfociták – a HIV vírus elsődleges gazdasejtjei – megfertőzésére a legkedvezőbb feltételek kínálkoznak.

Annak ismeretében, hogy a DS-ek egyedülálló szerepet játszanak a sejt immunválasz beindításában, meglepő volt annak felfedezése, hogy a DS-ek elengedhetetlenek az immunológiai tolerancia kiváltásában és fenntartásában is. Ugyanakkor a nem megfelelő időpontban aktiválódó DS-ek felelősek az immunológiai tolerancia „áttöréséért” és a kóros autoimmun folyamatok beindításáért. A DS-ek toleranciát kiváltó képessége annak tulajdonítható, hogy bizonyos hatásokra a DS-ek szabályozó (reguláló) T-limfociták aktiválódását váltják ki, amelyek aktív módon gátolják a végrehajtó T-limfociták funkcióit és ezáltal a sejt immunválaszt. A reguláló T-limfocitáknak elsődleges szerepe van a fiziológiásan működő perifériás szövetekkel szembeni immunológiai tolerancia fenntartásában és a sejt immunválasz féken tartásában. Így a saját sejteket is pusztító efekto mechanizmusok beindulása csak megfelelő veszélyjelek esetén válik lehetségessé. Ez a kényes egyensúly azonban – elsősorban, bizonyos genetikai tényezők érzékenyítő hatása mellett, kórokozók vagy stressz hatására – felborulhat, és ezáltal az immunrendszerben jelen lévő, saját komponenseket felismerő T-limfociták aktiválódhatnak. Mivel az ily módon célponttá vált saját sejtek hosszan tartó fehérjeforrást jelentenek, az autoreaktív effektor T-limfociták nem szabályozott aktivációja a saját szöveteket károsító gyulladási folyamatokhoz vezethet. Az autoimmun betegségek során fellépő szöveti léziókban (például reumatoid artritiszben szenvedő betegekben a gyulladt ízületben) elsőként jelennek meg, és szinte mindig megtalálhatók az érett, hatékony antigénprezentáló képességgel rendelkező

DS-ek. Egyes szisztémás autoimmun betegségekben, a DS differenciálódás és aktiválódás zavara mutatható ki (Turley, 2002). Így például a szisztémás lupus eritematosus (SLE) megbetegedésben a vérben keringő DS-ek száma ugyan csökken, de ezek nagy mennyiségű I típusú interferont (IFN α) termelnek, ami fokozza a vérben keringő DS előalakok érett DS-ekké történő differenciálódását és az immunrendszer aktiválódását.

Joggal merül fel a kérdés, hogy a legkülönbözőbb szövetekben képződő hibás, korlátlanul szaporodó tumorsejtek milyen információval szolgálnak a T-limfociták számára. Számos kísérletes adat és terápiás eredmény igazolja, hogy a Tc sejtek képesek a tumorsejteket felismerni és közvetlenül elpusztítani, ezáltal nagy tömegű tumorok visszafejlődését is kiváltani. Az is ismert azonban, hogy az immunrendszer ellenőrző funkcióját kikerülve szinte bármely szövetben nagyméretű tumorok fejlődhetnek ki anélkül, hogy az immunrendszer védekező funkciója hatásos lenne. A tumorsejtek működése nem tekinthető fiziológiásnak, ezért feltételezhető hogy olyan molekulákat is kifejeznek, amelyek eltérőek vagy nagyobb mennyiségben vannak jelen, mint a normál sejtekben. Az utóbbi évtizedben, elsőként a bőrrákot (melanoma) okozó sejtekben számos, a T-limfociták számára felismerhető tumorantigént azonosítottak (Rosenberg, 1999). A tumorsejtekre jellemző molekulák ellen irányuló sejt-immunválasz lehetőséget teremthet a tumorsejtek célzott elpusztítására anélkül, hogy az egyéb szöveti sejtek károsodnának, ami a kemo- és radioterápia egyik legkárosabb mellékhatása. Mégis úgy tűnik, hogy a normál szöveti sejtekből fejlődő tumorsejtek *in vivo* körülmények között sikeresen „álcázzák” magukat az immunrendszer „figyelőszolgálat” elől is. Ennek egyik oka az lehet, hogy maguk a tumorsejtek általában nem képesek a naiv T-limfociták aktiválására, hiszen nem működnek

hivatásos APS-ként. Ezért a tumorantigének hatékony bemutatása és a celluláris immunválasz aktiválása sikeresen csak az elhalt tumorsejtek vagy a belőlük kiszabadult tumorantigének felvételét követően a DS-ek által valósulhat meg (1. ábra). A tumorsejtekben azonban a fiziológiás sejtelhalást (apoptózist) elősegítő programok nem, vagy csak elégtelenül működnek, továbbá a korlátlan szaporodóképességgel rendelkező sejtek általában veszélyjelet sem továbbítanak a DS-ek számára. Így a DS-eket mintegy megtévesztve a fiziológiás szövetre jellemző információt továbbítanak a T-limfociták felé, ami immunválasz helyett toleranciát vált ki. A tumorsejtek továbbá számos olyan faktort is termelhetnek, amelyek távol tartják maguktól az immunrendszer működését biztosító sejteket, köztük a DS-eket is.

A DS-alapú tumorelles stratégiaak tette és kihívása az, hogy sikerül-e áttörni az élő szervezetben a tumorral szemben kialakult immunológiai toleranciát, és a DS-ek megfelelő *in vitro* manipulálásával hatékony tumorelles immunválaszt kiváltani.

A dendritikus sejtek immunterápiás felhasználási lehetőségei

A DS-ek kulcsszerepet játszanak az immunológiai tolerancia fenntartásában, az antigénspecifikus immunválasz elindításában és irányításában, valamint az immunológiai memória kifejlődésében (Rajnavölgyi és Lányi, *in press*). Mindezen funkcionális sajátágaik alapján a DS-ek felhasználhatók az immunológiai folyamatok modulálására, és ezáltal immunterápiás alkalmazásra is. A DS-ek terápiás felhasználási lehetőségeit azok az új eljárások tették lehetővé, amelyek segítségével a szervezetben rendkívül kis számban és elszórtan előforduló DS-ek egyes típusai kellő mennyiségben izolálhatók, jellemezhetők, *in vitro* körülmények között fenntarthatók és funkcióik módosíthatók. A DS-ek

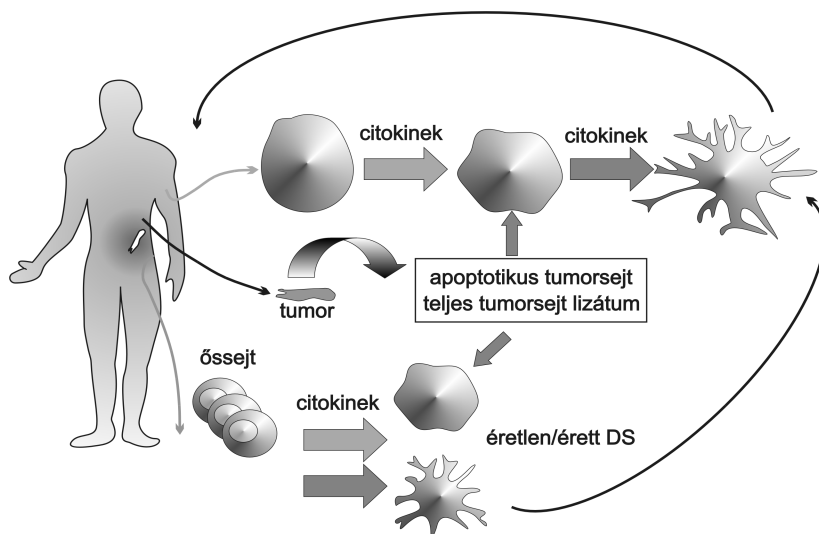
az emberi vérben 3-6 %-ban előforduló monocitákból *in vitro* körülmények között is előállíthatók (Thurner et al, 1999). E módszerek kifejlesztésében nagy jelentőségű volt a DS-ek *in vitro* differenciálásához és aktivációjához szükséges citokinek azonosítása és rekombináns fehérjeként történő előállítása. Az aktív immunizálás (vakcináció) az immunológia legősibb gyakorlati alkalmazási lehetősége, amely számos fertőző betegség ellen bizonyult hatásosnak. A vakcinációs eljárások során az elsődleges cél az antigén-specifikus segítő T-limfociták aktiválása és a kórokozó természetétől függően a mikrobák vagy toxinjaik ellen irányuló hatékony ellenanyagválasz vagy a fertőzött sejteket elpusztító sejt immunitás kiváltása. Ezek a tapasztalatok és a DS-ek sokoldalú funkcionális sajátosságainak megismerése tette lehetővé, hogy a megfelelően előkészített DS-eket természetes adjuvánsokként alkalmazzák (Rajnavölgyi, 2000) és felhasználják tumorellenes *egyedi sejterápiás* célra, amelynek segítségével a beteg saját rákos sejtjei ellen irányuló fajlagos immunológiai védekezés hatásfoka fokozható.

Az első DS-alapú egyedi immunterápiás próbálkozás limfómás betegekben kapott eredményeiről elsőként 1996-ban számoltak be (Hsu et al, 1996). A DS-k tumorterápiás felhasználási lehetőségét azóta számos más típusú rosszindulatú daganat, így bél-, vese-, prosztatata- és bőrtumороk kezelésére próbálták ki, és biztató eredményekről számoltak be annak ellenére, hogy a kezelés hatékonyságát eddig szinte csak előrehaladott, sokszor áttétes vagy a konvencionális terápiára nem reagáló esetekben vizsgálták. A DS alapú terápia optimalizálására, hatékonyságának és esetleges mellékhatásainak vizsgálatára az USA-ban és Európában jelenleg többféle, már elfogadott kezelési protokoll folyik (lásd az Amerikai Rák Társaság és a Dendreon biotechnológiai vállalkozás honlapjait).

Az egyedi DS-alapú tumorterápia során a tumoros beteg perifériás véréből összejtek, DS előalakokat vagy monocitákat izolálnak, és ezekből – eltérő citokinkeverékek jelenlétében – *in vitro* körülmények között DS-eket állítanak elő. A vérben legnagyobb számban jelen lévő monociták *in vitro* körülmények között néhány nap alatt szintén DS-ekké differenciálódnak. Az éretlen DS-ek hatékonyan feltölthetők a beteg saját tumorsejtjeiből származó teljes sejt-lizátummal, előlt tumorsejtekkel vagy az adott tumorsejtre jellemző mesterségesen előállított tumorantigénnel. Ezek a tumorantigénnel kezelt DS-ek gyulladásos citokinek vagy más aktivációs ingerek hatására olyan DS-ekké érnek, amelyek a betegbe visszajuttatva elvándorolnak a beadás helyéhez közeli nyirokcsomókba, ahol a tumorsejtjeiből származó peptideket a segítő és a citotoxikus T-limfociták számára bemutattják, valamint az általuk kifejezett kostimuláló molekulák és citokinek közvetítésével hatékonyan aktiválják a tumorspecifikus T-sejteket. A tumorterápia elvét és vázlatos menetét a 4. ábrán foglaltuk össze.

Az eddig közölt eredmények szerint a DS-alapú immunterápia biztonságosan, mellékhatások nélkül alkalmazható tumoros betegekben. A DS-ek kinyerésének, a tumorantigénnel való feltöltésnek és a visszajuttatandó DS-ek számának optimalizálása azonban további vizsgálatokat igényel. A DS-terápia hatékonyságát részben a klinikai paraméterek, részben a tumorelleses sejt immunválasz-intenzitásának alapján értékelik. Ez utóbbi paraméterek meghatározásához nagy előrelépést jelentett az antigén-specifikus T-limfociták számának és citokintermelésének meghatározására kifejlesztett új módszerek alkalmazása.

A teljes tumorsejt-lizátummal feltöltött DS-ek *in vivo* alkalmazása a kóros autoimmun folyamatok kiváltásának potenciális veszélyét rejti magában. Ennek ellenére ilyen mellékhatásokról alig számoltak be, és az



4. ábra • A dendritikus sejtek felhasználása tumorelleses egyedi immunterápiára. A beteg DS előalakjait, a monocitákat vagy az össejteket a perifériás vérből vagy a csontvelőből elválasztják, majd *in vitro* körülmények között citokinek jelenlétében differenciáltatják. A szöveti DS-eknek megfelelő éretlen DS-ek a beteg tumorsejtjeiből származó tumorantigénnel feltölthetők és tovább aktiválhatók. A tumorantigéneket hordozó aktivált DS-eket a céllal juttatják vissza a tumort már nem hordozó egyedbe, hogy a bejutási helyhez közeli nyirokcsomókban a naív T-sejteknek bemutassák a tumorantigéneket. Az effektor Tc sejtek hatásosak lehetnek a kis mennyiségben esetleg visszamaradt tumorsejtek eltávolításában.

esetleg fellépő autoimmun folyamatok és a terápia között okozati összefüggést nem sikerült kimutatni. Ezeket az eredményeket figyelembe véve a DS-k funkcióinak megfelelő *in vitro* vagy *in vivo* manipulálása további terápiás lehetőségeket rejt magában.

Mivel a DS-ek mind a perifériás tolerancia fenntartásában, mind pedig az autoimmun folyamatok beindításában részt vesznek, a megfelelően előkezelt, ún. tolerogén DS-ek alkalmasak lehetnek az immunológiai tolerancia helyreállítására, kiváltására is. Az eddigi adatok szerint a DS-ek által kiváltható tolerancia hosszan tartó, az antigéntől függő és a DS-ek segítségével átvihető, ami ezeknek a sejteknek az aktív szerepére utal. A megfelelő funkcionális sajátságokkal rendelkező, elsősorban a reguláló T-limfociták aktiválására felkészített DS-ek az autoimmun betegségek során – a genetikailag meghatározott érzékenység és/vagy ismeretlen környezeti té-

nyezők hatására – felborult immunológiai tolerancia helyreállítására is felhasználhatók, továbbá lehetőséget teremtenek az allergiás reakciók irányába eltolódott immunválasz modulálására is.

A Debreceni Egyetem Immunológiai Intézetében laboratóriumi körülmények között optimalizáltuk a monocitából *in vitro* nevelt DS-ek előállításának folyamatát. A Nemzeti Kutatásfejlesztési Program és az Omninvest Oltóanyagtermelő, Kutatásfejlesztő és Kereskedelmi Kft. támogatásával a Debreceni Egyetemen egy olyan sejterápiás laboratórium kialakítása van folyamatban, amely a nemzetközi követelményeknek megfelelő, tiszta térben kivitelezhető technológiával lehetőséget teremt a klinikai felhasználásra alkalmas DS-ek emberi vérből történő előállítására.

Kulcsszavak: *dendritikus sejt, sejtés immunitás, T-limfocita, tumor, immunoterápia*

IRODALOM

- American Cancer Society: www.cancer.org
- Banchereau Jacques – Schuler-Thurner B. (2001): Dendritic Cells as Vectors for Therapy. *Cell*. 106, 271-274.
- Banchereau Jacques (2002): The Long Arm of the Immune System. *Scientific American*. Nov, 52-59.
- Dendreon: www.dendreon.com
- Gogolák Péter – Simon Á. – Horváth A. – Réthi B. – Simon I. – Berkics K. – Rajnavölgyi É. – Tóth G. K. (2000): Mapping of a Protective Helper T Cell Epitope of Human Influenza A Virus Hemagglutinin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 270, 190-198.
- Holmgren, Lars – Szeles A. – Rajnavölgyi É. – Folkman, J. – Klein, G. – Ernberg, I. – Falk, K. I. (1999): Horizontal Transfer of DNA by the Uptake of Apoptotic Bodies. *Blood*. 93, 3956-3963.
- Hsu, Frank J. – Benike, C. – Fagnoni, F. – Liles, T. M. – Czerwinski, D. – Taidi, B. – Engleman, E. G. – Levy, R. (1996): Vaccination of Patients With B-Cell Lymphoma Using Autologous Antigen-Pulsed Dendritic Cells. *Nature Med*. 2, 52.
- Rajnavölgyi Éva – Horváth A. – Gogolák P. – Tóth G. K. – Fazekas Gy. – Fridkin, M. – Pecht I. (1997): Characterizing Immunodominant and Protective Influenza Hemagglutinin Epitopes by Functional Activity and Relative Binding to MHC Class II Sites. *European Journal of Immunology*. 27, 3105-3114.
- Rajnavölgyi Éva – Nagy N. – Thuresson, B. – Dosztányi Zs. – Simon Á. – Simon I. – Karr, R. W. – Ernberg I. – Klein, E. – Falk, K. (2000): A Repetitive Sequence of EBV Nuclear Antigen 6 Comprises Overlapping T Cell Epitopes Which Induce HLA-DR-Restricted CD4+ T Lymphocytes. *International Immunology*. 12, 281-293.
- Turley, Shannon J. (2002): Dendritic Cells: Inciting and Inhibiting Autoimmunity. *Current Opinion in Immunology*. 14, 765-770.
- Rajnavölgyi Éva – Lányi Á.: The Role of CD4+ T Lymphocytes in Antitumor Immunity. *Advances in Cancer Research*. (in press)
- Rajnavölgyi Éva (2000): *Dendritikus sejtek, az immunrendszer természetes adjuvánsai*. MTA Közgyűlés 2000.
- Rosenberg Steven A. (1999): A New Era for Cancer Immunotherapy Based on the Genes That Encode Cancer Antigens. *Immunity*. 10, 281-287.
- Simon Ágnes – Dosztányi Zs. – Rajnavölgyi É. – Simon I. (2000): Function-related Regulation of the Stability of MHC Proteins. *Biophysical Journal*. 79, 2305-2313.
- Thurner B. – Röder C. – Dieckmann D. – Heuer M. – Kruse M. – Glaser A. – Keikavoussi P. – Kampgen E. – Bender A. – Schuler G. (1999): Generation of Large Numbers of Fully Mature and Stable Dendritic Cells from Leukapheresis Products for Clinical Application. *Journal of Immunological Methods*. 223, 1-15.



EGY RECEPTOR KARRIERTÖRTÉNETE

Gergely János

az MTA rendes tagja, kutatóprofesszor; ELTE Immunológiai Tanszék
janos.gergely@freemail.hu

Az immunológia, a biológia egyik legdinamikusabban fejlődő ága, melynek területén a kutatások az elmúlt évszázad második felében új megismerések sokaságához vezettek, és napjainkra a rendkívül bonyolult, sokrétűen szabályozott immunrendszer működése számos vonatkozásban feltárult előttünk. Gyors fejlődés jellemezte az immunológiai kutatásokat az 1800-as évek végén és az 1900-as évek elején is, amikor olyan zseniális tudósok bábáskodtak az új tudományág születésénél, mint Paul Ehrlich, Louis Pasteur, Ilja Iljics Mecsnyikov, Emil Adolf von Behring vagy Karl Landsteiner. Ennek az időszaknak a nagy immunológusai azonban nemcsak a biológia egyik új ágának alapjait rakták le, hanem rendkívül jelentős eredményeket értek el betegségek megelőzése és gyógyítása terén egyaránt. Munkásságuk nyomán aktív immunizálással (védőoltásokkal) fertőző betegségeket, pusztító járványokat sikerült megelőzni, megfelelő ellenanyagokat tartalmazó vérsavó (immunszérum) beadásával betegek tömegét megmenteni addig halálos kimenetelű fertőzésektől, a vércsoportok felfedezése pedig utat nyitott a vérátömlesztések előtt. Míg ennek az időszaknak immunológiai kutatásait kevés módszer és sok megfigyelés, a celluláris és molekuláris alapok ismeretének hiánya, továbbá sok spekuláció, predikció és a gondolatok gazdagsága jellemzi, addig a XX. század második felének immunológiáját – nem kis mértékben a biokémiai-biofizikai-genetikai-molekuláris biológiai forradalomnak tulajdoníthatóan – számtalan új jelenség megismerése, mecha-

nizmusuk feltárása, az immunfolyamatokban kulcsszerepet játszó molekulák, sejtek, szabályozórendszerek kölcsönhatásának megértése karakterizálja. *Sajnálatos, hogy az alapismeretek rendkívül sokrétű bővülése nem járt együtt azok kellő mértékű gyakorlati hasznosításával, és a szakadék az alap- valamint az alkalmazott immunológia között ma talán viszonylagosan nagyobb, mint az előző századforduló tájékán volt.* Minek tulajdonítható ez a „szakadék”? Nem véletlen, hogy az immunológusoknak (és általában az élő természettudományokkal foglalkozó kutatóknak) ezt a kérdést teszik fel leggyakrabban. Ebben a rövid tanulmányban egy receptor „karriertörténetének” bemutatásával egyebek között az alapkutatástól az alkalmazásig vezető hosszú és rögös utat szeretném illusztrálni.

A történet az 1800-as évek végéig nyúlik vissza, amikor Mecsnyikov elsőként ismerte fel a falósejt-tevékenységet, majd azt a nézetét hangoztatva, hogy a fertőzések elleni védekezésben a falósejteké a legfontosabb szerep, lerakta az immunfolyamatok celluláris elméletének alapjait. Nem sokkal ezt követően (1900) vált ismertté Ehrlich receptor (oldallánc)-elmélete, amelyben – anélkül, hogy az ellenanyagok szerkezetéről bármit is tudott volna – megjósolta, hogy a sejtek felszínén található antigén-receptor és az antigént fajlagosan felismerő szolúbilis ellenanyag azonos. A korszakot jellemző *celluláris versus humorális* elméletek vitájában hidat jelentett az opszonizáció jelenségének felismerése. E jelenség lényege, hogy a falósej-

tek a fajlagos ellenanyaggal fedett részecskét (például baktériumot) nagyobb „étvággal” kebelezik be, mint az ellenanyaggal nem fedettet. Ez egyben első leírása volt annak a kölcsönhatásnak, valamint az azt követő funkcionális eseményeknek, (természetesen a molekuláris vonatkozások ismerete nélkül), amely az ellenanyagok és a sejt felszínén található ellenanyagot kötő receptorok között létrejöhet (a jelenséget ma receptor-közvetített fagocitózisnak nevezzük). A következő jelentős lépést az ellenanyagokat kötő (később Fc receptoroknak nevezett) sejt felszíni struktúrák megismerésében a ligandumok (immunglobulinok) azonosítása és szerkezetük tisztázása jelentette (G. M. Edelman és R. R. Porter 1972-es Nobel-díja). Ez egyebek között azt is világossá tette, hogy az immunglobulin molekulák ún. Fc-részének egyik funkciója a sejtek felszínén feltételezett receptorokhoz való kötődés.

Az IgG-ellenanyagokat kötő Fc receptorok (FcγR) szisztematikus kutatása mintegy harmincöt évvel ezelőtt vette kezdetét, amikor kimutatták, hogy az ilyen ellenanyagokkal fedett (opszonizált) vörösvérsejtek az ellenanyagmolekulák Fc részének közvetítésével kapcsolódnak a makrofágok felszínén lévő receptorokhoz. Közel négy évtized intenzív kutatómunkájának eredményeképpen sikerült tisztázni, hogy ezek a receptorok az immunválasz során olyan fontos (ún. effektor) funkciókat aktiválnak, mint a makrofágok falósejt-tevékenysége, a természetes gyilkos (NK) sejtek ellenanyagfüggő citotoxikus (sejtpusztító) funkciója (ADCC), a neutrofil granulációjú fehérvérsejtek aktivációja. Néhány év óta azt is tudjuk, hogy ugyanezeknek az aktiváló receptoroknak van egy „gátló” változata, amelynek szerepe a sejtekben megindult aktivációs folyamatok leállítására. A receptorhoz kötődő sokféle funkció, a funkciók mechanizmusának megismerése, majd a receptorok molekuláris klónozása, végül a receptormolekulák

kristályosítása segítségével finomszerkezetük tisztázása mintegy másfél évtizedet vett igénybe. Arról, hogy ezeknek a receptoroknak gyulladási folyamatok kiváltásában, autoimmun betegségek keletkezésében milyen szerepük lehet, alig négy-öt éve jelentek meg az első közlemények. Tehát *közel négy évtized intenzív kutatómunkájára volt szükség a receptor sokrétű funkciójának és szerkezetének megismeréséhez* és ahhoz, hogy ezeknek az ismereteknek a gyakorlati hasznosítására egyáltalán gondolni lehessen. A következőkben – *saját kutatásaink* tükrében – szeretném ennek a hosszú útnak és az előttünk álló perspektíváknak néhány részletét bemutatni.

Magunk az FcγR-ok tanulmányozásába a hatvanas évek végén kapcsolódtunk be, azt követően, hogy mintegy tíz évet az immunglobulin-szerkezet (elsősorban IgG) intenzív tanulmányozásának szenteltük. Első „zsengénk”, amely az aggregált IgG és a makrofágok FcR-ai közötti kölcsönhatással foglalkozott, 1975-ben jelent meg. Igazából egy véletlen észlelés fontosságának szerencsés felismerése kapcsán köteleztük el magunkat a téma iránt, amikor kiderítettük, hogy emberi limfociták 4-37 °C hőmérsékletváltást követően „levedlik” FcR-aikat, és a sejtek felülszójából jelentős mennyiségben preparálható a receptor, és így bőséges FcR-forráshoz juthatunk. A receptor-vedlés jelenségének tanulmányozása során kimutattuk, hogy a receptorok leválása sejt felszíni enzimek aktiválódásának következménye: az izolált FcγR tehát egy „csonkolt” receptor, amely a molekula funkcionális szempontból lényeges részét, az IgG kötőhelyét tartalmazza. A szolubilízis receptor fogalma, valamint a vérben „oldott” formában megtalálható receptorok funkcionális jelentősége már ismert volt, de arra, hogy ezek az aktivált sejtek felszínén lezajló enzimatisz folyamatok eredményeként válnak le a sejtekről, a mi vizsgálataink derítették fényt. A recep-

torleválás funkcionális jelentősége nagy valószínűséggel abban van, hogy az oldott receptorok gátolják az ellenanyagok képződését (tehát részei az ellenanyagtermelést szabályozó komplex funkcióknak), – ennek mechanizmusa azonban még tisztázásra vár.

FcgR-kutatásainkban fel kívántuk használni azokat a tapasztalatainkat, amelyeket az IgG szerkezetének tanulmányozása során szereztünk, így ezekre támaszkodva kívántuk tisztázni, hogy az IgG molekula Fc részének mely szakaszai kötődnek az FcgR-ok kötőhelyéhez. Az akkori módszertani lehetőségeknek megfelelően a probléma megoldását olyan vizsgálatoktól vártuk, melyekben ki tudjuk deríteni, hogy az IgG molekula Fc szakaszának mely részei alkalmasak az FcgR-ok által közvetített sejtpusztító (citotoxikus) funkció gátlására. Az IgG molekulák Fc részének szerkezetét akkor már ismertük, tudtuk, hogy két domént (Cg2 és Cg3) tartalmaznak, de ismert volt a molekulaszakasz teljes aminosavsorrendje is. Egy angol munkacsoporttól sikerült olyan (kóros körülmények között képződő) IgG molekulákat szereznünk, amelyeknek a Cg2 vagy Cg3 doménje hiányzott, egy másik, ugyancsak angol munkacsoporttól pedig olyan szintetikus peptideket, amelyek az IgG molekula Fc részének különböző szakaszait reprezentálták. Megvizsgáltuk, hogy ezek a doménhiányos fehérjék, illetve IgGFc peptidek gátolják-e az FcgR közvetített sejtpusztító hatást, azaz a citotoxikus sejt Fc receptorához kötődve megakadályozzák-e a természetes ligandumnak a receptorokhoz történő kötődését. Ez ugyanis gátolva a receptorok aggregációját egyben akadályozza a receptor útján kiváltható sejtpusztító folyamatok megindulását is. Az IgGFc ily módon történő „feltérképezése” eredményesnek bizonyult, és a nyolcvanas években több közleményben számolhattunk be arról, hogy hol helyezkednek el az Fc molekulaszakazon belül a receptorral közvetlen kapcsolatba kerülő

csoportok. Bár ezekre a munkáinkra viszonylag sok hivatkozás történt, a kölcsönhatásban részt vevő csoportok további vizsgálatával – mi is, éppúgy, mint mások, – felhagytunk, főként azért, mert a receptor szerkezetéről akkor még igen keveset tudtunk.

Kutatásaink előterében továbbra is az FcR-ok maradtak, de érdeklődésünk az ellenanyagok termelésében központi szerepet játszó B-limfociták FcR-ainak funkciója felé fordult. Egy amerikai csoporttal egyidejűleg 1990-ben közöltük észlelésünket, miszerint antigén-receptorának közvetítésével történő aktiválódása során a B-sejt FcR-ai is foszforilálódnak, – ez volt az első, az FcR és BCR funkcionális kapcsolataira vonatkozó munkánk. A következő tíz évben közleményeink sora jelent meg, melyek jelentős mértékben hozzájárultak egyfelől az FcgRIIb addig nem ismert aktiváció-gátló funkciójának felderítéséhez, másfelől az aktiváló BCR és gátló FcgRIIb útján kiváltott jelátviteli folyamatok megismeréséhez. Miközben néhány kutatócsoport (közöttük a miénk is) szinte minden részletében feltárta a receptor citoplazmatikus részében ITAM aktivációs motívumot tartalmazó BCR receptorkomplex és az ITIM gátló motívummal rendelkező FcgRIIb kölcsönhatásának szerepét az ellenanyag-termelés szabályozásában, az is kiderült, hogy az ITAM-ITIM kölcsönhatáson alapuló reguláció számos más sejtféleségben is megtalálható. Ezt követően felgyorsultak az események. Egyfelől gyűltek az adatok, amelyek egyértelműen arra utaltak, hogy az FcgR-ok a gyulladáshoz vezető kiváltásban, illetve (az általunk is sokat vizsgált) gátló funkciójú FcgRIIb, az immunológiai tolerancia létrehozásában kulcsszerepet töltenek be. Ez már csak egy újabb lépést jelentett annak igazolása felé, hogy egyes autoimmun betegségek keletkezésében az FcgR-ok általában, de az FcgRIIb különösen milyen fontos szerepet játszanak. Másfelől ausztrál és német kutatóknak sikerült a szolubilis FcgR kristályosí-

tása, így szerkezeti sajátosságainak pontos leírása. Ez utóbbi számunkra különösen fontos volt, mivel a kristályosítás lehetővé tette a receptor kötőhelyével kölcsönhatásba kerülő IgG Fc szakaszok azonosítását is. Nem kis örömmünkre ezek a vizsgálatok az általunk a 80-as években közölt adatokra hivatkoztak, és igazolták akkori eredményeink helyességét.

Korai vizsgálataink alapján várható volt, hogy a receptorhoz kötődő csoportok ismeretében lehet olyan peptideket vagy peptid-analógokat szintetizálni, amelyek nagy affinitással kötődnek a receptor kötőhelyéhez. Ilyen kölcsönhatás viszont befolyásolhatja a komplexben levő IgG ellenanyagának a receptorhoz való kötődését, következésképpen hatással lehet a receptor által közvetített funkciókra. Ismervén az FcγRIIb szerepét az ellenanyag-termelés szabályozásában, az immunkomplexek transzportjában és eliminációjában egy ilyen peptid potenciális immunmoduláló gyógyszerként is számításba jöhet. Szabadalmaztatás alatt álló peptidjeinkkel és molekulakonstrukcióinkkal ugyanis *in vitro* kísérletekben gátolni lehet az FcγRIIb által kiváltott gátló hatást, de megfelelő formában és módon alkalmazott molekuláink befolyásolják az FcγR-ok aggregációját követő, a gyulladási folyamatokban szerepet játszó citokinek felszabadulását is. Így joggal lehetünk optimisták abban a tekintetben, hogy ezek a molekulák, éppúgy,

mint a kidolgozás alatt álló újabb molekuláris konstrukciók, gyulladási folyamatokban általában és bizonyos autoimmun betegségeken hatékony szerek lehetnek.

Mecsnnyikov alapvető észlelése óta eltelt egy évszázad, az Fc receptor kutatások közel négy évtizede kezdődtek, az utóbbi évtized kutatásai tárták fel ennek a receptornak az immunfolyamatok szabályozásában betöltött szerepét, és nem több mint öt éve tudjuk, hogy milyen szerepük van autoimmun betegségek kialakulásában. Ennyi idő kellett tehát ahhoz, hogy a kutatók reálisan foglalkozhassanak az összegyűlt ismeretanyag gyakorlati felhasználásával. Magunk érthető módon – olyan peptideket keresünk (és szerencsére ilyeneket már találtunk is), amelyek nagy affinitással a gátló FcγR-hoz kötődve befolyásolhatják a receptor által közvetített funkciókat. Mások különféle molekuláris konstrukciók előállításáról számolnak be, melyektől – éppúgy, mint mi a peptidaktól – autoimmun folyamatokra gyakorolt kedvező hatást remélnek. Nem tudhatjuk azonban, mennyi idő szükséges még ahhoz, hogy a sok évtizedes alap kutatások biztató eredményei gyógyszer(ek)ben realizálódjanak.

Kulcsszavak: *receptor, Fc receptor, immunválasz szabályozása, gyulladás, autoimmunítás*

IRODALOM

- Gergely János (1983): *The Multifunctional IgG and IgG Binding Receptor*. Elsevier, Amsterdam
- Gergely János – Sármy Gabriella (1990): The Two-binding Site Model of Human IgG Binding Fcγ Receptors. *The FASEB Journal*. **4**. 3275-3283.
- Sármy Gabriella – Rozsnyay Z. – Szabó I. – Biró A. – Gergely J. (1991): Modulation of Type II Fcγ Gamma Receptor Expression on Activated Human B Lymphocytes. *European Journal of Immunology*. **21**. 541-549.
- Gergely János – Sármy Gabriella (1992): B-cell

- activation-induced phosphorylation of FcγRII: A Possible Prerequisite of Proteolytic Receptor Release. *Immunol. Rev.* **125**, 5-19.
- Gergely János – Sármy Gabriella (1996): FcγRII-mediated Regulation of Human B Cells. *Scandinavian Journal of Immunology*. **44**. 1-10.
- Gergely János – Pecht, Israel – Sármy Gabriella (1999): Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif-Bearing Receptors Regulate the Immunoreceptor Tyrosine-Based Activation Motif-Induced Activation of Immune Competent Cells. *Immunology Letters*. **68**, 3-15.

A HISZTAMIN, MINT A TH2 IRÁNYÚ IMMUNREGULÁCIÓ RÉSZÉ; POSZTGENOMIKUS KILÁTÁSOK A METABOLOMIKA IRÁNYÁBAN

Falus András

az MTA levelező tagja, egyetemi tanár, intézetveze-
tő igazgató, Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt-
és Immunbiológiai Intézet – faland@dgci.sote.hu

Kozma Gergely

PhD hallgató, Semmelweis Egyetem
Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai
Intézet

Wiener Zoltán

PhD hallgató, Semmelweis Egyetem Genetikai,
Sejt- és Immunbiológiai Intézet –
wieszol@dgci.sote.hu

Hegyesi Hargita

PhD, egyetemi adjunktus, Semmelweis Egyetem
Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet –
hegyhar@dgci.sote.hu

Pós Zoltán

PhD hallgató, tudományos segédmunkatárs,
Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és
Immunbiológiai Intézet – poszol@dgci.sote.hu

Szalai Csaba

PhD, tudományos munkatárs, Heim Pál Kórház
Központi Laboratórium –
szalai@heimpalkorhaz.hu

Buzás Edit

az orvostudomány kandidátusa, egyetemi docens,
Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és
Immunbiológiai Intézet – buzedi@dgci.sote.hu

Összefoglalás

Az immunválasz szabályozásának számos, részben feltárt mechanizmusa közül a szabályozó T limfociták határozzák meg döntően az immunválasz mértékét és irányultságát. Ezek a limfociták citokintartalmuk alapján is csoportosíthatók, és főleg sejt- (Th1) vagy inkább antitest- (Th2) közvetített irányban hatnak az immunválasz kimenetére. Ez a helyi folyamatokban döntő reguláció igen jelentős úgy az élettani immunválaszban, mint egyes, az immunreguláció eltéréseivel kapcsolatos betegségekben. A Th1/Th2 polarizációra számos biológiailag jelentős hatású

vegyület hat, ezek egyike az igen kis molekulatömegű (112 dalton) hisztamin. Irodalmi adatok és saját eredmények arra utalnak, hogy a hisztamin az immunregulációt Th2 irányba tolja el. Ezt a feltételezést a genetikailag hisztaminhiányossá tett egerek immunválaszának tanulmányozása is megerősítette. Kiderült, hogy a hisztamin hiányában (tehát a Th2 irányú hatás kiesésével) a sejt-közvetített immunreakciók (pl. kontakt szenzitivitás) fokozódik, jelentősen emelkedik a Th1-jellegű (pl. interferon-g, IL-12) és csökken a Th2-típusú (pl. IL-10, IL-4, IL-9, IL-13) citokinek bioszintézise. Az eredmények tük-

rében egyrészt kiderült, hogy a hisztaminhiányos, genetikailag modifikált egerek modellként szolgálnak a Th1/Th2 egyensúly eltolódásával járó élettani állapotok (pl. terhesség), illetve betegségek (pl. autoimmun kórképek, krónikus bélgyulladások, allergia, tumrok) esetén. Másrészt, egyértelműen bizonyítást nyert a hisztamin Th2 irányban ható szerepe a Th1/Th2 egyensúlyban, tehát az, hogy ennek a kis molekulatömegű és a szervezetben gyakorlatilag mindenütt előforduló biogén aminnak jelentős lokális hatása van az immunfolyamatok szabályozásában. Ez a tény új lehetőségeket nyit meg a Th1/Th2 egyensúlyi eltéréseket mutató betegségek gyógykezelésében, továbbá a széles körben alkalmazott hisztamin-antagonisták esetleges mellékhatásaira hívja fel a figyelmet.

Bevezetés

Az immunválasz mechanizmusait tekintve fajlagos, szerzett (adaptív) és veleszületett (természetes) komponensekből áll. Előbbit, az ún. „specifikus” immunválaszt antigénreceptorokat hordozó limfociták és egyes oldékony termékeik (antitestek a B limfociták esetében) képviselik. A T és B limfociták hatalmas készletét, tehát az immunválasz fajlagos sokféleségét géntárendeződs és más diverzitást emelő molekuláris folyamatok biztosítják, majd a periférián az antigének, illetve azok peptidjei klonálisan szelektálják és osztódásra készítetik a B és T sejteket, amelyek így az immunválasz specifikus részét képviselik. A veleszületett immunválaszban rendkívül sokféle sejtet (pl. falósejtek, dendritikus sejtek, granulociták, hízósejtek, endotél sejtek) és ezek receptorait, oldékony molekulát (pl. komplementfehérjék, citokinek, transzmitterek, hormonok, intracelluláris jelmolekulák) ismerünk, és ezek az adaptív immunválasszal sokszorosan kapcsolt komplex kapcsolatrendszerrel jelentenek.

A szervezetben óriási számban található kis molekulású, ám nagy hatású anyagok,

a peptidektől a monoszaharidokig, a zsírsavaktól a prosztanoidokig, az oxigén gyököktől (pl. NO) a vitaminokig. Ezek képezik a *metabolomot*, amely „közegként” szolgál a nagyobb méretű, biológiai relevanciájú anyagok, a fehérjék, nukleinsavak, lipidek és a poliszaharidok működése során. A biogén aminok is a metabolom részét képezik, zömük aminosavak dekarboxilálásával keletkezik. Ide tartozik többek között a jelentős biológiai hatású putrescin, a spermin/spermidin, a kadaverin, illetve a hisztamin is.

A hisztamin (b-iminazol etilamin) majd száz éve ismerjük (Dale, 1910), hatását elsősorban az allergiával hozzák kapcsolatba. Ez nem véletlen, hiszen az ún. azonnali típusú túlérzékenységekben a robbanásszerűen a szövetközi térbe kerülő hisztamin igen gyorsan értágulatot, a simaizmok kontrakcióját idézi elő, amelyek vezető tünetei az allergiás reakcióknak. A markáns élettani és kóreltani reakció hátterében az áll, hogy az adaptív (IgE), illetve a természetes immunválasz (pl. egyes komplementfragmensek) közreműködésével bazofil festődésű hízósejtekből és bazofil granulocitákból lökészerűen nagy mennyiségű hisztamin kerül a sejtek közötti térbe. Az allergiás folyamatok mellett hamar kiderült, hogy a hisztamin alapvető szerepet játszik a gyomor sósavtermelésében is, a gyomor- és nyombélfekély (tüneti) kezelésének egyik leghatásosabb eszköze a hisztaminreceptorok (lásd később) gátlása megfelelő antagonistá vegyületekkel. Később kiderült, hogy egyes, a köztiagyban található és többek között az étvágy szabályozásért felelős idegsejtek transzmittere is a hisztamin. Az elmúlt huszonöt évben (részben saját munkánk alapján is) kiderült, hogy a hisztamin hat az immunválasz számos sejt és szolubilis komponensére is. A 90-es évek egyik váratlan, nagy jelentőségű felismerése volt az, hogy a hisztamin receptorközvetített úton erősen hat a sejtosztódásra, lényegében minden ismert élettani (embriónális fejlődés,

hematopoezis, regeneráció) és patológiás (tumoros burjánzás) folyamatban a hisztamin szabályozó szereppel rendelkezik.

A hisztamin bioszintézisét egyetlen enzim a hisztiidin dekarboxiláz (HDC) végzi, ez az enzim jelen van a hízósejtokban, a bazofil granulocitákban, a gyomor egyes sejtjeiben, az idegsejtokban, kisebb mértékben számos, az immunválaszban szereplő sejtben és kisebb-nagyobb mértékben lényegében minden osztódó sejtben. Egyes daganatokban (pl. melanoma-festékes bőrrák) a HDC mennyisége és aktivitása igen magas lehet. A hisztamin lebontását két enzim a diamono-oxidáz, illetve a hisztamin-N-metil transzferáz végzi.

A hisztamin a sejtek membránján receptorokhoz kapcsolódik; a tudomány 2002 végén négyféle, G-proteinnel kapcsolatos sejt-felszíni hisztaminreceptort ismer immár molekulárisan klónozott formában is, ezek sejtenkénti száma, sejteloszlása és jelátviteli mechanizmusa eltérő. Felvetődött egy ötödik, sejtben belüli, citokróm p450-szerű hisztaminreceptor létezésének lehetősége is, a bizonyítékok itt csupán indirektek még.

A szakirodalmi és korábbi saját adataink egyértelműen arra utalnak, hogy a hisztamin szerepet játszik a helyi immunszabályozásban, mégpedig úgy, hogy azt Th2 irányban tolja el.

Munkánk egy része jelenleg elsősorban egy olyan, kanadai és japán kollaborációval létrehozott génmodifikált egértörzs fenotípusának kutatására irányul, amelyből az embrionális őssejt szintjén kiütöttük (*knock-out*), illetve inaktívtáztuk a HDC gént. A genetikailag hisztaminhiányossá tett egér immunválaszát vizsgálva egyértelműen kiderült, hogy a hisztaminhiányos egér (amely esetén nem működik a Th2 hatás) immunregulációs sajátosságai Th1 irányba vannak eltolva, szemben a teljesen hasonló genetikai háttérrel rendelkező, de ép HDC-t tartalmazó egerekkel. Ez a több oldalról is bizonyított tény megerősíti, hogy a hisztamin, amely egy ele-

me a metabolomnak, a Th1/Th2 immunreguláció egyik jelentős tényezője.

Az alkalmazott kísérletes módszereket nem részletezve, azokról csak egy-egy tájékoztató mondatot írunk.

A HDC-génkiütött (HDC^{-/-}) egér előállításához az egerek őssejtjeibe vittük be a működésképtelenné tett HDC gént (Hegyi et al, 2001; Ohtsu et al, 2001). A HDC-kiütött egerek szövetei nem tartalmaztak hisztamin, tehát valóban a HDC a hisztamin termelésért felelős egyetlen enzim. Mivel a táplálékban adott, exogén hisztamin lényeges mértékben felszívódik, tehát a kísérletek során a hisztaminhiány vizsgálatához hisztaminmentes tápot kellett alkalmaznunk. Különleges sajátossága e modellnek, hogy a fentiek miatt a teljes hisztaminhiány (és annak következményei) így a normális egértáp hisztaminhiányos tápra való kicserélésével indítható, így kívülről történő „kondicionált knock-out” valósítható meg.

A HDC^{-/-} és a normál (HDC^{+/+}) egereket azonos körülmények között vizsgáltuk minden kísérleti rendszerben.

A citokineket génexpressziós (mRNSt) és fehérjeszinten analizáltuk. Az egerek hízósejtjeit csontvelőből differenciáltattuk megfelelő faktorok jelenlétében (Wiener et al, 2002) és aktiválódásukat egy citokinnel (IL-9) értük el.

Kísérletes asztma-modellt úgy hoztunk létre, hogy a tojásalbuminnal előérzékenyített egereket annak belélegeztetésével provokáltuk, ezt követően elemeztük a tüdőszövet sejtösszetételét és citokintartalmát (Kozma et al, 2003, megjelenés alatt).

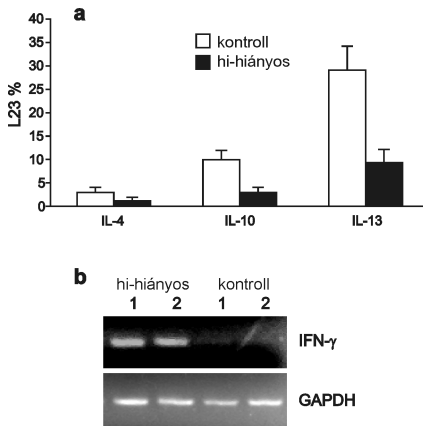
Eredmények

1. A hízósejtokban IL-9 indukcióval számos citokin termelődése provokálható. Egyértelmű azonban, hogy a hisztaminhiányos egerekben sokkal kevesebb IL-4, IL-10 és IL-13 keletkezik, mint a genetikailag nem módosított, de amúgy teljesen hasonló társaikban

(1/a ábra). Valamennyi mért citokin a Th2 csoportba tartozik, tehát ezek termelődése a HDC^{-/-} állatokban csökkent.

2. Az egerek tojásalbuminnal való oltása nyomán, a HDC^{-/-} egérben a lépből származó limfocitákban sokszorososan magasabb az interferon- γ génexpresszió, mint a teljesen azonosan tartott és kezelt kontrollállatok sejteiben, utóbbiakban külső indukció nélkül, gyakorlatilag elhanyagolható mennyiségben található. (1/b ábra). Minthogy az IFN- γ az egyik legmarkánsabb Th1 citokin, ezúttal is egyértelmű a Th1 „shift”.

3. A hisztaminmentes és a kontrolllegyekben kísérletes asztmát kiváltva megállapítható volt, hogy hisztamin hiányában az asztma (tehát pl. eosinofil sejtek bevándorlása a tüdőbe) jelentősen enyhébb volt (az allergia tipikusan Th2-jellegű betegség!), a tüdőszövetben sokkal kevesebb eosinofil granulocita található, és a citokinek összeté-

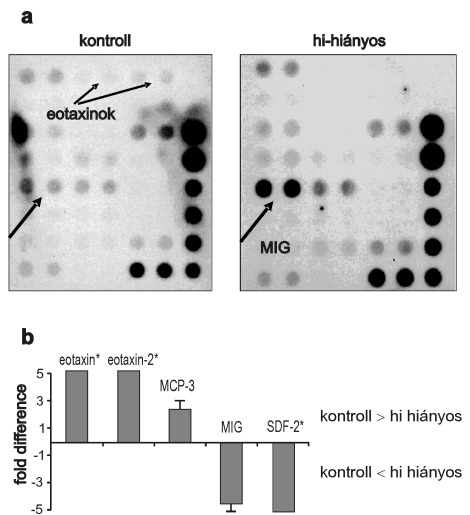


1. ábra, a • A hízósejtek Th2 citokinszintje (IL-4, IL-10 és IL-13) genetikailag hisztaminhiányossá tett egerekben (hi-hiányos) jóval (statistikailag szignifikánsan, a számítást itt nem részletezzük) alacsonyabb mint a (hasonló genetikai háttérű, de ép hisztamintermeléssel rendelkező) kontrollállatokban. b • A lép limfociták alapszintű interferon γ génexpressziója genetikailag hisztaminhiányossá tett egerekben jelentősen magasabb, mint a kontrollállatokban.

tele ezúttal is jelentős Th1 túlsúlyt mutatott. A tüdőszövet génexpressziós mintázatát *microarray* technikával is vizsgáltuk, itt is olyan citokinek (pl. MIG) illetve kemokinek felszaporodása volt kimutatható, amelyek Th1 irányba tolják az immunegyensúlyt (2/a és 2/b ábra).

Az eredmények megbeszélése

Számos korábbi eredmény sugallja, hogy a testszerte szinte mindenhol termelődő hisztamin a helyi immunregulációs egyensúlyt Th2 irányba tolja el, illetve módosítja a lokális gyulladás paramétereit. Korábbi eredményeink szerint a hisztamin egyértelműen gátolja az interferon termelődését (Horváth et al, 1999), illetve annak hatását (Falus et al,



2. ábra, a • Citokin és kemokin-génexpresszió kontroll- és genetikailag hisztaminhiányossá tett egerekben *microarray* technikával (kiemelt képrészlet a *Superarray* analizisből). Az eotaxin hiánya az eosinofil granulociták alacsony számát, a MIG citokin magas szintje pedig a Th1 eltolódást magyarázza a HDC *knock-out* állatokban. b • A legjelentősebben változó citokinek és kemokinek változásai kontroll- és genetikailag hisztaminhiányossá tett egerekben (hi-hiányos). Az eredményeket relatív egységekben mutatjuk.

1990). Hasonló következtetésre jutottak azok a kutatók (Elenkov et al, 1998; Van der Pouw Kraan et al, 1998), akik hisztamin hatására az IL-10 szint emelkedését, és az IL-12 termelés csökkenését regisztrálták. Sokan találták úgy, hogy a hisztamin gátolja az NK sejtek működését és a sejtközvetített T sejt immunválaszt, a késői típusú túlérzékenységet. Munkacsoportunk egyéb tevékenysége az emberi festékes bőrökben található hatalmas mennyiségű hisztamin biológiai jelentőségének megértésére irányul (Falus et al, 2001). Kiderült, hogy a melanoma – sajnálatos módon – számos megoldást „használ” a környéki immunválasz csökkentésére, ami a tumor túlélését biztosítja (Horváth et al, 2000; Heninger et al, 2000; Lázár et al, 2002). Ezek egyike éppen a közvetlen környezetbe kibocsátott hisztamin, amely gátolja a környéki IFN- γ -t termelő T és NK sejtek működését.

Jelen kutatásaink a genetikailag módosított egereken egyértelműen megerősítik ezeket a nézeteket: hisztamin hiányában az egerek Th1/Th2 immunregulációs egyensúlya a Th1 irány felé mozdul el. A cikkben bemutatott adatok mellett a dr. Szekeres Júlia professzorral és dr. Pár Gabriellával (Pécsi Tudományegyetem, Mikrobiológiai Intézet) együtt végzett kísérleteink is magasabb IFN- γ termelődést mutatnak a terhes HDC^{-/-} egér nőstényekben, amit fokozott embrióvesztés kísér.

Hasonló következtetés vonható le azokból a dr. Bene Lászlóval (Péterfy Kórház, Budapest) közös kutatásokból, ahol kísérletes bélgyulladás kiváltásával és a betegség immunpatológiai jellemzésével kísérletezünk a hisztaminhiányos állaton. Minthogy a megfelelő emberi betegségcsalád (*inflammatory bowel disease* – IBD) jellegzetes Th1 irányultságot mutat, az előző adatok fényében nem is meglepő, hogy hisztaminmentes egereink bélszöveve gyakorlatilag nem tartalmaz IL-10-et, szemben a hasonlóan kezelt

kontrollerekével, ahol a hisztamintartalom normális.

Eredményeink közvetlen jelentősége az általánosan előforduló hisztamin immunregulációs jelentőségének bizonyítása egy transzgenikus egérmodellen.

Konklúzió: posztgenomikai gondolatok, metabolomika

A két másik, közvetett, de talán hasonló súlyú konklúzió közül az első az lehet, hogy tudomásul kell vennünk: az elsősorban allergiás és gyomor-bélrendszeri (pl. fekély) betegségekre alkalmazott, a hisztamin kötődését gátló gyógyszerek hatására az immunreguláció lokális egyensúlya megváltozhat. Ez a téma megéri a további kutatást, és jelentős segítség lehet újabb, hatékonyabb és esetenként pontosabban ható, az esetleges mellékhatások tekintetében veszélytelenebb gyógyszerhatóanyagok kifejlesztésében.

A másik következtetés, hogy egy egészen kis molekulásúlyú hatóanyag, a 112 daltonos hisztamin jelenléte, illetve hiánya „hegyeket mozgathat meg”. Éppen ez a metabolomika lényege.

Korunk legjelentősebb biológiai-orvosi áttörése a genomika, illetve proteomika, ez a teljesen újszerű gondolkodási paradigma, amely összes génünk megismerésével és azonosításával genom-alapú biológiát jelent. A genetikailag determinált makromolekulák (nukleinsavak, fehérjék) világának mozaikossága, „összhangzattanának” vizsgálata komplex, globális szemléletet és elképesztően nagy teljesítményű technikák bevezetését jelenti, amelyek a bioinformatikával kiegészülve átformálják világképünket a biológiai anyag, a betegség és egészség kérdéseiben.

A metabolom az a milliő, ahol a genom-proteom szereplői megnyilvánulnak. Véleményünk szerint a hisztaminkutatás igazi folyamánya az az üzenet, hogy ezen anyag hiányának jelentőségéből, a HDC^{-/-} egerek

fenotípusának elemzéséből olyan nem várt eredmények születnek, amelyek a kis molekulatömegű biológiai anyagok jelentőségének teljesebb megértéséhez vezet.

Szerzők szerint előrevetíthető, hogy a tudományos futurológia részeként a metabo-

lomika lesz a genomika korszakának új szakasza, amelyhez – ebben az értelemben – a hisztamin kutatás is hozzájárul.

Kulcsszavak: *hisztamin, immunválasz, immunreguláció, Th2*

IRODALOM

- Dale, H. H. – Laidlaw, P. P. (1910): The Physiological Action of Beta-imidazolylethylamine. *The Journal of Physiology (London)*. 41. 318-44.
- Elenkov, Ilija J. – Webster, E. – Papanicolaou, D. A. – Fleisher, T. A. – Chrousos, George P. – Wilder, Ronald L. (1998): Histamine Potently Suppresses Human IL-12 and Stimulates IL-10 Production via H2 Receptors. *The Journal of Immunology*. 161. 2586-2593.
- Falus András – Rokita, H. – Walcz, E. – Merétey K. (1990): Hormonal Regulation of Complement Biosynthesis in Human Cell Lines. II. Upregulation of the Biosynthesis of Complement Components C3, Factor B and C1 Inhibitor By Interleukin-1 and Interleukin-6 in Human Hepatoma Cell Line. *Molecular Immunology*. 27. 197-203.
- Falus András – Hegyesi H. – Lázár-Molnár E. – Pósz Z. – László V. – Darvas Zs. (2001): Paracrine and Autocrine Interactions in Melanoma; Histamine Is a Relevant Player in Local Regulation. *Trends in Immunology (formerly Immunology Today)*—. 22. 648–652.— IF: 17.13
- Hegyi Krisztina – Fülöp A. K. – Tóth S. – Buzás E. – Watanabe, T. – Ohtsu, H. – Ichikawa, A. – Nagy A. – Falus A. (2001): Histamine Deficiency— Suppresses Murine Haptoglobin Production and Modifies Hepatic Protein Tyrosine Phosphorylation. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 58, 850-854.
- Héninger Erika – Falus A. – Darvas Zs. – Szalai Cs. – Zsinkó M. – Radvány Zs. – Hegyesi H. (2000): Interferon (IFN) α and IFN γ Inhibit Histidine-decarboxylase Expression and Cell Proliferation of the HT168 Human Melanoma Cell Line. *Inflammation Research*. 49. 393-397.
- Horváth B. V. – Szalai Cs. – Mándi Y. – László V. – Radvány Z. – Darvas Zs. – Falus A. (1999): Histamine and Histamin-Receptor Antagonists Modify Gene Expression and Biosynthesis— of Interferon γ in Peripheral Human Blood Mononuclear Cells and in CD19 Depleted Cell Subsets. *Immunology Letters*. 70. 95-99.
- Horváth Barbara – Héninger E. – Hegyesi H. – Lázár E. – Radvány Zs. – Szalai Cs. – Darvas Zs. – Falus A. (2000):— Reciprocal Inhibitory Interactions Between Interferon γ and Histamine in Melanoma. *Inflammation Research*. 49. 51. 27-28.
- Kozma Gergely T. – Losonczy G. – Keszei M. – Komlósi Zs. – Buzás E. – Pállinger É. – Appel J. – Szabó T. – Magyar P. – Falus A. – Szalai Cs. (2003): Histamine Deficiency in Gene-Targeted Mice Strongly Reduces Antigen-Induced Airway Hyperresponsiveness, Eosinophilia and Allergen Specific Ige. *The Journal of Immunology*. (megjelenés alatt)
- Lázár-Molnár E. – Hegyesi H. – Pállinger É. – Tóth S. – Fitzsimons, C. – Cricco, G. – Martin, G. – Bergoc, R. – Darvas Zs. – Rivera, E. – Falus A. (2002): Inhibition of Human Primary Melanoma Cell Proliferation by Histamine is Enhanced by Interleukin-6. *European Journal of Clinical Investigation*. 32, 10), 743-749.
- Ohtsu, Hiroshi – Tanaka, S. – Terui, T. – Hori, Y. – Makabe-Kobayashi, Y. – Pejler G. — Tchougounova, E. – Hellman, L. – Gertsenstein, M. – Hirasawa, N. – Sakurai, E. – Buzás E. – Kovács P. – Csaba Gy. – Kittel A. – Okada, M. – Hara, M. – Mar L. – Numayama-Tsuruta, K. – Ishigaki-Suzuki, S. – Ohuchi, K. – Ichikawa, A. – Falus A. – Watanabe, T. – Nagy A. (2001): Mice Lacking Histidine Decarboxylase Exhibit Abnormal Mast Cells. *FEBS Letters*. 502, 1-2. 53-56.
- Van der Pouw Kraan, Tineke C. T. M. – Sniijders, A. – Boeije, L. C. M. – de Groot, E. R. – Alewijnse, A. E. – Leurs, R. – Aarden, L. A.— (1998): Histamine Inhibits the Production of Interleukin-12 through Interaction with H2 Receptors. *The Journal of Clinical Investigation*. 102, 10. 1866-1873.
- Wiener Zoltán – Andrásfalvy M. – Pállinger É. – Kovács P. – Szalai Cs. – Erdei A. – Tóth S. – Nagy A. – Falus A. (2002): Bone Marrow-derived Mast Cell Differentiation Strongly Reduced in Histidine Decarboxylase Knockout, Histamine-free Mice. *International Immunology*, 14, 4), 381-387.

A TEHÉNTEJ IMMUNGLOBULINJA – A JÖVŐ PRECÍZIÓS FEGYVERE A BÉLFERTŐZÉSEK ELLEN

Kacs Kovics Imre

PhD, tudományos főmunkatárs, Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar,
Élettani és biokémiai tanszék – ikacsko@univet.hu

Az elmúlt évek során nyilvánvalóvá vált a szakemberek – és tegyük hozzá, az érdeklődő laikusok – számára is az az egyre súlyosabb gond, amellyel a fertőző betegségek antibiotikumos kezelése során a klinikusoknak szembe kell nézniük. Ennek oka elsősorban az antibiotikum-rezisztens baktériumok kiválasztódása, új kórokozók megjelenése és gyors elterjedése valamint az ún. opportunistá fertőzések számának rohamos emelkedése. Minthogy az új anti-mikrobiális hatóanyagok azonosítása és kifejlesztése egyre komolyabb akadályokba ütközik, olyan új terápiák kifejlesztésére van szükség, amelyek a fertőzéseket egy más hatásmechanizmus útján kontrollálják.

*A normál bélflóra
és a bél védelmi rendszere*

Tudunk róla vagy sem, boldog szimbiózisban élünk azzal a mintegy egy kilónyi és közel négyszáz fajhoz tartozó bélbaktériummal, amelyek bennünk élnek. Mi teszi lehetővé ezt a békés harmóniát, illetve mi okozza ennek felbomlását?

A normál bélflóra egyik legfontosabb szerepe az, hogy az étlettérért és a tápanyagokért folyó verseny során kiszorítja a kórokozó baktériumokat, illetve nem engedi betelepülni azokat (emellett részt vesznek a táplálék lebontásában, és K- illetve B-vitaminokat termelnek). A normál bélflóra e hasznos

szerepét jól jellemzi a szájon át szedett antibiotikumok azon káros mellékhatása, hogy azok már kis dózisban is jelentősen pusztítják a bélfloát, és ezzel kiváltják az ép körülmények között elszaporodni nem tudó kórokozók számának drasztikus növekedését – következményesen, bár szerencsére ritkán –, akár súlyos bélfertőzés kialakulását. Tipikus példa erre a *Clostridium difficile* okozta vastagbélgyulladás, amely különösen a széles spektrumú penicillinszármazékok (ampicillin, amoxicillin), clindamycin és cephalosporinok által kiváltott kórkép (Beers, 1999). Belátható, hogy ez a probléma alapvetően az antibiotikumok nem kellő fajlagosságával függ össze.

Fontos hangsúlyoznunk azonban, hogy a normál bélfloát sem tekinthetjük egyfajta szabadon osztódó baktériumpopulációnak, azok számát és vélhetően összetételét is folyamatosan szabályozza a bélnyálkahártya immunrendszere. Ennek bizonyítéka, hogy immunhiányos betegekben a normál bélfloához tartozó baktériumok sokszor betörnek a vérkeringésbe, és súlyos, szisztémás fertőzést okoznak. Megállapítható tehát, hogy ép körülmények között korlátozott immunválasz a normál bélfloához tartozó baktériumok ellen is kiváltódik, ám ez nem vezet azok teljes eliminációjához, inkább egy olyan dinamikus hatás, amely szimbiózist fenntartó egyensúlyt hoz létre a szervezet és a baktériumok között.

A kórokozó baktériumok akár a nyálkahártya sejteinek közvetlen károsításával, akár a belőlük felszabaduló toxinok révén okoznak szövétkárosodást. A baktériumok mellett számos olyan enterovírust, sőt gombát is ismerünk, amelyek szintén gyulladást okoznak. Ezek a kórokozók egyedi molekulákhoz kapcsolódnak a bélhámsejtek felszínén. Hasonló módon, specifikus kötődést követően fejtik ki károsító hatásukat a baktériumokból felszabaduló toxikus anyagok is. E károsító faktorok hatását hivatottak semlegesíteni a velük szemben specifikusan termelődő immunglobulinok. Ezek a makromolekulák – elsősorban a bélcsatornában előforduló proteolitikus enzimeknek nagy fokban ellenálló IgA típusú ellenanyagok – a bélnyálkahártyához asszociált immunrendszer termékei, és sok esetben éppen azokhoz a képletekhez kapcsolódnak a baktériumok, vírusok és gombák felületén vagy éppen toxinok esetén, amelyek a hámsejtek egyedi struktúráihoz kötődnének (Gergely, 2000). Ennek következtében a károsító hatás nem alakul ki, és a károsító tényező tovasodródik a béltartalommal.

Ennek a szelektív immunválasznak előfeltétele a bélnyálkahártya gyulladást okozó károsodása. Ez az a szignál, amelynek következtében hatékony immunválasz alakul ki a jelen levő idegen anyagokkal, vagyis a kórokozó baktériumokkal, toxinjaikkal és a vírusokkal szemben. Szöveti károsodás hiányában a helyi immunrendszer működését válaszképtelenség, tolerancia jellemzi, ami a normál bélflóra megtartása mellett azt is eredményezi, hogy a táplálékkal szervezetbe kerülő idegen anyagokkal szemben sem alakul ki immunreakció (Janeway, 2001).

A fertőzést okozó baktériumok általános ellenszere az antibiotikum, amely azonban – mint említettük – számos kedvezőtlen következménnyel jár. Éppen ezért régóta megfogalmazott cél, hogy olyan új stratégiát találjunk a bélcsatorna kórokozóinak szelektív

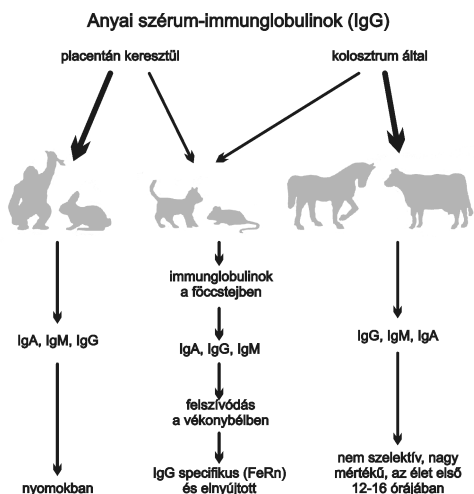
és hatékony semlegesítésére, amely a normális bélflórát nem károsítja.

Maternális immunitás

Ezzel a kérdéssel kapcsolatban érdemes megvizsgálunk azt a mechanizmust, amellyel az anyai szervezet gondoskodik az újszülöttről, amelynek immunrendszere a megszületést követő hetekben meglehetősen fejletlen, és éppen ezért nem is tud hatékonyan részt venni a fertőzések megakadályozásában. Ezt az időleges védelmi hiányt pótolják az anya immunrendszere által termelt ellenanyagok, amelyek a kórokozók széles spektrumával szemben nyújtanak specifikus védelmet. Ezt a folyamatot anyai vagy maternális immunitásnak nevezzük, amelynek során az anya jelentős mennyiségű immunglobulin „átadásával” biztosítja az újszülött életben maradását az élet első időszakában. Ezt a rendszert végző soron egyfajta „immunológiai tapasztalat” közvetítésének is felfoghatjuk, hiszen az anyában olyan ellenanyagok találhatóak, amelyeket a környezetében található kórokozókkal szemben termelt. Minthogy az újszülött természetes élettere megegyezik az anyáéval, az ily módon nyert „tapasztalat” hatásos az újszülöttet fenyegető kórokozók semlegesítésében is.

Az emlősöket az anyai immunglobulin utódba irányuló transzportja alapján három csoportba szokták sorolni

A főemlősök, valamint a nyúl (I. csoport) a magzati élet során, a méhlepényen keresztül (*in utero*) kapják meg a maternális immunglobulinok teljes készletét, így az újszülöttek vérében jórészt az anyai immunglobulinok (IgG) jelennek meg. Emellett e fajok újszülöttei jelentős mennyiségű IgA molekulát is felvesznek az anyatejjelel, amely helyileg a béltraktusban vesz részt a kórokozók visszaszorításában, de a vérbe nem szívódik fel. Ezzel szemben a domesztikált háziállatok (a ló, a sertés és a kérődzők; III. csoport) magzatai a maternális immunglobulin-kész-



1. ábra • Az anyai (maternalis) immuntranszport különböző módjai emlősökben (magyarázat a szövegben)

letet (elsősorban IgG) nem *in utero*, hanem a születést követő néhány óra alatt elfogyasztott főcstej (kolosztrum) révén veszik fel. Ebben az időszakban az újszülött állatok rendhagyó bélhámsejt-szerkezete biztosítja, hogy a béltraktusba került immunglobulinok intakt formában felszívódhassanak és a vérpályába kerülhessenek. (E folyamat a születést követő egy-két napon belül lezárul, azaz a bélben levő immunglobulinok ezután már nem képesek ilyen formában a vérbe kerülni.) A rágcsálók, valamint a ragadozók (II. csoport) újszülöttjei mind *in utero*, mind pedig a kolosztrum révén részesülnek a maternalis immunitásban (Butler, 1999).

Ezt a fajta immunvédelmet *passzív immunitásnak* nevezik, hiszen az egyed ezt az ellenanyagkészletet nem saját maga állítja elő, hanem egy másik egyedtől kapja.

A maternalis immunglobulinok terápiás alkalmazása

A passzív immunitást természetesen terápiás célokra is felhasználják. Közismert, hogy egyes, súlyos vírusfertőzések, illetve bakte-

riális toxinok leküzdésére olyan vérplazma-készítményeket injektálnak a beteg szervezetébe, amelyek nagy mennyiségben tartalmaznak ellenanyagokat az adott kórokozóra nézve (például Hepatitis B és veszettségvírusok, illetve *Botulinustoxin* elleni humán immunglobulin preparátumok) (Beers, 1999). Minthogy a más fajból származó idegen molekulák nemkívánatos immunreakciót is kiválthatnak – vagyis a szervezetbe a parenterálisan (vénába, izomba, bőr alatti kötőszövetbe) bejuttatott védő ellenanyagokat is idegennek ismeri fel a test, és saját ellenanyag-termeléssel igyekszik azokat semlegesíteni, az ilyen kezelések mindig fajazonos – azaz humánterápia esetén emberből származó – készítményekkel történhetnek.

Ez a korlátozás azonban nem vonatkozik a bélszatornába juttatott ellenanyagokra, hiszen e molekulák innen általában nem kerülnek a vérkeringésbe, tehát nem aktiválják a gazdaszervezet immunrendszerét. Ugyanakkor szinte korlátlan lehetőséget biztosítanak a terápiás beavatkozásra azzal, hogy ezek a molekulák ugyanolyan hatékonysággal, szelektíven képesek azokhoz a struktúrákhoz kapcsolódni, amelyekkel a kórokozó a bélhámsejtekhez kötődik. Igaz ez különösen akkor, ha az ellenanyag-termelő egyed ezt megelőzően egy adott kórokozó elpusztított vagy legyengített változatával immunizáljuk. Minthogy embereket ilyen kezeléseknek későbbi ellenanyag-termelés céljából természetesen nem tehetünk ki, az ilyen módon előállított ellenanyagok kizárólag állatból származhatnak. További előnye az állati eredetű immunglobulin-készítményeknek, hogy velük nem terjednek az emberi kórokozók (HIV, hepatitis C, stb.) (Hammarstrom, 1994).

Jelenleg két állatfaj produktumával végeznek kiterjedt humán klinikai vizsgálatokat. Mindkét termék az adott állatfaj maternalis immunglobulinjainak közvetítője, nagy mennyiségben és főleg fájdalommentesen beavatko-

zás nélkül (vértelenül) nyerhető, továbbá megfelelő tisztítás után könnyűszerrel felhasználható a humánterápiában. Az egyik ilyen termék a tyúktojás, amely jelentős mennyiségű csirke-immunglobulint tartalmaz, és számos vizsgálat igazolja, hogy a tyúk megfelelő immunizálását követően a tojásból tisztított csirke-immunglobulin humán belfertőzések kezelésére is kiválóan alkalmazható (Keller, 2000). A másik jelentős immunoglobulin-forrás a tehén kolosztruma, amellyel szintén számos kedvező tapasztalat gyűlt össze (Weiner, 1999). Természetesen ahhoz, hogy a szarvasmarha (és más állatfaj) immunoglobulinjait humánterápiás célokra lehessen felhasználni, ismerni kell e faj immunoglobulinjainak típusait, és elemezni kell azok hatását az emberi szervezetre. Többek között ennek tisztázása érdekében az Immunológiai Társaságok Nemzetközi Szövetsége (IUIS) külön munkabizottságot hozott létre (CIgW), amelynek munkájába munkacsoportunk is bekapcsolódott (Kacs Kovics, 1994; Brown, 1995; Kacs Kovics, 1996; Zhao, 2002).

Mint hogy a tehén mindössze néhány napig termeli a magas IgG koncentrációjú kolosztrumot (és ezalatt mintegy 500 g tiszta IgG molekulát szekretál!), nagy érdeklődés kíséri azokat a kutatásokat, amelyek e mechanizmus tisztázására irányulnak, hiszen kedvező esetben – e periódus meghosszabbításával – jelentősen emelni lehetne az értékes IgG mennyiségét. Munkatársaimmal ebbe a kutatási irányba kapcsolódtunk be, amelynek eredményeit az alábbiakban mutatom be.

A szarvasmarha IgG kolosztrális szekréciója – saját vizsgálatok

A szarvasmarhában, amint a korábbiakban már utaltam rá, a maternális immunitás az IgG típusba tartozó immunoglobulin közvetítésével történik. Az IgG molekuláról ismert, hogy a legjelentősebb és egyben a vérpályában, a legnagyobb mennyiségben jelen levő

ellenanyag, amely védelmet biztosít vírusok, baktériumok, illetve parazitás fertőzések ellen. Antigénnel történő kapcsolódását követően számos immunfolyamatot indukál, többek között a komplement rendszer aktiválódását, illetve allergiás és gyulladásos reakciókat vált ki, amellyel aktiválja az immunsejteket, és a kívánt szöveti helyre „toborozza” azokat. Összehangolja az immunrendszer sejtés és humorális faktorait a kórokozók széles spektrumának legyőzése érdekében. Az IgG hiánya – ellentétben más immunoglobulin izotípusokkal (IgM, IgA, és IgE) – akár letális kimenetelű kórfolyamatokhoz vezethet. E kiemelt szerep zavartalan ellátása érdekében az emlősök összetett folyamatokkal biztosítják az IgG maternális immunitás átadását, valamint a vér mindenkor magas IgG-szintjét. E két folyamat biztosítását – a jelenlegi ismeretek alapján – ugyanaz a receptor – a neonatalis Fc receptor (FcRn) – valósítja meg, amely az evolúció során e két funkcióhoz rendkívüli mértékben adaptálódott (Ghetie, 2000).

Az FcRn szerkezetileg két alegységből álló, a sejtmembránban „horgonyzó” alfa láncból és a hozzá másodlagos kötőerőkkel kapcsolódó b2-mikroglobulinból épül fel



2. ábra • A szarvasmarha FcRn és a hozzá kapcsolódott IgG1 3D számítógépes modellje

(csakúgy, mint a vele rokon MHC-I molekula), amely az IgG molekulához, annak az ún. CH₂-CH₃ doménjei közötti régiójához, kapcsolódik. (2. ábra)

Sajátos a receptor pH-függő viselkedése, mivel enyhén acidikus környezetben megköti az IgG molekulát, míg semleges-enyhén bázikus közegben disszociál az IgG/FcRn komplex.

E receptort először az újszülött rágcsálók vékonybél-hámsejtjeiből mutatták ki (ezenél a fajknál ez a receptor teszi lehetővé az anyatejben levő IgG felszívódását), később azonban számos egyéb szöveti hámsejtben, így az ember placentájában, felnőtt emberi vékonybélben és vese hámsejtben is sikerült detektálni. Mindezekben a szövetekben kimutatható volt az IgG sejten keresztül zajló transzportja is (transzcitózis). Az epithel sejteken kívül e receptor számos szövet véredothel sejtjeiben is kifejeződik, és biztosítja az IgG vérbeli koncentrációjának állandóságát (IgG homeosztázis). E folyamat lényege, hogy az FcRn ezekben a sejtekben megköti az IgG molekulát, üregeiben időlegesen tárolja, majd ismét a keringésbe juttatja azt. Ennek hatására a vérből lebontó, katabolikus folyamatok kevésbé hatnak az immunglobulinok ezen típusára (az IgG felezési ideje kb. huszonegy nap, míg ezzel szemben az IgA felezési ideje mindössze három nap).

A szarvasmarha esetén a tügy acinusok hámsejtjeinek IgG szekrécióját a 70-es évektől kezdve receptor közvetített transzporttal magyarázzák. E folyamatra jellemző, hogy egyfelől a kolosztrumba elsősorban az IgG1 jut jelentős mennyiségben (bár a vérplazma

mindkét IgG izotípusból közel azonos mennyiséget tartalmaz), másfelől az ellést követő napokban a tej immunglobulin-koncentrációja mintegy két nagyságrenddel csökken. (1. táblázat).

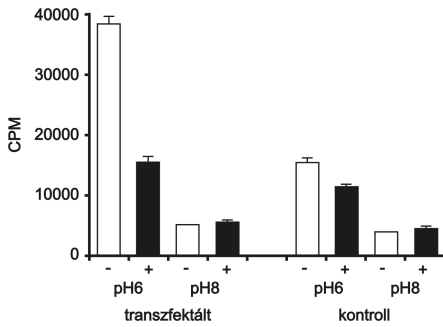
Annak ellenére, hogy az IgG1 specifikus kötést kimutatták az izolált tügysejteken és tügymetszeteken is, e receptort azonosítani mindeddig nem sikerült (Butler, 1999).

A kolosztrális immunglobulinok felszívódása az újszülött borjak vékonybéléből nem számít specifikus folyamatnak a kérődzők esetén (minden makromolekula bekerül a vérpályába az első egy-két napon). Érdekes jelenség azonban, hogy a fiatal kérődző állatokban, a már vérpályába került IgG1 egy része, a vékonybél kripta sejtjeinek aktív szekretáló tevékenysége révén ismét a lumenbe kerül, és ott hozzájárul az emésztőcsatorna specifikus immunvédelméhez. A korábbi vizsgálatok alapján ezek a molekulák hatékonyan neutralizálják a bélcsatorna körközőit. Ismert továbbá, hogy a kérődzők esetén az IgG1, az IgA molekulához hasonlóan számos nyálkahártya-felületre aktívan szekretálódik, és ott számottevő mértékben hozzájárul az adott szövet immunvédelméhez. Bár az emlősállatok esetén a nyálkahártyák felszínén találunk kis mennyiségű IgG molekulát, ezt a jelentős szekréciót csupán kérődzőknél figyelték meg eddig. E kiténtett funkciót magyarázhatja az a tény, hogy a kérődzők IgG1 molekulája, az IgA-hoz hasonlóan nagyfokú rezisztenciát mutat a proteolitikus enzimekkel szemben (Butler, 1983).

Mivel az epithel sejtek IgG transzportáló képességét FcRn-közvetített folyamatnak tekinti a nemzetközi szakirodalom, kiindulási hipotézisünk során feltételeztük, hogy a kérődzők esetén ez a receptor biztosítja a tügy acinus epithel sejtjeinek IgG1 transzportját is. Kutatásaink első fázisában sikerült a szarvasmarha FcRn génjét (bFcRn) polimeráz láncreakció (PCR) módszerével klónoznunk, annak cDNS és az abból levezetett aminosav

	kolosztrum	tej	vér
IgG1	46,4	0,58	11,2
IgG2	2,87	0,05	9,2

1. táblázat • A szarvasmarha IgG alosztályok koncentrációja (mg/ml) a kolosztrumban, a tejben és a vérben



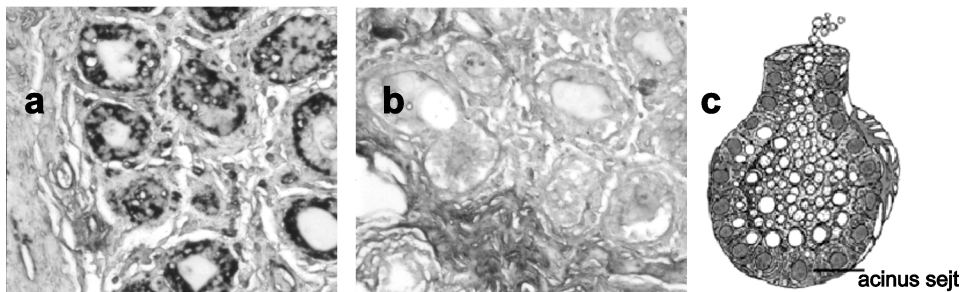
3. ábra • IgG-felvétel FcRn transzfectált (B1), illetve nem-transzfectált sejtek esetén. A felvétel *specifikusságát* a - (csak ^{125}I -IgG), illetve a + (^{125}I -IgG és 2000-szeres IgG) oszlopok közötti különbség mutatja. Az ábra jól illusztrálja a közel háromszoros IgG-felvételt *pH 6 kémhatáson*, transzfectált sejtek esetén.

szekvenciáját meghatároznunk. Az általunk izolált cDNS molekula funkcionális épségéről transzfectált sejtvonalon végzett kísérletsozrotatunkkal győződünk meg. Ennek során a cDNS molekulát egy eukarióta expressziós vektorba ágyasztuk, amelyet egy FcRn expressziót nem mutató sejtvonalba juttattunk (transzfectió). Ezt követően, szelekciós marker (geneticin) segítségével, stabil bFcRn expresszáló sejtvonalat hoztunk létre, vagyis olyan sejteket nyertünk, amelyek mindegyike ugyanolyan mértékben fejezte ki a szarvasmarha FcRn molekulát. *In vitro* kísérle-

teinkben az általunk izolált cDNS molekulát funkcionálisan is elemeztük, és kimutattuk, hogy a korábban vizsgált patkány és humán molekulához hasonlóan a szarvasmarha FcRn is pH-függő módon köti az IgG molekulát, sőt képes azt a sejteken keresztül is juttatni. (3. ábra)

Elemeztük az FcRn expressziójának szövettípus-specifikusságát is. *Northern blot* technikával, a kérdéses szövetből kivont mRNS elemzésével megállapítottuk, hogy számos szövetben, így a tögyszövetben is kifejeződik az FcRn (Kacsokovics, 2000).

Egerekben végzett vizsgálatok kapcsán időközben kiderült, hogy nemcsak a hámszövetekben (IgG transzport), hanem egyes szövetek vérendothel sejtjeiben (IgG homeosztázis) is kifejeződik ez a gén, és ezért további vizsgálatok váltak szükségessé annak eldöntésére, hogy vajon a tögyszövetben az IgG szekrécióért felelős acinus sejtekben vagy esetleg a vérerekben fejeződik ki ez a receptor. Minthogy ekkor még nem rendelkezünk FcRn specifikus ellenanyaggal (és ilyen a kereskedelmi forgalomban sem kapható), a hagyományosnak számító immunhisztokémiai metodikát nem használhattuk (e módszer lényege, hogy az adott fehérjét a szöveti metszeten detektáljuk). Áthidaló megoldásként e gén expresszióját mRNS szinten lokalizáltuk az ún. *in situ* hibridizációs technikával (ennek

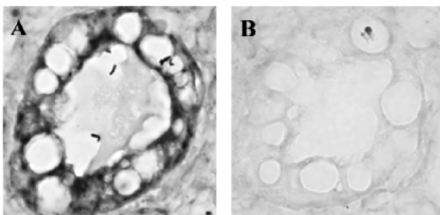


4. ábra • *In situ* hibridizáció – tehéntögy FcRn lokalizációjának meghatározására. *Antisense* próba – a mRNS (FcRn) molekulákhoz tapad (a) és *sense* próba – *negatív kontroll* (b). Egy tejtermelő acinus vázlatos képe (c).

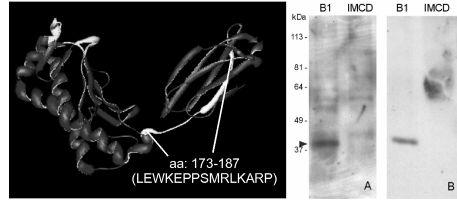
során a fehérjekifejeződés első lépéseként a sejt citoplazmájában megjelenő mRNS molekulákat a szöveti metszet felületén detektáljuk). Vizsgálatainkat kezdetben vágóhídról származó, szarvasmarha tögymintákon végeztük, amelyeken egyértelműen megállapítottuk, hogy a szarvasmarhatögyben kizárólag az IgG1 szekréciójáért felelős hámsejtek fejezik ki az FcRn receptort. (4. ábra)

A továbbiakban a szarvasmarha immunélettani viszonyait ebből a szempontból is hűen tükröző juhon végeztünk kísérleteket. Ennek során az FcRn expresszióját, illetve a fehérjesejten belüli lokalizációját az ellés körüli időben elemeztük tögybiopsziás mintákból. Minthogy vizsgálatunk az FcRn mRNS molekulájának specifikus detektálásán alapul, első lépésként mindenképpen elemeznünk kellett a juh FcRn mRNS összetételét. A két faj között nagyfokú génhomológiát feltételezve, PCR módszerrel klónoztuk és karakterizáltuk a juh FcRn cDNS molekuláját, amely mint kiderült, a szarvasmarha szekvenciájával 97%-os hasonlóságot mutat. Kidolgoztuk azt a műtéti technikát is, amely biopsziás eljárással a tögyszövetet különösebb károsodása nélkül elegendő tögymintát szolgáltat a vizsgálendő szöveti metszetekhez. A szövetmintákból a juhhoz adaptált *in situ* hibridizációs eljárással, kimutattuk az acinus sejtek FcRn génextpresszióját az ellés körüli időben. (5. ábra)

Immunhisztokémiai vizsgálatainkhoz időközben szarvasmarha FcRn elleni speci-



5. ábra • *In situ* hibridizációs vizsgálat, ellés környéki juhtögy biopótátumból (a kép egyetlen acinust ábrázol). A – anti-sense próba, B – sense próba (negatív kontroll).



6. ábra • A bFcRn nehézláncának 3D modellje. Kiemelés – az $\alpha 3$ domén oligopeptidet alkotó szakasza (aa: 173-187), amelyet szintetizáltunk és az immunizáláshoz használtunk. A specifikus ellenanyag affinitástesztelés előtt (A) és után (B) FcRn transzfektált (B1) és nem transzfektált IMCD sejtvonalból származó fehérjekivonattal ellenőrizve (*western blot*).

fikus ellenanyagot is előállítottunk nyúlban. Az immunizálást szintetikus előállított, a szarvasmarha cDNS szekvenciájából levezetett, oligopeptiddel végeztük. Az ellenanyagot affinitás-oszlopon tisztítottuk és *western blot*-tal ellenőriztük. E módszer lényege, hogy a kérdéses sejtől, illetve szövetből kivonjuk a fehérjét, majd elektromos térben, méretük alapján szétválasztjuk és egy membránra juttatjuk. Ezután a membránt a kérdéses fehérjét felismerő ellenanyaggal teszteljük. Ellenanyagunk akkor megfelelő, ha csak a kérdéses fehérjét ismeri fel, azaz egy specifikus csíkot mutat. (6. ábra)

Elemzéseink igazolták, hogy mind az ellés előtt, mind pedig azt követően ki lehet mutatni az FcRn molekulát a tögy acinus hámsejtjeiben, de jelentős különbség mutatkozik a receptor sejten belüli lokalizációjában. Míg az ellés előtti időszakban a receptor diffúzan tölti ki a citoplazmát, addig az ellést követően elsődlegesen a hámsejtek lumen felőli (apicalis) oldalán található. (7. ábra)

Megfigyelhető volt az is, hogy az involúció idejére a receptor ismét diffúzan tölti ki a sejteket (Mayer, 2002).

Mindezek alapján úgy gondoljuk, hogy az FcRn részt vesz a tögy IgG1 szekréciójában. Ennek megerősítéséül azonban jelenleg további – elsősorban funkcionális – vizsgálá-

tokat végzünk. Elemezzük, hogy a szarvasmarha IgG alosztályok közül az IgG1 vagy az IgG2 kötődik erősebben a receptorhoz?

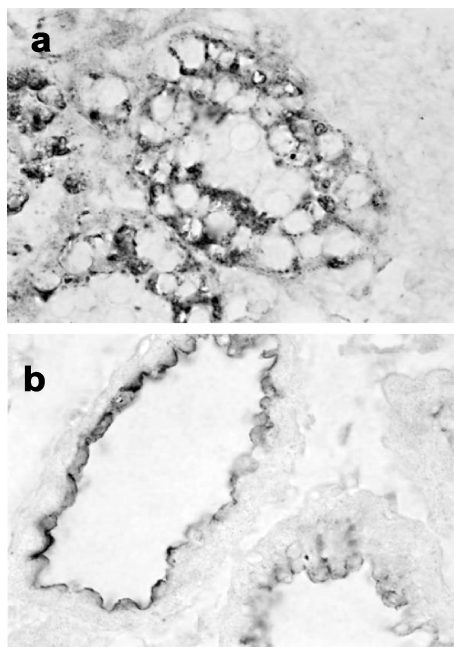
Hasonlóan izgalmas kérdés, hogy a szarvasmarha FcRn receptort kifejező hámsejtek hogyan vesznek részt az IgG sejten keresztüli transzportjában, illetve milyen hormonok, esetleg más faktorok szabályozzák e receptor kifejeződését? Ez utóbbi kérdésekre jelenleg az FcRn nehéz- és könnyűlánc-expresszióját szabályozó ún. promóter génszakaszok elemzésén keresztül keressük a választ.

Vizsgálataink az alap kutatás eredményei mellett jelentős gyakorlati felhasználási területeknek is alapot nyújthatnak. Ilyen alkalmazás e kutatási irány egyik hosszú távú célja is, miszerint e receptor expressziójának befolyásolásával, időbeli meghosszabbításával növelni lehetne a tej immunoglobulin-tartalmát. Az ilyen tehenek specifikus immunizációt követő nagy mennyiségű ellenanyag

tartalmú tejét a humán gyógykezelések során – szájon át alkalmazott (*per os*) – passzív immunizálással lehetne felhasználni. Gondoljunk csak bele, hogy napi két pohár tej, amely jelentős mennyiségben tartalmaz, például *Clostridium difficile* elleni immunoglobulinokat (a tehenet ezt megelőzően, előlt *C. difficile* baktériumtenyésztéssel immunizáljuk), jelentősen csökkentené az antibiotikum-kezelt betegek *Clostridium* okozta bélgyulladásának lehetőségét, illetve jelentősen meggyorsítaná az esetleges betegek felépülését azzal, hogy a tehéntejben nagy mennyiségben található *C. difficile* elleni specifikus ellenanyagok hozzákötődnének e kórokozóhoz, és ezzel megátolnák megtelepedésüket a vastagbélben.

A humán terápia hasznosíthatóság mellett egy másik szóba jövő alkalmazási terület a nagy gazdasági károkat okozó tögygyulladások visszaszorítása. A teheneket olyan kórokozók előlt vagy legyengített változataival lehetne immunizálni, amelyek az adott tehenészetben gyakori kórokozói a tögygyulladásnak. A tej emelt szintű ellenanyag-termelése – helyileg – megátolná a kórokozók megtelepedését, és ezáltal csökkentené a tögygyulladás súlyosságát, illetve akár kialakulásának lehetőségét.

Végül visszatérve eredeti felvetésemre, a bélcatorna kényes egyensúlyára: az így módon létrehozott – speciális immunoglobulin-gazdag tej – a bélcatornában szelektíven semlegesíthetné a kórokozókat anélkül, hogy a normál bélflóra károsodna, illetve egyéb kedvezőtlen mellékhatás érné a szervezetet. Éppen ezért, kicsit köznapi megfogalmazásban, a tehéntejjel termelt specifikus ellenanyagokat a jövő *precíziós fegyverének* tekinthetjük a bélfertőzések leküzdésében.

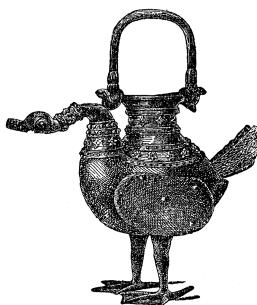


7. ábra • FcRn nehézlánc-detekció ellés előlt (A) és azt követően (B) nyert tögymintákban, immunhisztokémiai eljárással.

Kulcsszavak: *tehéntej, immunoglobulin G (IgG), Fc receptor (FcRn), maternális immunitás, tejmirigy, bélfertőzés, passzív immunterápia*

IRODALOM

- Beers, Mark H. – Berkow Robert (1999): *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. Merck Research Laboratories, New York
- Brown, W. R. – Kacskovics I. – Amendt, B. A. – Blackmore, N. B. – Rothschild, M. – Shinde, R. – Butler, J. E. (1995): The Hinge Deletion Allelic Variant of Porcine Iga Results from A Mutation at the Splice Acceptor Site in the First C Alpha Intron. *The Journal of Immunology*. 154, **8**, 3836-3842.
- Butler, John E. (1983): Bovine Immunoglobulins: An Augmented Review. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 4, **1-2**, 43-152.
- Butler, John E. (1999): Immunoglobulins and Immunocytes in Animal Milks. In: Ogra, Pearay L. (ed): *Mucosal Immunology*. Academic Press, New York
- Gergely János – Erdei Anna (2000): *Immunbiológia*. Medicina, Budapest
- Ghetie, Victor – Ward, E. Sally (2000): Multiple Roles for the Major Histocompatibility Complex Class I-Related Receptor FcRn. *Annual Review of Immunology*. 18, 739-766.
- Hammarström, Lennart – Gardulf A. – Hammarström, V. – Janson A. – Lindberg K. – Smith C. I. (1994): Systemic and Topical Immunoglobulin Treatment in Immunocompromised Patients. *Immunological Reviews*. 139, 43-70.
- Janeway, Charles A. Jr. – Travers, P. – Walport, M. – Shlomchik, M. J. (2001): *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. Garland Publishing, New York
- Kacskovics Imre – Butler, John E. (1996): The Heterogeneity of Bovine Igg2—VIII. The Complete Cdna Sequence of Bovine IgG2a (A2) and an IgG1. *Molecular Immunology*. 33, **2**, 189-95.
- Kacskovics Imre – Sun Jishan – Butler, John E. (1994): Five Putative Subclasses of Swine Igg Identified from the Cdna Sequences of a Single Animal. *The Journal of Immunology*. 153, **8**, 3565-3573.
- Kacskovics Imre – Wu Z. – Simister N. E. – Frenyo L. V – Hammarström L. (2000): Cloning and Characterization of the Bovine MHC Class I-like Fc Receptor. *The Journal of Immunology*. 164, **4**, 1889-1897.
- Keller, Margaret A. – Stiehm, E. Richard (2000): Passive Immunity in Prevention and Treatment of Infectious Diseases. *Clinical Microbiology Reviews*. 13, **4**, 602-614.
- Mayer Balázs – Zolnai A. – Frenyo L. V. – Jancsik V. – Szentirmay Z. – Hammarstrom L. – Kacskovics I. (2002): Redistribution of the Sheep Neonatal Fc Receptor in the Mammary Gland Around the Time of Parturition in Ewes and Its Localization in the Small Intestine of Neonatal Lambs. *Immunology*. 107, **3**, 288-296.
- Weiner, Carina – Pan, Q. – Hurtig, M. – Boren, T. – Bostwick, E. – Hammarström L. (1999): Passive Immunity Against Human Pathogens Using Bovine Antibodies. *Clinical and Experimental Immunology*. 116, **2**, 193-205.
- Zhao, Yaofeng – Kacskovics I. – Pan, Q. – Liberles, D. A. – Geli, J. – Davis, S. K. – Rabbani, H. – Hammarström L. (2002): Artiodactyl IgD: The Missing Link. *The Journal of Immunology*. 169, **8**, 4408-4416.



IMMUNOLÓGIAI PÁRBESZÉD AZ ANYA ÉS A MAGZAT KÖZÖTT

Szekeres-Barthó Júlia

PTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet – julia.szekeres@aok.pte.hu

Bevezetés

A petesejt és a hímivarsejt találkozásokor fejlődésnek induló új egyed genetikai állományának felét az apától, felét az anyától öröklő, így a magzat fele részben apai, az anyára számára idegen antigéneket hordoz. Feltörik a kérdés, hogy az anyai immunrendszer miért nem „löki ki” a magzati szövetet.

Logikus lenne a feltételezés, hogy a magzat életben maradási esélyeinek szempontjából kedvező, ha a rá jellemző antigének az anyai immunrendszer számára rejtve maradnak, s így a felismerésük gátolt. Medawar klasszikus előadása óta, amelyben a magzatot „allograftnak” nevezte, kutatók hosszú sora próbálta bizonyítani, hogy a magzat életben maradásának immunológiai oka egyszerűen azzal magyarázható, hogy az anyai immunrendszer nem találkozik a magzati antigénnel (Medawar, 1953).

A méh erekkel gazdagon ellátott szerv, megfelelő nyirokelvezetéssel és számos lymphoid sejtrel, melyek száma fertőzést követően megszorodik. A nem terhes méhbe ültetett idegen szövet ugyanolyan sebességgel lökődik ki, mint a szervezet egyéb helyeire ültetett transzplantátum. Ezért nem valószínű, hogy az immunrendszer sejtjei nem kerülnek kapcsolatba az itt kifejeződő, a magzatra jellemző idegen struktúrákkal. Ezt alátámasztja az a tény, hogy először szült nők 20 %-ában, míg többször szült asszonyok 40-60 %-ában apai antigénnel reagáló antitestek mutathatók ki (Billington, 1999; Bell, 1983).

Jelenlegi ismereteink szerint a magzat jelenlétének immunológiai felismerése nem veszélyezteti a terhességet, ellenkezőleg, szükséges feltétele a magzat védelmét szolgáló mechanizmusok elindulásának.

A magzat és az anya immunológiai kapcsolata kétoldali folyamat, melyet magzati részről a magzatra jellemző antigének bemutatása, anyai részről azok felismerése és az immunválasz minősége határoz meg.

A magzati antigének prezentálása és azok felismerése

Az emberi méhlepényben a magzati eredetű trophoblast sejtek képezik az anyai és magzati felszínek közötti érintkezési határfelületet. Ezek a sejtek a terhesség alatt folyamatos kapcsolatban állnak az anyai vérrrel, illetve szövetekkel, és így itt van elsősorban lehetőség a magzati antigének anyai lymphocyták általi felismerésére, illetve a trophoblast lehet az anyai immunválasz támadásának célpontja.

A trophoblastról hiányoznak az egyén immunológiai ujjlenyomatának tekinthető histocompatibilitási (HLA) antigének, melyeknek egyezése vagy különbözősége meghatározza a beültetett idegen szerv sorsát (Hammer, 1997). Ha a beültetett szerv HLA antigénjei megegyeznek a beteg HLA antigénjeivel, jók a transzplantátum életben maradási esélyei, ha azonban az átültetett szerv és a recipiens HLA antigénjei nagymértékben különböznek, a transzplantátum kilökődik.

Az immunkompetens sejtek egy csoportja, a T-lymphocyták azoknak a sejteknek az

elpusztítására képesek, melyeken az idegen struktúrák HLA antigénekkal együtt jelennek meg. Ennek megfelelően a trophoblast sejteket a T-lymphocyták nem támadják meg, hiszen HLA antigének hiányában nem képesek felismerni az idegen struktúrákat (Zuckerman, 1987).

Számos bizonyíték van arra, hogy a magzat által kifejezett idegen struktúrák felismerése és az immunrendszer következményes aktiválódása a feltétele azon mechanizmusok beindulásának, amelyek a későbbiekben megvédik a magzatot az anyai immunrendszer támadásától.

Beltényészett állatok nehezebben szaporodnak, mint a genetikailag sokszínű, „vad” törzsek. Szokványosan vetélő nők és férjeik között gyakrabban fordul elő nagymértékben hasonló HLA típus, mint a zavar-talan terhességet viselő asszonyok és férjeik között. A terhesség normális lefolyásához tehát szükséges, hogy a magzat kellő mértékben „idegen” legyen az anya számára.

Mind állatokban, mind emberben az anyai terhességek sikeresek, amelyekben az anyai és apai HLA antigének különböznek. A HLA gének különbözősége a párválasztásban is szerepet játszik. A szaglőreceptorok génjei a HLA gének közelében helyezkednek el, és azokkal együtt öröklődnek. Állatokban jól ismert a szagingerek szaporodásban játszott szerepe, az azonban nem köztudott, hogy a szag alapján történő választás a célszerűséget, a normális lefolyású terhességet és egészséges utódok létrehozását szolgálja.

Megvilágítja ezt a kérdést az a kísérlet, melyben egy fiúkból és lányokból álló csoport tagjai az általuk előző éjjel viselt hálórúhák közül kiválasztották a számukra legkellemesebb illatút. Ezután meghatározták a ruhát kiválasztó személy HLA antigénjeit, továbbá azét a személyét is, aki a kiválasztott ruhadarabot viselte. A két ellenkező nemű egyén HLA antigénjei között az összes vizsgált esetben jelentős eltérés mutatkozott.

Egyetlen alkalommal sem választott senki illat alapján olyan ruhadarabot, melynek viselője az övéhez hasonló HLA antigénekkal rendelkezett.

A fentiekből levonható a következtetés, hogy a „szép az, ami idegen” biológiai célszerűséget szolgál. Az apa és az anya genetikai különbözősége túlmenően azon, hogy megakadályozza a genetikai hibák halmozódását, lehetővé teszi a terhesség immunológiai felismerését is.

Annak ellenére tehát, hogy a trophoblast megvédi a magzatot T sejtek támadásától, az anyai immunrendszer felismeri a terhesség létrejöttét, és minőségileg megváltozott immunválasszal reagál.

ANYAI IMMUNREGULÁCIÓS MECHANIZMUSOK

Megváltozott cytokintermelés és csökkent NK aktivitás szerepe a terhesség fenntartásában

A természetes ölősejtek (*natural killer* – NK sejtek) kimutatható előzetes szenzitizáció nélkül képesek elsősorban azon célsejtek elpusztítására, melyeken nem található HLA antigén. Célsejtjeik leggyakrabban vírussal fertőzött, illetve tumorsejtek, melyekkel szemben cytotoxikus hatásukat – többek között – granulumaikból felszabaduló cytotoxicus fehérjékkel (perforinok, serin észterázok, proteoglycanok, lysosomal enzimek) fejtik ki. Az NK sejtek képviselik a fertőzések illetve daganatsejtek elleni első védelmi vonalat.

Az NK sejtek egy szubpopulációja megtalálható a terhes méhben (uterus NK sejtek), s az általuk termelt mediátor molekulák (cytokinek) hatása révén szabályozó szerepet játszik a méhlepény fejlődésének kontrolljában.

A méhlepényben elhelyezkedő NK sejtek ugyanúgy, mint a vérben található társaik fel vannak fegyverezve azokkal a molekulákkal, melyeknek cytotoxicus hatásukat köszönhetik. Cytoplazmájukban perforinnal

telt granulomok találhatóak. Az idegen struktúrát hordozó sejttel való érintkezés során a granulomok megnyílnak, és a kiszabaduló perforin kilyukasztja a megtámadott sejt membránját, ami annak elpusztulását eredményezi. A méhlepényben található NK sejtek olyan bombához hasonlíthatók, amelyek aktiválva van ugyan, de nem robban fel. Annak ellenére, hogy perforinnal telt granulomokat tartalmaznak, nem cytotoxicusak, mert feltehetően a lokálisan magas hormonkoncentrációk membránstabilizáló hatása miatt a perforin nem szabadul ki a sejtekből. (Rukavina et al, 1995).

Az uterusban levő NK sejtek megjelenésének időbeli dinamikája arra utal, hogy ezen sejtek egyik funkciója a méhlepény fejlődésének kontrollja. A genetikusan NK deficiens egerekben rendellenesen kicsi a lepény, fokozott a magzati károsodás mértéke, és a megszületett magzatok alacsony súlyúak.

A normális lefolyású terhességet alacsony NK aktivitás jellemzi. Igazolt tény, hogy a fokozott NK aktivitás kulcsszerepet játszik a terhesség megszakadásában. Károsodott egérmagzatokban és méhlepényeikben NK sejt infiltrációt mutattak ki. Az NK aktivitás fokozásával terhes egerekben vetelés idézhető elő (Gendron, 1988). Az NK sejtek által közvetített cytotoxicus mechanizmusok elősegíthetik a méhlepény idő előtti leválását a méhfalról, másrészt az NK sejtek által termelt egyik citokin: a TNF-a a prosztaglandinok szintézisének serkentése révén szerepet játszhat a méh összehúzódásainak – következésképpen a vetelés illetve a szülés – elindításában. Emberi terhességben a magas NK aktivitás és a terhesség spontán megszakadása közötti összefüggés direkt módon nem bizonyítható, de ismert, hogy normális terhességben az NK aktivitás lényegesen alacsonyabb, mint nem terhes egyéneknél, és a spontán terhességmegszakadás minden formáját megelőzően az NK aktivitás emelkedése figyelhető meg (Szekeres-Barthó, 1992).

Az NK aktivitás leírt változásaival párhuzamosan változik a *cytokintermelés* mintázata. A cytokinek alacsony molekulásúlyú fehérjék vagy glycoproteinek, melyek fontos szerepet játszanak az immunrendszer sejtjei közötti információáramlásban, illetve a sejtek érésének és szaporodásának szabályozásában.

A cytokinek funkciójuk szerint két csoportba oszthatók. A Th1 cytokinek fokozott sejt-közvetítette immunválaszt indukálnak (T sejt és NK sejt aktivitás), míg a (Th2) csoportba tartozó cytokinek fokozott termelése megnövekedett humorális választ (ellenanyag-termelést) eredményez. Egészséges emberben a kórokozók elleni hatékony védekezés érdekében Th1 csoportba tartozó cytokinek enyhe túlsúlya mutatható ki.

A terhesség alatt a cytokintermelés egyensúlya Th2 irányban tolódik el (Raghu-pathy et al, 2000). Mindezek következtében az immunglobulin termelés fokozott, a sejt-közvetítette válaszadási készség, különösen az NK aktivitás csökkent mértékű lesz. Terhesség alatt a megnövekedett Th1 aktivitással járó krónikus autoimmun betegségek tünetei enyhülnek, míg a terhesség után újabb visszaesés következhet be, és a betegség ismét fellángol (Varner, 1991).

A főleg sejt-közvetítette mechanizmusok kóros működése következtében létrejövő autoimmun betegségben – a reumatoid arthritisben – szenvedő betegek 77 %-ánál állapotuk javulása tapasztalható a terhesség során.

Az autoantitestek termelődése miatt kialakuló autoimmun betegségek (mint az SLE, autoimmun pajzsmirigy betegségek, myasthenia gravis) esetében a betegek egy részénél állapotuk súlyosbodását írják le terhesség alatt. A vírusfertőzött sejtek és tumorsejtek megsemmisítéséhez megfelelő mértékű Th1 típusú válasz szükséges, így a terhesség során fennálló Th2 súlyozott immunstátus, és az NK aktivitás csökkenése következtében fellángolhatnak vírusfertőzések (Pickard,

1968), másrészt a daganatkeletkezési hajlam is fokozott (Gleicher et al, 1979).

A foetoplacentális egység két oldala cytokineken keresztül hat egymásra. Az anya által termelt cytokinek befolyásolják a méhlepény méretét. Egérben az anyai cytokinek hiánya a méhlepény méretének és a magzatok születési súlyának csökkenését eredményezi. Ezzel szemben a magzat által kifejezett idegen antigének milyensége meghatározza az anyai cytokinek minőségét. A normális lefolyású terhességből származó trophoblast sejtekkel stimulált lymphocyták Th2 típusú cytokineket termelnek. Vetélésből származó trophoblast sejtek azonos körülmények között Th1 típusú választ indukálnak (Wegmann et al, 1993).

A Th1 cytokinek a terhesség kimenetele szempontjából kedvezőtlen hatásúak. Az Th1 csoportba tartozó gamma interferon (IFN g) cytotoxikus T-lymphocytákat és NK sejteket aktivál, melyek károsíthatják a magzatot. Az IFN g gátolja a trophoblast növekedését, illetve a Th2 cytokineket termelő sejtek szaporodását, következésképpen a Th2 sejtek által indukált immunglobulin-termelést is.

Az IFN g terhes egerekben, kis dózisban gátolja a magzat növekedését, nagyobb dózisban vetélést okoz.

Egy másik Th1 cytokin, a TNF és a magzati károsodás közötti kapcsolat is megalapozott. Az *in vitro* TNF-a kezelés gátolja a trophoblast sejtek szaporodását. TNF-a-val történő kezelés egérben a terhesség megszakadásához vezet (Chaouat et al, 1995). Szokványosan vetelő nőkben emelkedett TNF a és b szint mutatható ki, ami arra utal, hogy ezen cytokinek szintén közrejátszhatnak a szokványos vetélés kialakulásában.

A Th1 válasz kedvezőtlen hatásával szemben a foetoplacentális egység Th2 típusú cytokinek termelésével védekezik.

Az utóbbi csoportba tartozó IL-10 savérzékeny, 35-40 kDa molekulású fehérje, melyet T- és B-sejtek egyaránt termelnek.

Az IL-10 hiánya a terhesség alatt káros a magzat fejlődése szempontjából. IL-10 hiányos egerek súlyos károsodásokkal születnek, nagyságuk pedig az ugyanazon anyától született többi egérnek csak kétharmada. A magzati károsodás kivédhető az anyák IL-10 kezelésével, illetve a Th1 cytokinek semlegesítésével (Kuhn et al., 1992).

Az eddigiek összefoglalásaként megállapítható, hogy a normális magzati fejlődés nagymértékben a cytokintermelés egyensúlyától függ. A Th2 irányban eltoltt cytokintermelés kedvező, míg a Th1 túlsúly kedvezőtlen a terhesség kimenetele szempontjából

Progeszteronfüggő immunológiai szabályozás

Az első olyan adatot, amely a hormonok immunrendszerre kifejtett hatására utalt, 1898-ben Calzolari közölte, aki nyulak kasztrálása után a csecsemőmirigy tömegének megnövekedését figyelte meg, és ezt a hatást nemi hormonok adásával sikerült kivédnie.

Terhesek seruma nagy mennyiségben tartalmaz a terhesség alatt fokozott mennyiségben, illetve kizárólag ekkor termelődő nemi hormonokat. Ezen hormonok közül a progeszteron immunszuppresszív hatásokkal is rendelkezik, így pl. magas koncentrációban lokálisan alkalmazva képes meghosszabbítani átültetett idegen sejtek, illetve szervek túlélését.

A progeszteron immunszuppresszív hatásának mértékét nem csupán a hormon szérumkoncentrációja, hanem a lymphocyták progeszteronkötő képessége is befolyásolja. Terhes nők lymphocytáinak progeszteronérzékenysége mintegy százszorosa a nem terhes donorok lymphocytáiban mért értékeknek. A lymphocyták terhesség alatti fokozott progeszteronérzékenységének hátterében a sejtekben megjelenő progeszteronkötő helyek (receptorok) állnak (Szekeres-Barthó et al, 1985 a és 1990 a).

Az endocrin szövetekben tapasztalható hormondependens progeszteronreceptor szabályozással szemben, a lymphocytákon található progeszteronreceptorok megjelenése a lymphocyta aktiváltsági állapotával függ össze. A krónikus antigén stimuláció progeszteronreceptor- indukcióban játszott szerepét támasztja alá, hogy a transzplantáción átesett, illetve vérátömlesztést kapott betegek vérében a terhesekéhez hasonlóan magas a progeszteronreceptort tartalmazó lymphocyták aránya (Szekeres-Bartho et al, 1989 a). Terhesség során a magzat által kifejezett idegen antigének felismerése, illetve az ezen antigének által képviselt krónikus antigénstimuláció lehet felelős a lymphocyta progeszteronreceptorok megjelenéséért.

A terhesség előrehaladtával a lymphocytákban a progeszteronreceptorok száma nő, míg a terhesség spontán megszakadását megelőző állapotokban jelentősen csökken. Elképzelhető, hogy a méhlepény érése és differenciálódása (öregedése) során bekövetkező antigenitásbeli változások játszhatnak szerepet a szülés megindulásakor tapasztalt lymphocyta progeszteronreceptor expresszió csökkenésben.

A progeszteron hatásai a többi szteroid hormonokéhoz hasonlóan mediátorfehérjéken keresztül valósulnak meg. A PR a hormonkötés után a magba transzlokálódik, és génexpressziót indukálva, *de novo* fehérjeszintézist indít el. A progeszteron immunmodulátor hatásait egy 34 kD molekulásúlyú szekretált fehérje, a Progeszteron Indukálta Blokkoló Faktor (PIBF) közvetíti (Szekeres-Barthó et al, 1985 b, 1989).

A PIBF gátolja az arachidonsav felszabadulását, s így csökkenti a méhösszehúzódásokért felelős prostaglandinok termelését, másrésről immunválaszt moduláló tulajdonságokkal rendelkezik, és egerekben megakadályozza a vetélést (Szekeres-Barthó et al, 1990 b, 1990 c, 1990 d, 1995, 1996).

A PIBF immunológiai hatásai magukban foglalják az NK sejtek aktivitásának gátlását és a cytokintermelés egyensúlyának megváltoztatását. A fehérje a terhesség korai szakaszában jelenik meg a szérumban, illetve a lymphocytákon. Koncentrációja a terhesség előrehaladtával fokozódik, míg közvetlen a szülést megelőzően csökken. Általánosságban elmondhatjuk, hogy a PIBF szérum koncentrációja összefüggést mutat a terhesség kimenetelével, s a fehérje hiánya együtt jár az NK aktivitás fokozódásával és a terhesség következményes megszakadásával

A PIBF *in vitro* gátolja az NK aktivitást, s így szerepe lehet annak terhesség alatti alacsony szinten tartásában is. Szokványosan vetelő, illetve spontán terhességmegszakadás klinikai tüneteit mutató nők vérében a PIBF termelő lymphocyták aránya egészséges terhesekhez képest jelentősen csökkent (Szekeres-Barthó et al, 1997). A PIBF hiánya magas NK aktivitással társul. Terhes egerek magas NK aktivitású lymphocytákkal való kezelése a terhesség megszakadásához vezet, ami azonban egyidejű PIBF kezeléssel kivédhető. A terhesség alatt normálisan termelődő endogén PIBF biológiai hatásának semlegesítése egérben az NK aktivitás fokozódását és a terhesség megszakadását eredményezi.

A fenti adatok arra utalnak, hogy a PIBF NK aktivitást befolyásoló hatása nemcsak *in vitro*, hanem *in vivo* is érvényesül. Ismert, hogy PIBF jelenlétében az aktivált lymphocyták cytokintermelése megváltozik. Ezen adatok alapján feltételezhető, hogy a PIBF a cytokintermelés mintázatának megváltoztatása révén befolyásolja a celluláris immunválasz – különösképpen a terhesség megszakadásában szerepet játszó NK aktivitás mértékét.

Hazai munkacsoportok eredményei is hozzájárultak a foeto-maternális immunológiai kapcsolatról összegyűlt tudáshoz. Petrányi és munkatársai szokványosan vetelő nők perifériás vérében megnövekedett számú – apai antigénekkal reagáló – cytotoxicus

T-lymphocytá előalakok megjelenését igazolták. (Kotlan et al, 2001). A felismerés hasznosítható a habituális vetélések egy csoportjának klinikai azonosítására.

A progeszteronfüggő immunológiai szabályozás mechanizmusának felderítése túlnyomórészt laboratóriumunkban, a Pécsi Orvostudományi Egyetem Mikrobiológiai Intézetében történt.

A normális terhesség védelmében működő immunológiai mechanizmusok megismerése a jövőben új utakat nyithat az ismeretlen eredetű spontán vetélések felismerésében és kezelésében. A PIBF vizeletből vagy szérumból történő kimutatása lehetővé teszi a spontán terhességmegszakadás előrejelzését. Állatkísérletek eredményei alapján a PIBF-kezelés megakadályozhatja a terhesség spontán megszakadását azon esetekben, melyekben az NK aktivitás PIBF-hiány okozta fokozódása oki szerepet játszik.

Összefoglalás

A petesejt és a hímivarsejt találkozásakor fejlődésnek induló új egyed genetikai állományának felét az apától, felét az anyától örökli. Így a magzat fele részben apai, az anya szá-

mára idegen antigéneket hordoz. Felvetődik a kérdés hogy az anyai immunrendszer miért nem reagál az idegen antigének jelenlétére, és a magzati szövet miért nem lökődik ki?

A magzat és az anya immunológiai kapcsolata olyan kétoldalú folyamat, melyet magzati részről a magzatra jellemző antigének prezentálása, anyai részről azok felismerése és az immunválasz mértéke határoz meg.

A méhlepényben az embrionális eredetű trophoblast képezi az anyai és magzati felszínnek közötti érintkezési határfelületet, és a HLA antigének hiányának következtében bizonyos védelmet nyújt a magzat számára az anyai immunrendszer támadásával szemben.

Az anya immunrendszere felismeri a terhesség létrejöttét, és különböző védekező mechanizmusokkal válaszol. A progeszteronfüggő immunológiai szabályozás az immunválasz Th2 irányban való eltolása révén biztosítja az NK aktivitás alacsony szinten tartását és így a magzat immunológiai túlélését.

Kulcsszavak: terhesség, antigénbemutató, természetes ölösejt, citokinegyensúly, progeszteron

IRODALOM

- Bell S. C. – Billington W. David (1983) Anti-fetal Allo-antibody in the Pregnant Female. *Immunological Reviews*. 75, 5-30.
- Billington, W. David (1999): The Nature and Possible Functions of MHC Antigen on the Surface of Human Trophoblast. *in* Gupta, Satish Kumar (ed) *Reproductive Immunology*. Narosa Publishing House, New Delhi, India
- Calzolari, A. (1898): Recherches experimentales sur un rapport probable entre la fonction du thymus et cells des testicules. *Archives Italiennes de Biologie*. 30, 71-80.
- Chaouat, Gérard – Assal-Meliani, A. – Martal, J. – Raghupathy, R. – Elliot, J. – Mosmann, T. – Wegmann, T. G. (1995): IL-10 Prevents Naturally Occurring Fetal Loss in the CBA X DBA/2 Mating Combination, and Local Defect in IL-10 Production in this Abortion-Prone Combination Is Corrected by In Vivo Injection of IFN-Tau. *Journal of Immunology* 154, 4261-4268.
- Gendron, R. – Baines, Malcolm (1988): Infiltrating Decidual Natural Killer Cells Are Associated with Spontaneous Abortions In Mice. *Cellular Immunology*. 113, 261-268.
- Gleicher, Norbert – Cohen, C. J. – Deppe, Gunther (1979): Familial malignant melanoma of the female genitalia. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 34, 1-15.
- Hammer, Astrid – Hutter, Heinz – Dohr, Gottfried (1997): HLA Class I Expression on the Materno-fetal Interface. *American Journal of Reproductive Immunology*, 38, 150-157.
- Kotlan Beatrix – Fulop V. – Padanyi A. – Szigetváry I. – Reti M. – Gyödi E. – Fehér E. – Petranyi Gy. (2001): High Anti-Paternal Cytotoxic T-Lymphocyte Precursor Frequencies in Women with Unexplained Recurrent Spontaneous Abortions. *Human Reproduction*. 16, 1278-85.
- Kühn, Ralph – Rajewsky, Klaus – Müller, Werner, (1992): IL-4 and IL-10 deficient mice. 8th International Congress of Immunology (Abstr.) 203.

- Medawar, Peter B. (1953): Some Immunological and Endocrinological Problems Raised by the Evolution of Viviparity in Vertebrates. *Symposia of the Society for Experimental Biology*. CUP, Cambridge 7, 320.
- Pickard, R. E. (1968): Varicella Pneumonia in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 100, 504-506.
- Raghupathy, Raj – Makhseed, M. – Azizieh, F. – Omu, A. – Gupta, M. – Farhat, R. (2000): Cytokine Production by Maternal Lymphocytes during Normal Human Pregnancy and in Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion. *Human Reproduction*. 15, 713-18
- Rukavina, Daniel – Rubesa, G. – Gudelj, L. – Haller, H. – Podack, E. R. (1995): Characteristics of Perforin Expressing Lymphocytes within the First Trimester Decidua of Human Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 33, 394-404.
- Szekeres-Bartho Julia – Hadnagy J. – Pacsa A. S. (1985 a): The Suppressive Effect of Progesterone on Lymphocyte Cytotoxicity: Unique Progesterone Sensitivity of Pregnancy Lymphocytes. *Journal of Reproductive Immunology*. 7, 121-128.
- Szekeres-Bartho Julia – Kilar F. – Falkay G. – Csernus V. – Torok A. – Pacsa A. S. (1985 b): Progesterone-treated Lymphocytes of Healthy Pregnant Women Release a Factor Inhibiting Cytotoxicity and Prostaglandin Synthesis. *American Journal of Reproductive Immunology and Microbiology*. 9, 15-19.
- Szekeres-Bartho Julia – Weill, B. J. – Mike, G. – Houssin, D. – Chaouat, G. (1989 a): Progesterone Receptors in Lymphocytes of Liver-transplanted and Transfused Patients. *Immunology Letters*. 22, 4, 259-261.
- Szekeres-Bartho Julia – Autran, B. – Debre P. – Andreu, G. – Denver, L. – Chaouat, G. (1989 b): Immunoregulatory Effects of a Suppressor Factor from Healthy Pregnant Women's Lymphocytes after Progesterone Induction. *Cellular Immunology*. 122, 281-294.
- Szekeres-Bartho Julia – Szekeres GY. – Debre P. – Autran, B. – Chaouat, G. (1990 a): Reactivity of Lymphocytes to a Progesterone Receptor-specific Monoclonal Antibody. *Cellular Immunology*. 125, 273-283,
- Szekeres-Bartho Julia – Chaouat, Gérard (1990 b): Lymphocyte-derived progesterone induced blocking factor corrects resorption in a murine abortion system. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2, 26-28.
- Szekeres-Bartho Julia – Kinsky, R., Chaouat, Gérard (1990 c): A Progesterone-induced Immunologic Blocking Factor Corrects High Resorption Rate in Mice Treated with Antiprogesterone. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 163, 1320-1322.
- Szekeres-Bartho Julia – Kinsky, Radoslav – Chaouat, G. (1990 d): The effect of a progesterone induced immunologic blocking factor on NK-mediated resorption. *American Journal of Reproductive Immunology*. 24, 105-107.
- Szekeres-Bartho Julia (1992): Immunosuppression by Progesterone in Pregnancy. *Monograph*. CRC Press, Boca Raton, CA, USA
- Szekeres-Bartho Julia – Faust Zsuzsa – Varga Péter (1995): Progesterone-induced Blocking Factor (PIBF) in Normal and Pathological Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 34, 342-345.
- Szekeres-Bartho Julia – Par G. – Dombay Gy. – Smart, Y. C. – Volgyi Z. (1997): The Anti-abortive Effect of PIBF in Mice Is Manifested by Modulating NK Activity. *Cellular Immunology*. 177, 194-199.
- Szekeres-Bartho Julia – Wegmann, Thomas G. (1996): A Progesterone-dependent Immunomodulatory Protein Alters the Th1/Th2 Balance *Journal of Reproductive Immunology*. 31, 81-95.
- Varner, Michael W. (1991): Autoimmune Disorders in Pregnancy. *Seminars in Perinatology*. 15, 238-250.
- Wegmann, Thomas G. – Lin H. – Guilbert L. – Mosmann T. R. (1993): Bidirectional Cytokine Interactions in the Maternal-fetal Relationship: Is Successful Pregnancy a Th2 Phenomenon? *Immunology Today*. 14, 353-356.
- Zuckerman, F. A., Head, J. R. (1987): Possible Mechanism of Non-Rejection of the Feto-Placental Allograft: Trophoblast Resistance to Lysis by Cellular Immune Effectors. *Transplantation Proceedings*. 1, 554.

AZ IMMUNRENDSZER ÚJRAFEJLŐDÉSE CSONTVELŐ-ÁTÜLTETÉST KÖVETŐEN: AZ ALLOGÉN ÖSSEJTTERÁPIA IMMUNOLÓGIAI VONATKOZÁSAI

Pálóczi Katalin

a MTA doktora, tanszékvezető egyetemi tanár, Semmelweis Egyetem, Immunológiai-Haematológiai-
Tranzsfúziológiai Tanszék, Országos Gyógyintézeti Központ, Haematológiai és Immunológiai Intézet,
Budapest – k.paloczi@ohvi.hu

Bevezetés

Bár voltak korai, szórványos elképzelések arról, hogy csontvelői sejtek adása egyes anémiák és leukémiák kezelésében hasznos lehetne, a második világháború atombombázódzataiban kialakult csontvelői sugárhalál döbentette rá a kutatókat, hogy mennyire szükség lenne a károsodott csontvelő pótlására. A csontvelő-átültetéssel kapcsolatos kutatások kezdeti kiemelt támogatása is az emberet erő ionizáló sugárzás patofiziológiájának jobb megértését szolgálta. Több mint négy évtizedet ölel fel a humán allogén csontvelő-átültetés története, melynek során 1957-ben elsőként – a később Nobel-díjjal jutalmazott – E. Donnell Thomas számolt be humán intravénás csontvelőinfúzió alkalmazásáról. Az azt követő tíz év alatt az őssejt kutatás hatalmas lépésekben fejlődött, de a csontvelő-átültetés sikeres alkalmazásához még hiányoztak az immunológia eredményei. A szövet-összeférhetőségi tulajdonságok kutatása, a fő hisztokompatibilitási antigének (major histocompatibility complex – MHC) felfedezése adta azt az alapot, amely nélkülözhetetlen a szerv- és szövet-transzplantációkban. Nyilvánvalóvá vált, hogy azonos fajon belül, az egyedek közötti sikeres csontvelő-átültetés alapja is a fő MHC (humán leukocita antigén – HLA) anti-

gének egyeztetése és azonossága. Az is világossá vált, hogy más egyénből származó sejtekkel történő (allogén) transzplantáció szövdményeiért az alloimmun reakciót közvetítő T-limfociták a felelősek. Később lehetővé vált a nem rokon-donorral történő transzplantációk végzése, és a csontvelő mellett, a perifériás vér mononukleáris sejteivel történő transzplantáció is. 1989-ben új őssejtforrásként jellemezték a köldökzsinórvért, melyet még abban az évben követett az első sikeres köldökzsinórvérrel történő transzplantáció. A csontvelő-transzplantáció területéről áttekinthetetlen számú közlemény jelent meg és számos összefoglaló mű készült. Jellemzőként csak néhány összefoglaló kötetet említünk az utóbbi évekből (Thomas, 1999; Reiffers, 1998; Gorin, 1999).

Ma számos, főként a vérképző rendszerből kiinduló rosszindulatú megbetegedés, öröklött immunhiányos állapot és anyagcseretbetegség, valamint egyéb vérképzőszervi rendellenességek egyetlen gyógyító terápiája a csontvelő-, pontosabban a vérképző őssejt-transzplantáció (hematopoietic stem cell transplantation – HSCT).

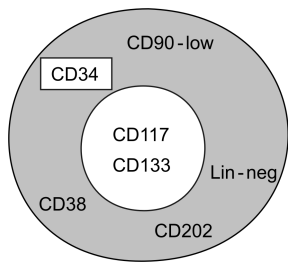
A beavatkozás lényege, hogy megfelelő kemoterápia vagy kemo- és radioterápia segítségével (mieloablatív és immunszuppresszív kezelés) elpusztítjuk a beteg saját

csontvelői vérszélképzését és immunrendszerét, majd egészséges mononukleáris sejteket, közöttük hemopoetikus őssejteket juttatunk a szervezetébe. Ha az őssejt graft megtapad és növekedésnek indul, a recipiensben új – immár egészséges –, donor eredetű vérképző és immunrendszer alakul ki. A transzplantáció tehát a hemopoetikus őssejtek rendkívüli önfenntartó képességén és pluripotenciáján alapul.

A ma alkalmazott őssejtforrások a csontvelő, a perifériás vér és a köldökzsinórvér. A graft eredete szerint a transzplantáció lehet: allogén (testvér, rokon, nem-rokon donor), autológ (a beteg a saját maga donora) és szingén (egytestű ikertestvér a donor).

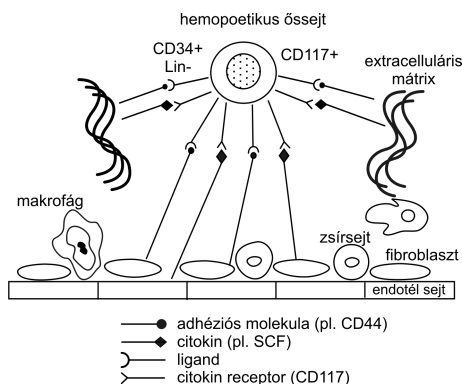
A transzplantátum (graft) sejtjei összetétele – a vérképző őssejtek

A transzplantált csontvelő és a perifériás vérből gyűjtött mononukleáris sejtörmeg – mint leggyakoribb őssejtforrások – nemcsak őssejteket tartalmaznak. A graft olyan mononukleáris sejtekből áll, melyek között dominálónan nagy számú az érett T-limfocita. Ezenkívül érett B-limfocita, éretlen, de már bizonyos differenciálódási irányba elkötelezett limfoid és mieloid progenitor sejtek (elődsejtek) és el nem kötelezett vérképző (szöveti) őssejtek vannak jelen. A transzplantáció sikeressége egyértelműen összefügg a donor graft őssejtszámával. Emberben a vérképző őssejtek (progenitorsejtek) a CD34 antigén jelenlétével jellemezhetők legkönnyebben.



1. ábra • A vérképző őssejt/progenitorsejt ma ismert felszíni antigénei (l.: 1. táblázat)

A CD34+ sejtek monoklonális antitest segítségével jelölhetők, és gyors, áramlási citometrián alapuló eszközzel mérhetők. Számuk meghatározható a csontvelőben és a perifériás vérben is, sőt a CD34+ sejtek bizonyos körülmények között szelektálhatók és ilyen formában transzplantálhatók. A transzplantáció során beadásuk intravénás úton történik. A keringésbe adott őssejtek feladata, hogy megtalálják a megfelelő mikrokozonyezetet, ez esetben a csontvelői strómát. Feltehetően a stróma hívójelei (citokinek, adhéziós molekulák) és szabályozó molekulái teszik lehetővé a keringő őssejt kitapadását (engraftment),

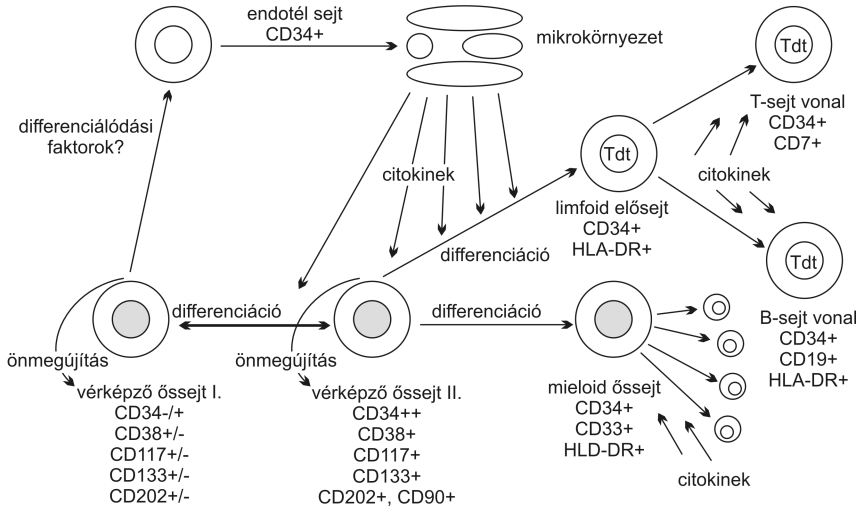


2. ábra • Az őssejt és a megfelelő mikrokozonyezet (csontvelői stróma) kapcsolata (l.: 1. táblázat)

majd osztódását és differenciálódását. (a szemközti oldalon)

A transzplantált őssejt minden vérképző sejtors kialakítására képes. A csontvelőben a donor eredetű vérképző sejtek megjelenése a vérben 2-4 hetet, néha hosszabb időt vesz igénybe. Autológ transzplantáció esetén a kialakuló csontvelői repertoár egyértelműen, immunológiai szempontból is „saját”.

Allogén transzplantáció esetén a donor őssejtből kialakuló csontvelői sejtörmeg donor eredetű, míg a stróma és egyéb mikrokozonyezeti sejtek recipiens eredetűek. Sike-



3. ábra • A vérképző őssejt képes az összes hiányzó csontvelői sejt sor kialakítására (I.: 1. táblázat)

res allogén őssejt-transzplantáció után tehát a betegek kimérák: vérképzésük teljesen, az immunrendszer sejtjei dominálónan egy másik egyénből származnak, míg szomatikus sejtjeik, közöttük a csontvelő és immunrendszer stromasejtjei sajátok. A kétféle eredetű sejtek immunológiai kommunikációja nem mindig zökkenőmentes (Thomas, 1999).

Az allogén transzplantáció

Az allogén HSCT során egyik legfontosabb a transzplantációs antigének (MHC) és az azokat kódoló gének vizsgálata. Azokat az MHC antigéneket, amelyek meghatározzák, hogy a donorból beültetett szövet immunológiailag egyező-e a recipiensekkel, vizsgálhatjuk szerológiai, genetikai vagy funkcionális módszerek segítségével. Ismert, hogy az MHC molekulák legfontosabb biológiai-immunológiai funkciója a szervezetben termelődő vagy oda bekerülő fehérjék részleges lebontásakor keletkező peptidok megkötése, és bemutatása a T-sejtek számára. Bár az MHC molekulák nem képesek különbséget tenni az immunológiai értelemben vett saját és nem-saját fehérjékből származó peptidok

között, az antigénből származó peptidok megkötésével alapvető szerepet töltenek be a T-limfociták antigénfelismerő működésében. Az MHC molekulák által közvetített allogén válasz tehát a szervezet alapvető immunológiai védekezési stratégiája, és nem egy esetleges transzplantációra való „felkészülés” eredménye. A transzplantáció során előidéztet alloimmun funkció élettani védelmi reakció, mely azonban a transzplantáció esetében legtöbbször szövődményt, betegséget jelent. Ez az alloimmun reakció eredményezheti a beültetett sejtek kilökődését (*host-versus-graft* reakció – rejectio), illetve fordítva, a graftban levő immunkompetens sejtek reakciót indíthatnak a befogadó szervezet ellen, idegennek ismervé fel bizonyos antigénjeit (*graft-versus-host* betegség – GVHD). A GVHD mint alloimmun reakció, súlyos transzplantációs szövődmény, melynek megelőzése és kezelése során az immun-suppresszió számos eszközét és lehetőségét felhasználjuk. Már itt meg kell azonban jegyeznünk, hogy a donor T-sejtek által közvetített GVHD rendkívül nagy jelentőséggel bír a szervezetben megbúvó maradék leukémiás

(allogén) sejtek elpusztításában, ezáltal a rosszindulatú alapbetegség teljes leküzdésében (Thomas, 1999; Plett, 2002).

Autológ őssejt-transzplantáció

Az őssejtforrás a klinikai gyakorlatban a saját csontvelő vagy saját perifériás vérből nyert mononukleáris sejtömeg. (Elméleti lehetőség a saját köldökzsinórvér felhasználása is, azonban tekintve a szóba jöhető betegségek ritka előfordulását és a köldökzsinórvér-autológ transzplantáció egyéb limitáló tényezőit, erre elvétve kerülhet sor). Saját csontvelői vagy perifériás vér őssejtek transzplantációja esetén értelemszerűen semmilyen káros immunológiai reakcióval nem kell számolnunk. Az alloimmun reakció elmaradása azonban az autológ transzplantáció leggyakoribb szövődményét, a betegség visszaesését (relapszus) eredményezheti, mivel immunológiai szempontból ugyanazon sejtek kerülnek visszaadásra, melyek az eredeti kóros sejtklónt nem tudták elpusztítani. Ebben a transzplantáció-típusban tehát a gyógyulást egyedül a nagy dózisz kemoterápiára/irradiációra alapozzuk (Gratwohl, 2002).

Az immunrendszer rekonstitúciójának kinetikája allogén csontvelő átültetés után

Transzplantáció után a hemopoetikus őssejt megtapadása és a normál csontvelői funkció kialakítása csak akkor lehetséges, ha az őssejt megtalálja a megfelelő mikrokozonyezetet, ott megtelepszik, osztódik és differenciálódik. Feltételezhető, hogy bonyolult mechanizmus, köztük adhéziós molekulák és receptoraik, citokinek és receptoraik, valamint az endotélsejtek és a stróma többi alkotóeleme segítenek a megfelelő mikrokozonyezet megtalálásában. Kísérletes adatok alapján feltételezhető, hogy az őssejt megtapadása a megfelelő mikrokozonyezet által irányított folyamat (Oostendorp, 2000).

Az új csontvelői sejtek visszatérési kinetikáját és funkcióját több tényező befolyá-

solja: a recipiens eredetű sejtek eltűnési sebessége, a transzplantátum sejtösszetétele, közöttük az érett, immunkompetens sejtek jelenléte a donor graftban, és az őssejtekből/elődejtekből kialakuló donor eredetű vérképző sejtisorok megjelenése (Reiffers, 1998; Thomas, 1999; Pálóczi, 2000).

A fagocitasejtek regenerálódása

Két-három hétig tartó sejtthiány után – a graft megtapadásának első jeleként – donor eredetű neutrofil granulociták és monociták jelennek meg a transzplantált betegek vérében. Az új, donor eredetű sejtek már képződésükkor rendelkeznek fagocitáló és baktériumölő képességekkel, azonban kemotaktikus aktivitásuk lényegesen csökkent, és csak néhány hónap alatt regenerálódnak. A monociták számszerű regenerációja mintegy hat, a szöveti (tüdő, máj) makrofágoké tizenkét hétig tart. Az új mononukleáris fagocitasejtek egyéb funkcióikat tekintve is, mint IL-1 és prosztoglandin E2-termelés, antigénfeldolgozás és bemutatás stb., teljesen épek.

NK-sejtek

A természetes ölösejtek (natural killer – NK-sejtek) a filogenetikailag legősibb limfociták. Virusfertőzött saját sejteket, különböző allogén sejteket és daganatsejteket képesek elpusztítani. Citotoxikus aktivitásuk nem áll MHC korlátozás alatt. Fejlődésük a timusztól független. Őssejtátültetés után a limfociták közül először ezek a CD3-CD16+CD56+ fenotípusú sejtek jelennek meg a recipiensben. Az NK-sejtkészlet egy hónap alatt számszerűen és a funkciót tekintve is normalizálódik. Aktivációjuk és proliferációjuk azonban a rendelkezésre álló interleukinek (elsősorban IL-2 és IL-12) mennyiségétől, azaz a T-limfociták és antigénbemutató sejtek működésétől is függ.

T-limfociták

A CD3+ T-limfociták relatív száma mintegy három-hat hónap alatt normalizálódik a

transzplantált betegekben. Mivel a CD4+ T-limfociták (Th-sejtek) relatív és abszolút mennyiségének normalizálódása általában lassú folyamat, míg a CD8+ T-limfociták (Tc-sejtek) regenerációja igen gyors, a CD4:CD8 sejtarány a betegekben tartósan eltolódik a CD8+ limfociták irányába (élettani körülmények között CD4:CD8=1,4:1). Jellemző, hogy az őssejt-transzplantáció után megjelenő Th-sejtek dominálón CD45RO+, azaz memória T-sejtek. A naiv, CD45RA+ Th-sejtek regenerálódása igen lassú, évekig is eltartó folyamat, melynek következménye, hogy a T-sejtek új antigénre történő reakciója hibásan alulműködő. Ugyanakkor a transzplantáció után keletkező CD8+ T-limfociták között általában normális arányban fordulnak elő naiv (CD45RA+) és memória- (CD45RO+) sejtek. Végül a transzplantáció utáni korai (3-6 hónap) T-sejt készlet további fontos jellemzői: gamma/delta típusú T-sejt receptort hordozó T-limfociták relatív gyakoriságának megnövekedése, valamint egyéb, nem hagyományos fenotípusú T-sejtek megjelenése. Érdemes azzal is foglalkozni, hogy az őssejt-transzplantált betegek érett T-sejtjei legalább négyféle forrásból erednek: 1) a graftban jelen lévő, funkcionálisan érett donor eredetű T-sejtek; 2) a graftban található, szintén donor eredetű hemopoetikus ősejt-ből és limfo-hemopoetikus elődsejtekből képződő új T-sejtek; 3) a recipiens mieloablatív kezelést túlélő vérképző őssejtjeiből származó T-sejtek; 4) a recipiens nyirokszerveiben túlélő érett T-limfociták. A harmadik és főleg a negyedik forrás – a recipiens kondicionáló kezelést túlélő T-limfocitái - akkor kapnak fontos szerepet a regenerációban, ha a transzplantációt T-sejt mentesített grafttal végezzük. Ilyenkor kevert (donor/recipiens) T-sejt kimerék keletkeznek. (A T-sejt-mentesítés az alloimmun reakció megelőzését szolgálja, de mivel számos hátránnyal – relapszus, graftelégtelenség – jár, ritkán alkalmazzuk). A nem T-sejt mentesített graft-

tal transzplantált betegekben kialakuló perifériás T-sejt készlet viszont az esetek többségében donor eredetű, tehát egyértelműen a graftból származik.

Felnőtt korú transzplantált betegekben további kérdés, hogy a fiziológiásan visszafajlódó és a kondicionáló kezelés által is károsított timusz képes-e a T-sejtek képzésére. A CD45RA+ Th-sejtek hiánya a timuszfüggő T-sejt érés hiányát is jelzi. Kísérletesen igazolták, hogy a csontvelőgrafttal a recipiens szervezetébe bekerült nagyszámú T-sejt a perifériás nyirokszervek üresen maradt T-sejt ariáiban tapad meg, és – feltehetően antigén stimulus hatására – osztódik. Ezek a sejtek azonban memória T-sejtek, és jelentős részük aktivált állapotban van. Rendkívül érzékenyek a programozott sejthalált (apoptózis) kiváltó jelzésekre. A CD4+ T-sejtek lassú regenerációjában az alkalmazott immun-suppresszív kezelés is szerepet játszhat, de a fentiek alapján érthető, miért dominálnak tartósan a memóriasejtek az átültetés után kialakuló Th-sejt készletben, és miért áll fenn T-sejt defektus a transzplantált betegekben (Parkman, 1997).

B-limfociták

A csontvelő/perifériás vér őssejt-átültetés után tartós – egy-két- esetleg sokéves – humorális immunhiány is észlelhető. Ennek okaként feltételezhető, hogy a csontvelőből a perifériás nyirokszervekbe kikerülő B-sejt készlet funkcionális érese időt igénylő folyamat, másrészt a T-sejtek regenerációjának zavarai hátráltatják a kialakuló B-sejt funkciókat, különösen az antigénspecifikus elenanyag termelést.

A betegek szérum-immunglobulin szintje a kondicionáló kezelést és transzplantációt követő első egy-két hónapban erősen csökken, de az ellenanyagmolekulák sohasem tűnnek el teljesen a keringésből. Ez – mivel az immunglobulinok fél életideje a szérumban rövid (IgM és IgA: ~4 nap, IgG: ~21 nap)

CD-kód	Funkció	Normál szöveti megoszlás
CD3	T-sejt receptor-komplex része	Timociták, T-sejtek
CD4	Koreceptor, interakció az MHC-II-vel	Timociták egy része, Th-sejtek
CD7	Ismeretlen	Korai T-sejt marker
CD8	Koreceptor, interakció az MHC-I-gyel	Timociták egy része, Tc-sejtek
CD16	Kis affinitású FcγRIII	Makrofágok, NK-sejtek, granulociták
CD33	Sejt-sejt adhézió közvetítés	Mielo-monocitoid sejt sor, kivéve az őssejtet és a granulocitát
CD19	B-sejt antigén receptor része	B-sejt marker, kivéve a plazmasejtet
CD34	L-szelektin ligand, leukocita-endotél interakció	Hemopoetikus őssejt/progenitorsejt kapilláris endotél, csontvelő-stróma
CD38	Ektoenzim	Elődsejtek, aktivált T-sejtek, plazmasejtek
CD44	Adhéziós molekula	Hemopoetikus és nem hemopoetikus sejtek
CD45	Tirozin-foszfataz, izoformok: CD45RA, CD45RB, CD45RO	T-sejtek, B-sejtek, makrofágok, granulociták
CD56	Idegsejt adhéziós molekula (NCAM)	NK-sejtek, T-alcsoport, felnőtt ideg- és izomszövet
CD90	Ismeretlen (Thy-1)	Timocita, T-sejt, vérképző őssejt alcsoport, neuronok
CD117	c-kit ligand = SCF (stem cell factor) receptor	Őssejtek/progenitorsejtek, masztociták
CD133	Ismeretlen	Vérképző őssejt alcsoport, epitel sejt
CD202	Angiopoetin-1 receptor	Őssejt, endotél sejt

1. táblázat • A munkában előforduló CD-antigének, a sejt differenciálódás különböző stádiumait jelző felszíni markerek

– csak azzal magyarázható, hogy a recipiensben vannak a kondicionáló kezelést túlélő saját plazmasejtek, melyek a beavatkozás után még hetekig, sőt hónapokig képesek antitestet termelni. Közben a donor eredetű B-sejtek is bekapcsolódnak az ellenanyag-termelésbe. Elsőként a szérum IgM, majd IgG, végül az IgA szintje normalizálódik. A szérum immunglobulinok regenerációja nem problémamentes. A különböző izotípusú ellenanyagok ugyan megjelennek, de ez az ellenanyagkészlet erősen korlátozott. Szinte minden betegben kimutatható, hogy az antitesttermelés rövidebb-hosszabb ideig oligo-, netán monoklonális (Parkman, 1997; Thomas, 1999).

Az allogén transzplantáció immunológiai szövődményei: *graft-versus-host* betegség és *graft-versus-leukémia* hatás.

A vérképző őssejtek sikeres transzplantációját és az ezt követő biológiai eseményeket alapvetően két, a donorból származó sejt-típus befolyásolja: a vérképző őssejtek (elődsejtek), valamint az érett T-limfociták. A humán transzplantációkban alkalmazott őssejtforrások mindegyike – csontvelő, perifériás vér, köldökzsinórvér – tartalmaz az őssejtek és elődsejtek mellett jelentős számú T-lymphocytát is. A donor T-lymphocyták jelenléte fontos klinikai következményekkel bír: 1) a vérképző őssejt kilökődésének megakadályozása; 2) a minimális reziduális malig-

nus sejtek elpusztítása; 3) a *graft-versus-host* betegség (GVHD) kialakulása.

Sikeres donorsejt *engraftment* és donoreredetű immunrendszer dominanciája esetén a beteget enyhébb-súlyosabb GVHD fenyegeti. Mind emberben, mind állatkísérletekben bizonyították, hogy az akut GVHD a donor eredetű fehérvérsejtek, primeren a T-limfociták támadása a recipiens saját sejtjei ellen. A T-sejtek és NK-sejtek mellett a citokin mediált sejtkárosodás gondolható elsődlegesnek.

A krónikus GVHD immunológiai szempontból nem az akut forma krónikussá válna. Amíg az akut GVHD alapvetően egy alloimmun citotoxikus reakció a bőr, a gyomorbélnyálkahártya és a máj-epeútrendszer sejtjei ellen, addig a krónikus GVHD fő eleme a fokozott kollagén lerakódás és fibrózis. A krónikus GVHD számos hasonlóságot mutat az autoimmun betegségekkel, különösen a sclerodermával és a primer biliáris cirrózissal. A krónikus GVHD kiváltásában is számos faktor szerepe feltételezhető, közöttük az autoreaktív T-sejtek csökkent eliminációja a timusz alulműködése miatt, és az autoregulatorikus T-sejtek csökkent termelődése a transzplantáció után.

A klinikai gyakorlatban megfigyelhető, hogy GVHD esetén nincs alapbetegség (pl. leukémia) visszaesés, vagyis a GVHD betegségmentes állapottal jár együtt. Bizonyítást nyert, hogy mind az akut, mind a krónikus GVHD lényegi szerepet játszik a maradék leukémiás sejtek elpusztításában a recipiens szervezetében, s valójában ezáltal érhető el a teljes gyógyulás. Ma is folynak azok a kutatások, melyek a káros GVHD-t elindító T-sejtek kiktatását célozzák meg, a hasznos GVL megtartására törekedve. A regulatorikus T-sejtek (CD4+CD25+) feltételezhetően képesek különbséget tenni az akut GVHD szöveti célsejtjei (epitélium) és a malignus sejtek között, de terápiás alkalmazásuk még várta magára. A krónikus GVHD és a GVL

hatás elválasztása szintén még további kísérleteket igényel (Thomas, 1999).

Új transzplantációs irányzat: „Non-myeloablatív” vagy redukált intenzitású allogén HSCT

Az utóbbi hat-hét évben a klinikai kutatások középpontjába kerültek a „non-myeloablatív” transzplantációs előkezelésekkel (kondicionálás) kapcsolatos vizsgálatok. A „non-myeloablatív” kondicionáló stratégia alapja, hogy kevésbé toxikus szereket alkalmaz, és nem pusztítja el teljesen a csontvelői vérképzést (nincs teljes mieloabláció). A „non-myeloablatív” kondicionáló kezelés azonban nem nélkülözi az erőteljes immunszuppressziót, mivel ez biztosítja a beadott donorsejtek megtapadását. A donorsejt-megtapadás mellett további cél az alapbetegség elpusztítása, melyet ebben az esetben ismételt adott, ugyanattól a donortól származó, T-limfocita infúziókkal lehet elérni. A „non-myeloablatív” transzplantáció tehát kezdetben olyan kevert kíméra állapothoz vezet, melyben donor és recipiens eredetű vérképzés együtt van jelen, de a donor T-limfociták ismételt adása végül donor eredetű stabil vérképzést és szabályos GVL hatást képes eredményezni. A kevésbé toxikus előkezelés révén a transzplantáció azok számára is elérhető, akikben a hagyományos nagy dózisú előkezelés életveszélyes szövődményeket okozna.

Az őssejt-szemlélet megváltozása: a szöveti őssejtek plaszticitása

Az embrionális fejlődés korai stádiumában a sejtek még minden irányba képesek differenciálódni. A felnőtt szervezetben erre már csak a kisszámú, ún. szöveti őssejt is csak részben képes. Ezek a szöveti őssejtek fontos szerepet töltenek be a sérülések regenerációjában és a folyamatosan megújuló szövetek (például a vérképző rendszer) élettani működésében. Sorsukat a közvetlen környe-

zetükből, az összejt „niche”-ből érkező proliferációs, differenciációs és túlélési jelzések határozzák meg. A folyamat mechanizmusa azonban mindmáig tisztázatlan. A vérképző összejt többirányú fejlődési potenciálját igazolta, hogy transzplantáció után képes a vérképző rendszer és immunrendszer minden sejtjének kialakítására. Ma már az is igazolást nyert, hogy a vérképző összejt képes nem-hemopoetikus szöveti sejtek képzésére is. Megfigyelték, hogy a csontvelő-transzplantált betegek májsejtjeinek 1-2 %-a általában donor eredetű. Kísérleti stádiumban van az összejtek alkalmazása a szívizom, idegrendszer, vázizom-, porc- és csontszövet és legújabban a vese mesangialis sejtjeinek regenerációjában.

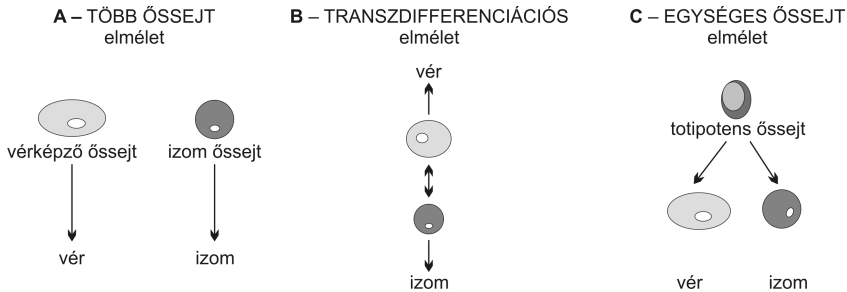
A szöveti összejt plaszticitás lehetséges mechanizmusaira vonatkozó modellek közül az egységes összejtelmélet, többféle szöveti összejt feltételezése, valamint a transzdzifferenciálódás a legismertebbek.

Az egységes összejtelmélet felveti, hogy minden szövetünkben vannak olyan rendkívül fiatal „szunnyadó” vagy inkább lassan osztódó pluripotens összejtek, amelyek az őket körülvevő mikrokörnyezettől függően bármilyen irányba képesek differenciálódni. Az is elképzelhető, hogy a csontvelőben bizonyos irányú elkötelezettséggel bíró

összejtek vannak mintegy készenlétben, és a környezet követelményeinek megfelelően differenciálódnak. Végül lehetséges, hogy a szöveti összejtek a környezeti hatásokra megváltoztatják elkötelezettségi irányultságukat, és egymást helyettesíthetik a transzdzifferenciálódás révén. A folyamatosan növekvő számú kísérleti adat megdönteni látszik a vérképzés hierarchikus voltára vonatkozó dogmát, és egyre dominálóbb az a nézet, hogy a vérképző összejt egyike azon szöveti összejteknek, melyek funkcionálisan plasztikusak és jelentős szerepet képviselnek a szöveti regenerációban (Shih, 2001; Vas, 2002).

A csontvelő(összejt)-transzplantáció hazai helyzete

Hazánkban két intézmény (SOTE I. Belklinika, Budapest, dr. Kelemen Endre: első összejt-transzplantáció: 1973; első csontvelő-transzplantáció: 1984; Országos Haematológiai és Vértranszfúziós Intézet (OHVI), Budapest, dr. Hollán Zsuzsa, dr. Poros Anna: első csontvelő-transzplantáció: 1984) Európában az elsők között kapcsolódott be a nemzetközi csontvelő-transzplantációs aktivitásba. A szervezett, európai színvonalú transzplantáció feltételrendszerének kialakítása dr. Hollán Zsuzsa munkásságának eredménye



4. ábra • A vérképző összejt plaszticitásának lehetséges mechanizmusai. A) A csontvelőben, egymás mellett, különböző sejtfejlődési sorsú, különböző szövet kialakítására elkötelezett (pl. vér és izom) összejtek találhatóak; B) Egyféle irányultságú összejt, a külső feltételek megváltozása esetén közvetlenül képes más típusú összejtté alakulni. C) Egy totipotens (el nem kötelezett) összejt különböző szövetek (vérképzés, izom, ideg, máj stb) kialakítására képes.

(immungenetika, citogenetika, őssejtkutatás, a csontvelő-feldolgozás és tárolás feltételei, molekuláris genetika, transzfúziológia, immunológia). Létrejött az egésztest-sugárkezelés feltételrendszere az Országos Onkológiai Intézetben (dr. Petrányi Júlia). A transzplantációs centrumok számának bővülése szükségessé tette a hazai Országos Csontvelő-transzplantációs Bizottság megalakulását (dr. Petrányi Győző, 1990), mely úttörő szerepet játszott a nemzeti transzplantációs értékrend és irányelvek kialakításában. Elindult a hazai önkéntes csontvelődonor-toborzás, majd sikerült bekapcsolódnia a nemzetközi donorhálózatba, mely alapját jelentette az idegen donoros transzplantációknak (dr. Gyódi Éva). Jelenleg négy, az Európai Csontvelő-transzplantációs Munkacsoport (EBMT) által regisztrált transzplantációs centrum működik hazánkban (Országos Gyógyintézeti Központ és Szent László Kórház Budapest, Miskolc, Pécs). A négy centrum rendszeresen közzéteszi klinikai és kutatási eredményeit az EBMT kongresszusain, illetve speciális *Workshop* megbeszéléseken. A hazai transzplantációk elindulása óta kb. kétszáz közlemény jelent meg a tudományterület vezető transzplantációs, hematológiai és immunológiai folyóirataiban (*Bone Marrow Transplantation, Leukemia, Acta Hematologica, Immunology Today, Transplantation Immunology, European Immunology, Tissue Antigens* stb.). Az eredményeket hazai lapokban is rendszeresen közzétesszük.

Munkacsoportunk főbb kutatási területei és eredményei

Munkacsoportunk tevékenysége több mint tízéves tudományos munkásságot ölel fel, mely három tágabb területre vonatkoztatható.

1.) Elsőként a rosszindulatú hematológiai betegségeket érintően, akut és krónikus leukémiákban és leukémiás vérképpel járó malignus limfómákban vizsgáltuk a kóros sejtek

sejtfelszíni és sejten belüli molekuláinak jellegzetességeit. A vizsgálatokhoz – hazánkban elsőként – széleskörű monoklonális antitest-panelt és áramlási citometriát alkalmaztunk. Három nemzetközi differenciálódási antigén *workshop* munkájában vettünk részt, melynek révén több mint 160, még ismeretlen specificitású – későbbi differenciálódási antigének, aktivációs és adhéziós molekulák – monoklonális antitest jellemzését végeztük el. Nemzetközileg is elismert eredményeket krónikus limfoid leukémiában és hajás sejt leukémiában értünk el:

a.) A kóros sejteket differenciálódási antigének kimutatása révén jellemeztük, segítséget nyújtva a betegségek differenciált diagnosztikájában és osztályozásában.

b.) A kóros sejtek felszínén aktivációs antigéneket azonosítottunk, és elsőként tételeztük fel, hogy jelentős szerepük lehet a malignus sejtpopuláció szabályozási zavaraiiban és proliferációjában.

c.) Jellemeztük a kóros sejtek sejtfelszíni adhéziós molekuláit, melyek a sejtek vándorlásában, ezáltal a betegség terjedésében játszhatnak szerepet.

d.) A leukémiák és limfómák immunfenotípus jellemzése igen lényeges a transzplantáció megtervezése és sikerességének lemérése szempontjából, ezért a különböző sejtfelszíni struktúrák vizsgálatát (immunfenotípus-meghatározás) kiterjesztettük a maradék leukémiás/limfomás sejtek meghatározására is.

2.) A transzplantációhoz szorosan kapcsolódó tudományos tevékenység:

a.) Az allogén csontvelő-transzplantációval kapcsolatosan elsőként igazoltuk, hogy a gamma/delta T-sejtek nagyobb száma a keringésben összefüggésbe hozható az akut GVHD-vel.

b.) A köldökzsínórvért mint potenciális őssejtforrást, részletes immunológiai (immunfenotípus és funkcionális) vizsgálatokkal jellemeztük: kiegészítettük azt a megfigyelést,

a köldökzsinórvér nagyszámú CD34+ össejtet tartalmaz, és igazoltuk, hogy az elkötelezett progenitorsejt-szám is nagyobb, mint a csontvelőben vagy a perifériás vérben. Igazoltuk, hogy a köldökzsinórvér éretlen T- és B-sejteket tartalmaz, ami a GVHD szempontjából előnyös, de a sejtek alulműködése immundeficienciát eredményezhet a transzplantáció után.

c.) Vizsgálataink igazolták, hogy a köldökzsinórvér nagyobb arányban és számban tartalmaz CD5 pozitív B-sejteket, mint a csontvelői vagy perifériás vér-graft, melynek a kialakuló természetes (esetleg kóros) autoimmunitásban lehet szerepe.

d.) A transzplantáció után kialakuló T- és B-sejt repertoár jellemzése kapcsán megállapítottuk, hogy allogén csontvelő-átültetés után a kialakuló B-sejt készlet korlátozott, és a megjelenő oligo- monoklonális antitestek a B-sejt regeneráció általánosan előforduló kísérőjelenségei.

3.) Klinikai jellegű, de tudományos szempontból jelentős, nemzetközileg elismert eredmények:

a.) A kevéssé toxikus, ún. „non-myeloablatív” kezeléssel transzplantált betegek klinikai és immunológiai tanulmányozásának kiszélesítése Kelemen Endre megfigyelései nyomán történt (Kelemen, 1998). Az új megállapítások több területen hozzájárultak a transzplantáció immunológiai eseményeinek jobb megértéséhez (Barta, 2001).

b.) Hazánkban elsőként vezettük be az autológ perifériás össejt-átültetést krónikus mieloid leukémiában.

c.) Az allogén transzplantáció világirodalmi ritkaságnak számító szövödményét, a transzplantált recipiensben a donor eredetű sejtekből kialakuló, ún. donor-leukémiát sikerült diagnosztizálnunk és jellemeznünk a ma elérhető legkorszerűbb módszerekkel, rámutatva a leukémia-kialakulás teoretikusan rendkívül érdekes és fontos eseményeire (Gopcsa, 2002).

4.) Az Intézetben belül, a transzplantációval kapcsolatos határterületi kutatási munkákban részt vevő munkacsoportok:

a.) Az össejtek funkcionális vizsgálatai (Gidáli J., Fehér I., Uher F.)

b.) Citotoxikus T-limfocita prekurzor sejtek vizsgálatai (Kotlán B.)

c.) Citokin mechanizmusok tanulmányozása (Pócsik É.)

d.) Maradék leukémia és kevert kimerizmus-vizsgálatok (Földi J., Páldi-H. P., Tordai A.)

e.) HLA-genetikai polimorfizmussal és szervtranszplantációval kapcsolatos kutatások (Petrányi Gy., Gyódi É., Rajczy K., Padányi Á.)

f.) Génbevittelrel kapcsolatos kutatások (Németh K.)

g.) Jelátvitellel kapcsolatos kutatások (Sarkadi B. és munkacsoportja)

h.) Immunszerológiai vizsgálatok (Puskás É., Miklós K., jelenleg máshol dolgoznak: Füst Gy., Varga L.)

Összefoglalás

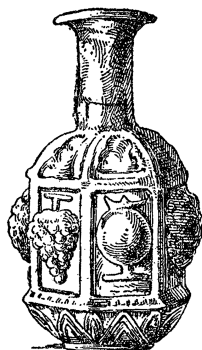
A vérképző össejtek transzplantációja több mint négy évtizedes múltra visszatekintő terápiás lehetőség. A rosszindulatú betegségek gyógyulását az allogén immunválasz révén kialakult GVL-hatás biztosítja, ami, mint tapasztaltuk, nem kockázatmentes immunológiai reakció. Autológ transzplantáció esetében nincs alloimmun reakció, se káros (GVHD), se hasznos (GVL). E területen az immunterápia bizonyos formáinak alkalmazása sok segítséget nyújthat. Ugyancsak megoldásra vár az ún. „non-myeloablatív” transzplantáció és az ezt kísérő T-sejt terápia pontosítása. Ma a legizgalmasabb kutatási terület az össejtek plaszticitásának igazolása. Rá tudjuk-e venni szervezetünket, hogy saját maga javítsa ki a keletkezett hibákat vagy betegségeket szöveti össejtjeink segítségével? Alkalmazhatóvá válnak-e az újonnan leírt szöveti össejtek a klinikai gyakorlatban? Reméljük, hogy a hematopoetikus össejt-transzplantáció négy évtizede

alatt olyan tudás, tapasztalat és szakmai tisztánlátás birtokába jutottunk, amely segít kikerülni az őssejt-kezelés veszélyes csapdáit, és segít abban is, hogy az új ismereteket a gyógyítás területén sikeresen kamatoztathassuk.

Kulcsszavak: *vérképző őssejt, transzplantáció, immunológiai rekonstitúció, T-limfocita, B-limfocita, graft-versus-host betegség, graft-versus-leukémia hatás, szöveti őssejtek*

IRODALOM

- Barta Anikó (2001): *Dibrom-mannit tartalmú, egésztest-besugárzás nélküli kondicionáló kezeléssel végzett allogén csontvelő-átültetés eredményei krónikus myeloid leukaemiában. PhD értekezés.* Semmelweis Egyetem, Doktori Iskola, Budapest
- Gopcsa László. Barta A. – Banyai A. – Konya M. – Pajor L. – Foldi J. – Paloczi K. (2002): Acute Myeloid Leukaemia of Donor Cell Origin Developing 5 Years After Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Chronic Myeloid Leukaemia. *Bone Marrow Transplant.* **29**, 449-452.
- Gorin, Norbert C. (ed) (1999): *Baillière's Best Practice & Research, Clinical Haematology. Peripheral stem cells in bone marrow transplantation.* Vol. 12. Bailliere Tindall, London
- Gratwohl, Alois – Baldomero, H. – Horisberger, B. – Schmid, C. – Passweg, J. – Urbano-Ispizua, A. (2002): Current Trends in Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Europe. *Blood* **100**, **7**, 2374-2386.
- Kelemen Endre – Masszi T. – Reményi P. –Barta A. – Pálóczi K. (1998): Reduction in the Frequency of Transplant-Related Complications in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Undergoing BMT Preconditioned with a New, Non-Myeloablative Drug Combination. *Bone Marrow Transplant.* **21**, 747-49.
- Oostendorp, Robert A. J. – Ghaffari, S. – Eaves, Connie J. (2000): Kinetics of In Vivo Homing and Recruitment into Cycle Of Hematopoietic Cells Are Organ-specific but CD44-independent. *Bone Marrow Transplant.* **26**, **5**, 559-566.
- Pálóczi Katalin (2000): Immune Reconstitution: An Important Component of a Successful Allogeneic Transplantation. *Immunology Letters* **74**, 177-181.
- Parkman, Robertson – Weinberg, Kenneth I. (1997). Immunological Reconstitution Following Bone Marrow Transplantation. *Immunological Reviews.* **157**, 73-78.
- Plett, P. Arthur – Frankovitz, Stacy M. – Orschell-Traycoff, Christie M. (2002): In Vivo Trafficking, Cell Cycle Activity and Engraftment Potential of Phenotypically Defined Primitive Cells After Transplantation into Irradiated or Nonirradiated Recipients. *Blood.* **100**, 3545-3552.
- Reiffers, Josy – Goldman, John M. – Armitage, James O. (eds.) (1998): *Blood Stem Cell Transplantation.* Martin Dunitz, London
- Shih, C-C. – Weng, Y. – Mamelak, A. – LeBon, T. – Hu, M. C – Forman, S. J. (2001): Identification of a Candidate Human Neurohematopoietic Stem-Cell Population. *Blood* **98**, **8**, 2412-2422.
- Thomas, E. Donnall – Blume, Karl G. – Forman, Stephen J. (eds.) (1999): *Hematopoietic Cell Transplantation.* Blackwell, Malden, USA
- Vas Virág – Hajdu Melinda – Pálóczi Katalin – Uher Ferenc (2002): Alternative Views of Tissue Stem Cell Plasticity. *Haematologia.* **32**, 1-16.



A PATOLÓGIÁS AUTOIMMUNITÁSRÓL MINT AZ IMMUNOLÓGIA IGAZI KIHÍVÓJÁRÓL

Szegedi Gyula

Klinikai Immunológiai és Allergológiai Koordinációs Intézet
DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinika – szegedi@iibel.dote.hu

Az immunrendszer működésének kutatása szükségszerűen a figyelem fókuszában volt az elmúlt fél évszázadban. Érthető ez, hiszen az immunrendszer védelmet nyújt a kórokozók szemben, biztosítja a gazdaszervezet antigenitását az idegen (nem saját) antigének beépülésének megakadályozásával. Az immunrendszer tehát védi az egyént a fertőző ágensekkel szemben, és nagyban hozzájárul a környezethez történő alkalmazkodáshoz. Hogyan oldja meg az immunrendszer ezt a feladatát, hogyan különbözteti meg a saját és a nem saját antigénkészletet úgy, hogy a külső (idegen és veszélyes) antigénstruktúrát dezintegrálja, miközben a gazdaszervezetet nem károsítja?

Az alapp probléma tehát a saját antigénstruktúrájával szembeni toleráns immunrendszer működésének megfejtése, illetve az, hogy miért szűnik meg bizonyos százaléknál ez a tolerancia a saját antigénekkal szemben, és miért alakulnak ki az autoimmun betegségek?

Az immunrendszer feladata a szervezet védelme az idegen antigén struktúrákkal szemben, és a saját antigénkészlet megőrzése. Vagyis a saját és a nem saját antigénstruktúra közötti diszkrimináció. A sajáttal szembeni tolerancia kialakulásának kérdése mindenkor a kutatások középpontjában állott. Az immunrendszer felépítéséről, bonyolult, összehangolt működéséről az alapisme-

retek exponenciálisan szaporodtak, és ez az ismeret felhalmozódás különösen felgyorsult az elmúlt tíz-tizenöt évben.

E közleménynek az a célja, hogy áttekintést nyújtson arról, hogy az autoimmun betegségek hazai klinikai eredményei elmaradnak-e a nemzetközi adatoktól. Másrészt annak taglalása, hogy az immunológiai alap kutatások számos új eredménye miként tükröződik a klinikai immunológián belül az autoimmun betegségek vonatkozásában.

Autoimmun betegségekről akkor beszélünk, amikor az immunrendszer a saját szervezet valamely autoantigén- struktúrájával szemben olyan immunológiai reakciót indít el, amelynek a hatására betegség lép fel rá jellemző funkcionális rendellenességgel, sajátságos hisztopatológiai, morfológiai elváltozások képében.

Az autoimmun betegségek definíciójához tehát szorosan hozzátartozik a kóros állapot, a betegség jelenléte. Nagyon fontos hangsúlyozni, hogy a kóros klinikai következmények, funkcionális és morfológiai eltérések nélkül – „csak” az immunológiai abnormalitások jelenlétében – nem mondjuk ki a „betegséget” még akkor sem, ha ez nagy valószínűséggel be fog következni.

Az autoimmun betegség fogalmkörébe tartozó kórképek esetében tudjuk (még ha pontosan nem is ismerjük mindig a mechanizmust), hogy a kóros immunológiai szabá-

lyozás játszik közre kialakulásukban. Ezért mondhatjuk azt, hogy az autoimmun betegségek az immunpatológiai kórképek csoportjába tartozó entitások.

Az autoimmun betegségeket nagyobb csoportokba szokás sorolni; így poliszisztémás, szervspecifikus és sejtspecifikus kórképekre bonthatók aszerint, hogy az autoimmun támadás milyen autoantigén struktúrát vesz célba. Így a szervi gyulladások, destruktív elváltozások sok szervet, máskor egy-egy szervet, szövetet vagy egy-egy sejttípust érintenek. Az autoimmun betegségek döntően idült lefolyásúak, az érintett szervek, sejtek pusztulásával járnak. A felnőtt lakosság kb. 6-7 %-át érinti ez a betegségecsoport, ami tehát azt jelenti, hogy Magyarországon megközelítően mintegy 400–500 ezer autoimmun betegségben szenvedő beteg él. Az autoimmun betegségek száma eléri a nyolcvan entitást. Számuk bővülése nem szűnt meg, de lelassult. Jó részében már korábban ismertekké váltak az önálló autoimmun entitások, ritkán azonban még most is sor kerül arra, hogy egy-egy ismeretlen immunológiai patomechanizmusú kórképről bebizonyosodik, hogy autoimmun eredetű.

Ugyanakkor az autoimmun kórképekben megbetegedettek száma összességében növekszik, aminek több oka van. Például javul a diagnosztika, és így az enyhébb esetek

is felismerésre kerülnek, a betegek túlélési ideje ugyancsak kedvezőbben alakul. Emellett további okok következtében is emelkedik az egyes autoimmun betegségek incidenciája és a prevalenciája.

Az autoimmun betegségben szenvedők száma összességében tehát emelkedik. A betegek között női dominancia van. A saját szervezet valamilyen antigénstruktúrája ellen megnyilvánuló támadás célpontjai sokirányúak lehetnek. Gyakorlatilag minden szerv, szövet, sejt az autoimmun reakció áldozatává válhat. A közel nyolcvan konkrét betegség közül a hat leggyakoribb kórkép az *1. táblázatban* látható.

Az autoimmun betegségek, mivel gyakoriak, idült lefolyásúak és véglegesen nem gyógyíthatók, óriási gondot jelentenek az egészségügyi ellátásnak. Nehezen elviselhető teherként jelentkeznek a betegek, a család, a munkahely és végső soron az egész társadalom számára. Ez a problémakör igen nagy súllyal nehezedik a betegellátás egészére, és igen nagy kihívást jelent mind a klinikai immunológia, mind az elméleti immunológusok számára, mivel az immunszisztéma fiziológiás működésének ismerete nélkül nem lehet a patológiás történéseket sem megfelelően értelmezni. Természetes és törvényszerű így, hogy az autoimmun betegségekkel kapcsolatos

Rheumatoid arthritis	RA	Progediálól sokizületi gyulladás
Sjögren betegség	SS	Nyál- és könnymirigypusztulás
Inzulin dependens diabetes mellitus	IDDM	Inzulin dependens cukorbetegség
Basedow-Graves kór – Hashimoto's thyroiditis	B-G – HT	A pajzsmirigy túl- és alulműködését előidéző kórállapotok
Sclerosis multiplex	SM	Az idegrendszer demyelinizációs betegsége
Szisztémás Lupus Erythematosus	SLE	Klasszikus poliszisztémás autoimmun betegség

1. táblázat • A leggyakrabban előforduló autoimmun betegségek

klinikai immunológiai kutatásokban az alap-kutatások eredményei igen hamar realizálódtak. Az alkalmazott klinikai és elméleti, valamint az alap kutatások igen szoros kapcsolata az immunológia területén egyértelmű, és ennek a kölcsönös haszna nyomom követhető a gyakorlati betegellátás területén is.

Az autoimmun betegségben szenvedő betegek életkilátásai sokat javultak, és ez elmondható általánosságban valamennyi betegségformára. Mire vezethető ez vissza? (2. táblázat)

A 2. táblázatban feltüntetett okok valamennyien együttesen hozzájárulnak a kedvező változásokhoz. Kiemelném azt, hogy miután a klinikusok mind jobban megismerték az autoimmun betegségek természetrajzát, annak klinikai fenotípusait, nemcsak a betegek túlélése, de életminősége is látványosan javult. Ritkábban fordul elő például az ízületi mozgásszervi betegségben szenvedők elnyomorodása, rokkanttá válása, és ritkábban alakulnak ki a végstádiumú szervi elégtelenségek.

Javultak az autoimmun betegségben szenvedő betegek életkilátásai, lényegesen megnőtt a túlélési idő még a legsúlyosabb betegségeket magába foglaló szisztémás autoimmun csoporton belül is, és ez megmutatkozik a saját statisztikai adatainkban is. Ezt mutatjuk

1. Jobbak a diagnosztikai lehetőségek (korai felismerés)
2. A betegségek természetrajza, fenotípusa ismeretebbé vált
3. Hatékonyabb, célzottabb gyulladáscsökkentő immunszuppresszív kezelés
4. Egyéb szupportív kezelések bevezetése (antibiotikumok, anti-hypertoniás szerek, szervátültetések, protézisek stb.)
5. A gondozási-ellátási rendszer jobb működése

2. táblázat • Az autoimmun betegek javuló életkilátásainak okai

be az SLE-s és az MCTD-s (kevert kötőszöveti betegség) betegeink túlélési adataival, a nemzetközi statisztikák összevetésével (3. és 4. táblázat).

	Publikálás éve	10 éves túlélés
Hochberg	1991	90 %
Ward	1995	71 %
Saját adat	1998	89 %

3. táblázat • SLE-s betegek 10 éves túlélési adatai

	Publikálás éve	10 éves túlélés
Miyavachi	1997	82 %
Burdtt	1999	77 %
Saját adat	2002	92,9 %

4. táblázat • MCTD (kevert kötőszöveti betegség) 10 éves túlélési adatai

Elégedettek lehetünk-e, megnyugtathat-e bennünket az, hogy közel hasonló eredményeket érünk el, mint a nagy, nyugati munkacsoportok? Amennyiben a végeredményt nézzük, akkor azt is mondhatjuk, hogy igen, elégedettek lehetünk ezzel. De ha részletesebben taglalnánk a kérdéskört, kiderülne, hogy az adott területen a gyógyítás hatékonyságát az egyes ellátási tényezők (gondozási szisztéma, gyógyszeres kezelés hozzáférhetősége, egyéb terápiás lehetőségek: művese, transzplantáció stb., a betegségfelismerés gyakorisága, a betegek együttműködési készsége, a betegek felvilágosítása stb.) eltérő módon befolyásolják, és ezek változó mértékben járulnak hozzá a kezelés hatékonyságához.

Ismerve az egészségügyi ellátásunkat, a hátrányok sok vonatkozásban egyértelműek. Akkor hát mi vagy mik azok a tényezők, amelyek kiegyenlítő szerepét figyelembe lehet venni?

Véleményünk szerint a hazai ellátás eredményességéhez nagymértékben hozzájárul

a szisztémás autoimmun betegek számára is biztosított speciális gondozási szisztéma. Ezt a gondozási tevékenységet bölcs előrelátással volt tanítómesterünk, Petrányi Gyula akadémikus (a hazai klinikai immunológia megteremtője) mintegy negyven évvel ez előtt, az 1960-as évek elején szervezte meg ún. „Collagen”, majd „Autoimmun” szakrendelés címen.

A speciális szakrendelés, szakambulancia biztosította és jelenleg is biztosítja a szisztémás autoimmun betegek szinte folyamatos állapotellenőrzését, így az aktuális állapotnak megfelelő, igen gyors terápiás reagálást is. Ez a szakgondozási szisztéma egyben regionálisan, sőt országos vonatkozásban is igénybe vehető a konzíliumkérések számára is. Ez a szakambulanciai ellátás, mint modell, országosan is elfogadottá vált, és ma Magyarországon már tizennyolc szakambulancia látja el ezt a feladatkört (zömmel a Klinikai Immunológiai Centrumok: Budapest, Debrecen, Pécs, Szeged). E centrumok a meglévő személyi és műszeres feltételek birtokában össze tudták gyűjteni az adott betegségben (SLE, PSS, SS, PM/DM, MCTD, RA, NDC) szenvedőket, s olyan tapasztalatra tehettek így szert a nemzetközileg is figyelemreméltó számú beteg szakmai követésével, ami a tudományos életbe való bekapcsolódást és az aktív szereplést is biztosította.

A kedvező prognosztikai változás ellenére nem mondható, hogy az autoimmun betegségek által fennálló szakmai kihívás mérséklődött volna! Jobban ismerjük a betegség fenotípusát, a zajló betegség patomechanizmusát, az immunológiai patomechanizmust képesek vagyunk bizonyos korlátok között tartani, a betegségek akut megnyilvánulásait megszüntetni, az akut fellángolásokat letompítani, eliminálni; és ezzel a folyamat krónikussá válását elősegíteni. A jelenlegi terápiás lehetőségek mellett, csak a nagyon súlyos progresszív eseteket nem tudjuk megfelelően uralni; másrészt a szervi elváltozások

fokozatosan dominálóvá válása jellemző. A betegek hosszabb távú életkilátásait erősen megszbáják az immunregulációs zavarok, az idült gyulladás és a terápiás immunszuppresszió által külön-külön és együttesen is előidézett rizikók, amelyek nemritkán infekciók, daganatok és kardiovaszkuláris kórképek formájában öltenek testet.

Nem véletlenek azok a törekvések a klinikai immunológusok részéről, hogy specifikusabb, szelektívebb, a kóros következményeket előidéző autoimmun folyamatot próbálják úgy gátolni, hogy közben ne, vagy csak minimálisan sérüljön a fiziológiás immunológiai működés.

A klinikai immunológusok nagy figyelemmel fordultak az autoimmunitással kapcsolatos alap kutatások újabb és újabb eredményei felé, és a klinikum a lehető legrövidebb időn belül igyekezett is beépíteni a diagnosztikai és terápiás arsenáljába a felhasználható eredményeket. Néhány példával szeretném ezt bemutatni, és egyben érzékeltetni azt is, hogy mennyire bonyolult, komplex kérdéskört jelentenek az autoimmun betegségek klinikai vonatkozásai, és ezt még eredményesebben csak akkor lehet befolyásolni, ha az alap immunológiai kutatások részleteiben feltárják az immunszisztéma fiziológiás és patológiás működését.

A klinikai immunológusok – ezen belül is az autoimmun betegségekkel foglalkozók – igen nagy érdeklődéssel fogadták és kísérték figyelemmel a *Jerne-féle hálózat elmélet* sorsának alakulását, így a centrális és perifériás immunrendszer fogalmát, a hálózathoz tartozás (centrális) és a perifériás (klónszelekciós) működés elkülönítését (Couthino, 1989), illetve az immunológiai homunculus fogalomkör definiálását (Cohen, 1991).

A fiziológiás és patológiás autoimmunitás létének hangsúlyosabb tétele, valamint az idiotípus – anti-idiotípus – antitest hálózat az immunrendszer bonyolult belső szabályozottságára irányította a figyelmet. Megpró-

bálta a saját és a nem saját antigén struktúra diszkriminációját értelmezni, és a fiziológiás és patológiás autoimmunitás fogalomkört hangsúlyozottan szerepeltetni. A hálózat-elmélet klinikai vonatkozású hasznosulása sajnos nem túl sok konkrét gyakorlati eredményt hozott. Bár a természetes autoantitestek jelenlétének és szerepének jobb megismerése, valamint a nagy dózisu gamma-globulin-terápia figyelemreméltó, de az immun-tolerancia helyreállítását ezektől még nem lehet várni.

Javultak az autoimmun, így a szisztémás betegségben szenvedők túlélési esélyei többek között azért is, mert hamarabb felismerésre kerül a betegség, és így a kezelés korábbi stádiumban tud elkezdődni.

A hagyományos kémiai-gyógyszeres kezelés stratégiájában is bekövetkezett, illetve végbemehetett egy olyan változás, ami tekintettel tudott lenni a nagyobb terápiás hatékonyságra, és bizonyos határokon belül figyelembe tudta venni az immunológiai célpontokat, így a terápia szelektivitása javult (a támadó autoreaktív sejtek működésének felfüggesztése volt a cél). A korai, szelektívebb és agresszívebb kezelés fokozta a terápia hatékonyságát, és egyúttal nem mélyítette a nem specifikus immunuszuppressziót, így az infektív és a daganatos betegségek társulása sem növekedett. Ugyanakkor a hagyományos, gyógyszeres beavatkozások továbbra is meglehetősen szélesben módosítják, bénítják az immunszisztéma működését, ami számos, nemkívánatos mellékhatással jár együtt.

Az elmúlt tíz-tizenöt évben robbanásszerűen feltárult a sok sejtféleségből álló, igen bonyolult immunszisztéma egyes sejtalkotóinak molekuláris szintű működése, sejt felszíni receptorok, adhezív fehérjék, kemoattraktív mediátorok, citokinek, szignálmolekulák stb. váltak ismertté. Ezek új terápiás célpontokat is jelentenek. Hiszen a cél nem az általános immunablátív hatás intenzivitásának fokozá-

sa, hanem a patológiás autoreaktív sejtek működésének felfüggesztése, illetve az általuk kiváltott gyulladásos reakció és destruktív szervi (szövetsejt) károsodás megelőzése, illetve megszüntetése lenne.

A megfelelő *target*célpontok működésének terápiás befolyásolása, a szelektív irányultság a nemkívánatos mellékhatások csökkenésével párhuzamosan fokozhatja a hatékonyságot. A biológiai terápia leginkább megcélzott *targetjei*, lehetőségei vannak felsorolva (5. táblázat). Az irányított „lövedékek” legtöbbször a különböző monoklonális antitestek, önmagukban vagy egyéb fehérjékkel alkotott fúziós készítményi formában.

A terápiánk bázisát a sajátot megtámadó, a támadást különböző effektor mediátorokkal, humorális és sejtreakciókkal végrehajtó gyulladás megszüntetése és megelőzése képezi.

Az immunrendszer effektor-antigént elpusztító működése is igen bonyolult. Számos sejt vesz részt ebben. E sejtek a megfelelő helyen kivándorolnak az érpályából, és sejtölő mediátorokat, citokinek sokféleségét termelik, ezek receptorokhoz kötődnek, a komplementrendszer aktiválódik, enzimek szaporodnak fel lokálisan stb. A gyulladás féken tartásának, az effektor autoimmun folyamatok gyors, hatékony megszüntetésének igénye – úgy, hogy más vonatkozásban ne idézzünk elő káros mellékhatásokat – hozta a felszínre a biológiai terápiát.

A biológiai terápia keretén belül célzottan olyan ellenanyagokat, fúziós fehérjéket, szolubilis receptorokat regulatív citokinekkel állítanak elő, amelyek pontosan meghatározott *target*en fejtik ki hatásukat. A biológiai terápia célpontjait úgy választják meg, hogy az egyes konkrét betegségeket előidéző, effektor immunológiai folyamatok hatékonyan gátolhatók legyenek (5. táblázat).

A hatás szelektívebb a nem specifikus immunuszuppresszióhoz képest, így a biológiai terápia iránti igény érthető módon igen

Citokinek és receptorok

Anti-citokin antitestek
 Szolubilis citokin receptor fúziós fehérje
 PEGilált fúziós fehérjék
 Természetes citokin receptor antagonisták
 Anti-inflammatorikus citokinek
 Citokin-szignál és citokin felszabadulás gátlás

Kemokinek mint célmolekulák
 Sejtadhéziók és a matrix mint *targetek*
 Sejtfelszíni antigének és limfocita szubpopulációk
 Antigénfelismerés, kostimuláció-gátlás
 Komplement komponensek és receptoraik
 Nem specifikus szignálok

5. táblázat • A biológiai terápia célpontjai

nagy, és ennek megfelelően a nemzetközi gyógyszeripar vezető nagyjai minden energiájukat mozgósítva ezt igyekeznek kielégíteni. Az elmúlt néhány évben tudásunk szerint mintegy ötven készítmény humán kipróbálását indították el, közülük többet mellékhatások vagy hatástalanság miatt le kellett állítani ugyan, de néhány készítmény már széles körben beépült az autoimmun betegkezelésébe.

Tudnunk kell, hogy az autoimmun gyulladásokat kiváltott és felerősített effektor immunológiai reakciók lényegében nem különböznek a protektivitást biztosító effektor immunológiai mechanizmusoktól. A citotoxikus T-sejtek a sejtölő tulajdonságukat ugyanazon folyamatok és mediátor révén gyakorolják, legyen az saját antigéntként szereplő sejt vagy idegen, veszélyforrást képező vírus. Az autoimmun betegségek specifikitását és így a szelektivitást közvetlenül az antigén-specifikus T- és B-sejtek szintjén kell keresni, és nem elsősorban a számos nem specifikus tényező által kiváltott effektor immunológiai gyulladás csataterén. Ez nem jelenti azt, hogy a biológiai készítmények, így például az anticitokin kezelések nem jelentenek terápiás előrelépést megfelelő körülmények között és megfelelő kombinációkban alkalmazva, de számolni kell azzal, hogy a hatás többnyire átmeneti lesz, és a protektív védekezést is csökkentheti.

Mi várható tehát az új készítményektől? A patológiás, a saját antigén struktúrára támadó autoreaktív sejtek támadásának hatékonyabb és célzottabb felfüggesztése és külö-

nösen a korai stádiumban lévő progresszívebb lefolyású betegek körlefolysának javítása. Ez valóban nagyon örvendetes, és eddigi lehetőségeinkhez képest fog előrelépést jelenteni, de sajnos nem oldja meg az autoimmun betegségben szenvedők végső problémáját. Nem szűnik meg az autoimmun betegség. Az igaz, hogy mind többet tudunk az egyes autoimmun betegségben szenvedő betegek konkrét betegségének lefolyásáról, és az akut történések kedvező befolyásolásával fokozódik a túlélés; ugyanakkor a betegségszoport lényegét jelentő immuntolerancia megszűnését nem tudjuk megváltoztatni addig, amíg nem tisztázódik pontosan, hogy milyen immunregulációs zavar idézi elő a saját antigén struktúrával szembeni tolerancia elvesztését.

Az ún. „tolerogén terápia”

Az immuntolerancia fogalomkör mélyen gyökerezik az immunológia tárgykörén belül, hiszen a saját és az idegen antigén megkülönböztetését az idegennel való reaktivitást, ugyanakkor a saját antigénkészlet eltérését az immuntoleranciával próbálják magyarázni. Az ember szempontjából jó, ha a saját szembeni fiziológiás tolerancia effektíven működik – szerencsés, ha a beültetett szervekkel szemben is immuntolerancia alakul ki –, és nem löki ki az immunrendszer az idegent (noha ez lenne a feladata), és ugyanakkor kívánatos lenne, hogy a daganatokat ne tolerálja az immunrendszer.

Az immuntolerancia – a fentiekre való tekintettel is – mindenkor az immunológiai

alapkutatások fókuszában volt, és van most is. A klinikai immunológia pedig megpróbálja a gyakorlatba átültetni, alkalmazni az ún. „tolerancia-helyreállító” terápiát, vagy az adott esetben (daganatok kezelése során) gátló módon befolyásolni, megszüntetni a toleráns állapotot. Maradva az autoimmun betegségeknél – az autoimmun toleranciát vissza kellene állítani, hogy a megtámadott saját antigének ne legyenek immunogén célpontok, hanem tolerogén antigénekként élhessenek úgy, mint az egészséges szervezetben, ahol a fiziológiás az, hogy az immunszisztéma nem idéz elő patológiás, tartós autoimmun támadást.

Azt, hogy gazdaszervezeten belül a saját antigénkészlet miért válik tolerogénné, teljes pontossággal ma sem tudjuk, de azt igen, hogy tolerogénné válás összetett, (sok vonatkozásban valóban ismert) aktív immunológiai sejtkölcsönhatások következménye. A kutatások számos, igen fontos részletet feltártak (a tolerogénné vagy az immunogénné válásban meghatározó sejtfelszíni tolerogén és immunogén receptorokat, kostimulátorokat, szignálokat, transzkripciósfaktorokat, a regulatív sejteket stb. írtak le), ami már olyan reményeket villantott fel, hogy ezek alapján realitása lehet az autoimmun betegségek gyógykezelésére szolgáló tolerogén terápia hatékony kidolgozásának.

1999-ben az NIH-ben összegyűlt immun-tolerancia-szakértők elérkezettnek látták az időt, hogy gyakorlati vonatkozású tolerogénkezelések megalkotására ösztökéljék a témakörben érintetteket. Néhány betegségben (például autoimmun diabetes mellitus, demyelinizációs kórképek – mint pl. a sclerosis multiplex, vagy a progrediáló sokizületi gyulladás, a rheumatoid arthritis) igen sokan próbálták meg, hogy a vélt, illetve valós autoantigénekként ún. „szájon át történő” (orális) vakcinációt alkalmazzanak, tudva azt, hogy az orális antigénbevitel toleranciát képes kiváltani. Sajnos az esetek többségében meg-

gyöző, előnyös hatást nem sikerült elérni. Nyilvánvalóvá vált, hogy az immuntoleranciát orális antigénbevitellel helyreállítani a betegség fázisában már nem lehet olyan megközelítéssel, mint ami a normál körülmények között a fiziológiásan létrejövő tolerancia kiváltásában hatásos. Vagyis ha a támadó autoreaktív limfociták a memóriájukba elraktározták az autoantigént mint immunogént, akkor arra szokatlanul gyorsan, és különösebb segítség (kostimulátorok) nélkül is tudnak reagálni (patogén autoimmunitás).

Világossá vált, hogy a tolerancia-visszaállítás egyéb útjait szükséges keresni, és közben meg kellene találni annak lehetőségét is, hogy az autoreaktív memóriasejtek visszanyerjék érzékenységüket a megfelelő körülmények között tolerogén formában alkalmazott szolubilis antigének és kostimulátorok iránt is.

Korai volt még 1999-ben meghirdetni a „tolerogén terápiát”? Az eltelt három év azt a jórészt ismert tényt erősítette meg, hogy az immunszisztéma regulatív szerepköre nagyon is bonyolult, és sok vonatkozásban annak elméleti tisztázottsága is hiányzik még. Így többet kell tudni az immuntolerancia fiziológiás kialakulásáról és annak patológiájáról annak érdekében, hogy a gyakorlatban és hasznosan lehessen beavatkozni. Az eddigi tolerogén terápiás próbálkozások sikertelenségei arra ösztökélték a kutatókat, hogy más, új utakon próbálkozzanak. Experimentális állatkísérletes adatok bizonyították, hogy a csontvelői és a perifériás vérből származó őssejtekkel a tolerancia átvihető. A humán allogén-csontvelő átültetések arra utaltak, hogy a beavatkozások kedvezően befolyásolták az autoimmun betegség kórlefolását. Ahhoz viszont, hogy az allogén-csontvelő ne lökődjön ki, a saját immunszisztéma pedig elpusztuljon (a kóros autoreaktív T-B limfocitákkal együtt), olyan mértékű myeloablatív beavatkozásra van szükség, ami viszonylag nagyarányú mortalitással járó rizikót jelent, amit az autoimmun betegség-

gekben nem lehet felvállalni. Érthető ezek után, hogy próbálkozások történnek az autológ, tehát a saját össejtek bevitelével. Annak ellenére, hogy kedvező terápiás eredményeket írnak le a saját össejt visszaadását illetően, széles körben nem terjedt el e beavatkozás azért, mert az ún. „kondicionáló kemoterápia” még itt is komoly mortalitási rizikót jelent. Továbbá azért sem, mert az autoimmunitást jórészt genetikai tényezők idézik elő, az autológ saját össejtek visszaadása pedig a genetikai háttérrel nem változtat.

A tolerancia-kialakulás és fennmaradás alaposabb megismerése újabb és újabb szereplők jelentőségét hozza előtérbe. A részletek elhagyásával említeném azt, hogy a legtöbb autoimmun betegségben pillanatnyilag nem ismert, hogy a betegség kialakulása során (annak korai fázisában) milyen autoantigének indítják el a folyamatot; és miért azok az antigének válnak autoimmunogénné? Nem ismert, hogy az immuntolerancia-mechanizmus egyes szereplői, így például az ún. „regulátorikus T-limfociták” (CD_4^+ , CD_{25}^+ T-sejtek, T-helper 3, Tr_1 -sejtek, NK-T sejtek) és az antigéneket prezentáló ún. „dendritikus sejtek” (DC-sejtek) mennyiben járulnak hozzá a kóros szabályzáshoz.

A funkcionális genomika korszaka, a sejtek génállományának és működésének fokozatos feltárulkozása, a DNS-, RNS-fehérje *chip*-technikák hozzásegítenek ahhoz, hogy a betegségek korai fázisában, esetleg már előfázisában sor kerülhessen az immuntolerancia-zavarok valódi természetének felfedésére, és az autoantigénné vált struktúrák kimutatására. Ez viszont lehetővé tenné az ún. negatív (tolerogén) vakcinációt, amit az éretlen DC-sejtek és az autoantigén epitópok megfelelő alkalmazása biztosíthat annak érdekében, hogy adott antigén struktúrákkal szemben autoimmun reakció ne jöjjön létre.

Az eddigiekből is kiderül, hogy az autoimmun betegségek gyógykezelésében nem csekély előrehaladás következett be, ugyan-

akkor nyilvánvalóvá vált, hogy a valóban gyökeres és sikeres beavatkozások a betegség igen korai stádiumában várhatók. Talán nem túlzás, ha annak adok hangot, hogy az autoimmun betegségeknek a végső gyógyítása akkor lesz elérhető, ha a tolerogén terápiával még a betegséget megelőző, a toleranciazavart kiváltó kóros immunreguláció válik korrigálhatóvá.

A molekuláris medicina ismeretanyaga és módszertani repertoárja biztosítani fogja, hogy valóban egy hatékony prediktív medicina alakuljon ki, ami lehetővé teszi majd (a nem távoli jövőben), hogy a poligénes multifaktoriális eredetű betegségek, így az autoimmun betegségek majdani kialakulásának reális rizikóját meg lehessen mondani. Remélhetően tisztázódní fog, hogy az immuntolerancia-zavarok konkrétan milyen betegségsérzékeny allélok által kódoltak, s netán azokat génterápiával vagy egy korán alkalmazott tolerogén terápiával lehet-e korrigálni.

Végezetül úgy gondolom, hogy a dolgozat címében szereplő felvetett probléma: az autoimmun betegségek problémakörének megoldása, annak tisztázása, valóban megfelelő súlyú kihívást jelent az immunológiai alapú kutatások számára. A molekuláris sejtbiológia, a molekuláris medicina korszakában a megfelelő válaszra minden remény adott.

A magyarországi klinikai immunológusok (mint eddig is) a meglévő lehetőségek keretein belül végezni fogják munkájukat; gyógyítjuk a betegeket, szerencsére nem eredménytelenül, (amihhez a hazai szakambulancia-rendszer gondozási tevékenysége is sokban hozzájárul), és figyelemmel kísérjük a hazai és nemzetközi immunológiai kutatások eredményeit, hogy azokat a lehető legkisebb idővesztéssel felhasználhassuk.

Kulcsszavak: *immuntolerancia, poliszisztémás autoimmun betegségek, gondozási szisztéma, biológiai terápia, tolerogén kezelés, funkcionális genomika*

IRODALOM

- Bretscher, Peter (1992) The Two-Signal Model of Lymphocyte Activation Twenty-One Years Later. *Immunology Today*. 13, 74-76.
- Bodolay Edit – Gaál J. – Végh J. – Soltész P. – Szodoray P. – Lakos G. – Nemes Z. – Dezső B. – Szegedi G. (2002) Túlélés kevert kötőszöveti betegségben. *Orvosi Hetilap*; 45, 2543-2548.
- Burnet, Frank M. (1959) *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*. Cambridge University Press, Cambridge
- Cohen, Irun R. – Young, D. B. (1991) Autoimmunity, Microbial Immunity and the Immuno Logical Homonculus. *Immunology Today*. 12, 105-110.
- Coutinho, Antonio (1989) Beyond Clonal Selection and Network. *Immunological Reviews*. 110, 63-87.
- Diamond, Betty – Bluestone, Jeffrey – Wofsy, David (2001) The Immune Tolerance Network and Rheumatic Disease. *Immune Tolerance Comes to the Clinic. Arthritis & Rheumatism*. 44, 1730-1735.
- Goodnow, Christopher C. (2001) Pathways for Self-tolerance and the Treatment of Autoimmune Diseases. *The Lancet*. 357, 2115-2121.
- Jerne, Niels Kai (1974) Towards a Network Theory of the Immune System. *Annales d'immunologie (Ann Immunol) (Inst. Pasteur)*. 125C, 373-389.
- Kiss Emese – Sonkoly Ildikó – Szegedi Gyula (2002) A szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek követésével szerzett tapasztalataink. *Magyar Immunol.* 1, 28-35.
- Kiss Emese – Regéczy N. – Sonkoly I. – Karányi Z. – Szegedi Gy. (1998) Túlélési adatok systemás lupus erythematosusban. *Magyar Belorvosi Archivum*. 51, 237-242.



GLOSSZÁRIUM

ADAPTÍV IMMUNITÁS: (Más néven: szerzett immunitás) Antigén-specifikus limfociták klónszelekción alapuló válasza egy adott antigénre (kórokozóra). A folyamat során immunológiai memória alakul ki.

ADHÉZIÓS MOLEKULÁK: Sejtek egymáshoz való kapcsolódását elősegítő sejtfelszíni molekulák.

AFFINITÁSÉRÉS: A specifikus ellenanyagok affinitásának az immunválasz előrehaladtával, illetve többszöri antigéninger hatására bekövetkező növekedése.

AKTÍV IMMUNITÁS: Immunogén (patogén, védőoltás stb.) hatására kialakuló immunitás.

ALLERGÉN: Allergiás reakciót kiváltó (általában fertőzést nem okozó) antigén.

ALLOANTIGÉN: Ugyanazon faj egy másik, genetikailag eltérő egyedének immunrendszerére által felismert antigén, amely a transzplantáció során kilökődést eredményező immunválaszt indukál.

ALLOGÉN: Ugyanazon faj genetikailag eltérő másik egyedéből származó.

ANTIGÉN: Az érett immunrendszer T- és B-limfocitái által felismert struktúrák (például sejtek, molekulák) gyűjtőneve. A kifejezést a magyar DETRE LÁSZLÓ alkotta.

ANTIGÉNDERMINÁNS: (epitóp, haptén) Az antigénnek az antigén-receptorok (TCR, BCR) és az ellenanyag antigénkötő helye által felismert része.

ANTIGÉNPREZENTÁLÓ SEJTEK: (APS, APC) Mikroba, egyéb struktúrák felvételére, feldolgozására és bemutatására képes sejtek, melyek a limfociták aktiválásához szükséges kostimulátor molekulákat is kifejeznek membránjukon.

ANTIGÉNRECEPTOR: A T- és B-sejtek antigéneket felismerő receptora (TCR és BCR). Egy adott limfocita egy adott antigén felismerésére alkalmas receptort fejez ki.

APOPTÓZIS: (programozott sejthalál) A sejtpusztulás jellegzetes morfológiai változásokkal kísért formája, melynek segítségével a szervezet megszabadulhat a feleslegben lévő, az életfolyamatokat akadályozó, azokra veszélyes sejtjeitől.

AUTOANTITEST: Saját antigénnel reagáló ellenanyag.

AUTOIMMUNITÁS: Saját struktúrák ellen irányuló immunfolyamat.

BCR: (B Cell Receptor) A B-sejt antigénfelismerő receptora.

CD: (Cluster of Differentiation) Fehérvérsejtek membránján monoklonális ellenanyagok segítségével kimutatható molekulák, melyekkel leukocitapopulációk, -szubpopulációk jellemezhetők.

CITOKINEK: Az immunrendszer sejtjei által (de más sejtek által is) termelt, nem ellenanyag-természettű molekulák, melyek az adott citokint termelő vagy más sejt membránján lévő receptorhoz kötődve fejtik ki hatásukat. Számos citokin az „immunrendszer hormonja”-nak tekinthető.

EFFEKTOR FUNKCIÓK: Az antigén (patogén) elpusztítását és eltakarítását eredményező mechanizmusok, melyben résztvevők az ún. effektor sejtek. Ezek végső differenciáltsági állapotban lévő limfociták, melyek az effektor funkció/ka/t közvetlenül (például Tc) vagy termékeik útján (például plazmasejt) váltják ki.

ELLENANYAG: (antitest) Antigén hatására B-sejtekben, ill. plazmasejtekben termelődő, az adott antigén megfelelő epitópjával fajlagosan kapcsolódó immunglobulin.

FAB FRAGMENTUM: Az Ig molekulák enzimátikus (papainos) hasításával nyerhető, antigénkötő sajátsággal rendelkező monovalens fragmentum.

Fc FRAGMENTUM: Az Ig molekulák enzimátikus (papainos) hasításával nyerhető, antigénkötő sajátsággal nem rendelkező, de egyes effektor funkciókat kiváltani képes fragmentum.

Fc RECEPTOR: Az immunglobulin molekulák Fc részét kötő receptor.

GVH: (Graft Versus Host, „oltvány a gazda ellen”)

REAKCIÓ: Olyankor alakul ki, ha az átültetett szerv vagy szövet olyan T-limfocitákat tartalmaz, amelyek nem sajátjuk ismerik fel a recipiens sejtjeit és elpusztítják azokat.

HISZTOKOMPATIBILITÁSI ANTIGÉNEK: Antigének; meghatározzák a donorból átültetett szövet immunológiai összeférhetőségét a recipiensevel szemben.

HLA-KOMPLEX: (Human Leukocyte Antigen) Az emberi MHC elnevezése

HUMORÁLIS IMMUNVÁLASZ: (ellenanyag-közvetített immunválasz) Az immunválasz azon formája, melyben az effektor funkció(ka)t az antigénnel komplexbe került ellenanyag-molekulák váltják ki.

IMMUNGLOBULINOK: (Ig) Négy polipeptid láncból álló, jellegzetes doménszerkezetet mutató, ellenanyag-aktivitással rendelkező globulinok (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD). Membránhoz kötött formájuk a B-limfociták antigénfelismerő receptorának (BCR) komponense. Az Ig N-terminális része (Fab) tartalmazza az ellenanyag antigénkötő helyét, míg a C-terminálisan elhelyezkedő szakasz (Fc) az effektor funkciókat aktiváló csoportokat.

IMMUNKOMPLEX: Az antigén és ellenanyag kölcsönhatásának eredményeképpen képződő (esetleg komplementkomponenst is tartalmazó) makromolekuláris komplex.

IMMUNOGÉN: Immunválaszt kiváltó anyag és/vagy képesség.

IMMUNSZÉRUM: (antiszérum, immunsavó) Fajlagos ellenanyag(ka)t tartalmazó vérsavó.

INTERLEUKIN: (IL) A fehérvérsejtek által termelt citokinek egy csoportja.

ITAM: (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif) Egyes sejttaktivációs jeleket továbbító receptorok jellegzetes, tirozin-kinázokat toborzó motívuma, amely kulcsszerepet játszik a jelátvitel megindításában, illetve folyamatában.

ITIM: (Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif) Az ITAM-ot tartalmazó receptorok által közvetített aktivációs folyamatokat gátló, foszfátokat toborzó molekulaszakasz.

KEMOKINEK: Kis molekulatömegű szekretált polipeptidok, melyek leukocitákat vonzó (kemotaktikus) hatásuk miatt az immunfolyamatokban fontos szabályozó szerepet játszanak.

KLÓN: Egy adott sejtől ivartalan szaporodással származó sejtek populációja.

KLONÁLIS EXPANZIÓ: Az antigénspecifikus limfociták antigén hatására történő proliferációja. Az adaptív immunválasz fontos folyamata, mely biztosítja a kis számban jelen levő antigénspecifikus limfociták megszorodását.

KLONÁLIS SELEKCIÓ: A limfociták állandó „örjárata” (*immune surveillance*) lehetővé teszi, hogy a szervezetbe jutó antigén a klonális eloszlást mutató, antigénfelismerő receptort hordozó sejtek közül a neki megfelelőt „válassza ki” (*klónszelekció*). Az adott klón a megfelelő szerkezetű (specifitású) ellenanyagot vagy TCR-t fejezi ki.

KNOCKOUT EGÉR: A transzgén egér egy változata, melyben egy normális gént egy mutáns alléllal vagy a gén „elrontott” változatával helyettesítenek, ami a funkcionálós fehérje hiányát eredményezi.

KOMPLEMENTRENDSZER: A vérben (testnedvekben) inaktív állapotban jelen lévő, egymással láncreakcióban reagáló fehérjekomponensek rendszere, mely fontos szerepet játszik a természetes immunitásban és az adaptív immunvédekezésben.

LIMFOKINEK: Aktivált limfociták, elsősorban T_H sejtek által termelt citokinek.

MHC: (Major Histocompatibility Complex) Fő hisztokompatibilitási génkomplex, rendkívüli sokféleségű gének csoportja, melyek termékei a T-limfociták antigénfelismerésben fontos szerepet játszó MHC I, illetve MHC II osztályba tartozó membránfehérjék. Legfontosabb funkciójuk az antigének részleges lebontásakor keletkező peptidok megkötése és bemutatása a T-sejtek számára. Szervátültetéskor transzplantációs antigénekként viselkednek. Az MHC III osztályba tartozó termékek (például a komplementrendszer egyes komponensei) szolubilis molekulák.

MONOKLONÁLIS ELLENANYAG: Egy adott ellenanyag-termelő sejtklón terméke.

NK (Natural Killer) SEJT: (természetes ölösejt) A limfociták közé sorolható, antigénreceptor nélküli sejt, mely bizonyos tumorsejteket és vírussal fertőzött normális sejteket képes elpusztítani.

OPSZONIZÁCIÓ: Az antigén ellenanyaggal és/vagy komplement komponensekkel való fedése. Az opszinizáció növeli a fagocitózis határfokát.

PASSZÍV IMMUNITÁS: Nem antigénnel, hanem egy már immunizált egyed immunológiallag kompetens sejteinek és/vagy ellenanyagainak (szérumának) a recipiens szervezetbe juttatásával kiváltott immunitás.

PROGRAMOZOTT SEJTHALÁL: Lásd: **APOPTÓZIS**

SEJTKÖZVETÍTETT IMMUNVÁLASZ: (celluláris immunválasz) Az immunválasznak az a formája, melyben az effektor funkciókat sejtek közvetítik.

SZERZETT IMMUNITÁS: A szervezet fajlagos védekező képessége, melyet egy adott antigén indukál.

TCR: (T Cell Receptor) A T-sejt antigénfelismerő receptora.

T-HELPER SEJTEK: (T_H segítő T-sejtek) A T-limfociták szubpopulációi, melyek az immunválasz folyamán az effektor sejtek képződését segítik. A T_H1 és T_H2 sejtek egymástól eltérő citokínkészletet termelnek, ennek megfelelően az immunválaszt eltérő irányba terelik. A T_H1 citokinek a celluláris immunfolyamatok, a T_H2 sejtek citokinjei a humorális válasz létrejöttét segítik elő

Tanulmány

KOLMOGOROV, A KOZMIKUS MATEMATIKUS

Szász Domokos

az MTA rendes tagja, egyetemi tanár, igazgató, BME Matematika Intézet,
MTA Rényi Alfréd Matematikai Kutatóintézet, Valószínűségszámítási Osztály – szasz@math.bme.hu

Száz éve született Andrej Nyikolajevics Kolmogorov (1903. április 25. – 1987. október 20.), a 20. század egyik kimagasló matematikus óriása, Leonhard Euler (1707-1783), Carl Friedrich Gauss (1777–1855) és Henri Poincaré (1854–1912) hagyományainak folytatója és kiteljesítője.

Kolmogorov kozmikus matematikus volt. Tudományos érdeklődését a legkülönbébb jelenségek keltették fel: számos alapvető, mély és gyönyörű, tisztán matematikai kérdés mellett foglalkozott Novgorod 15–16. századbéli agrár- és tulajdonviszonyaival, a Naprendszer stabilitásának problémájával, orosz költők – elsősorban Puskin – stílusjegyeinek mennyiségi elemzésével, születési és halálozási folyamatokkal, a Föld forgástengelyének mozgásával, fémek kristályosodásával, a turbulencia jelenségével, a számítási komplexitás fogalmával és elméletével a modern számítástudomány alapjait fektette le, információelméleti módszereket vezetett be a dinamikai rendszerek elméletébe...

Páratlan sokoldalúságára jellemző, hogy a számelmélet kivételével a matematika majd' minden ágában ért el alapvető eredményeket: ilyenek a trigonometrikus sorok elmélete, a mértékelmélet, a halmazelmélet, az integrálmélet, a konstruktív logika

(intuicionizmus), a topológia, az approximációelmélet, a dinamikai rendszerek elmélete, az automataelmélet, az algoritmuselmélet, az információelmélet, a matematikai nyelvészet, a turbulenciaelmélet, az égi mechanika, a differenciálegyenletek elmélete, az alkalmazott matematika (biológia, geológia, ballisztika), stb.

Kolmogorovot sok matematikus elsősorban a modern valószínűségelmélet megteremtőjeként ismeri. Ennek két magyarázata van: egyrészt 1933-ban megjelent *Grundbegriffe der Wahrscheinlichkeitsrechnung* című műve valóban alapvető volt. A valószínűség matematikai elmélete ugyan már Blaise Pascal (1623–1662) és Pierre Fermat (1601–1665) klasszikus levelezésével megszületett (Rényi, 1967), és az is tény, hogy kiváló matematikusok, közöttük Abraham de Moivre (1667–1705), Pierre Simon Laplace (1749–1827), Carl Friedrich Gauss, Siméon Denis Poisson (1781–1840), Pafnutij Lvovics Csebisev (1821–1894), Andrej Andrejevics Ljapunov (1857–1918), Jarl Waldemar Lindeberg (1876–1932) már igen mély törvényeket megértettek a valószínűség naiv fogalma alapján is.

Kolmogorov a *Grundbegriffe*-ben egyfelől valóban nem tett mást, mint a Henri Le-



Kolmogorov magyarázat közben

besgue (1875–1941) által kidolgozott mértékelméletet (és integrálméletet) felhasználva fogalmazta meg a valószínűség axiómarendszerét. Ez az axiómarendszer azonban egyúttal egységes, egyszerű keretbe foglalta a korábbi eredményeket, továbbá egységes és egyszerű nyelvet biztosított a valószínűség és azután a sztochasztikus folyamatok elméletének. (A szakmabelieknek jegyzem meg, hogy egyúttal a Kolmogorov-féle alaptétel és a feltételes várható érték ugyanitt adott fogalma tették az axiómarendszert különösen hatékonyra – lehetővé téve többek között az alkalmazások szempontjából elsőrendű matematikai statisztika megalapozását is.) De Kolmogorov nemcsak az axiómarendszert vezette be, hanem a valószínűségszámítás, a sztochasztikus folyamatok elmélete és a matematikai statisztika számos alapvető törvényét, fogalmát, módszerét is felfedezte, így vitathatatlanul ő lett a modern elmélet megalapítója. Az axiómarendszer egyben jelentős lépés volt a 6. Hilbert-probléma megoldásának irányában is. A nem matematikus olvasónak hadd írjam le, mik is a Hilbert-problémák. David Hilbert (1862–1943), az 1900-as Nemzetközi

Matematikai Kongresszuson tartott fő előadásában összegyűjtött huszonnégy problémát, amelyeket a 20. század legfontosabb matematikai problémáinak tartott. Az előadás és annak hatása, amiről máris elmondhatjuk, hogy a 21. századra is átnyúlik, páratlan a tudomány történetében, a matematikában is csak egyszer volt elképzelhető. A 6. probléma a „Fizika axiomatikus megalapozása” nevet viselte, és a bővebb leírásból kiderült, hogy Hilbert itt többek között a valószínűségek axiomatikus megalapozására is gondolt. Ezt tette meg Kolmogorov a *Grundbegriffe*-ben és egyéb műveiben, és ezzel vált ténylegesen a valószínűségszámítás különálló, roppant szép és érdekes felfedezések halmozából egységes tudományággá, a matematika szerves részévé.

Pusztán valószínűségszámítási eredményeinek tömör áttekintése az *Annals of Probability*, a legrangosabb valószínűségszámítási folyóirat százötven oldalát töltötte ki, így Kolmogorov munkásságának még vázlatos leírása is meghaladná e folyóirat kereteit. Nagy a kísértés, hogy részletesebben leírjam, mi volt a motivációja az ún. Kolmogorov-Sinai-entrópia bevezetésével, vagy, elégedetlenül az általa megalapozott modern valószínűségszámítás – végtelen sorozatokra vonatkozó – alaperedményeivel (nagy számok törvényei, a centrális határeloszlás tételei stb.) hogyan próbálta megfogalmazni véges sorozatok valószínűségi törvényeit, ami a modern számítástudományban alapvető Kolmogorov-komplexitás kieszeléséhez vezetett,¹ avagy leírjam, hogy miként jutott négy év alatt a 13. Hilbert-probléma megoldásához. Nem teszem, a bővebben érdeklődőknek inkább ajánlom az *Annals of Probability* említett kötetét, emellett négy olvasmányos honlapot:

¹ Ezek a vizsgálatai nem a *Grundbegriffe*-ben is alkalmazott mértékelméleti megalapozásra épültek, hanem a Richard von Mises (1883-1953) által kezdeményezett, a gyakoriság fogalmát használó fogalomalkotásra.

1. <http://gap-system.org/~history/Mathematicians/Kolmogorov.html> – életrajz és munkásság; 2. <http://www.cwi.nl/~paulv/KOLMOGOROV.BIOGRAPHY.html> – életrajz; 3. <http://www.idsia.ch/~marcus/kolmo.htm> – linkgyűjtemény; 4. <http://kolmogorov.com/> – a tiszteletére létrehozott honlap

Hogyan is találkoztam én Kolmogorovval? Rényi Alfréd hatására egyetemista koromban nyáron, majd az egyetem elvégzése után is olvasni kezdtem Kolmogorov néhány cikkét, a *Grundbegriffe*-t, valamint Gnedenkova közös könyvét a határeloszlások elméletéről. Már akkor megfogott, hogy Kolmogorovnak rendkívüli kíváncsisága és érzéke is volt az új jelenségek iránt. Gondolkodásmódja lenyűgözően célratoró volt. Azt lehet mondani, hogy tipikusan nem nehéz és szövevényes technikákat alkalmazott, bizonyításai inkább a feladat természetéből következtek. Érveléseiben mindig éppen az a gondolat jelent meg, amire ott szükség volt. Később hallottam, éreztem, hogy igen magas szinten tudott heurisztikusan gondolkodni; pontos bizonyítások nélkül sem tévedett. Álljon itt erre egy példa:

Két tanítványával közös, 1962-ben megjelent cikkükben (Arató, 1962) a Föld forgástengelyének statisztikai leírását tűzték ki célul. Itt a tengelynek a Föld felszínén való mozgását a gömbfelszínen értelmezett komplex Gauss-folyamatnak tételezik fel, és két konkrét valószínűségi változó függetlenségét használják ki. A publikációban azonban ezt a függetlenséget nem bizonyították. A dolgozat nagy érdeklődést keltett, és számos olvasó, aki a cikket alaposan olvasva fennakadt e függetlenségen, a tanítványokhoz fordult magyarázatért. Ők ezzel nem tudtak szolgálni, viszont arra emlékeztek, hogy e munka írásakor Kolmogorov az ujjával mutogatva elmondott egy heurisztikus érvelést e függetlenséget alátámasztandó. Ezért, jóllehet az érvelés részleteit pontosan nem értették, az állítást bevették a dolgozatba.

Az állítást azután még évekig nem sikerült senkinek sem bizonyítania, míg végül A. A. Novikov, Kolmogorov szellemi unokája, aki egyik kiváló tanítványának, Albert Ny. Shirjaevnek aspiránsa volt, 1972-ben végre bizonyítást talált Kolmogorov heurisztikus érvelésére (Shirjaev, 1972), s ez kandidátusi értekezésének egyik fő eredménye volt.

Mindezek alapján nem meglepő az a páratlan tekintély, amelyet e géniusz a matematikusok között élvezett. Hadd illusztráljam ezt is egy példával. A Naprendszer stabilitásának problémáját már maga Isaac Newton (1642–1727) is felvetette, amint megértette a bolygók mozgását leíró egyenleteket. A kérdés természetesen az, hogy ha esetleg ezen egyenletek pontosan nem is oldhatók meg, a megoldások nem olyanok-e, hogy egy vagy több bolygó (akár maga a Föld) elrepül vagy beleesik a Napba? Ha csak két testet tekintünk, például a Napot és egy bolygót, akkor ez a középiskolában is tanult Kepler-probléma. Ekkor az egyenletek megoldhatók, a testek ellipszispályákon mozognak, és a rendszer stabil (megjegyzem, bizonyos kezdeti feltételekre az egyenleteknek instabil – parabola, illetve hiperbola – megoldásaik vannak).

A következő kérdés nyilván a háromtest-probléma: pl. a Napra és két bolygóra írjuk fel Newton egyenleteit. Ezzel a problémával, sőt ennek egy leegyszerűsített formájával; a korlátozott háromtest-problémával (amikor az egyik égitest tömege viszonylagosan nagyon kicsi, például a három test a Nap, a Jupiter és a Vénusz) a legkiválóbb elmék birkóztak évszázadokon keresztül. A teljességre való törekvés nélkül említsünk meg néhány tudóst, akik egy-egy jelentős észrevétellel előbbre jutottak: Alexis Claude Clairot (1713–1765; 1752-ben egy vonatkozó dolgozata elnyerte a Szentpétervári Akadémia díját), Leonhard Euler (1707–1783), Joseph-Louis Lagrange (1736–1813; 1772-ben Euler és Lagrange vonatkozó memoárjai elnyerték a Prix de L'Académie de Paris-t),



A dobogókői Eötvös Loránd-menedékház előtt: balról jobbra Arató Máttyás, Kolmogorov (takarásában Szász Domokos), Prékopa András, Rényi Alfréd, Vincze István, N. N.

Carl Gustav Jacob Jacobi (1804–1851), George William Hill (1838-1914), George H. Darwin (1845–1912).

1954-ben Kolmogorov négyoldalas dolgozatot publikált a Szovjetunió Tudományos Akadémiája közleményeiben. Itt megfogalmazott tétele a probléma teljesen váratlan megoldását javasolta: a kezdeti feltételek számelméleti tulajdonságaitól függően a megoldás hol stabil, hol instabil. A cikk természetesen azonnal felkeltette a szakértők érdeklődését, így Carl Ludwig Siegelét (1896–1981), és tanítványát, Jürgen K. Moserét (1928–1999), akik már dolgoztak 1956-ban megjelent *Vorlesungen Über Himmelsmechanik* című monográfiájukon. A gond azonban az volt, hogy Kolmogorov cikke nem tartalmazott bizonyítást, pusztán rövid utalást e verifikálás ugyancsak forradalmian új módszerére (egy gyorsan konvergáló algoritmikus eljárásra, amely valójában az egyetemen sokak által tanult Newton-féle eljárás alapul).

Jürgen Moser mesélte nekem már a 90-es években, hogy Kolmogorovtól nem sikerült további információt szerezniük bizonyításáról. Viszont az a tény, hogy a tételt ő fogalmazta meg, olyan bizalmat alapozott meg bennünk, hogy Siegel javaslatára nekilátott a bizonyítás kidolgozásának. Ez öt év alatt sikerült is, és dolgozata 1962-ben meg is jelent. Vele párhuzamosan Kolmogorov tanítványa, Vlagyimir Igorjevics Arnold (sz. 1937) is nyert egy bizonyítást, amely 1963-ban jelent meg. Ma az elmélet, amelyet megalkotóik nevének kezdőbetűi alapján KAM-elméletnek neveznek, a dinamikai rendszerek alapjaihoz tartozik, a Kolmogorov által kidolgozott és az Arnold és Moser által kidolgozott rendkívül hatékony módszert a legkülönfélébb területeken alkalmazzák. Megjegyzem, hogy egyetemi kurzuson csak a tétel kimondására és értelmezésére ma is egy dupla órát kell szánnom, a bizonyítás további négy dupla óra. Minderről további részletek is olvasha-

tók Staar Gyula Jürgen Moserrel készített interjújában, a Természet Világa 1996. májusi számában.

Kolmogorovval magyar matematikusok is igen jó kapcsolatot tartottak fent. Az MTA már 1965-ben tiszteleti tagjává választotta, 1973-ban az ELTE-n doctor honoris causa lett, hazánkban többször is járt. Egyik látogatásának (ez épp az 1964-es lehetett) emlékszem néhány részletére is. Előadást tartott a turbulencia Kolmogorov-féle elméletéről, amiből igen keveset értettünk. Beszédét amúgy is nehezen lehetett érteni, nem volt igazán jó előadó. Utána viszont szívesen diszkutált, adott bővebb magyarázatokat mind előadásának részleteiről, mind bármilyen érdekes témáról. Voltunk vele az Operaházban, emlékszem arra, hogy igencsak tetszett neki Kisfaludy Stróbl Zsigmond Bartók-szobra. Kirándulni voltunk a Pilisben: Dobogókő, Vadállókövek, Prédikálószek, lelkesen élvezte. Egyébként is sokoldalú sportember volt: szívesen kirándult, evezett, futott... (A kiránduláson Rényi figyelmét is felhívta a testedzés fontosságára, amikor látta, hogy felérve egy emelkedő tetejére, Rényi erősen elfáradt.) Magát Kolmogorovot még a 80-as évek második felében is láttam a Lomonoszov Egyetem körül futni a hóban. Ekkor már majdnem teljesen vak volt, és egy kutya vezette.

E megemlékezés kivonatatos, mégis meg kell említenem, hogy Kolmogorov sokoldalú tudományos munkássága mellett igen komolyan foglalkozott a fiatalok matematikai nevelésével is. Moszkvában bentlakásos középiskolát hozott létre azzal a céllal, hogy a tehetséges fiatalok az egész államszövetség területéről igényes matematikai képzésben részesül-



Kolmogorov és Juergen Moser (az 1962-es stockholmi Nemzetközi Matematikai Kongresszuson)

hessenek – függetlenül családjuk anyagi helyzetétől és a helyi iskolák színvonalától.

Számos elismerésben részesült, mind külföldön, mind a Szovjetunióban díjak, tiszteleti akadémiai tagságok, tiszteleti doktorátusok sora jelzi tekintélyét. Ezek közül talán a legrangosabb az 1980-ban elnyert Wolf-díj. Olyan matematikus volt, aki nemcsak egyszerű eredményeket ért el, hanem talán mélyebben és szélesebben gondolkodott a matematikáról, mint mások, és ez tette lehetővé e páratlan teljesítményt. Ilyen tudósokra joggal alkalmazható a „kozmosz” jelző, amit szűkebb értelemben Kolmogorov már pusztán az égi mechanikára vonatkozó korszakalkotó felfedezéseivel is kiérdemelt.

Kulcsszavak: *Kolmogorov, valószínűségszámítás, KAM-elmélet*

Cikkünk második és harmadik illusztrációját Staar Gyula szívességéből közölhetjük.

IRODALOM

Rényi Alfréd (1967): *Levelek a valószínűségről*. Akadémiai Kiadó, Budapest. Legújabb kiadás: (1994), TYPOTeX, Budapest
 The Annals of Probability. 1989. **17**, 813–964.
 Arató Máttyás – Kolmogorov, Andrej Ny. – Szinaj (Sinai), J(Y)akov G. (1962): Evaluation of the Parameters of a Complex Stationary Gauss-Markov

Process. Soviet Math. Dokl. 3, 1368–1371. (oroszul: (1962): Ob ocenke parametrov kompleksnovo stacionarnovo gaussovskovo markovskovo processa, DAN SSSR, 146, **4**, 747–750.)
 A. A. Novikov (1972): Ob ocenkah parametrov diffuzionnyh processov. Studia Sci. Math. Hung. **7**, 201–209.

ÉLŐNYELVI KUTATÁSOK HATÁRAINKON BELÜL ÉS KÍVÜL

Kontra Miklós

a nyelvtudomány kandidátusa, tudományos osztályvezető,
MTA Nyelvtudományi Intézet – kontra@nytud.hu

Reklámban és önreklámban manapság nemigen szoktunk hiányt szenvedni. E cikk olvasói néhány lap után joggal vélhetik úgy, hogy megjelent az önreklám a *Magyar Tudomány* lapjain. Nem épp erről van szó azonban, hanem a dezinformációról, amit a cikk vége felé fogok bemutatni. Mert azt tudománypolitikaikailag károsnak és etikailag elítélendőnek tartom.

*

Élőnyelvi kutatások Magyarországon az 1980-as évek közepe óta folynak. A Nyelvtudományi Intézetben akkori igazgatónk, Herman József sikeres modernizációs kezdeményezéseinek egyikeként jött létre az Élőnyelvi kutatócsoport; ez 1990-ben az Intézet egyik osztályává alakult. Az osztályon dolgozó nyelvészek szerteágazó kutatásokat folytatnak, a paletta a mai magyar nyelvváltozatok és nyelvi változások szociolingvisztikai vizsgálatától kezdve (lásd például Kontra, 1990) a magyarországi románok nyelvcserejének monografikus leírásán keresztül (Borbély, 2001) a hazai siketek kétnyelvűségének és nyelvi jogi helyzetének elemzéséig (Hattyár, 2000) terjed.

A hazai magyar nyelvváltozatok elemzésében két újjítással próbálkoztunk: a teljes magyarországi felnőtt lakosságból vett ezerfős rétegzett reprezentatív minta kérdőíves vizsgálatával (ennek neve Magyar Nemzeti Szociolingvisztikai Vizsgálat) és egy Budapest lakosságát reprezentáló kétszáz fős minta

magnetofonos vizsgálatával (neve: Budapesti Szociolingvisztikai Interjú).

Az előbbi jelentősége abban áll, hogy most vált először lehetővé a magyar nyelvészeti kutatások történetében az, hogy *minden magyarországi magyar nyelvhasználó ellenőrizhető* megállapításokat tehessünk. A korábbi nyelvészeti leírásokból, nyelvtanokból, például az akadémiai nyelvtanból (Tompa, 1961–1962), az Új magyar nyelvtanból (É. Kiss és mtsai, 1998) vagy A magyar nyelvjárások atlaszából (Deme – Imre, 1968–1977) – bármily értékesek (voltak) is ezek a maguk nemében – nem tudhatjuk meg például azt, hogy a felnőtt magyarországi magyarok mekkora része ítéli nyelvtanilag helyesnek a *-ben* rag „helytelen” *-be* változatát az *Éva nem bízott a férjébe* (sic!) mondatban. Ez a ragváltozat abban az értelemben „helytelen”, hogy iskolai dolgozatokban vagy igényesebb nyomtatott prózában használata hibának számít. Beszédben azonban már nem: minden magyar anyanyelvű ember váltakozva használja beszéd közben a *-ben* és a *-be* ragváltozatokat. A szociolingvisztikailag izgalmas kutatási feladat éppen az, hogy kiderítsük, milyen nyelvi és nem nyelvi tényezők (például a beszélők életkora, iskolázottsága, a beszédhelyzet megkívánta stílus) összjátéka határozza meg, hogy ki mikor melyiket használja. További érdekes kérdés, hogy miért mondanak sokan ilyesmit: *Keressük az új megoldás útját, és ebben* (sic!) *ez szervesen beleilleszkedik*.

Pléh Csaba szerint az ilyen túlhelyesbített (hiperkorrekt) raghasználat úgy jön létre, hogy a beszélő el kívánja kerülni a *-ban/ben* megbélyegzett *-ba/be* változatának használatát, s túláltalánosít: a megbélyegzéstől való félelmében akkor is *-ban/ben*-t használ, amikor az iskolai tanítók, a nyelvtanok s más hasonló tényezők szerint a *-ba/be* lenne helyes (Pléh, 1990). A Magyar Nemzeti Szociolingvisztikai Vizsgálat¹ adataiból kiderült, hogy az *Éva nem bízott a férjébe* „helytelen” mondatot az országos reprezentatív minta 59%-a nyelvtanilag helyesnek ítéli, és az *Amióta kinevezték vezetői munkakörben, vissza se köszön* túlhelyesbített mondatot 51 % ítéli nyelvtanilag helyesnek.

Az ilyen élőnyelvi vizsgálatoknak nemcsak primér nyelvtudományi jelentősége van, hanem társadalmilag hasznos alkalmazásai is lehetségesek, például az anyanyelvi nevelésben. Nyelvművelőink és az iskolai tanítók, tanárok nagy része abban a hitben él, hogy az emberek „helytelen” beszéde kijavítható, csak eredményesebben kell(ene) végezniük a „helyes” beszéd propagálását, tanítását. Addig, amíg nem álltak rendelkezésünkre megbízható kutatási eredmények a „helytelen” beszédűek arányáról, azt sem tudtuk, hogy Magyarország lakosságának mekkora részét „veszik célba” az iskolai anyanyelvi nevelés és a nyelvművelés munkásai.

Ma már tudjuk. Ha például szóbeli mondatkiegészítő feladatainkat vesszük szemügyre, azt látjuk, hogy még ha csupán hét, nyelvhelyességi szempontból kifogásolt változat használatát követjük is nyomon, ezek valamelyikének (vagy mindegyikének) használata a felnőtt lakosság 65 %-át jellemzi,

¹ Az adatfelvétel az MTA Nyelvtudományi Intézete és a hajdani Tömegkommunikációs Kutatóközpont együttműködésével 1988-ban zajlott, a kutatók Pléh Csaba, Terestyéni Tamás, Angelusz Róbert, Tardos Róbert és a szerző voltak. Az összefoglaló monográfia *Nyelv és társadalom a rendszerváltás kori Magyarországon* címmel 2003-ban jelenik meg a szerző szerkesztésében.

ami másképp mondva azt jelenti, hogy amikor e nyelvhelyességi jegyeket helytelenítik a nyelvművelők és a tanítók, akkor a magyarországi lakosság kétharmadát „veszik célba”. Az 1. ábra azt mutatja meg, hogy az országos minta (N=832) mekkora része tudja egy szóbeli mondatkiegészítő feladatsorban az iskolai/nyelvművelő elvárásoknak megfelelően kiegészíteni az a) – g) mondatokat.

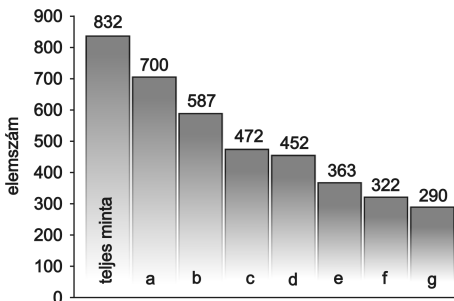
- a) Azt akarom, hogy ő [nyissa] ki az ajtót.
- b) Ha jobb lenne a fizetésem, többet is [tudnék] dolgozni.
- c) Az asztalos éppen most [ragasztja] a szék lábát.
- d) Ebben a zajban nem hallom, ha Éva [kinyitja] az ajtót.
- e) [Természetes], hogy igazad van mindenben.
- f) Nem akarom, hogy Tamás a rossz utat [válassza].
- g) [Természetesen] igazad van, mint legtöbbször.

A mondatokba egy-egy szótári címszónak a mondatba illő alakját kellett beilleszteni. Akik a hét mondatot a szögletes zárójelben levő szóalakokkal egészítették ki, a kodifikált sztenderdnek² (az iskolai/nyelvművelő elvárásoknak) megfelelnek, akik nem, azok nem. Ha a feladatsort egyfajta akadályversenynek tekintjük, s a versenyből kizárjuk azt a 132 adatközlőt, akik az a) mondatot túlhelyesbítve mondták (*Azt akarom, hogy ő [nyitja] ki az ajtót*), akkor az induló 832 fős mintából 700 ember marad. Ha következő lépésben kizárjuk azokat, akik a b) mondatot „nákolva” egészítették ki (*Ha jobb lenne a fizetésem, többet is [tudnék] dolgozni*), akkor 587 ember marad versenyben. Így haladva tovább, végül a g) mondatot is „helytelenül” kiegészítőket is kizárjuk, azokat tehát, akik

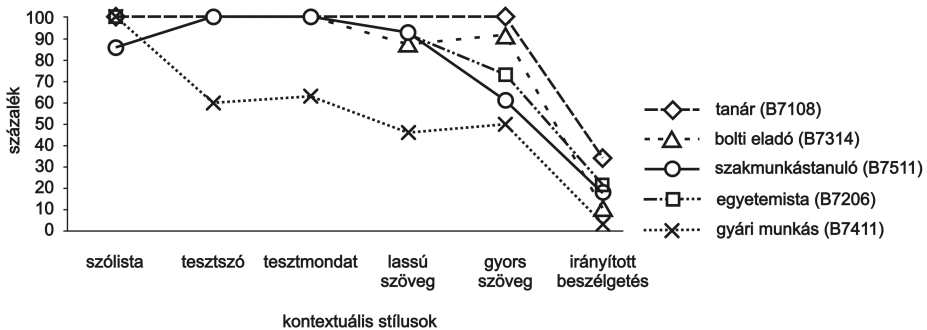
² A kodifikált sztenderd a nyelvtanokban, szótárakban, nyelvhelyességi munkákban rögzített, legmagasabb presztízszű nyelvváltozat.

[Természetesen, hogy] igazad van, mint legtöbbször-t mondanak,³ s marad 290 ember, a teljes minta 35 %-a. Amikor tehát a nyelvművelők (s nyomukban az iskolai tanítók, tanárok) a suksükölés, a szukszükölés, a velük kapcsolatos túlhelyesbítés, a nákolás és a természetesen, hogy-féle szerkezetek terjedése ellen folytatnak küzdelmet, a felnőtt magyarországi magyaroknak (s iskolás gyermekeiknek) kétharmadát veszik célba.

³ A mai magyar nyelvben folyamatban van egy mondattani változás: a *Természetes, hogy igazad van* mondat és a *Természetesen igazad van* mondat szerkezetkeveredésével keletkezik a *Természetesen, hogy igazad van* mondat. Az ilyen mondatokat a nyelvművelők helytelenítik, s van olyan nyelvművelő, aki ezt a változást meg kívánja állítani (az így beszélőket le szeretné szoktatni e szerkezet használatáról). Vizsgálatunkból kiderült, hogy ezeket a mondatokat az országos minta 52 %-a nyelvtanilag helyesnek ítéli, s 23 %-a szóbeli mondatkiegészítő feladatban használja is.



1. ábra • Sztenderd szóbeli mondatkiegészítők



2. ábra • A -ban/-ben rag sztenderd -ban/-ben változatának használata a Budapesti Szociolingvisztikai Interjú öt adatközlője beszédében, különböző stílusokban. Forrás: Váradai 1995/1996: 302, Table 4.

Ha ugyanilyen módon azt nézzük meg, hogy mintánk tagjai milyen ítéleteket hoznak a nyelvtani helyességről, akkor a tízmondatos „akadályverseny” végére 832 emberből csupán 64 marad, vagyis a mintának mindössze 7,7 %-a! Ezek az eredmények azért lehetnek fontosak a magyar(országi) anyanyelvi nevelés szempontjából, mert a kodifikált sztenderd bizonyos fokú lazítására és az uralkodó anyanyelvi nevelés pedagógiai elveinek és módszereinek jelentős megváltoztatására sarkallnak. Ha ez megtörténne, anyanyelvi nevelésünk eredményesebb lenne, s minden magyarországi magyar ember magabiztosabban használná anyanyelvét. Kevesebb gátlással beszélne és írna, hatékonyabban kommunikálna. Jobban érezné magát a bőrében, kevésbé kellene szégyenkeznie otthonról hozott, édesanyjától tanult magyar anyanyelve miatt.

A kodifikált sztenderd bizonyos fokú lazítására egyebek mellett azért lenne szükség, mert az iskolai/nyelvművelő elvárások elég érzéketlenek a természetes magyar beszéd és az igényes írás különbségei iránt. Az a fentebb említett állítás, hogy minden magyar ember váltakozva használja a *hol?* kérdésre felelő mondatokban a *-ban/-ben* rag *-ban/-ben* és *-ba/-be* változatát, igaz, de a beszédünkben megfigyelhető váltakozásról ezzel még nem mondtunk el eleget. Különbségek vannak

ugyanis, még hozzá statisztikailag megragadható, rendszerszerű különbségek, a beszélők társadalmi státusa szerint is és a beszédhelyzet formalitása szerint is (aszerint, hogy a választékos-fesztelen stílustengely mely pontját tartjuk célszerűnek használni). Ezt illusztrálja a 2. ábra, ami azt mutatja meg, hogy öt különböző társadalmi státusú ember hat különböző beszédstílusban milyen gyakorisággal használta a *-ban/ben* ragnak a kodifikált sztenderd szerint helyes *-ban/ben* változatát. Az ábrázolt adatok Váradi Tamásnak (1995–1996) a Budapesti Szociolingvisztikai Interjú alapján készített elemzéséből valók.

A különféle beszédstílusok (nyelvészeti zsargonban: kontextuális stílusok) a vízszintes tengelyen vannak feltüntetve. William Labov audiomonиторos elmélete szerint minél nagyobb figyelmet fordít egy beszélő saját beszédére, annál jobban megközelíti a sztenderd nyelvváltozatot. Ha szavak listáját olvassuk fel (az ábrán: szólista), nagyobb figyelmet fordítunk beszédünkre, mint amikor tesztszavakat mondunk ki, például amikor az *Ebben a ... jól nézel ki* mondatba beillesztjük a *farmer* szónak a mondatba illő alakját (teszt szó). Az elmélet szerint várhatóan az előbbi mondatot kezdő *Ebbenszóra* kisebb figyelmet fordítunk a mondat kimondásakor, mint a tesztszóra, ezért van a stílustengely harmadik pontján a tesztmondat. Bekezdésnyi szöveg normál tempójú felolvasásakor (lassú szöveg) még kisebb figyelmet fordítunk beszédünkre, gyors tempójú felolvasásakor annál is kisebbet (gyors szöveg). Végül a legkisebb figyelmet akkor fordítjuk saját beszédünkre, amikor viszonylag kötetlen társalgásban veszünk részt (irányított beszélgetés). Labov audiomonиторos elmélete alapján azt várjuk tehát, hogy a sztenderd *-ban/ben* ragnáltozat használata a stílustengelyen balról jobbra haladva egyre csökken, ami egyben azt is jelenti, hogy a nem-sztenderd *-ba/be* ragnáltozat használata a festelenebb stílusokban (például gyors szó-

vegolvasás, irányított beszélgetés) gyakoribb lesz, mint a választékos stílusokban (például szólista, teszt szó). A raghasználat azonban nemcsak beszédstílusok szerint váltakozik, hanem a beszélők társadalmi státusa szerint is. A 2. ábra egyrészt megmutatja, hogy a legválasztékosabb stílusban minden beszélő gyakrabban használta a sztenderd ragnáltozatot, mint a legoldottabb stílusban, az irányított beszélgetésben. Másrészt különbségek vannak a beszélők társadalmi helyzete szerint, például a tanár minden ragot *-ban/ben*-ként ejtett az első öt stílusban, s csak a beszélgetésben csökkent a *-ban/ben* használata 40 % alá, viszont a gyári munkás már a tesztszavak ejtésekor is csak 60 %-ban ejtette a sztenderd ragnáltozatot, s a beszélgetésben ezek használata majdnem 0 %-ra csökkent (vagyis a nem-sztenderd *-ba/be* változatokat közel 100 %-ban használta).

Az imént csak felvillantott kutatásaink tizenöt éve folynak. Eredményeinket az általunk kezdeményezett és tíz éven át rendezett⁴ Élőnyelvi Konferenciákon mutattuk be (a köteteket lásd a bibliográfiában). Kutatásaink, amint ez a konferencia-kötetekben is jól látszik, tematikájukban jóval szélesebbek, egyebek mellett nyelvpolitikai, nyelvtervezési és nyelvi jogi kérdéseket is vizsgáltunk, s vizsgálunk ma is. 1997-ben nemzetközi nyelvi emberi jogi konferenciát is rendeztünk Budapesten, melynek kötete (Kontra et al, 1999) már beépült a nemzetközi szakirodalomba. A magyar szociolingvisztika akkor lépett ki a nemzetközi tudományos színtérre, amikor 1995-ben megjelent az *International Journal of the Sociology of Language* 111. száma, *Hungarian Sociolinguistics* címmel (Kontra – Pléh, 1995). Mérvadó nemzetközi kézikönyvekbe írtunk fejezeteket (például Borbély, 1997, Kontra, 1997). Hazai kutatásaink nem korlátozódtak a magyar nyelvre, Borbély Anna például kitű-

⁴ Pontosabban szólva: a budapesti konferenciákat mi rendeztük, a többinek társrendezői voltunk.

nő monográfiát írt a magyarországi románok nyelvcserejéről (2001), ami a magyarországi nemzeti kisebbségekkel kapcsolatos nyelvészeti szakirodalomban úttörő vállalkozás.

A magyar határokon belüli élőnyelvi kutatásainkat szinte a kezdetektől kiegészítik a szomszédos országokban élő magyarokra vonatkozó kutatások. Az Élőnyelvi Konferenciákat – az újvidéki Papp György találó kifejezésével – kocsikerék-modell szerint rendeztük: az elsőt Budapesten 1988-ban, a másodikat Újvidéken 1989-ben, a harmadikat Pesten (1990), a negyediket Kolozsváron (1991), az ötödiket Nyitrán (1992), a hatodikat megint Pesten (1993), a hetediket a szlovákiai Nagymegyeren (1994), a nyolcadikat Ungváron (1995), a kilencediket Szegeden (1996) és a tizediket Bécsben (1998). A tizedik után az Élőnyelvi Konferenciák önállósultak, a szervezők immár nélkülünk adják kézről kézre a stafétabotot. A 11. konferenciát az újvidéki Magyar Tanszék rendezte 2000-ben, a 12.-et a Nyíregyházi Főiskola magyar nyelvészei 2002-ben.

1991-ben jelent meg a *Tanulmányok a határainkon túli kétnyelvűségről* című kötetünk (Kontra, 1991), ebben a dunaszerdahelyi Lanstyák Istvánnak a (cseh)szlovákiai magyar nyelvről, néhai Szépfalusi Istvánnak az ausztriai magyarról, és az amerikai Susan Galnak a felsőöri magyar és az erdélyi szász nyelvcsere-ről szóló tanulmányai olvashatók. A szomszédos országokban tartott Élőnyelvi Konferenciákat társrendezőinkkel általában a kisebbségeket érintő fontos kérdésekről rendeztük, például a nagymegyeri konferencián a nyelvi tervezés, az ungvárin a kisebbségi anyanyelvi oktatás (lásd Csernicskó – Várad, 1996) fogas kérdéseit vitattuk meg.

Magyarországon ezekről a problémákról kevesen tudnak, s amit tudnak, az sem mindig helytálló. Ebből következik, hogy a határon túli magyar kisebbségek nem feltétlenül örülnek a tőlünk kapott segítségnek. Dióhéjban bemutatok egy példát. Az 1990-es évek ele-

jén a határon túli magyar oktatást többek közt azzal kívánta segíteni a magyar kormány, hogy magyarországi tankönyveket küldött a szomszédos országok magyar iskoláiba. Így került például Kárpátaljára a Tolnai Gyuláné-féle ábécés-könyv. A könyv és a Tolnai-módszer bemutatására a kárpátaljai tanítókat magyarországi tanfolyamra vitték, ahol kaptak ábécés-könyveket (Tolnai, 1991 a) és olvasókönyveket is, de a tankönyvcsalád többi darabja és az oktatáshoz szükséges egyéb eszközök (például a 24 tablóból álló nagy programfal, útmutató és feladatgyűjtemény, kézi miniprogramfal stb.) csak esetlegesen és szinte alig jutottak el a kárpátaljai iskolákba. A Tolnai-módszer egyik alapfeltevése, hogy szimbólumokkal (képekkel) jelöli az egyes hangokat, majd a következő lépés a betűk megtanulása. Például *kalap* vagy *kacsa* látható a képen, ami a *kK* betű jele, az *uborka* az *uU* betű jele stb. A rajzok jelentős része azonban a kárpátaljai magyar gyermekek részére értelmezhetetlen vagy félreértelmezhető. Például egyenruhás férfi (*örmester*) az *öÖ* jele, de egy hatévés gyermek számára a kép legfeljebb katonát ábrázol. Az *il* betűnél egy *ítató* rajza látható, de kárpátaljai gyerek még sosem látott olyan tárgyat, amelyet a tankönyv rajza mutat. Az *őÖ* betű jele az *öv*, de egy átlagos gyerek arrafelé ezt *szif*-nak mondja. A betűkerékben az *sS*-nél olyan „alapszókincsbeli” szavak fordulnak elő, mint a *sulyom* vagy a *sőre*, ez utóbbi az Értelmező kézisztárban tájnyelvi minősítést kapott, tehát nyilván ismerik egyes vidékeken, de Kárpátalja nem ilyen vidék. A tankönyvet és a programfalat, illetve a módszert egyes elemeit néhány kárpátaljai iskolában máig használják. Szerencsére leginkább csak a helyben hivatalosan támogatott módszer kiegészítése, látványosabbá tétele végett.

A felvidéki, kárpátaljai, erdélyi és vajdasági magyar tannyelvű közoktatásnak (de a horvátországinak, szlovénainak s ausztriai-nak is persze) egyik rákfenéje az, hogy nem magyarul írott, hanem az államnyelvből gyat-

rán magyarra fordított tankönyvekből tanulnak a diákok. Ezek a tankönyvek nem kis részben okai annak, hogy a határon túli magyar diákok egy része nem állja meg a helyét a magyarországi egyetemeken. Nem versenyképesek a magyarországi diákokkal szemben, mert a fizikát, biológiát s más tantárgyakat nem a bevett magyar terminológia szerint tanulták magyar iskoláikban, hanem szlovákból, románból stb. ferdített tankönyvekből. Ennek a problémának a határon túli magyarok nagyon is tudatában vannak, hangoztatják is eleget, de Magyarországon süket fülekre találunk. Ebből a lehetetlen helyzetből úgy lehetne kikecmeregni, hogy például egy nagyváradi és egy debreceni gimnáziumi tanár együtt írna biológiakönyvet, vagy egy révkomáromi és egy kecskeméti földrajztanár együtt írna tankönyvet a felvidéki magyar diákoknak. A feladat nehéz, és végrehajtása sok évbe telik, de megoldható, ha a magyar állam megérti ennek – bocsánat a szóért – nemzetstratégiai jelentőségét. A határon túli kisebbségek magyar tannyelvű oktatása sem gyatrán fordított tankönyvekkel, sem magyarországi tankönyvekkel nem lehet olyan eredményes, mint amilyen akkor lenne, ha a könyvek a diákok számára érthető, világos magyar nyelven íródának, a bevett magyar terminológia szerint, és az ő hazájuk kulturális sajátosságait is figyelembe vennék.

E pedagógiai kitérő után említsük meg, hogy a magyar nyelvtudomány egyik adóssága a közelmúltig az volt, hogy nem foglalkozott Trianon nyelvi következményeivel. A helyzet akkor kezdett megváltozni, amikor az Élőnyelvi Konferenciák hatására az 1990-es évek közepén kismértékű hazai (OKTK) és jelentős külföldi (Research Support Scheme of the Higher Education Support Programme, Prága) támogatással kialakult egy munkaközösség, melynek határon túli tagjai (a szlovákiai Lanstyák István, az ukrajnai Cserniczkó István, a romániai Péntek János és Szilágyi N. Sándor, a jugo-

szláviai Göncz Lajos, az ausztriai Szépfalusi István) és a Nyelvudományi Intézet Élőnyelvi Osztályának tagjai (kiegészülve a szombathelyi Vörös Ottóval és a szegedi Sándor Klárával) hozzáfogtak a környező országok kisebbségi magyar nyelvhasználatának szociolingvisztikai elemzéséhez. A mai helyzetet feltáró empirikus kutatásokat végeztünk hat környező országban és kontrollként Magyarországon, összesen 846 adatközlővel. Ezt kiegészíti egy történeti szociolingvisztikai elemzés, amelynek szempontrendszeréhez az európai nyelvi kontaktusokat leíró enciklopédiát (Goebel et al, 1997) vettük alapul, így elemzéseink jól illeszkednek a legújabb európai kontaktológiai irányzatokhoz. Ennek a kutatásnak az eredményei *A magyar nyelv a Kárpát-medencében a XX. század végén* című könyvsorozatban jelennek meg, eddig a kárpátaljai (Cserniczkó, 1998), vajdasági (Göncz, 1999) és szlovákiai (Lanstyák, 2000) kötetek láttak napvilágot. Készülőben van a romániai, a szlovéniai és ausztriai, valamint az összefoglaló kötet. A magyar publikációkkal szinte párhuzamosan Nyugaton angol nyelvű tanulmányok is megjelentek (például Lanstyák – Szabómihály, 1996, Cserniczkó – Fenyvesi, 2000, Simon – Kontra, 2000, Langman – Lanstyák, 2000, valamint Sándor 2000). Fenyvesi Anna szerkesztésében készül a holland Benjamins kiadónál a közeljövőben megjelenő *Hungarian Language Contact Outside Hungary* című könyv, ebben öt tanulmány képviseli a kutatócsoportot. Nagyrészt ennek a kutatócsoportnak a tagjai szerepelnek a friss *Magyarok és nyelvtörvények* (Kontra – Hattyár, 2002) c. könyvben is, ami a határon túli és a magyarországi nyelvi kisebbségek jogi helyzetét tárgyalja.

Ezek a kutatások nem maradtak visszhang nélkül a magyar nyelvészetben. Lanstyák István 1995-ben a *Magyar Tudományban* közölte *A magyar nyelv központjai* című tanulmányát, mellyel kapcsolatos ellenvéleményét ugyanitt Benkő Loránd

(1996) fejtette ki. A határon túli magyar nyelvvel kapcsolatos viták az 1990-es években oly számosak és hevesek voltak, hogy érdemesnek tartottuk a szétszórva megjelent vitacikkek zömét összegyűjteni egy kötetben (Kontra – Saly, 1998). 2002. május 2-án a kutatócsoportunkhoz tartozó kolozsvári Szilágyi N. Sándor a Nyelv- és Irodalomtudományi Osztály közgyűlési előadójaként mutatta be a határon túli magyar nyelvváltozatok fő kérdéseit, s egyben jól megokolt javaslatot is tett a magyar nyelv történetének új periodizációjára. Az 1772-től napjainkig tartó korszakot hagyományosan újmagyar korszaknak nevezik. Szilágyi szerint az újmagyar korszakot csak 1920-ig kellene számítanunk, mivel Trianon előtt a magyart egyetlen államban beszélték, de utána már számos államban, s ennek jelentős hatása van a magyar nyelv alakulására. E szociolingvisztikailag megalapozott javaslat szerint az 1920 utáni korszak a legújabb kor.

Az az olvasó, aki idáig jutott, szinte bizonyosan azt gondolhatja, hogy ez a cikk a Nyelvtudományi Intézet Élőnyelvi Osztályának (ön)reklámja. Nem éppen ez a szándék ültetett számítógéphez. Sokkal inkább afőlötti meglepetésem, amit a 2002. novemberi akadémiai közgyűlésre készített egyik dokumentumban találtam. *A Magyar Tudományos Akadémia és kutatóhelyeinek középtávú kutatási koncepciója* Bevezetőjében többek között ezt olvastam: „Célunk az, hogy a 2002. novemberi közgyűlés elé a jelen dokumentum már olyan formában kerüljön, amely a tudományos osztályokban megtestesülő szakértelem kontrollját is kiállta. Ezért a Vezetői Kollégium vitája nyomán szeptemberben a tudományos osztályok az illetékes alelnökök moderálásában tárgyalták a koncepciót.” Ebből nyilvánvaló, hogy ezt a középtávú kutatási koncepciót komolyan illik venni. Csakhogy „A magyar társadalom helyzete, a problémák feltárását és megoldását szolgáló kutatások” alfejezetben a „Kisebbségi sors, kisebbségi

társadalom” című bekezdésben az 55. oldalon azt is olvastam, hogy valaki(k)nek célja „a kisebbségi magyarság kétnyelvűségével kapcsolatos kutatások bekapcsolása a magyar élőnyelvi vizsgálatokba”.

Az első ránézésre is látszik, hogy ezt a szöveget nem nyelvész írta, de föltehetően nem is olyan ember, aki csak minimális tájékozottsággal is rendelkezik a magyarországi és határon túli élőnyelvi kutatásokkal kapcsolatban. Hiszen mit érthet a szerző *bekapcsoláson?* 2003-tól kívánja bekapcsolni a kisebbségi magyarság kétnyelvűségével kapcsolatos kutatásokat a magyar élőnyelvi vizsgálatokba akkor, amikor azok már legalább tizenkét éve be vannak kapcsolva? Mintha nem rendeztünk volna 1988-tól 1998-ig tíz konferenciát, mintha nem kutatnánk határokon átnyúlva bő évtizede, mint ha nem publikáltunk volna egy könyvespolcnyit már itthon, a környező országokban és Nyugaton. Mintha nem az lenne a helyzet, hogy a tekintélyes határon túli magyar nyelvészek zöme az Élőnyelvi Osztály vendégkutatója 1997 óta, amióta van Domus-ösztöndíj. Persze korábban is szívesen láttuk sokukat. Már 1992-ben nyelvészeti nyári egyetemet rendeztünk Debrecenben határon túli magyar szakos egyetemistáknak; egyikük hat évvel később *A magyar nyelv Ukrajnában (Kárpátalján)* című könyv szerzője lett, amiért PhD-fokozatot is kapott az ELTÉ-n. Másikuknak a kárpátaljai magyar nyelvi tervezésről készített PhD-disszertációját e sorok írásakor kapták kézbe az opponensek.

A döntéshozók számára készített⁵ akadémiai középtávú kutatási koncepcióban ez a mondat dezinformáció. Jim Cummins kanadai nyelvész az amerikai kétnyelvű oktatási

⁵ Így elmondhatjuk, hogy a 2001. év szakmai megalapozó vitáinak köszönhetően az idén elfogadásra kerülő konkrét koncepció (értsd: az Akadémia középtávú kutatási koncepciója, K. M.) alkalmas arra, hogy a döntéshozók számára megfogalmazza a magyar tudomány prioritásait.” (Tájékoztató a Kormány számára a Magyar Tudományos Akadémia 2001. évi tevékenységéről)

viták kapcsán kifejti, hogy a dezinformáció-
nak két fajtája van (Cummins, 1991). Az
egyikfajta dezinformációval akkor találko-
zunk, amikor politikai célokból valakik hamis
információkat terjesztenek, s tudják, hogy
az információk hamisak. A másikfajta dez-
információban terjesztők őszintén hisznek. E
második esetet akkor illethetjük e pejoratív
névvel, amikor a hamis információk terjesz-
tőinek nincs mentségük tudatlanságukra,
mert a releváns információk jól hozzáférhe-
tőek. A közvéleményt és a döntéshozókat
befolyásoló újságíróknak, politikusoknak,
tudósoknak – írja Cummins – etikai köteles-

ségük tájékozódni a releváns kutatási ered-
ményekről, s kötelességük logikusan és ra-
cionálisan értékelni is azokat. Ha ezt nem
teszik, dezinformálnak.

Nem tudom, hogy az élőnyelvi kutató-
sokról szóló mondat a dezinformáció melyik
fajtájára példa. Hogy melyik esetben tűnik
fel a szöveg szerzője kevésbé kedvezőtlen
színben, annak eldöntését az olvasóra bízom.

Kulcsszavak: *magyar élőnyelvi kutatások, szociolingvisztika, kétnyelvűség, anyanyelvi oktatás, magyar kontaktusváltozatok, tudománypolitika, dezinformáció, etika*

IRODALOM

- Benkő Loránd (1996) Több központú-e a magyar nyelv? *Magyar Tudomány*. **3**, 310-318.
- Borbély Anna (1997) Hungarian-Romanian. In: Hans Goebel et al., (eds) *Kontaktlinguistik/Contact Linguistics/Linguistique de contact 2*. Walter de Gruyter, Berlin/New York, 1749-1753.
- Borbély Anna (2001) *Nyelvcseré: Szociolingvisztikai kutatások a magyarországi románok közösségében*. Az MTA Nyelvtudományi Intézetének Élőnyelvi Osztálya, Budapest
- Csernicskó István (1998) *A magyar nyelv Ukrajnában (Kárpátalján)*. Osiris-MTA Kisebbségkutató Műhely, Budapest
- Csernicskó István – Fenyvesi Anna (2000) The Sociolinguistic Stratification of Hungarian in Subcarpathia. *Multilingua* 19-1/2, 95-122.
- Cummins, Jim (1991) The Politics of Paranoia: Reflections on the Bilingual Education Debate. In: García, Ofelia (ed.), *Bilingual Education: Focusschrift in Honor of Joshua A. Fishman on the Occasion of his 65th Birthday*, John Benjamins., Amsterdam/Philadelphia, I., 183-199.
- Deme László – Imre Samu (szerk.) (1968-1977) *A magyar nyelvjárások atlasza I-VI*. Akadémiai, Budapest
- É. Kiss Katalin – Kiefer Ferenc – Siptár Péter (1998) *Új magyar nyelvtan*. Osiris, Budapest
- Fenyvesi Anna (ed) *Hungarian Language Contact Outside Hungary: Studies on Hungarian as a Minority Language*. John Benjamins, Amsterdam, megjelenés alatt.
- Goebel, Hans – Nelde, Peter H. – Starý, Zdenik – Wölck, Wolfgang (eds) (1997) *Kontaktlinguistik/Contact Linguistics/Linguistique de contact, 2*. Halbband. Walter de Gruyter, Berlin/New York
- Göncz Lajos (1999) *A magyar nyelv Jugoszláviában (Vajdaságban)*. Osiris-Forum-MTA Kisebbségkutató Műhely, Budapest/Újvidék
- Hattár Helga (2000) A siketoktatás elméleti és gyakorlati kérdései. *Educatio*. **9**, 776-790.
- Kontra Miklós (1990) Budapesti élőnyelvi kutatások. *Magyar Tudomány*. **5**, 512-520.
- Kontra Miklós (1997) Hungary. In: Hans Goebel et al., (eds) *Kontaktlinguistik/Contact Linguistics/Linguistique de contact 2*. Walter de Gruyter, Berlin/New York, 1708-1723.
- Kontra Miklós (szerk.) (1991) *Tanulmányok a határainkon túli kétnyelvűségről*. Magyarságkutató Intézet, Budapest
- Kontra Miklós (szerk.) *Nyelv és társadalom a rendszerváltás kori Magyarországon*. Osiris, Budapest, megjelenés alatt.
- Kontra Miklós – Pléh Csaba (eds.) (1995) *Hungarian Sociolinguistics (= International Journal of the Sociology of Language No. 111)*.
- Kontra Miklós – Saly Noémi (szerk.) (1998) *Nyelvmentés vagy nyelvvarulás? Vita a határon túli magyar nyelvhasználatról*. Osiris, Budapest
- Kontra Miklós – Phillipson, Robert – Skutnabb-Kangas, Tove – Várady Tibor (eds) (1999) *Language: A Right and a Resource. Approaching Linguistic Human Rights*. Central European University Press, Budapest/New York
- Kontra Miklós – Hattár Helga (szerk.) (2002) *Magyarok és nyelvtörvények*. Teleki László Alapítvány, Budapest
- Langman, Juliet – Lanstyák István (2000) Language Negotiations in Slovakia: Views from the Hungarian Minority. *Multilingua*. 19-1/2, 55-72.
- Lanstyák István (1995) A magyar nyelv központjai. *Magyar Tudomány*. **10**, 1170-1185.

- Lanstyák István (2000) *A magyar nyelv Szlovákiában*. Osiris–Kalligram–MTA Kisebbségkutató Műhely, Budapest/Pozsony
- Lanstyák István – Szabó Mihály Gizella (1996) Contact Varieties of Hungarian in Slovakia: A Contribution to their Description. *International Journal of the Sociology of Language*. 120, 111-130.
- Pléh Csaba (1990) A stigmatizáció és a hiperkorrekció dinamikájáról. In: Balogh Lajos – Kontra Miklós (szerk.) *Élőnyelvi tanulmányok*. A Magyar Tudományos Akadémia Nyelvtudományi Intézete, Budapest, 55-75.
- Sándor Klára (2000) National Feeling or Responsibility: The Case of the Csángó Language Revitalization. *Multilingua*. 19–1/2, 141-168.
- Simon Szabolcs – Kontra Miklós (2000) Slovak Linguists and Slovak Language Laws: An Analysis of Slovak Language Policy. *Multilingua*. 19–1/2, 73-94.
- Szilágyi N. Sándor (2002) *A magyar nyelv a Magyarországgal szomszédos országokban*. Előadás az MTA Nyelv- és Irodalomtudományok Osztályának nyilvános közgyűlési tudományos ülésén, 2002. május 2-án.
- Tolnai Gyuláné (1991a) *Abécéskönyv*. Tankönyvkiadó, Budapest
- Tolnai Gyuláné (1991b) *Heurisztikus programozású olvasás- és írástanítási módszer kézikönyv. 1. osztály*. (kiadó nélkül)
- Tompa József (szerk.) (1961-1962) *A mai magyar nyelv rendszere. Leíró nyelvtan I–II*. Akadémiai, Budapest
- Várad Tamás (1995–1996) Stylistic Variation and the (bVn) Variable in the Budapest Sociolinguistic Interview. *Acta Linguistica Hungarica*. 43, 295-309.
- AZ ÉLŐNYELVI KONFERENCIÁK KÖTETEI**
- Balogh Lajos – Kontra Miklós (szerk.) (1990) *Élőnyelvi tanulmányok*. A Magyar Tudományos Akadémia Nyelvtudományi Intézete, Budapest
- Papp György (szerk.) (1989 [1991]) *Hungarológiai Közlemények*. 21. évf., 3 (80). szám. A Magyar Nyelv, Irodalom és Hungarológiai Kutatások Intézete, Újvidék
- Kontra Miklós (szerk.) (1992) *Társadalmi és területi változatok a magyar nyelvben*. A Magyar Tudományos Akadémia Nyelvtudományi Intézete, Budapest
- Hungarológia 3. A nyitrai nemzetközi nyelvészeti konferencia előadásai* (1992. szeptember 17-18.). Nemzetközi Hungarológiai Központ, Bp., 1993.
- Kassai Ilona (szerk.) (1995) *Kétnyelvűség és magyar nyelvhasználat*. Az MTA Nyelvtudományi Intézetének Élőnyelvi Osztálya, Budapest
- Csernicskó István – Várad Tamás (szerk.) (1996) *Kisebbségi magyar iskolai nyelvhasználat*. Tinta, Budapest
- Sándor Klára (szerk.) (1998) *Nyelvi változó – nyelvi változás*. JGYF Kiadó, Szeged
- Borbély Anna (szerk.) (2000) *Nyelvek és kultúrák érintkezése a Kárpát-medencében*. Az MTA Nyelvtudományi Intézetének Élőnyelvi Osztálya, Budapest
- Papp György (szerk.) (2001) *11. Élőnyelvi Konferencia*. Az Újvidéki Egyetem Bölcsészettudományi Karának Magyar Tanszéke, Újvidék



Interjú

TERMÉSZETI GONDOLKODÁS AZ EMBERI GONDOLKODÁSRÓL

Sipos Júlia beszélgetése
Pléh Csaba pszichológia-történésszel¹

Pléh Csaba nagyon sok szakterületen otthonos: a pszichológia-történetben, nyelvészetben, az agykutatásban és a mentális betegségek ismeretében, mindez a kognitív tudományok, a megismeréstudomány világához tartozik, amelynek ő a hazai letéteményese. Tanít, előad, könyvet lektorál, kutatócsoportot szervez, előadást recenzál... Miközben mindenütt „ott van”, mégsem magát, hanem másokat ajánl figyelmünkbe: tanítványait, könyveket, témákat...

Valójában mi az ön eredeti szakterülete?

Az én tudományos érdeklődésem eredetileg nyelvészeti volt, még egyetemista koromban nyelvész-szerettem volna lenni, magyar-pszichológia szakos voltam, és akkoriban harmadévből el kellett döntenem, hogy valaki pszichológus akar-e lenni, vagy továbbra is kétszakos bölcsész marad... Egy kórházban dolgoztam mint segédápoló, és hivatástudatot éreztem a pszichológia iránt, ezért a pszichológiát választottam. Azután

végül el sem kezdtem a gyakorló pszichológusi munkát, ottmaradtam az egyetemen mint gyakornok, azután tanársegéd. Az egyetem elvégzése után visszatért nyelvészeti érdeklődésem, és beiratkoztam az akkor általános nyelvészetnek nevezett szakra. Borzasztó szerencsém volt, mert ha ma, harminc év távlatából visszatekintek, ez olyan volt, mint egy igazi graduális doktori képzés. Érdekes volt megtapasztalni, hogy mennyire máshogy tanul az ember akkor, ha nem tanrendi kényszerből teszi, hanem saját érdeklődésből. Kiváló tanáraink voltak: Telegdi Zsigmond mint tanszékvezető professzor és Szépe György, aki lélekkel-szellemmel töltötte meg, animálta a kurzust.

Éppen ebben a három évben, a 70-es évek elején alakult ki bennem, hogy valójában a modern, mai, formálisabb nyelvészet és a pszichológia kapcsolatával akarok foglalkozni. Hogy hogyan is „tesszük bele” a fejünkbe azt a rendszert, ami ott van kívül... Mert valamilyen rendszer irányítja azt, ahogyan beszélünk, ahogyan összerakjuk a szavakat. Ezt nevezzük nyelvtannak, de a nyelvtan nem egyszerűen a nyelvtankönyvekben található, hanem realitásként ott van mindannyiunk fejében is. Azóta is ez a program mozgat: a nyelvi rendszer – elegánsan: men-

¹ Az interjú a Magyar Rádió *Aranyemberek* című sorozatában, 2002. április 8-án elhangzott beszélgetés szerkesztett változata. A sorozatban elhangzott beszélgetésekből harminc tudós-portré *Óriások vállán* címmel megjelenik 2003 áprilisában, a Vince kiadónál.

tális reprezentáció, egyszerűbben fogalmazva: hogy hogyan épül be a tudatunkba gyermekkorunkban az a nyelvi rendszer, amelyet használunk. Azután fokról fokra kiderült, hogy ez egy nagyon sokfelé ágazó program. Az a sok minden, amit felsorolt, és amivel valóban foglalkozom, ebből az alapkérdésből fakad. Mert például fontos, hogy vajon a nyelv irányítja-e a gondolkodás szerveződését, vagy a gondolkodásnak önmagában való fejlődése és szerveződése irányítja-e a nyelvet? Az elmét ma már nem valamilyen testetlen dolognak képzeljük el, hanem mint az emberi idegrendszer különleges szerveződési formáját. Vajon a nyelv megragadható-e oly módon, hogy a különböző nyelvi szerveződések-struktúrák különböző idegrendszeri képletekhez, agykérgi területekhez kapcsolhatóak? Ebből fakad az érdeklődés bizonyos betegségek iránt. A mai felfogásban Noam Chomsky és számos pszichológus követőjének felfogásában visszatérünk egy „nagymamaszerű” nyelvtanhoz, ami azt jelenti, hogy léteznek nyelvtani szabályok és elemek. A szókincs és a szabályrendszer együttesen működve alakítja azt a furcsa hibrid-világot, ami a természetes nyelv. Ezen azt értem, hogy mindannyiunk számára kézenfekvő, hogy vannak kivételek, hogy azt a kifejezést, hogy „feldobta a talpát”, nem ugyanúgy értelmezzük, mint azt, hogy „feldobta a labdát”. Vagy azt, hogy „evett” nem ugyanúgy ragozzuk, mint azt, hogy „látott”, és sorolhatnánk a példákat. Ezek látszólag nagyon egyszerű megfontolások, de ha ezt visszavetítjük a gyereknyelvre, akkor arra vagyunk kíváncsiak, hogy a gyerek hogyan sajátítja el azt, hogy vannak szabályok, és ugyanakkor vannak kivételek. Eleinte a szabályokat helyezi előtérbe, később – ez a magyar nyelvben 6-8 éves korban történik – kiemeli a kivételeket. Ha ilyen kettős rendszer működik, akkor érdekes kérdés, megtaláljuk-e az idegrendszerben ezek kapcsolódási helyét?

Sokan azt válaszolják erre, hogy igen. Megtalálhatóak az összefüggések. A szabályok inkább az elülső – Broca – agyrészekhez kapcsolódnak, és a kivételek a hátsó, halántéki, úgynevezett Wernicke-területekhez kötődnek. Ezután következik az a kérdés, hogy vannak-e olyan betegek, akiknek csak az egyikkel vagy csak a másikkal van bajuk?

Mindezt csak azért mondtam el, hogy az én kiinduló problémám valójában a nyelvi rendszer és a nyelvet használó ember közötti kapcsolat volt, és mindaz, amit csinálok, a megismerés és a nyelv kapcsolatának vizsgálata, vagy a nyelvpatológia, a nyelvfejlődés vizsgálata mind ebből a közös érdeklődésből ered...

A kérdések és megközelítések egymásra épülése így nagyon logikusnak hangzik, de a tudományon belül mégsem volt ez olyan természetes... Hosszú idő telt el a kognitív szemlélet elterjedéséig...

Én azt hiszem, hogy illúzióink vannak a mai tudományosság interdiszciplinaritását vagy különleges áthallását illetően. A XIX. század és a XX. század tudománya ilyen szempontból úgy fejlődött, hogy a XIX. század második felében az igazán nagy természettudósok mind valamiféle átfogó ember- és világképi filozofikus mondanivalón gondolkodtak. A dolgokról volt valamilyen összképük. Olyan hősökre gondolok, mint Charles Darwin vagy Hermann von Helmholtz. Az általuk elindított folyamat később erőteljes specializációt eredményezett az egész XX. század során. Mindenki az egyes részkérdések kidolgozására koncentrált, és a XX. század utolsó harmadában jött létre újra ez a találkozás, legalábbis a minket érintő pszichológia területén. Maga a szakmák közti párbeszéd nem újdonság: a pszichológia egész XIX. század végi története erről szól. Mindenki polihisztor szeretett volna lenni, és az emberre vonatkozó nagyon általános kérdéseket csatoltak a

laboratórium pici problémáihoz. Ezután jön a hosszú, vagy száz éves specializáció korszaka. A mi korunk, az utóbbi három évtized csak arra lehet büszke, hogy ezt a már kezdetekkor létező párbeszédet most csapatban folytatja. Egyszerűen azért, mert belátjuk, hogy nem érthetünk mindenhez, például én nem értek a genetikához. Más pedig nem ért egyszerre a nyelvészethez meg a kísérleti pszichológiához és a fejlődéslelektanhoz... Ahhoz, hogy olyan kérdésekkel tudjak foglalkozni, hogy vannak-e a nyelv fejlődését befolyásoló genetikai zavarok- együtt kell dolgoznom genetikusokkal, különböző agykutatókkal és nálam sokkal profibb nyelvészekkel. A mai újdonság tehát a teamek közötti párbeszéd. Ez persze egyetemi képzési kérdés is; felkészítenek-e erre a közös munkára, a párbeszédre való készségre... megtanítják-e a keretfogalmakat. Úgy képzeljük el, hogy az egyetemen kapjuk a fenyőfát és a szaktudásunkkal aggatjuk rá a díszeket, együtt díszítjük a karácsonyfát a különböző szaktudású, másfajta díszeket hozó kollégákkal. Szóval szerintem túl nagy a füstje annak, hogy a mi korunk az interdiszciplinaritás kora. Ez tehát nem igazi újdonság, hanem visszatérés a XIX. század végének eszméjéhez, csak most csapatközpontúan, belátva, hogy mindazokat a speciális ismereteket össze akarjuk rakni, amelyeket az egyes kutatók birtokolnak.

Ha nézem a heti könyvbemutatókat, biztosan van egy pszichológiai szakmunka, amelyet ön mutat be, esetleg éppen ön szerkesztette vagy lektorálta. Középiskolásoknak pszichológiai önképzőkört szervez, kognitív kutatócsoportot hoz létre, tartja a nemzetközi tudományos szakmai élet képviselőivel a kapcsolatot... Érthetetlen számomra, hogyan jut energiája ennyi mindenre.

Ennek magyarázata személyiségbeli okokra vezethető vissza. Én igazából elég zárkózott ember vagyok, de szükségem van emberi

kapcsolatokra. A zárkózottságot úgy értem, hogy nagyon kevés igazi, személyes barátom van, és a kapcsolatigényemet ennek a széles szakmai-emberi hálónak a segítségével elégítem ki. Az érzelmi kiegyensúlyozottságot, harmóniát ugyanis csakis emberek mezejébe beágyazva élhetjük meg, én ezt a szakmai kapcsolataimon keresztül találom meg. Ebben biztosan nagy különbségek vannak a pszichológusok között, és ahogyan az ember érik –, nem akarom mondani, hogy öregszik – ennek a fajta csapatépítésnek látszik a másik oldala is: hogy önkéntelenül is mintha saját szellemi gyermekeimet látnám egykori tanítványaimban. A velük való kompetens törődés pedig azt jelenti, hogy közös munkába vonom be őket. Ezt már a Bibliától kezdve a XX. század egyik radikális pszichológusáig, Burrhus Skinnerig sok mindenki elmondta. A Bibliából úgy ismerjük, hogy a nélkülözönek nem halat kell adni, hanem megtanítani halászni... Skinner pedig ezt úgy fogalmazza, hogy a legrosszabb, amit az ifjúsággal tehetünk, az, ha megcsináljuk helyettük, amit ők is meg tudnának tenni... Ez, mint nevelési ethosz azt jelenti, hogy a munkába kell őket bevonni, és azon keresztül segíteni.

Az ember szakmai éréseivel vagy pozícióival ennek a csapatjellegű kapcsolatépítésnek lesz egy másik fontos célja is: hogy olyan közösségeket hozzak létre, generáljak, amelyekben nemcsak egy kutatási célt akarunk elérni, hanem azt is, hogy a közös munka során tudományos ismertséget kapjanak és különböző készségeket sajátítsanak el. Ez nem atyáskodó, inkább lehetőségeket teremtő attitűd, ami úgy alakul ki az emberben, hogy észre sem veszi, de működik... 39-40 éves koromig én mindig azt vártam, hogy legyenek mintáim és vezetőim, és nem vettem észre, hogy mikor váltottam át. Sokszor rokonok magyarázzák el, hogy most már nézzél a tükörbe, és ne keressél mintákat, mert már te vagy a minta mások számára.

Spontán módon, de az ember szerephelyezete az életút közepén megváltozik.

Vissza tud-e gondolni egy olyan kiemelkedően fontos könyvre, eseményre, ösztöndíjas útra, olyan momentumra-mozzanatra az életéből, ami után ez a váltás megtörtént?

Húha! Szóval a szerepkövetőtől-keresőtől a szerep-mintaadó közösséget szervező emberré való áttérés pillanata? Erre nagyon nehéz válaszolni. Én úgy az életkorom felől közelítve tudom lokalizálni, 1982-85 között történt, tehát ahogy említettem, 35-40 éves korom között. Ez részben kapcsolódott amerikai élményekhez is. Többször dolgoztam együtt amerikai kollégákkal, és nagy élmény volt számomra, ahogyan a szemináriumokat vezetik, a diákság és a tanárok közötti kapcsolat természetes átfolyása a szakmai életből a magánéletbe, ahogyan együtt mentek focizni, sörözni. Az egyik út után visszatérve én is megpróbáltam olyan szemináriumokat szervezni, ahol a fiatalabb kollégáimat, meg a jobb, érettebb, olvasottabb diákjaimat próbáltam összehozni és rákényszeríteni bizonyos dolgokra. Olyan közös témákat keresni, amelyek a számukra egyenként fontos témákon túlmenő absztrakciót hordoznak. Például, akkoriban a 80-as évek közepén jelent meg új felhanggal a számítógépes idegrendszeri és a pszichológiai modellek közötti párbeszéd igénye. Ezt egy sajátos irányzat képviselte: az úgynevezett párhuzamos megosztott feldolgozás, aminek az a lényege, hogy a magasabb rendű állatok idegrendszere nem úgy működik, mint az asztali számítógép, aminek egy szíve, egy központi feldolgozó egysége van, hanem mint az érzékszervi rendszereink. Mindannyian belátjuk, hogy van külön hallórendszerünk, külön látórendszerünk, és ezek párhuzamosan dolgoznak egyszerre: érezzük, hogy büdös van, ugyanakkor meglátjuk a tüzet és halljuk a lángok sistergését. Ez a párhuzamos modell azt mondja, hogy ez a gondolkodás

világában is így van, a szókeresésben vagy magasabb nyelvi folyamatokban. Rengeteget beszélgettünk erről, és miután megjelent ennek az elméletnek a „bibliája”, feldolgoztuk és írtunk róla egy 15 szerzős könyvet, szóval inspiráló volt a közös munka számára. . . .

A kérdésére válaszolva tehát: a személyes érés és amerikai tapasztalatok hatására történt meg a fordulat.

Első élményeim egyike Önnel kapcsolatban: ha volt itthon valamilyen pszichológiai konferencia, biztosan rendeztek a Pléh családnál egy záróbulit. Nyilván vannak protokollkötelezettségei a külföldi kollégákkal szemben, de engem zavarna, hogy így átfolyik a szakmai élet a magánéletembe. . . .

A bulik hozzátartoznak az informális szakmai kapcsolatokhoz, de igazából ezt nem kötelességből tesszük. Egyrészt szeretünk vendégül látni, másrészt ilyenkor véletlenszerű kapcsolatok jönnek létre. A mai magyar egyetemek fizikailag széttagolva helyezkednek el, nagyon fontos kérdésnek tartom, és számos tudománypszichológiai elemzés is kimutatja, hogy a szakmai kapcsolatok a véletlen találkozásokkal összefüggésben is fejlődnek. Egyszerűen arról van szó, hogyha az ember az egyetem folyosóján összefut valakivel, eszmét cserél, és sokszor évekre befolyásolják a szakmai útját ezek a véletlen találkozások. A bulik ezt részben pótolják. Ez egyébként nemcsak angolszász jellegzetesség, azt mondják, hogy a német professzoroknak azért olyan magas a fizetésük, mert abba beleértik, hogy időnként menjenek el sörözni a diákkal, és hívják meg őket. . . .

Ezt kicsit magasabb szintre emelve: azt hiszem, hogy bizonyos szakmai pozíció megkapcsolatteremtő lehetőség kötelez arra, hogy az ember egy szociális szervező szerepet is betöltsön. Úgy érzem, a senior tudósra ilyenfajta emberi kötelesség is hárul. . . .

Vajon ebből az emberi kötelességből fakad az is, hogyha megjelenik egy kollégájának könyve vagy publikációja, azonnal jelzi a média számára?

Az értelmiségre sokféle szerepet szoktak ruházni: hogy legyen kriticista, legyen élő lelkiismeret, a hatalom kontrollja stb... Szerintem ezek mellett az értelmiségnek van egy reagálási kényszere is... Ezt nagyon fontos etikai elvnek tartom, például ha valamit bírálni vagy lektorálni kell, tehát az értelmiségi kontrollhelyzetbe kerül, akkor kötelessége ezt másokra tekintettel minél hamarabb elvégezni. Mert mások sorsa, műveik sorsa függ tőle. És akkor sem szabad ezt halogatnia, ha rossz a véleménye. A másik oldala ennek a nyilvánosság felé való reagálási-közvetítési kényszernek, hogy az értelmiség egy saját értékrendjét tükröző szűrő-orientáló szereppel is bír, ami ezekben az ajánlásokban, közvetítésekben, figyelemfelhívásokban benne van. Ezt a szűrő-orientáló szerepet nem nagy deklaratív dumákkal vagy nyilatkozatokkal kell kifejezni, hanem azzal, hogy mi az a fontos dolog, amit előtérbe állítunk, amire felhívjuk mások figyelmét. Segítjük a közvetítőket – a médiát –, hogy erre érdemes odafigyelni...

Önmagát senior tudósnak nevezte. Ebben a minőségében is, de mint tanár, mint szociális szervező, mit gondol, mi jellemzi az ön nevével fémjelzett iskolát?

Meg tudom fogalmazni. Azok a kollégáim és tanítványaim, és mindazok, akikkel szoros együttműködésben vagyok, három-négy közös jellemzővel bírnak.

Alapvető tartalmi jellemző, hogy mi az emberi megismerés teljes folyamatrendszerét a maga összességében próbáljuk megvizsgálni. Nem gondoljuk azt, hogy a nyelv, a látás, az emberi emlékezés önmagában kielégítő lenne egy pszichológus számára. Akkor is, ha csak az egyikkel foglalkozik,

tekintetét mindig az egészen kell tartania, tehát jellemző ez az egészséges megismeréskutató hozzáállás.

A másik jellegzetesség, hogy úgy gondoljuk, az emberi megismerés kontinuumot képez az egyszerű biológiai folyamatoktól a bonyolult társas közvetítésű folyamatokig és a pszichológusnak nem szabad éles határokat teremtenie mondjuk a biológiai pszichológia és a szociálpszichológia között. Az első mozzanat – az egészséges hozzáállás, a második, hogy sokféle területen kell tájékozottnak lenni, mert az a rendszer, amelyet tanulmányozunk, ennyire sokféle beágyazottságú. A nátriumháztartástól kezdve a tömegkommunikáció hatásáig, a megismerés egésze iránt érdeklődő kognitív tudósnak mindenhez affinitása kell legyen.

A harmadik pedig inkább emberi ars poetica: éppen ebből a komplexitásból fakadóan a tudományos tolerancia. Az én baráti és kollegiális körömet a különböző lehetséges megközelítések iránti nyitottság jellemzi, és nem tudunk mit kezdeni a radikális egyoldalúsággal.

Említette a karácsonyfa hasonlatot: a fát, amelyre ön és kollégái hordják a díszeket. Van-e olyan újszerű tudományos eredmény, amely önnel ezt a karácsonyfát más oldalról láttatja?

Az attól függ, hogy milyen távlatból nézzük. Hogyha 10-15 éves távlatot veszek, akkor nekem, mint pszichológia-történésznek állandó vonzó minta volt, amit úgy nevezünk, hogy funkcionista-evolúciós gondolkodás. Ez az ember egészét mint a természeti folyamatok következményét tekintti, és minden lelki jelenséget abból az alkalmazkodási szemszögből néz, hogy mi is annak a szerepe az ember teljesebb életében. Ez a számomra mindig is vonzó történeti minta erősödött fel az elmúlt 10-15 évben azzal, hogy maga az evolúciós magyarázat igénye száz év után

újra bekopogott a pszichológia tánctermeinek ajtaján: és én szeretnék a hoppmester lenni! Sok gúny is kíséri ezt, sokan csak divatáramlatnak tartják. Én nem hiszem, hogy divatról lenne szó, sokkal inkább egy, az emberre nézve egészséges biológiai szemléletről... Azért egészséges, mert ez túlmeleg mondjuk az agyfiziológia és az adott lelki jelenség, a figyelem vagy a színlátás kérdésein. Nagyobb távlatokba tekint. Nekem ez jelentette az igazi újdonságot az utóbbi másfél évtizedben.

Ha az elmúlt 4-5 évet tekintjük, nagyon fontos, hogy azokon a csoportmunkákon kívül, amelyekre már utaltam, sikerült kialakítani egy különösen intenzív csoportos munkát. Egy bizonyos idegrendszeri fejlődési zavar, a Williams-szindróma tanulmányozására létrehoztunk egy csapatot. Ez hallatlanul ritka körkép, Magyarországon néhány száz emberről van szó, a mi mintáink néhány tucat gyermekből állnak, és itt egyszerre foglalkozunk genetikai, idegrendszeri fejlődési, finomnyelvészeti, finom-interakciós szociálpszichológiai és a látás fejlődésével kapcsolatos kutatásokkal. Arra a bizonyos közös karácsonyfára most egyszerre többféle dísz tudunk feltenni, és ezeket megpróbáljuk egymásra vonatkoztatni, mint az emberi megismerés fejlődésének legkülönbözőbb meghatározóit.

Az elmúlt 10-15 évben hallatlanul megnőtt a társadalomban a spiritualitás iránti igény. Önöktől is nyilván gyakrabban kérdezik, hogy mi a lélek?

Engem inkább csak mosolyra készítet a spiritualitási igény előtérbe kerülése, a horoszkópok, látnokok elszaporodása... Semmilyen indulatot nem kelt bennem, mert abból a perspektívából, ami a mi tudományos hitvallásunk, a spiritualitás, mint sajátos emberigondolati képződmény, valahol fontos szervező elve az emberi társadalmaknak. Nem azt mondom, hogy a spiritualitás valódi dolgokat ragad meg, hanem azt, hogy a spiritua-

litás iránti igényt, mint egy valóságos társadalmi folyamatot lehet tanulmányozni. Meg lehet vizsgálni, hogy milyen életszervező erővé válhat mondjuk a lélekvándorlásban való hit. Ez nagyon fontos szervező gondolat lehet az ember élete számára. A másik oldala persze az, hogy vajon a tudományos pszichológia mit tud mondani azokra a nagy kérdésekre, hogy mi is a lélek és mi is a tudat?... Ez a kérdés hosszú időn keresztül vagy a spekulatív filozófusok territóriumára volt, máskor a tudományos pszichológia – néha szemérmesen, néha indulatosan – söpörte a szőnyeg alá, hogy ne foglalkozzunk vele.

Ez az utóbbi két évtizedben megváltozott, ma már ez sem tabu téma. A tudományos pszichológia ebből két dolgot tud megragadni, két módon fordítja aprópénzre. De természetesen ez az analitikus aprópénzre váltás sokkal unalmasabb, mint az eredeti, izgató emberi kérdés. Az egyik oldal az élménybeli tudatosság kérdése. Nagyon sok neurobiológiai vizsgálódás folyik arról, hogy mi különbözteti meg azt, amikor valamit automatikusan csinálunk: észre sem véve váltunk belességet a kanyarodásnál, és aközött, amikor kezdő vezetőként nagyon figyelünk, és kiszámítottan váltunk belességet. Vagy amikor úgy nyomunk le egy betűt a számítógép billentyűzetén, hogy nem is vesszük észre. Azt akarom leírni, hogy *asztal*, számomra tudatosan nem jelenik meg, hogy keresem az *a* betűt, de a mozdulataim mégis jelzik, hogy kerestem. Sok különleges elmélet van erről az élménybeli tudatosságról. Azt próbálják feltárni, hogy vajon az élménybeli tudatosság egy agyterülethez kötődik, vagy valamilyen agykérgi működés sajátos mintázatához. Számos kutatás folyik, az egyiket Angliában végzi egy, a tanítványi körömhöz tartozó ma már igen tekintélyes fiatalember, Csibra Gergely. A csecsemő-kutatásokból tudjuk, hogy ez a jelenség az élet első pár hónapjában nincs jelen, 5-8 hónapos korban alakul ki. Kérdés, hogy mi lehet annak a

neurobiológiai háttere, hogy vannak homályos és vannak a tudat reflektorfényébe került élményeink.

A másik oldal, hogy hogyan is jön létre a személyes azonosság élménye? A magyar pszichológia nagyon erős ennek szociális oldalait kutatva. Pataki Ferenc, Erős Ferenc, László János tengernyi kutatása szól a személyes identitásról, hogy milyen szerepe van a társas visszajelzésnek ennek alakulásában. Ez egy másik szinten úgy vetődik fel, hogy milyen biológiai előfeltételei vannak annak, hogy egyáltalán a folyamatos személyesség élménye létrejöjjön. Hogyan lesz a néhány másodpercig tartó emlékekből egy folyamatos jelen-érzés: hogy én itt vagyok, és ezek a dolgok velem történnek meg. Egykori tanítványom, Racsmány Mihály nagyon sokat foglalkozik ennek a neurobiológiájával, Király Ildikó pedig azzal, hogy 2-4 éves gyerekeknél milyen emlékezeti átszerveződésekből jön létre ez a személyes élményfolytonossági tudat.

Tehát visszatérve kiinduló kérdésére, a „lélekről való beszéd” mai divatjára, a pszichológia azzal indult százötven éve, hogy ne is beszéljünk a lélekről. Ma viszont azt mondjuk, hogy próbáljuk meg ennek bizonyos oldalait visszavezetni valami másra: az egyik oldal az élménybeli, a másik oldal az interperszonális mozzanat lesz.

A tudatosság vizsgálatát pedig összekapcsoljuk bizonyos neurobiológiai folyamatok-

kal és ezek evolúciójával, mert nem arról van szó, hogy a tudatosság minden állatnál megvan... Fokozatosan alakult ki bizonyos emlősöknél. A másik oldalt pedig összekapcsoljuk sajátlagos emlékezeti szerveződésekkel, ebben az embernek megint különleges szerepe van, mert az állatoknak is vannak bizonyos típusú, de nehezebben visszakereshető és nem manipulálható emlékeik, de ez a folytonos jelen, ami az emberre jellemző, ez lépcsőzetesen alakul ki a főemlősök világában. Szóval mi ilyen aprópénzre váltjuk ezeket az izgalmas kérdéseket...

Tudom, hogy nyilván várja számtalan megírandó cikk, megszervezendő konferencia, de milyen tudományos tervei vannak a következő tíz évre?

Én sokkal lokálisabb ember vagyok, tíz évre nem tudok tervezni, mindig csak a következő lépést látom. Most két dolog izgat, az egyik az említett Williams- szindrómás kutatás. A következő években szeretnék minél többet megtudni a gyereknyelv fejlődéséről. A másik egy tankönyv, amit Gulyás Balázssal és Kovács Gyulával közösen szerkesztünk. Ezzel a kognitív idegtudományi tankönyvvel szeretnénk hatni az orvosoktól a biológusokig a fiatal nemzedékre, hogy átadhassuk azt a komplex szemléletet, amely mindenféle kognitív vonatkozást feldolgoz: a nyelvésztől az idegtudományokig.

Tudós fórum

PROFESSZOROK AZ EURÓPAI MAGYARORSZÁGÉRT: ÚJ TÁRSADALMI SZERVEZET MAGYARORSZÁG JÖVŐJÉÉRT

2003. március 11-én – különböző tudományágak képviselői és művelői elhatározásából – megalakult a Professzorok az Európai Magyarországiért Egyesület. A társadalmi szervezet célja, hogy a magyar nemzeti értékek és érdekek érvényesítését segítse az integrálódó európai térség keretei között, egyben szerepet vállaljon a humánus európai szemlélet széleskörű hazai elterjedésének elősegítésében.

Az egyesület interdiszciplináris szellemi műhely kereteiben törekszik a közgondolkodás, a közvélemény pozitív befolyásolására, integrálva azokat a nézeteket, amelyek Magyarország jövőjét az értékközösség, a béke, biztonság és stabilitás, a jólét megteremtésével, a szolidaritás elvének érvényesítésével, az egyenlő esélyek, egyenlő versenyfeltételek megteremtésével és az életminőség javításával tekintik megvalósíthatónak.

Feladatának tekinti, hogy a fontos társadalmi problémák megoldására konszenzusra épülő alternatívákat dolgozzon ki, és segítse azoknak a gondolatoknak a valóra váltását, amelyek Magyarország jövőjét tekintve pozitív tartalmat hordoznak.

Az egyesület munkája szervesen illeszkedik és hasznosan járul hozzá ahhoz a tevékenységhez, amely ma és az elkövetkező években, évtizedekben a magyar társadalom vezető értelmiségére hárul.

Az egyesület képviselőit fogadta a magyar Országgyűlés elnöke. Dr. Szili Katalin egyetértett a célkitűzésekkel és tevékenységgel, és támogatásáról biztosította a kezdeményezést.

Az alakuló ülés alkalmával a jelenlévők nyilatkozatot fogadtak el, amelyben kinyilvánították felelős elkötelezettségüket Magyarország európai uniós csatlakozása és azon nagy cél megvalósítása mellett, hogy a csatlakozás utáni Magyarország és polgárai megtalálják és megállják helyüket az európai népek közösségében.

Az egyesület megválasztotta tisztségviselőit. Társelnökök: Demetrovics János akadémikus, Koncz István, Mihályi Péter, Ranschburg Jenő professzorok. Főtítkárs: Bodó Miklós professzor.

Az egyesület elérhetősége: 1443 Budapest, Pf. 145. e-mail: m.bodo@chello.hu

EGYÜTTMŰKÖDÉSI MEGÁLLAPODÁS

a Környezetvédelmi és Vízügyi Minisztérium és a Magyar Tudományos Akadémia között
környezetvédelmi, természetvédelmi és vízügyi komplex kutatások elvégzésére,
illetve azok támogatására (részletek)

A megállapodás elvei

- A KvVM környezetvédelmi, természetvédelmi és vízügyi kutatás-fejlesztési tevékenységében számít arra a magas színvonalú szellemi-szakmai tudományos háttérre, amelyet az MTA és intézményhálózata képvisel. A megállapodás egyrészt lehetővé teszi a tárca számára, hogy a kutatás-fejlesztési tevékenységét minőségileg magasabb szinten lássa el, másrészt fokozhatja az akadémiai kutatóhálózat tevékenységének hatékonyságát.
- A KöM (jelenleg KvVM) és az MTA között 2000. 05. 31-én kötött hároméves együttműködési megállapodás eredményeinek átfogó értékelésére és lezárására 2003 szeptemberében kerül sor. Az eddigi kutatási részeredmények alapján megállapítható, hogy a kutatások jelentős mértékben hozzá fognak járulni Magyarország környezeti és természeti értékeinek megőrzéséhez, a környezet- és természetvédelem feladatainak megoldásához. A 2000-2002. évi együttműködés eredményeinek függvényében a tárca forrást biztosít a perspektivikusnak ítélt kutatási témák folytatásához.

A megállapodás tartalma

- Az együttműködés tervezett időtartama három költségvetési év (2003-2005), amely az eredmények értékelése alapján közös határozattal meghosszabbítható.
- A KvVM a megállapodás keretében az átadott feladatok ellátásával összefüggő kiadások finanszírozására 100 millió Ft/év forrást biztosít az alábbi átfogó, nagy ivű kutatások támogatására:

a. Magyarország környezeti és természeti állapotának komplex értékelése, metodikai kimunkálása, módszertani fejlesztési javaslatok kidolgozása;

b. A fenntartható vízgazdálkodás tudományos megalapozása, az EU vízügyi keretirányelv hazai végrehajtásának elősegítése;

c. A globális éghajlat-változást kiváltó természeti és társadalmi-gazdasági folyamatok elemzése és a klímaváltozással összefüggő lehetséges hazai hatások, illetve beavatkozások vizsgálata, különös tekintettel a természeti környezetre illetve a természeti erőforrásokra, valamint a vízkárelhárításra.

- A jelen megállapodás Függelékében a fenti témákra részletesebb javaslatok kerültek kidolgozásra, amelyek tartalmazzák a kutatás célját, a megvalósítás módját és a forrásigényt.

A végrehajtás mechanizmusa

- A megállapodás szerinti kutatási projektek jóváhagyását, azok teljesítésének igazolását és pénzügyi finanszírozását a KvVM, a kutatómunka koordinálását pedig az MTA (együttműködve a KvVM kapcsolattartó személyével közösen) végzi. A kutatásban az MTA intézményhálózatához tartozó kutatóhelyeken kívül más intézmények is részt vehetnek.
- A kutatási program megvalósításában kapcsolattartó személyek: a KvVM részéről: Ligetiné Nechay Erzsébet szakmai főtanácsadó, az MTA részéről: Dr. Teplán István elnöki tanácsadó.

Budapest, 2003. február

Dr. Kóródi Mária
miniszter

Dr. Vizi E. Szilveszter
elnök

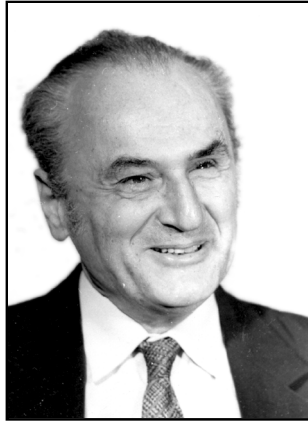
Megemlékezés

A magyar fizika második világháború utáni korszakát emblémaként fémjelző személyiség lépett át 2002. december 2-án a 20. század kiemelkedő magyar természettudósainak panteonjába.

Az foglalta el méltó helyét, aki világtörténelmet formáló, de a történelem által szülőföldjükről elsodort alkotók sorában ébresztette újra magyarságuk tudatát. Neki köszönhető, hogy a magyar fiatalok ma Bartók és József Attila műveivel egy sorban büszkék arra, amit Wigner, Neumann és Szilárd adott az emberiségnek.

A tanár feladatának mindent megelőző fontosságát családi hagyományként örökölte, és és a másodéves egyetemi hallgató a Pázmány Péter Tudományegyetem Csillagászati Tanszékének gyakornokaként kezdte meg a Természettudományi Kar megszámlálhatatlan hallgatójának pályáját meghatározó oktatói munkáját. Ötvenhét évvel később az Eötvös Egyetem Atomfizikai Tanszékének emeritus professzoraként egy, a newtoni mechanikáról szóló, az iszonyatos testi szenvedések felett is győzedelmeskedő kurzussal fejezte be pályafutását, amelynek során most is megtalálta a módját, hogy a másodéves hallgatókat a kaotikus mozgás vagy az Univerzum globális mozgástörvényeinek legújabb fejleményeivel lelkesítse a fizika lezárhatatlan perspektívájú kutatásaiban való részvételre.

Már diákként megragadta a korai forró nukleáris Univerzum akkor még kevesek ál-



MARX GYÖRGY
(1927 – 2002)

tal komolyan vett elképzelése. Tudományos pályájának meghatározó témája lett a csillagokban illetve az Univerzum egészében zajló nukleáris reakciók kutatása. Személyiségét mindvégig jellemző módon, kutatási területének előrehaladtával szinte párhuzamosan szervezte annak oktatását.

A Novobáczky Károly vezette Elméleti Fizikai Intézetbe kerülve, első számú szervezője, előadója lett a relativisztikus klasszikus fizikát és a modern kvantumfizikát

hazánkban önképzéssel elsajátító és eredeti kutatásokkal továbbfejlesztő Puskin utcai szemináriumoknak. Nemeztközi sikert is arató könyvet írt a kvantummechanika alapjairól, amelyet mindmáig használunk a bevezető egyetemi előadássorozatban.

Az ötvenes évek elején végzett gyorsító kísérletekkel vált le a magfizikáról az elemi részek fizikájára. Ekkor ismerték fel az elemi részek kölcsönhatásainak törvényszerűségeit, ahol az időben egzaktul vagy legalább közelítőleg megmaradó tulajdonságoknak alapvető a szerepe – az elmélet mély szimmetriáira mutatnak. A legújabb fejleményekre frissen reagáló huszonöt éves Marx György felfigyelt Wigner Jenőnek a proton és a neutron „rokonságába” tartozó rövid élettartamú részecskéket egy családba foglaló megmaradó tulajdonságra, a barionszámmra tett javaslatára. Marx arra mutatott rá, hogy az elektron és a müon (akkori nevén mü-mezon) tulaj-

szenvedélyévé vált. 1968-ban, Csehszlovákia megszállását követően a már korábban is időközönként működő Bécs-Budapest szeminárium rendszeresítésében állapodtak meg a bécsi tudományegyetem professzoraival, azt háromszöggé egészítve ki Pozsony bevonásával. Így sikerült a nemzetközi kapcsolatok egy kiskapuját nyitva tartani szlovák barátaink számára. Nem feledhető fiatalkori emlékünkhöz a minisztériumi ütlevelesztály tisztviselőinek morgása, akik fennhangon szidták a nyughatatlan, állandóan utazó zongoraművészeket és elméleti fizikusokat.

Marx világraszóló, tudománytörténeti értékű ötletének azonban a „Neutrínó” konferenciasorozat kezdeményezése bizonyult. A most harmincesztendős sorozat 1972-ben indult Balatonfüredről. Az első konferencia résztvevői között volt Richard Feynman, Jakov Zeldovics, Victor Weisskopf, Frederic Reines, Raymond Davis, John Bahcall. Marx tudatosan próbálta Magyarország Kelet és Nyugat közötti sajátos helyzetét a magyar fizika hasznára fordítani. A fiatal magyar elméleti fizikusok több generációjának életét határozták meg ezek a konferenciák. A diplomamunkások és doktoranduszok a balatonfüredi Marx nyaralóban lakva élték át a kelet és nyugat vezető fizikusainak találkozását.

Ez a konferencia lett a részecskefizika és a kozmológia közös fejlődési szakaszát megindító egyik legfontosabb nemzetközi intézményi keret. Marx 75. születésnapján az egyik vezető amerikai kozmológus elmondta, hogy diákként az első Neutrínó konferenciák előadásai köteiből tanult. Így tudta meg, hogy hol van a Balaton, és tankönyvi szöveggé vált tanulmányozta Marx György összes akkori cikkét. Ez is mutatja, hogy Marx a modern részecskefizikára alapozott kozmológia (astroparticle physics) világszerte elismert úttörője és egyik megalapítója volt. Ezt tanúsítja, hogy ennek a mára monstre konferenciává nőtt rendezvénynek a tudományos tanácsadó testületét mindvégig ő elnökölte.

Az elemi részek világában elért második tartós hatású felfedezését az érdeklődő megtalálhatja a részecskék „Mengelejev-tábláját” jelentő *Particle Data Book* legújabb, 2002-es kiadásában is. A neutrínók tömegére asztrofizikai korlát lehetőségét elsőként 1966-ban Zeldovics és S. S. Gerstein vetették fel. Zeldovics a hetvenes években azt a privilégiumot élvezte, hogy évente egyszer részt vehetett egy magyarországi nemzetközi konferencián. Itt buzdította Marx akkori diplomamunkását a probléma részletes számítógépes vizsgálatára, és ebből született meg először a Marx-Szalay-féle tömegkorlát, majd ugyanők javasolták a részecskék figyelembevétele a kozmikus sötét anyag természetére vonatkozó kutatásokban. A tömegkorlát harminc év alatt (a Neutrínó'72 konferencián publikálták először) századrészére csökkent, a neutrínók részese-dése a sötét anyagban ezreléknyi, de a kijelölt stratégia fő vonala változatlanul érvényes.

A hetvenes évek közepétől Marx Györgynek a részecskefizikusok, az úrkutatók és a kozmológusok (csillagászok) között nemzetközileg elismert helye volt. Betöltötte az Európai Fizikai Társaság Részecskefizikai Divíziója elnöki tisztét, alelnöke volt a Nemzetközi Asztronautikai Uniónak és vezette a Nemzetközi Csillagászati Unió bioasztronómiai szakosztályát is, tiszteleti tagja volt az Amerikai Fizikai Társaságnak. Ebben a helyzetben újra teret engedett fiatalkori széles természettudományos érdeklődésének. Aktívan támogatta és maga is kutatta a biológiai molekulák optikai forgatóképességének aszimmetriája és az elemi gyenge kölcsönhatás paritásértésee esetleges kapcsolódását, jelentős energiát fordított a földönkívüli élet esélyeinek tudományos latolgatására, és az erre irányuló csillagászati program egyik amerikai szervezőjét hosszabb időre vendégkutatónak hívta meg a nyolcvanas évek közepén.

Közoktatás-fejlesztési tevékenysége (amelyről alább emlékezünk meg) hozta élete utolsó nagy kutatási kezdeményezését,

amelynek célja a hazai természetes környezeti radioaktivitás megismerése és az ország radontérképének elkészítése lett. Tóth Eszterrel dolgozta ki és valósította meg azt programot, amelynek kiindulópontja az iskolások megismertetése volt azzal a ténnyel, hogy a radioaktív sugárzás mindennapos kísérője életünknek. Az olcsó, könnyen kezelhető detektorokkal lakásokban, a tanulók által végzett méréseknek megbízható, nemzetközileg hitelesített kiértékelésével egy korábban soha nem ismert tömegeket mozgósító kutatási projekt jött létre, amely Angliától Indiáig érdeklődést váltott ki, és követőkre talált. Ennek lett mellékterméke az ország radontérképe, amelyet a hivatalos tudományos szervezet nem tudott volna megalkotni. A radonháttér felismert anomáliái a geológiaiától a népegészségügyi kutatásokig terjedő skálán indukálnak immár komplex interdiszciplináris vizsgálatokat.

És ezzel visszaértünk gazdag pályájának másik vonulatához: a társadalom cselekvő jobbításának soha nem szűnő igényéhez. Hitt abban, hogy minden kérdésben, amelyre a tudomány hiteles választ talált, ott habozás nélkül a tudományos megalapozott választ kell alkalmazni. Mély meggyőződéssel szimpatizált az ún. harmadik világgal. UNESCO-szakértőként szenvedélyesen vitte a számítógépes ismeretekre épülő modern fizikai oktatás programjait afrikai és ázsiai országok tanárképző intézményeibe. Az utolérés vágyától hajtott, a tudománytörténet klasszikus útjának bejárására elegendő idővel nem rendelkező környezet ezeket az eszközöket a „nagy ugrás” ritka lehetőségeként fogadta és elterjedten használja Kínában, Indiában, Kenyában, de Japánban is. A nukleáris energetika közoktatási kérdéseiről szervezte utolsó oktatási tárgyú konferenciáját 2002 nyarán Debrecenben. Gondja volt arra, hogy vízumot kapjanak az iráni és pakisztáni résztvevők is.

Életművének tudományos alkotásaihoz mérhető főműve az Eötvös Loránd Fizikai

Társulat. Ki merjük jelenteni, hogy eötvösi jelentőségű volt vezetői tevékenysége a Társulat életében. Ez a szervezet már a hatvanas évektől a fizikához kapcsolódó minden szakmai tevékenység fóruma tudott lenni, és fénykorát élte Marx György főtitkári és elnöki periódusaiban. A Társulat lapját 1957-től szerkesztette, és igen nagy részben szerzőként is jegyezte. Ez jelentett a fizika robbanásszerűen szélesedő tematikus spektrumában bizonyos, egyéni ízlést tükröző arányeltolódást, de mindvégig izgalmas cikkek sorát nyújtó, olvasmányos lapot kaptunk, amelyből nem maradt ki egyetlen nagy felfedezésről szóló beszámoló sem, sokszor néhány héttel a bejelentés után. Megható volt látni, hogy súlyos betegen is mindenkire kiterjedő figyelemmel igyekezett megszerezni publikálásra egy-egy izgalmas szemináriumi előadás anyagát, vagy ahogy beteggyábjából telefoninterjúkat készített a legkiválóbb külföldön élő magyar műszaki-tudományos alkotókkal.

A fizikát társadalmi-kulturális jelenségnek tekintette, ezért elsőként számolt be a fizika-történethez fűződő szindarabok, regények, visszaemlékezések megjelenéséről. Igazi reneszánsz ember volt – tudása messze túllépett a természettudományokon. Kevés természettudós hagyott nála nagyobb nyomot az elmúlt évszázad magyar kultúrájában. Széles baráti köre kiterjedt a művészetek minden ágára, akikkel saját, humán területükön is egyenrangú partnerként vitatkozott. Juhász Ferenc, Borsos Miklós, Jancsó Miklós, Bódy Gábor gyakori vendégek voltak az Atomfizikai Tanuszéken. A „Gyorsuló Idő” fogalma a 70-es évek magyar kultúrájának szimbólumává vált. Hatása alól még a magyar zenei világ sem tudta kivonni magát – „az idő kitágul, és görbül a tér” – énekelte Koncz Zsuzsa. Igazi polihisztorként, hihetetlen módon tudott az utolsó pillanatokig nyitott maradni minden új iránt, legyen az egy új kozmológiai elmélet, egy új számítógép-program, egy új film vagy akár egy új tudományos-fantasztikus novella.

A fizikátörténet kiemelkedő eseményeinek évfordulóiról való méltó megemlékezések szervezése életeleme volt. Népszerűsítő könyvei, majd a nem fizikusoknak sok belevéssel megírt atomfizikai ismertetői, televíziós ismeretterjesztő sorozatai, meghívásokra tartott előadásai természetes velejárói voltak mindennapjainak. Életének utolsó hónapjaiban a betegség kényszerítésében született szűkszavú, minden szónak jelentést adó „új” stílusa bevésődik mindazok emlékezetébe, akik hallották szeptemberi Dirac-előadását, októberben az *Élet a nukleáris völgyben* című hitvallásszerű előadását a nukleáris fizika és energetika fontosságáról, november elején Wigner-megemlékezését és az utolsó, Pakson tartott előadását az erőmű 25. születésnapján.

Mindenki számára természetesen lett a Társulat demokratikusan választott főitkára a hetvenes évek elején. Az Eötvös Loránd által tanáregyletként alapított szervezetben ekkorra jelentős feszültségek keletkeztek a nagyszámúra nőtt fizikus kutatói-fejlesztői közösség és a tanárok között. Eötvöshöz méltó megoldással szakcsoporti szerkezetet alakított ki, amely mindmáig az MTA bizottsági rendszerét jelentősen meghaladó szélességben képes fórumot és önkéntes együttműködési lehetőséget adni a fizikával professzionálisan foglalkozóknak. A tanári szakcsoport megerősítésén fáradozva kezdte meg a természettudományok integrált közoktatási programjának kidolgozását, amely igen éles polémiákat váltott ki. Valószínű a fizika volt az egyetlen tantárgy, ahol már a nyolcvanas évek közepén a tanár választásától függhetett, hogy melyik tankönyvet használja. A természettudományok közoktatásból való kiszorulásának problémájával már régebben küszködő Nyugat-Európában az általa elképzelt megoldások közül jó néhány valósult meg, párosulva az internetes tartalomfejlesztési lehetőségekkel. Ezért jutalmazta a brit Institute of Physics oktatásfejlesztési munkásságát 2001-ben Bragg-éremmel.

A Társulat elnökeként bátorította a tanulmányi versenyek és a KÖMAL hagyományos, méltán nagy tekintélyű tehetséggondozó rendszerének helyi, illetve eltérő tanulói készségeket díjazó új versenyekkel való kiegészítését. Óriási szeretettel és várakozással köszöntötte egyetemi hallgatóként a versenyeken megismert középiskolásokat, és szinte szülői büszkeséggel dicsekedett, mikor nemzetközi karriert befutó kutatókká fejlődtek. Elnökként nagy segítséget nyújtott a Társulat nemzetközi konferenciaszervezési pályázatainak elfogadtatásához, így legutóbb is az Európai Fizikai Társaság 2001-es és 2002-es budapesti nagykonferenciáinak elnyeréséhez.

A Magyar Tudományos Akadémia rendes tagja volt, huszonkét évig vezette az ELTE Atomfizikai Tanszékét, tiszteletbeli professzor volt Bécsben, megkapta a pozsonyi Comenius Egyetem aranyérmét, tagja volt az Európa politikai újraegyesülése lelkesedésében született Academia Europea-nak. Kossuth-díjat kapott egy igazi világraszólóan nagy „dobásért”. Nagy öröme telt a Szilárd Leó Professzori Díjban, büszkén telefonált, amikor a tudományos újságírók az év tudósának választva adták át neki a Virgo csillagkép egyik csillagának róla történt elnevezését tanúsító okmányt.

Most mindannyian, családtagok, tanítványok, kollégák, barátok, vitapartnerek, ellenfelek, vele éles konfliktusban ütközők és tehetségétől bénultan letaglózott irigykedők itt állunk, és tanácstalanul kérdezzük, vajon akad-e egyhamar Marx Györgyhoz mérhető képességű szószólója a természettudományoknak, a társadalomnak felelős kutatás és a tudományra épülő társadalmi jólét ügyének, aki magyarul szól hozzánk, és aki büszkévé tesz bennünket, hogy magyarul szólhatunk?

Szalay A. Sándor

az MTA levelező tagja, egyetemi tanár (ELTE,
John Hopkins University, Baltimore)

Patkós András

az MTA levelező tagja, egyetemi tanár (ELTE)

A gyászjelentés szűkszavú, száraz és élettelen. Kákosy László, a Magyar Tudományos Akadémia és a Heidelberger Akademie der Wissenschaften levelező tagja, az MTA Ókortörténeti Bizottsága elnöke, az MTA Orientalisztikai Bizottsága tagja, az International Association of Egyptologists tanácsának tagja, az IAE magyar nemzeti tagozatának elnöke, az ELTE Egyiptológiai Tanszékének nyugállományú egyetemi tanára, az Ókortudományi Társaság elnöke, az Antik Tanulmányok szerkesztőbizottságának egykori tagja, a thébai Dzsehutimesz-sír ásátásának vezetője, a Magyar-Egyiptomi Baráti Társaság vezetőségi tagja, a Széchenyi-díj, az Akadémiai Díj, a Maróth Károly-díj, a Kuzsinszky Emlékérem és az Ábel Jenő Emlékérem kitüntetéttje, 2003. január 29-én, életének 71. évében elhunyt.

Hamvait a Szent István-bazilika kriptájában 2003. február 21-én helyeztük örök nyugalomra a római katolikus szertartás regulái szerint. A gyászszertartást Szabó Géza protonotarius kanonok, a bazilika plébánosa celebrálta latin nyelven a Szent Jobb-kápolnában, ami igencsak szűknek bizonyult a töle végső búcsút venni kívánók létszámához képest.

Miközben, soromra várva hallgattam dr. Szabó Miklós akadémikus meleg hangú megemlékezését, a posztamensre állított urna elé elhelyezett, Kákosy tanár urat ábrázoló, fekete keretbe foglalt színes fényképre tekintve, egy egyiptomi emlékkép úszott át egy pillanatra lelki szemeim előtt.

1985-ben történt, hogy a Dzsehutimesz-sír ásátásán, a Khokha-domb lábánál elhelyezkedő sziklasírban a leletekkel foglaltoskodtam. Helybéli ásátási munkásaink már



KÁKOSY LÁSZLÓ

1932 – 2003

elfogyasztották otthonról hozott reggelijüket. A sírbelsőbe behallatszott a csákány csattogása, a kosarasok galabijáinak suhogása és a meztelen talpainak surranása. Egyszerre valami furcsa hiányérzetem támadt. Ennek okát kutatva eszembe jutott, hogy már jó ideje nem kerültem látókörömbe Kákosy tanár úr. Kilépve a sírből, megkérdeztem a közelemben dolgozó munkásokat, hogy hol találok a „mudir kebir”-t (nagyfőnök). Mivel nem

kaptam egyértelmű választ, keresésére indultam. Kisvártatva találtam csak rá – az akkora már méreteiben is jelentős kiterjedésű sírudvar egyik sarkán éktelenkedő romos, vályogtéglából épített ház – a sír bejáratától nem látható oldalán. Őszintén szólva, megijedtem. A ház fala tövében, hátát a falnak támasztva, lábait felhúzva üldögélt. Sápadt arcára nézve nyilvánvaló lett számomra, hogy rosszul érzi magát. Hideg verejték gyöngyözött a homlokán. Kérdésemre, hogy korábban is történt-e vele hasonló eset, megvallotta, hogy igen, alacsony a vérnyomása. Az erős, török kávé, amelyet a közelben lévő ház konyhájában főzettem, rövidesen megtette hatását. Amikor vissza tudtam vezetni a lepusztult épület másik, sír felőli oldalán felállított asztalához s székéhez – megszokott „magasleséhez”, ahonnan követni tudta az ásátás minden történéseit –, már jobban érezte magát: arcába visszatért a vér. Ekkor kért meg arra, hogyha netán Egyiptomban érné utol a halál, temettesem a Fuszátban (Kairó egyik külvárosa, a kopt negyed közelében) található római katolikus temetőbe.

Kákosy László zárkózott személyiség volt, aki nem engedhette meg magának, hogy gyengének, elesettnek láthassák a kívülállók. A nyugodt, mindig kiegyensúlyozott, halk

szavú, fegyelmezett ember álarca mögött azonban vulkányszerű kitérősekre is képes személyiség rejtőzködni, aki aszkétákat is megszegyenítő, szinte az élet minden apró örömről lemondani képes életet élt. Reggel öt órakor kelt, tíz órakor már ágyban volt. Napirendjétől semmi sem tudta eltántorítani. Amikor például egy-egy nagyobb lélegzetű munkán, kéziraton dolgozott, öt gépelt oldal volt a napi megírandó penzuma. Élete minden pillanatát kitöltötte választott tudományterülete, a nagybetűs EGYIPTOLÓGIA.

Csak egyetlen „gyengéjéről” tudott mindenki: szerette az édességet. Egy másik alkalommal ennek a szenvedélyének történeti „hátterét” is tudtomra hozta. 1945. február lelegején Sas-hegyen álló családi házukat, otthonukat kénytelenek voltak felcserélni egy közeli lakóház óvóhellyé átalakított pincéjére. A német-orosz frontvonal naponta változtatta helyét a hegyen. A Kákósy család az ostrom utolsó heteiben ki sem merészkedhetett a viszonylagos védelmet biztosító pincéből. Az ostrom utolsó napjaiban, az éhhalál küszöbén állva, életüket napi egy kocka csokoládé mentette meg. Kákósy tanár úr ezzel az életre szóló „élményével” magyarázta kötődését az édességekhez. Kórházi látogatásaim alkalmával, amikor már hetek óta étvágytalansággal küszködött, betegágyán fekvé is fel lehetett kelteni „érdéklődését” egy-egy tábla finom csokoládéval, somlói galuskával, gesztenyepürével.

Ha már szóba hoztam a Csaba utcai családi házat, meg kell említenem, a ház tetején kialakított obszervatóriumot is, ahonnan a Tanár úr rendszeresen szokta kémlelni a csillagos eget. Ha Egyiptomba, nevezetesen Qurnába utazott, útipoggyászából sohasem hiányzott az a kisebb méretű csillagászati távcső sem, amellyel megfigyelhette az egyiptomiak fölé boruló égboltot.

Kevesen tudták róla, hogy hétvégén, szombat-vasárnap délelőtt, kibicként, játékosként rendszeresen meg szokott jelenni a

Városmajor árnyas fái alatt megrendezett sakkcsatákon. Kitűnő játékos volt.

Törékeny alkatát, göndör, korának előrehaladtával fokozatosan fehéredő, eredetileg sötétbarna, sűrű haját, mindig könyvekkel teletömött bőr aktatáskája miatt kialakult jellegzetes testtartását, jellegzetes hanghordozását nem lehet felejtetni.

1932. augusztus 15-én született, az Oroszlán csillagkép jegyében. A budai Rákóczi Gimnáziumban érettségizett 1951-ben. Egyetemi tanulmányait 1956-ban az Eötvös Loránd Tudományegyetem Bölcsészettudományi Karán régész diplomával fejezte be. De szívét már korábban is csak egyiptológiai kutatásai tudták igazán lánggra lobbantani. Még ugyanebben az évben felvették az MTA aspiránsának. A következő három évet Kákósy László kemény és céltudatos munkával töltötte, az Akadémia által kijelölt munkahelyén, a Szépművészeti Múzeum Egyiptológiai Osztályán, az osztályt vezető Wessetzky Vilmos, illetve a bölcsészkaron is tanító Dobrovits Aladár (Ókori Keleti Történeti Tanszék) professzor tudományos felügyelete alatt. Az odaadó munkának meg is lett az eredménye, hiszen a hároméves aspirantúra végén, 1960-ban leadhatta kandidátusi értekezésének (*Az egyiptomi aranykor-mitoszok és társadalmi vonatkozásai*) kéziratát, és megkezdhette tanári pályáját a Dobrovits Aladár vezette tanszéken, tanársegédként. 1961-ben kapta meg a tudományok kandidátusa címet, akkor, amikor én elsőéves egyetemi hallgatóként először léptem be a kar Pesti Barnabás utcai épületének kapuján. Személyes kapcsolatunkat innen keltezem: a kezdetekben mint hallgatója, Dobrovits Aladár 1970-ben bekövetkezett halála után már, mint a tanszék pályakezdő fiatal oktatója. Az elmúlt több mint negyven év alatt sokat köszönhettem támogató pártfogásának.

1972-től vezette az Egyiptológiai Tanszéket, először docensi minőségében, 1976-tól egyetemi tanárként. Sokan nem tudják

róla, hogy ő volt az ország egyetlen tanársegéde, akit kandidátusi fokozata birtokában, csak két év elteltével léptettek elő, akkor is csak adjunktusnak.

Akadémiai doktori fokozatát 1974-ben nyerte el (*Világnézet és valláspolitikai az egyiptomi Újbirodalom idején és a későkorban*). Az ötvenes évek vége óta kutatásainak egyik központi témája a társadalmi változásoknak a vallási életre, a vallás fejlődésére gyakorolt hatása. Az utóbbi tizenöt évben intenzíven foglalkoztatták a Ptolemaiosz- és a római kori egyiptomi vallás egyes kérdései, valamint az ezekkel összefüggésben álló történeti-filozófiai problémák. Az Újbirodalom története, a korabeli valláspolitikai is fő témái közé tartozott. Összefoglaló munkája jelent meg az egyiptomi varázslásról és Egyiptom történetéről, kultúrájáról, az egyiptomi és antik csillaghitről, a gnoszticizmusról.

Tudományos értekezéseinek száma, amelyeket gondosan számon tartott, közelített az 500 tételhez.¹ Ezek túlnyomó többségét idegen nyelven írta. Magyar nyelvű ismeretterjesztő munkáinak sorát a *Varázslás az ókori Egyiptomban* (1969) és a Varga Edith-tel közösen írt *Egy évezred a Nílus völgyében* (1970) nyitotta meg. Három kiadást is megért a *Réfiái* (1979) címet viselő vastok monográfiája, amelynek hatására a művelt, ókori történelem iránt érdeklődő olvasótábor megismerkedhetett az egyiptomi történelem és kultúra majd minden aspektusával.

¹ Lásd Ulrich Luft (ed.): *The Intellectual Heritage of Egypt*. Studia Aegyptiaca XIV, Budapest, 1992; a Kákósy László 60. születésnapja alkalmából készült tanulmánykötetben Szűcs Marianna állította össze 1991-ig munkáinak listáját. A *Sudia Aegyptiaca* VII. (1981) kötetében közreadtam válogatott tanulmányait, amelyeket 1956-1973 között írt. Az Osiris Kiadó gondozásában megjelent tudományos közleményeinek újabb kötete: Kákósy László: *Az alexandriai időisten. Válogatott tanulmányok (1957-1998)*. Osiris Könyvtár, Budapest, 2001. Tudomásom van arról, hogy még az idén a bukaresti Kriterion Könyvkiadónál napvilágot lát egy újabb, magyar nyelvű válogatás is korábban írt tanulmányaiból.

Idegen nyelven kiadott művei közül itt csak az általam legfontosabbnak tartott opuszokat említhetem. A *Lexikon der Ägyptologie* kötetei számára írt szócikkeit, az *Aufstieg und Niedergang der römischen Welt* sorozatban 1995-ben megjelentetett *Probleme der Religion im römerzeitlichen Ägypten* című, 155 oldalas, könyv méretű, összefoglaló tanulmányt, valamint a torinói múzeum katalógusaként 1999-ben kiadott könyvét, az *Egyptian Healing Statues in Three Museums in Italy* címűt.

A nekrológ műfajának, véleményem szerint, nem lehet feladata az, hogy eltávozott kortársaink életművéről temetésük után, pár nappal, héttel később, ítéletet mondjunk. Úgy érzem, Kákósy László immár befejezett tudományos és oktatói munkássága, amelynek korai, nem várt halála vetett hirtelen véget, így is tökéletesen kerek és egész.

1998-ban a Magyar Tudományos Akadémia levelező tagjává választotta. Székhelyét *Théba a Ptolemaiosz- és a római korban* címmel tartotta, az egykori egyiptomi főváros életének utolsó korszakát vizsgálta fel benne. Kákósy akadémikus úr életének utolsó húsz esztendeje alatt, évente három-három hónapot töltött a nyugati parton elhelyezkedő Dzsehutimesz-síregyüttes (TT 32) régészeti feltárásával, illetve a leletek tudományos feldolgozásával. Mindannyian őszintén sajnáljuk, akik e nagy vállalkozásban munkatársai letettünk, hogy a két kötetben megjelenő sírpublikáció megjelenését, amely az év közepére várható, már nem érhet meg. Kákósy tanár úr teremtette meg annak elvi lehetőségét, hogy egyetemünk kibocsáthassa az első olyan végzett egyiptológusokat, akik régész diplomájukkal már nem csak a tanszék ásatásain, hanem más, Egyiptomban dolgozó külföldi régészeti expedíciók munkájába is bekapcsolódhattak. 1983-tól kezdve, amikor Kákósy tanár úrral együtt tettük meg az első „kapavágásokat” a Khokha-dombon, Dzsehutimesz (aki II.

Ramszesz idején a thébai Amun-templom gazdaságát irányította) és felesége végső nyughelyén, ősszel és tavasszal, az ásatási idények időszakában, magyar beszédűtől hangos a domboldal. Jelenleg, a TT 32-es sírban és annak környékén folytatott munkálatok mellett, az Egyiptológiai Tanszéken dolgozó kollégáim három további thébai sziklasírban (TT 65, 184, – 61 –) vezetnek régészeti feltárásokat, egyikük pedig már évek óta epigráfiai kutatásokat folytat a Keleti-sivatag Bir Minijeh nevezetű körzetében.

Tudományszervező tevékenysége is termőre fordult. Kákósy László iskolateremtő személyiség volt. Szívós kitarással építette fel az egyiptológiai szak graduális és posztgraduális képzési szakaszait. Doktori iskoláját az elsők között akkreditálhatta, amely mára már önálló programként tagozódott be a Bölcsészkar Történelemtudományi Doktori Iskolájába. Az elmúlt tíz évben öten szereztek meg a PhD-fokozatot, hatan pedig abszolutóriummal fejezték be doktori tanulmányaikat.

Személy szerint is szívből sajnálom, hogy Kákósy akadémikus urat, aki 2002. december végén fejezte be aktív tanári pályáját és

nyugállományba vonult, nem tudtuk ünnepélyes keretek között, fehér asztal mellett elbúcsúztatni. Az utolsó alkalommal, pár nappal halála előtt, amikor kórházi ágya szélén ülve beszélhettem vele, egyebek mellett szóba hozta azokat az egyetemi óráit, amelyeket a tavaszi félévben is megtartani szándékozott. Akkor még nem sejtettem, hogy szeretett tanárom pár nap múlva öröklétre szenderül.

Kákósy László akadémikus halála nemcsak a magyar tudományos közéletnek, hanem az egyiptológusok nemzetközi közösségének is érzékeny veszteséget jelent. De életműve, oktatómunkája, hitem szerint, olyan biztos, szilárd alapot hozott létre, amelyre az egyiptológia „épületének” földrengésbiztos falait is fel lehet húzni. Nekünk, a következő egyiptológus generációnak kötelességünk folytatni a félbeszakadt „építkezést” egészen addig a napig, amíg ki nem tűzhetjük a bokrétaünnepen, az oromdíz mellé a zöldellő faágat.

Gaál Ernő

tanszékvezető egyetemi tanár,
intézetigazgató, ELTE Egyiptológiai Tanszék



Kitekintés

KEDVEZŐ HÍREK A SZABÁLYOZOTT TERMONUKLEÁRIS FÚZIÓS KUTATÁSOK VILÁGÁBÓL

A Napban és a többi csillagban zajló energiatermelő folyamat földi megvalósítása beláthatatlan távlatokra ígér biztos energiaellátást, de létrehozása egyben óriási tudományos-műszaki kihívás is. Két, egymástól erősen eltérő úton közelítenek a kutatók az erőművi megoldás felé. Az egyiknél mágneses terekkel tartják össze a plazmát, a másiknál parányi üzemanyagcseppeket hevítenek fel, hogy végbemenjenek a mikrorobbanások.

Mágneses plazmaösszetartás

A százmillió fokra felhevített üzemanyagot, a hidrogén nehéz izotópjait (deutérium, trícium) erős mágneses térrel tartják össze. A ma legsikeresebb berendezéstípus a tokamak, ebben gyűrű (tórusz) alakú térrészbe zárják a plazmát. Az elmúlt évtizedekben egyre nagyobb tokamakokat építettek, fokozatosan közelítettek az erőművi reaktor méreteihez. Az ötvenes évek elején kezdett fejlesztőmunka a nyolcvanas évekre már olyan költségessé vált, hogy folytatásához nemzetközi összefogásra volt szükség. Gorbacsov, Mitterrand és Reagan egyetértése biztosította a politikai hátteret. 1988-ban az Európai Közösség, Japán, a Szovjetunió és az USA megegyezett egy nagy közös kísérleti berendezés megépítéséről – ez az ITER (International Thermonuclear Experimental Reactor – nemzetközi termonukleáris kísér-

leti reaktor). Az ITER mérnöki tervezése tíz évig folyt, 1998-ban már a helyszínről és a költségek megoldásáról kellett volna dönteni, de ekkor az amerikaiak kiléptek az együttműködésből.

Az Európai Unió, Japán és Oroszország megegyezésre jutottak: a három fél felépíti az ITER-t, de a korábban tervezettnél olcsóbb, tehát kisebb berendezést építenek. Az eredeti ITER az 1989. januári dollárértéken számolva 5,8 milliárdba, az új, kisebb változat 3,2 milliárdba, mai dollárértéken kb. 4,3 milliárdba kerül. Az alapcél változatlan, továbbra is a jövőendő erőmű prototípusának tekintik a kb. 2013-ra elkészülő berendezést, bár kevesebb fizikai és műszaki előtanulmányra nyújt lehetőséget.

A friss jóhírek tudománypolitikaiak. Január végén George W. Bush elnök bejelentette, hogy az Egyesült Államok újra csatlakozik az ITER-programhoz. Az elnök szerint „A fúzió ipari megvalósítása drámaian növelheti Amerika energiaellátási biztonságát, miközben jelentősen csökkenti a légszennyezést és az üvegházhatást okozó gázok kibocsátását.” Spencer Abraham energijaügyi miniszter Princetonban, a plazmafizikai laboratóriumban jelentette ki: „Egy ma született gyerek életében az energiaigények a mainak a háromszorosára fognak nőni, a növekedés nagy része a fejlődő világban jelenik meg. Ha a fúziós energiatermelés beválik a gyakorlatban, akkor épp a megfelelő időpontban fog megjelenni és rendelkezésre állni a növekvő igények kielégítésére.” Az Európai Unió kutatási biztosa, Philippe Busquin az amerikai döntést kommentálva kiemelte, hogy az amerikai csatlakozás jelen-

tösen hozzájárul majd az ITER sikeréhez és a költségek megosztásához. Az Európai Unió az EURATOM keretprogramjában a 2003-2006 időszakban 750 millió eurót fordít fúziós kutatásokra, ez a legnagyobb tétel az EURATOM 1250 millió kutatási költségvetésében. Az amerikai csatlakozással egyidőben Kína és a Koreai Köztársaság is komoly tárgyalásokat folytat a csatlakozásról.

Ma a JET (Joint European Torus) berendezés a világ legnagyobb és legsikeresebb fúziós kísérleti eszköze. A JET is tórusz elrendezésű, erre utal nevében a T betű, a JE pedig az európai összefogásra. A JET megépítéséről még 1978-ban döntöttek az európai uniós országok atomenergetikai szervezetének, az EURATOM-nak a tagjai. Az óriási kísérleti berendezés 1983 óta üzemel, azóta többször modernizálták. 1991-ben itt értek el a világon először szabályozott fúziót. (1991. novemberben, kb. 1 másodpercig 2 megawatt teljesítményt szabadult fel. Ennek az eléréséhez viszont mintegy 14 megawatt teljesítményt kellett befektetni, tehát a folyamat nem volt energianyereséges. A kísérletben a hidrogén két nehéz izotópja, a deutérium és a trícium olvadt össze.) A JET üzemeltetését a britiek végzik, de a program nemzetközi, 2000 óta az EFDA, az európai fúziós fejlesztési egyezmény keretében alakítják ki.

2000-ben jött létre a Magyar-EURATOM Fúziós Társulás a KFKI Rézecske- és Magfizikai Kutatóintézet (RMKI) koordinálásával, a KFKI Atomenergia Kutatóintézet és a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem részvételével. A JET-nél az RMKI munkatársai vezetik egy plazmadiagnosztikai módszer bevezetését és alkalmazását, az ITER tervezéséhez pedig modellszámításokat végeznek.

Fúzió mikrorobbantásokkal

Decemberben a kaliforniai Lawrence Livermore Nemzeti Laboratóriumban üzembe helyezték az épülő lézerefúziós rendszer első

négy nyalábját. Teljes kiépítésben 192 lézernyaláb gondoskodik majd a parányi, lefagyasztott deutérium-trícium üzemanyag-csepp felhevítéséről, összenyomásáról. Ez lesz a világ legnagyobb lézere. A D-T tartalmú kapszula külső héját a nagyteljesítményű lézernyalábok elpárologtatják, ennek ellentétaként a töltetben létrejön a fúzió megvalósulásához szükséges sűrűség. A most kipróbált négy lézernyaláb összesen 43 ezer joule energiájú infravörös lézerefényt bocsátott ki a másodperc 5 milliárdod része alatt. Ez a 8 terawattos teljesítmény tízszerese az USA teljes villamoserőművi teljesítményének.

Az egész rendszer futballpályányi területet foglal el, a kivitelezés 1997-ben kezdődött. Az építkezés jóváhagyásakor 1,2 milliárd dolláros építési és további 1 milliárd dolláros kutatási-fejlesztési költséget hagytak jóvá. (A költségeket korábban még alacsonyabbra becsülték, 1995-ben összesen „csak” 1,8 milliárd dollárral számoltak, tizenöt évi működtetési költséget is beleszámítva.)

A program jóváhagyásakor az ígéretes energiatermelési mód kidolgozása csak az egyik, talán nem is a legfontosabb szempont volt. A berendezés megépítését az atomfegyverek fejlesztésével foglalkozó szakemberek nélkülözhetetlennek tartották az amerikai nukleáris fegyverek megbízhatóságának fenntartásához. 2000-ben azonban veszélybe került ennek a valaha volt legnagyobbak közé tartozó amerikai tudományos beruházásnak a jövője. A számvevőszék feltárta, hogy a költségek elérik a 4 milliárdot, és az eredetileg tervezett 2004-es indulással szemben 2008 előtt nem készülhet el a rendszer. Az új adatok fényében az alapkutatók már túl drágának tartották a programot. Az energiatermelés megvalósításán fáradozók pedig egyre kevésbé reménykednek abban, hogy ez a műszaki megoldás valaha is gazdaságos lehet. A katonai fejlesztők viszont változatlanul fontosnak tartották a rendszer megépítését, tehát az építkezés folytatódott.

A mikrorobbantásos kísérleteknél, a mágneses plazmaösszetartásos vizsgálatokhoz hasonlóan, az egyre nagyobb rendszerek építésével párhuzamosan fontos kísérleteket végeznek kisebb berendezéseken. A Sandia Nemzeti Laboratóriumban (Albuquerque, USA) gyors plazmakisüléssel 800 ezer fok hőmérsékletre fűtötték egy kis aranyüreg belsejét. A kisülés energiája üregben jó hatásokkal termikus röntgensugárzássá alakul át. Ezzel a röntgensugárzással a fúziós kapszulát eredeti méretének 14/21-ed részére tudták összenyomni. Ekkora kompressziót lézeres kísérletekkel még nem sikerült elérni. A következő kísérletsorozatban már a 2,5 millió fokos hőmérsékletet elérése a cél.

Mágneses plazmaösszetartás: <http://www.rmki.kfki.hu/~zoletnik> (összefoglaló; sok link)
Mikrorobbantások: <http://www.lnl.gov/nif/>

J. L.

SUGÁRZÁSOK KÍSÉRIK A VILLÁMOKAT

Új jelenséget fedeztek fel az atmoszférában: a villámlást röntgen- és más sugárzások kísérik. A villámlásból származó sugárzásokat már az 1920-as évek óta vizsgálják, de az eredmények nagyon ellentmondóak és bizonytalanok voltak. Néhány esetben észleltek ugyan sugárzásra utaló jeleket, de ezek származhattak a környezet egyéb forrásaiból is. A zivatarok, a villámlás kiszámíthatatlan fellépése miatt a kísérleteket nem lehetett megismételni. Szerencse kellett ahhoz, hogy a villám éppen a mérőberendezés közelében csapjon le. A nagyenergiájú gamma- vagy röntgensugarakat néhány száz méter távolságban lehet csak kimérni, a távolabbiakat már elnyeli az atmoszféra. A nagyenergiájú elektronok esetében jóval kisebb az észlelési távolság, a detektor csak néhány méter távolságban levő forrást képes érzékelni. Egyes helyeken gyakori a villámlás, például Floridában, de itt is

évek telhetnek el, míg újra az észlelőrendszer közelében csap le egy villám.

A Floridai Műegyetem kutatói megteremtették a megismételhető, ellenőrzött kísérletek feltételeit. Mérőrendszerüktől huszonöt méter távolságban egy maga után rézdrótot húzó rakétát lőttek fel, lényegében egy nagyon magas villámhárítót hozva létre – ebbe csapott bele a villám a tervezett helyen és időben. A rakétával kiváltott villámok mintegy ezerszer hosszabb utat futottak be, mint a laboratóriumban előidézhető legnagyobb kisülések. Szcintillációs detektoruk röntgensugárzást, gammasugarakat és nagyenergiájú (relativisztikus) elektronokat észlelt még a villám fényének felvillanása előtt. A sugárzások már akkor felléptek, amikor a lefelé haladó villám még el sem érte a talajt. A sugárzások maximum 160 mikroszekundummal a villám felfelé indulása előtt jelentkeztek, és a talajból a felhők felé induló erős áram megindulásakor vagy néhány mikroszekundummal utána szűntek meg. A kutatók 37 mesterséges villámról számolnak be közleményükben, 31 esetben észleltek a kísérő sugárzást. Véleményük szerint valószínűleg hasonló sugárzások kísérik a természetes, felhő-föld villámokat.

A kísérlet vezetője szerint egy közelünkben lecsapó villámtól körülbelül akkora röntgensugár-dózist kaphatunk, mint egy fogászati röntgenezésnél. Persze ha valóban a közelünkben csap le a villám, akkor nem ez lesz a fő gondunk.

A nagy nyomáson, nem homogén elektromos terekben fellépő átütéseket leíró modellek legtöbbje nem számol sugárzások felléptével. A folyamat fizikáját újra kell gondolni.

alapcikk: J. R. Dwyer et al, Science. **299**, 694. 31 January 2003 – róla: Philip E. Krider: Deciphering the Energetics of Lightning. Science. 31 January 2003. 669–670.

Nicola Jones: Lightning Strikes Release Powerful X-ray Bursts. New Scientist. 8 February 2003

J. L.

ÚJ AIDS-GYÓGYSZER

Egy új típusú AIDS elleni gyógyszer-család első tagját engedélyezték az Egyesült Államokban. Néhány héten belül az Európai Unióban is megtörténik a törzskönyvezés. A gyógyszer az ún. fúziógátlók csoportjába tartozik: molekulája mint egy pöcök beékelődik a vírus és az általa megtámadandó fehérvsejt közé, megakadályozván, hogy a vírus bejusson a sejtbe, és ott szaporodni tudjon. Az így működő szerek azért tűnnek ígéretesnek, mert tulajdonképpen fizikailag gátolják meg ezt a folyamatot, így valószínűleg nem alakulhat ki ellenük rezisztencia.

A fúziógátlók első, hamarosan forgalomba kerülő képviselője, az ún. T20 peptid azoknak az AIDS-betegeknek nyújthat reményt, akiknek szervezetében a vírus már rezisztenciát mutat a ma rendelkezésre álló gyógyszerekre. A T 20 rendkívül drága: egy évi adaga kb. 20 ezer dollárba kerül, amiből egyértelműen következik, hogy legfeljebb a fejlett országokban fogják alkalmazni, és semmiféle esélyt nem adhat az afrikai vagy ázsiai betegek millióinak.

Várható a gyógyszer-család újabb tagjainak kifejlesztése és megjelenése, most engedélyezett első képviselőjüknek ugyanis az immunrendszert blokkoló erős mellékhatása van. (Reuters 03.14.)

G. J.

ÚJ MŰSZER AZ EMLŐRÁK KORAI FELISMERÉSÉRE

Már a négy mm átmérőjű emlődaganat is felismerhető egy új diagnosztikai eljárással – írta a *New Scientist* február 20-án. Az ún. „DEBI” technika (Diffraction Enhanced Breast Imaging) segítségével nem egyszerűen röntgenfelvételt készítenek az emlőről. Az új műszer nemcsak azt a különbséget észleli, ami az egészséges és a tumoros sejtek között a

röntgensugár elnyelése szempontjából van, hanem azt is, hogy a daganatos sejteken megváltozik a röntgensugarak szóródása is. Ezért állítólag akár feleakkora tumort is észrevesz, mint a mai mammográfok. A műszert egyelőre operált emlőkből származó szöveteken tesztelték, és a londoni University College (UCL) munkatársa, Robert Speller szerint az eredmények nagyon biztatóak.

A módszer megbízhatóságát egyelőre tesztelik. Az emlőráknál a korai felismerés rendkívül fontos, hiszen csak az adhat reményt a gyógyulásra. Ugyanakkor ki kell zárni az álpozitivitás lehetőségeit, hiszen beláthatatlan következményei lehetnek, ha valaki tévedésből kerül be a daganatterápia útvesztőibe, esetleg felesleges műtéti és kemoterápiás beavatkozásokon megy keresztül.

G. J.

GÉNTERÁPIA – BUBORÉKOKKAL

Brit kutatók génterápiás eljárásokhoz olyan új módszert fejlesztettek ki, amelyről azt állítják: segítségével minden eddigi módszernél hatékonyabban lehet megoldani a beépítendő gének szállítását és sejtekbe történő bejuttatását. A brit Hammersmith Hospital, az Imperial College London és a Medical Research Council munkatársai eredményeikről a *Gene Therapy* című folyóirat február 24-i számában számoltak be. Az eljárás szerintük nem csupán hatékonyabb, hanem biztonságosabb is az eddig kipróbáltaknál.

A kutatások kezdetén az egy gén hibájából kialakuló betegségek génterápiás kezeléséhez fűzték a legnagyobb reményeket, hiszen azoknál a jó gén bevitele elvileg a betegség okának megszüntetését és ezzel a gyógyulást jelentené. Az elmúlt hónapokban azonban két olyan, immunhiányban szenvedő kisgyermek haláláról is beszámoltak a kutatók, akiknél a génterápiás kísérlet

végzetesnek bizonyult. Az új gén rossz helyre is beépült, rákkeltő gének működését indította el, és ezzel leukémiát okozott. Ez a génterápiás próbálkozások újragondolására kényszeríti a kutatókat, egyes országokban le is állították a hasonló klinikai vizsgálatokat.

A több génnel összefüggésbe hozható betegségeket, például a daganatos kórképeket illetően azonban sikeresebb próbálkozások is vannak. Ma már világszerte több ezer beteg vesz részt olyan klinikai kísérletekben, amelynek célja, hogy megakadályozzák a ráksejtek szaporodását vagy terjedését, illetve megtanítsák az immunrendszert a ráksejtek elpusztítására.

A brit kutatók módszere valószínűleg nem oldja meg a génterápia súlyos problémáit, hatékonyságát azonban az állatkísérletek szerint növeli. A gének beépítésére ún. mikrobuborékokat alkalmaztak. Ezeket az intravénásan a szervezetbe juttatott, kb. 3 mikron átmérőjű gázgömböcskéket a gyógyászatban a hatékonyság javítása érdekében kontrasztanyagként használják ultrahangos vizsgálatoknál. Kiderült azonban,

hogy amikor az ultrahang eléri a mikrobuborékokat, azok szétpukkadhatnak, és a környezetükben lévő sejteken kicsi lyukakat „vágnek”. Ez adta a kutatóknak az ötletet ahhoz, hogy ezeken a lyukakon keresztül géneket próbáljanak bejuttatni a sejtekbe.

Mikrobuborékokat kiválasztott DNS-szakaszokkal keverték össze, majd egerek vázizomzatába juttatták. Ezután ultrahanggal „kezelték” az adott területet, és azt tapasztalták, hogy az örökítőanyag a korábbi módszereknél jóval nagyobb hatékonysággal épült be az ott lévő sejtekbe. Elképzeléseik szerint az eljárás nemcsak a génbevitel eredményességét, hanem irányíthatóságát is növelné, hiszen az ultrahangkezelésnél pontosan lehet „célozni”.

Az ígéretesnek tűnő eljárással azonban eddig csak ún. jelző géneket építettek be az állatokba, olyan örökítőanyag-szakaszokat, amelynek útja és jelenléte könnyen nyomon követhető.

G. J.

Jéki László – Gimes Júlia



Könyvszemle

Burgerné Gimes Anna: A közép-európai átalakuló országok gazdaságának és mezőgazdaságának összehasonlító elemzése

A Századvég Kiadó tankönyvsorozatának harmadik köteteként látott napvilágot a magyar agrár-közgazdaságtan egyik vezető szaktekintélyének tollából az átalakulás-gazdaságtan egy kevésbé feltárt témakörét rendszeresen körbejáró elemzés. Az írás monografikus jelleggel és átfogóan taglalja az Európai Unióba készülõ posztkommunista országok agrárgazdaságának szerkezeti, szervezeti, tulajdoni és teljesítmény-elemeinek változását, s mindezt makroökonómiai összefüggésbe helyezi.

Az első részben a szerző a vizsgált országok nemzetgazdasági fejlődésének legfontosabb mutatóit elemzi, bemutatja a transformációs visszaesés mélységét és a kilábalás fokozatos létrejöttét is. Az átalakulás stratégiájáról folyó szerteágazó vitákat a szerző lényegre törően ismerteti, a washingtoni konszenzus szempontrendszer köré csoportosítva az érveket és az ellenérveket. A viták mérlegét megvonva a fokozatos átalakulást pártolók érveit véli meggyőzőbbeknek, és elveti azt a többségi nézetet, amely az átalakulás sebességével, radikalizmusával vagy átfogó voltával magyarázza a kilábalás sikerét vagy sikertelenségét. Súllyal szól a Közép-európai Szabadkereskedelmi Társulás, a CEFTA jelentőségéről és a regionális kereskedelem, a kölcsönös nyitás – kissé az EU-tól is ösztönzött – szempontjáról. Az átalakulás gerincét jelentő privatizálás természete

szerint mindenütt sokféle érdek ütközésének terepévé vált, ezért lelassult, így hatékonyságnövelő hatásai is csak késleltetve és töredékesen bontakozhattak ki (33-34. pp.).

A második rész a mezőgazdasági ágazat helyzetéről szól. A szerző bemutatja, hogy e területen a visszaesés minden országban meghaladta a nemzetgazdasági átlagot, vagyis különösen mély és elhúzódó volt. Ebben az irányítás alkalmazkodóképtelensége, a keleti piacok összeomlása, az amerikai és EU eredetű túlkínálat, a különösen erőteljes nemzetközi – részben szubvenciók – verseny is szerepet játszott. A privatizáció e területen is lassan ment végbe, a földforgalom és a piaci viszonyok sokrétű korlátozása minden országban jellemző – és hatékonyságkorlátozó – maradt. A privatizáció hatására hosszabb távon ebben az ágazatban is megfigyelhetővé vált a hatékonyság növekedése. Az agrárágazat részaránya a GDP-ben mindenütt mérséklődő irányzatot mutat. Más a helyzet a foglalkoztatással. Míg az élenjáró reformországokban az ágazat foglalkoztatásban játszott szerepe is mérséklődött, ez – mutat rá Burgerné – részben statisztikai átsorolásokra vezethető vissza (47. p.). A kevésbé fejlett és a lassabb reformtempóval rendelkező délkelet-európai országokban a társadalom demodernizációs alkalmazkodási stratégiáját jelentette meg az, hogy átmenetileg jelentősen – akár 30 (!) % fölértire is – megnőtt az ágazat részaránya a nemzetgazdasági foglalkoztatás egészében (ez az uniós átlag tízszerese).

E kép kiegészülhet azzal, amit a mezőgazdasági külkereskedelem mutat: a forgalom egészének Nyugatra terelődése elle-

nére a FÁK-országok jelentős piaci részesedést őriztek meg/szereztek vissza: a bolgár agrárkivitel 34, a lengyel 32, a litván 47 százaléka továbbra is a keleti piacokon talál fölvevőre (58. p.). A továbbiakban sor kerül a birtokszerkezet elemzésére, ahol minden átalakuló országban egyértelműnek mutatkozik az egykori szövetkezetekből átalakult társas nagyvállalkozások versenyképességi előnye (78. p.).

A kötet legnagyobb részét kitevő harmadik fejezetben az egyes átalakuló országok mezőgazdaságáról olvashatunk tömör leírást. Ebből részletesen megismerhető az egyes országok eltérő átalakulási pályája, ami részben az eltérő történelmi és földrajzi adottságokra, részben viszont az eltérő gazdaságpolitikai prioritásokra vezethető vissza.

Az ágazati elemzéseket összefoglalva a szerző kiemeli (183. p.), hogy az ágazat termelése még sehol sem érte el a 80-as évek teljesítményét, tehát – különösen a Jánossy-féle értelmezést követve – a recesszió e területen még messze nem ért véget. Az uniós csatlakozás összefüggésében különösen fontos adottság, hogy a tizenkét térségbeli tagjelölt közül csak Magyarország és Bulgária agrárszaldója pozitív (bár a magam részéről az ágazati szaldó közgazdasági jelentőségét sosem

tudtam értelmezni). Burgerné meggyőzően emeli ki: a belső kereslet mértéke és a hazai termelés versenyképtelensége erős korlátokat szab(ott már) a CEFTA-beli piacnyitásnak is. A mennyiségi többlet a minőségi, higiéniai, választéki és értékesítési nehézségekkel társult, és ez a magyarázata a – különösen az orosz válságot követően terjedő – agrárprotekciónizmusnak. Érdekes lett volna megtudni, mit gondol a szerző, várhatóan mennyiben tud az efféleképp évtizedes szinten is „gyermekcipőben” maradó ágazat az EU-piac erős versenyének megfelelni.

Mindent egybevéve a kötet tárgyyszerűen és kiegyensúlyozottan szól egy, a közbeszédben az érzelmi túltelítettség, a költői túlzások és a fékezhetetlen álmódoszás jellemezte témaköréről, reprivatizációról, nyertesekről és vesztesekről, sok-sok tényt és adatot reálisan olvasható terjedelemben egybe gyűjtve. Nemcsak az egyetemi hallgatóknak érdemes elolvasniuk! (*Burgerné Gimes Anna: A közép-európai átalakuló országok gazdaságának és mezőgazdaságának összehasonlító elemzése. Századvég Kiadó, Budapest, 2001. 196 p.*)

Csaba László

az MTA doktora, egyetemi tanár,
(DE, CEU, BKAE)

Fodor István: Környezetvédelem és regionalitás Magyarországon

A szerző két, logikusan összekapcsolódó, a gyakorlatban mégis alig találkozó cselekvéssort helyez tudományos vizsgálódása középpontjába: a környezetvédelmet és a regionális fejlesztést. Mindkét cselekvéssor sokszereplős, ugyanazokkal a szereplőkkel, az államigazgatástól a civil szervezeteken át a vállalatokig, háztartásokig, egyénekig. Mindkét cselekvéssor konkrét földrajzi terekben fejt ki hatását, gyakran összehangolatlanul, egymás célkitűzéseit gyengítve. Maga a „környezetvédelem” szakkifejezés is defen-

zív értelmű: a gazdasági növekedés kártevéseitől kell óvni környezetünket. A regionális fejlődés alatt meg többnyire az egyes régiók gazdasági növekedésére gondolunk – pedig a fejlődés és a növekedés nem szinonimák. A kompromisszumot kínáló *fenntartható fejlődés* fogalom ugyan már két évtizedes, s elterjedése is kétségtelen, de még mindig erősebb a koncepcióalkotásban, mint a gyakorlati tervezésben.

A szerző a környezetvédelmet állítja vizsgálódásainak középpontjába. A környezetvédelemből hiányzik az átfogó regionális szemlélet. A vízvédelem vízgyűjtők szerint rendeződik, a felszín alatti vizek védelme

vízbázisok szerint; a természetvédelem természeti tájhatárokat követ, az épített környezet főleg esztétikai értékével szerepel, az emberi életfeltételeket formáló szerepe feledésbe merül (pedig például a zajártalomnak ez a fő helye), a regionális fejlődés térségeit közigazgatási határok veszik körül. A fenntartható fejlődés olyan színlelőadás, amelyben – az egységes szövegek könyv ellenére – a színészek nem végszavaznak egymásnak, s mindegyik más színpadon játszik.

A könyv fő érdeme, hogy újra meg újra kihangsúlyozza a környezet s a benne gazdálkodó települők társadalom térbeli egységét és kölcsönhatásait. Fodor kitűnő elméleti felkészültségű terepi ember, hatalmas tapasztalati ismeretanyag birtokában van Magyarország környezetéről. A környezet terhelésének változásait taglaló fejezet világosan összekapcsolja e terhelést a gazdasági szerkezet változásaival és a regionális fejlődés korszakaival. A Magyarország környezeti állapotának 20. század végi változásait taglaló terjedelmes

(közel kétszáz oldalas) fejezet az egyes környezeti elemek elemzésén kívül nem feledkezik meg az épített környezetről, s a környezetnek az ember egészségére gyakorolt hatásáról sem. Azután esettanulmányokat olvashatunk három eltérő szintű térség – a Duna-Dráva Nemzeti Park, a Duna-völgyi régió és a Dél-dunántúli régió – környezet-, természetvédelmének és társadalmi-gazdasági tényezőinek összefüggéseiről, s külön fejezetet kap a környezeti cél-állapot meghatározása települési, kistérségi és regionális szinten.

A szerző – a MTA Regionális Kutatások Központja Dunántúli Tudományos Intézetének (Pécs) kutatásvezető professzora – negyven év kutatási tapasztalatát összegezte a környezetvédelmi szakirodalomban hivatkozott könyvében. (*Fodor István: Környezetvédelem és regionalitás Magyarországon. Dialóg Campus Kiadó, Budapest-Pécs, 2001. 488 p.*)

Enyedi György
az MTA rendes tagja

Engel Pál: Szent István birodalma. A középkori Magyarország története

A sajnálatosan korán elhunyt akadémikus angol felkérésre írta meg ezt a munkát, angolul korábban is jelent meg, mint a magyar kiadás. A felkérés nyilván nem volt véletlen, hiszen Engel Pál saját bevallása szerint tudatosan törekedett a mai angolszász történetírás követésére, hogy tudniillik csak a lényeges dolgokat írja meg, és közérthetően. Itt is ez történt. Engel kiváló áttekintést adott, jó részt az elfogadott szemléletben, de közli saját új megállapításait is (honor, a 14. századi „új birtokadományozás”). Nagybírászt politikai eseménytörténetet ír, hiszen ezt várja el egy ilyen összefoglalás olvasóközönsége, de a terjedelemnek majdnem egyharmada a társadalmi viszonyokat, az intézményeket, vagyis a struktúrát vizsgálja, miköz-

ben kellő figyelmet szentel a gazdasági fejlődésnek is. Az Árpádok utáni korban a már korábban, régóta tisztelt Nagy Lajos és Mátyás mellett két másik uralkodót sorol a nagyok közé, I. Károly Róbertet (öt már a 20. sz. első felében kezdték becsülni) és Zsigmondot (akire talán Mályusz terelte a figyelmet). Szakit számos megrögzött értékeléssel. „Hunyadi pozícióját, ambícióival és ravaszságával együtt, de úgy látszik, tehetsége nélkül, idősebb fia . . . László örökölte” (247. p.). Kissé más ez, mint az Erkel-opera nyomán megszokott értékelés, de bizonyára Engelenek van igaza. A nemzeti pátosztól, helyesen, távol áll. Ahogy előszavában írja: „Remélem, hogy ebben a könyvben a Kárpát-medence egyetlen olyan lakosa sem fog élvezetet találni, akit erős nemzeti érzések fűtenek.” (XI. 1.) Sok egyéb környékbeli állam történetfelfogásától nagyon eltérő ez a könyv. Ezért is örülni kell, hogy ez a kötet reprezen-

tálja angolul – méltó külsővel – a mai magyar történetírás felfogását. Engel mindig figyelmet fordít a nem magyar népekre, de egyértelművé teszi, hogy Szent István birodalma magyar állam volt, az adott kor felfogása sze-

rint is. (*Engel Pál: Szent István birodalma. A középkori Magyarország története. História Könyvtár. Monográfiák 17. História-MTA Tört.tud. Int., Bp., 2001. 343 p., 7 térkép*)
(-r. -r.)

Farkas János: Információs- vagy tudástársadalom?

Farkas János könyve egy olyan informatív „mankó” vagy térkép, amely minden érdeklődő számára eligazítást nyújt az információs társadalom témájának útvesztőiben. Mindamelllett olyan értékelésekkel, elemzésekkel találkozhatunk a könyv olvasása közben, amelyek a témában már jártas kutatók számára is értékes anyagként szolgálnak.

A könyv fejezetei igen jól épülnek egymásra, folyamatosan építik fel a szerző álláspontját, amelyet a végén összefoglalóan, külön fejezetben is tárgyal. A függelékben pedig nemcsak az általa áttekintett irodalmat találhatjuk meg, hanem egy rövid fogalomtár is segít bennünket az eligazodásban. Nagyon is szükség van erre a segítségre, hiszen olyan új és alig tisztázott fogalmakkal találjuk szembe magunkat, mint például a globális társadalom és gazdaság, az információs és kommunikációs technikák (IKT), a posztfordizmus vagy a posztindusztriális gazdaság.

Az utóbbi évtized elméletalkotói – a fejlettebb mobilkommunikációs technikák értékelésével – már a *tudástársadalom* terminust használják a legszívesebben. Farkas János munkájának talán legnagyobb erénye, hogy minden értelmezést megpróbál megfelelő távolságtartással kezelni. Szociológusként világosan látja, hogy a technikai környezet változásainak elemzése nem ad teljes képet a valóságról. Ugyanakkor az is egyértelmű számára, hogy az információs társadalom hagyományos fogalma csak egy nagyon merev társadalmi valóságot képes rögzíteni. A tudás társadalmi szerepének túlhangsúlyozása is nagyon sok szempontból

problemátikus: oktatási kérdéseket vet fel, megmerevítheti a társadalmi mobilitást stb. Ugyanakkor – a kor liberális gondolkodóihoz hasonlóan – ő is a demokratikus intézményrendszer legfontosabb eszközeként kezeli egy ilyen hálózati alapon szervezett társadalom létrejöttét. Ezzel együtt, inkább hajlik az információs-kommunikációs társadalom fogalmának használatára, ami sokkal jobban írja le azt az alapvetően gazdasági érdekeken alapuló, információ (és/vagy tudás) adásvétele köré szerveződő (vagy másként: szimbolikus tőkefajták átválthatóságán alapuló) világot, amely egyre inkább jellemzi az új évezred elejét.

Farkas helyesen utasítja el a forradalmi változások eszméjét, hiszen – történeti kontextusba helyezve – a technikai-társadalmi változások nagyon is kontinuuus módon, szervesen egymásba kapcsolódva, interdependens viszonyban (a szerző szavaival élve: dialektikusan) mennek végbe. Ugyanilyen jól világítja meg azt is, hogy a technikai determinizmus – egykor igen népszerű tudomány-szociológiai iskolája – mennyire egyoldalú magyarázatokat eredményez, ha a társadalmi hatásoknak nem tulajdonítunk kellő jelentőséget. Mindamelllett nem biztos, hogy az általa javasolt evolúciós szemlélet megfelelő módon írja le a technikai-gazdasági-társadalmi változások egészét. Sokkal pontosabban fogalmaz akkor, amikor – az Actor-Network modellre utalva – a technikai és társadalmi hálózatok szövetéről beszél, amelyek elválaszthatatlan közelségben, egymásba ágyazva „fejlődnek”.

A könyv egyik nagy előnye, hogy a szociológiában járatlanok számára is érthető, mivel az első fejezetben Farkas számba veszi

azokat a társadalomelméleti koncepciókat (Saint-Simontól Marxon át Zygmunt Baumanig), amelyek a téma megalapozása szempontjából elengedhetetlenek. A következő részben már az információs társadalom fogalmi meghatározásai kerülnek terítékre. Farkas információs társadalom definíciója a következő: „a társadalmi szervezet sajátos formája, amelyben az információ termelése, fogalmazása, alkalmazása a *termelékenység* és a *hatalom* alapvető forrásává válik” (kiemelés tőlem, F. P.).

Külön fejezetben olvashatunk az információs társadalom modelljeiről. A könyv talán legfontosabb és legjobban sikerült fejezete a gazdasági és társadalmi következményeket tárgyaló rész. Az Információs Technikai Forradalom (ITF) kialakulása óta ('70-es évek) a világgazdasági trendet egyre inkább a termelékenység visszaesése jellemzi. A vállalatokat – írja Farkas – ma már nem a termelékenység, hanem a jövedelmezőség motiválja. Természetesen a vállalatok korábban is profitmaximalizálásra törekedtek, de a tömegtermelés tendenciáját felváltották az egyedi, egyre inkább személyre szabott gyártási folyamatok (lásd számítógép- és autógyártás).

Világossá vált, hogy a K+F ráfordítások növelésével lehet igazán „felporgetni” egy gyengülő gazdaságot, miközben a foglalkoz-

tatás- és munkaerő-politika kérdéseiről sem feledkezhetünk meg. Itt kerül említésre a „mag-munkaerő” és a „rendelkezésre álló munkaerő” fogalmak elkülönítése, ahol az első az információval dolgozó menedzsereket és analitikusokat, a második pedig a piaci igényektől függően munkába állítható csoportokat jelöli. Ezzel kapcsolatosan létrejön egy új alkalmazotti struktúra (baloldali fogalommal élve: új proletariátus), amely nagyon könnyen kiszorulhat a munkaerőpiacról, illetve teljesen ki van szolgáltatva a „mag-munkaerőt” alkotó csoportoknak és tulajdonosoknak. Ez a kialakulóban lévő új foglalkoztatási struktúra sajnos csak jelzésszerűen van jelen a könyvben, a probléma teljes kidolgozása még várat magára. Természetesen egy ilyen elméleti összefoglalásokat tartalmazó munka a legtöbb kérdéssel csak érintőlegesen foglalkozhat, mégis sokat segíthet bennünket abban, hogy közelebb jussunk az információs társadalom fogalmának megértéséhez. Még akkor is, ha a témával kapcsolatban ma még több kérdést kell megválaszolnunk, mint ahány szilárd kiindulópont rendelkezésünkre áll. (*Farkas János: Információs- vagy tudástársadalom? Infonia–Aula, Budapest, 2002. 184 p.*)

Faragó Péter

tudományos munkatárs (MTA – SZKI)

Ranschburg Jenő: Jellem és jellemtelenség

A *Félelem, harag, agresszió* című, joggal sikeresnek bizonyult kötete óta ez a szerző legnagyobb ívű, tiszteletre és elismerésre méltó vállalkozása. Csak néhány motívumát kiragadva: az ember és állat közötti megkülönböztetés dilemmáit konstátálva a behaviourizmust azért kárhóztatja, mert az egyenlőséget összetéveszti az egyformasággal. Szerinte „Lorenz úgy gondolja: valószínűleg a civilizáció túlszervezettsége az oka annak, hogy a társadalom rosszul tűri az egyéni különbségeket.” (7. p.)

Nagyon érdekes például annak a meglepő kísérletnek a leírása, amelyet néhány évvel korábban az Amerikai Egyesült Államok egyik egyetemén végeztek. Ötvenhét hallgató közül ötvenhárom tartotta nagy-szerűnek, vagy legalábbis jónak azt a szót szerint minden esetben megegyező minősítést, amelyet egyéni személyiségrajz gyanánt kínáltak fel nekik.

Az introvertált/extrovertált típusú személyiség bemutatása (főként Jung alapján) szintén találó. Szerencsés fogás Eysenck és Hippokratész típusának ütköztetése (37. p.). Többek között Kanttal vitatkozva tér ki

a szerző a Tízparancsolat erkölcsi előírásainak relativizálására. (Itt persze – véleményem szerint – érdemes lenne az *Ószövetség* Jób könyvének jungi értelmezését is részletesen kibontani.)

Meggyőző a pszichoanalízis – elsősorban Freud – identifikáció fogalmának körülfárása. Találónak érzem ama, Brechtre való utalását, miszerint el kell átkozni azt a társadalmat, amelyben a becsületességhez a hősiesség árán vezet az út. Vagy vegyük Shakespeare III. Richárdjának és Dosztojevszkij Bűn és bűnhődésének összevetését. III. Richárd önmagát hitelesen elfogadva dönt úgy, hogy gazember lesz, míg Raszkolnyikov saját valójával szembeszegülve válik gazemberré.

Ranschburg szerint a jellem az életkor előrehaladtával mindinkább kifejeződik: „aki gyermekkorában becsületes volt, felnőttkorára még inkább azzá válik (és fordítva) ... idősebbé válva, az ember lecsillapodik: becsületével nem hivalkodik, jellemének pozitív jegyeit kevésbé 'ragyogtatja' ...” (119. p.).

Ács Tibor: Haza, hadügy, hadtudomány

E címen jelentette meg hadtörténeti és tudománytörténeti írásait Ács Tibor akadémiai doktor, az MTA Hadtudományi Bizottságának elnöke. A hadtudomány magyar művelői között rajta kívül eddig még senki sem akadt, aki munkásságáról a más tudományok területén már régóta alkalmazott módon, összegző szándékkal, összefoglalóan ismertette volna korábban megjelent publikációi főbb mondanivalóit. Pedig ez a módszer előmozdítja a publikációkban kifejtett témák mélyebb értelmezését, elősegíti azok továbbgondolását.

A könyvből olvasható hadtörténeti és tudománytörténeti írások nyolc részre tagolhatók. Először a magyar hadügynek a XIX. század első felére vonatkozó jellemzőit ismerteti a szerző, majd a kor magyar katonai

Hosszan lehetne taglalni a szerző adekvát, lényegyet felvillantó elemzéseit (például a Hippokratésről avagy a Kretschmerről szóló diszkuszióját, amelyek mellett joggal kap megfontolt helyet Milne Micimackója, Rejtő Jenő, Rousseau, s még sokan).

Érett, világos beszédű, korrekt mű Ranschburgé, amelynek a legfőbb tanulsága számomra az általa idézett Kosztolányi vers:

„Okuljatok mindannyian e példán.
Ilyen az ember. Egyedüli példány.
Nem élt belőle több és most sem él,
s mint fán se nő egyforma két levél,
a nagy időn se lesz hozzá hasonló.”

Divattá vált – talán joggal – az erkölcs, az etika kérdéseivel foglalkozni. A sok, időnként dilettáns mű között kellemes kivétel Ranschburg Jenő méltatott kötete. (*Ranschburg Jenő: Jellem és jellemtelenség. Saxum Könyvkiadó Bt., Budapest, 2002. 206 p.*)

Balogh Tibor

Az MTA doktora, kutatóprofesszor
Károli Gáspár Református Egyetem,
Szegedi Tudományegyetem

gondolkodóinak nézeteit taglalja. Ezt követik az 1848-49-es szabadságharc hadügyéről írt tanulmányok. (Itt némileg zavaró, hogy a szerző az akkori Hadügyminisztériumot nehol Honvédelmi Minisztériumnak titulálja.) A könyv következő részében a XIX. század második felében hazánkban felvetett hadtudományi nézetek képviselőit bemutató cikkek olvashatók, majd a XX. század első részében működő magyar hadtudósok bemutatása következik, sok új információval. A VI. rész a XX. század második felében végbement hadtudományi változásokról készült dolgozatokat ismerteti és minősíti.

A könyv végén kaptak helyet azok a tanulmányok, amelyeket a szerző több munkatárs közreműködésével állított össze, és a hadtudomány közelmúltját, jelenét és jövőjét elemzik. Belőlük világlik ki igazán meggyőzően, hogy mennyire időszerű és helyes

volt a Magyar Tudományos Akadémiának az az 1996-os döntése, amelynek alapján a IX. osztály hatáskörében jött létre a Hadtudományi Bizottság. Az elmúlt évek e lépés időszerezését teljes mértékben igazolták.

Már a könyvben tárgyalt témák felsorolása is önmagában érzékelteti, hogy az írások nemcsak egy-egy részletkérdést világítanak meg, de a hadtudományi gondolatok egész sorára mutatnak rá, amelyek ismerete fontos feltétele minden további elméleti és gyakorlati katonai probléma megközelítésének.

Magyarországon már a XIX. század elejétől kezdve rendszeresen foglalkoztak a hadtudomány különféle kérdéseivel, és gondosan tanulmányozták a külföldi hadtudósok írásait. Ezek ismeretében fogalmazták meg a hazai körülményeket figyelembe vevő gondolataikat. Életük munkásságát megismerve túlzás nélkül állíthatjuk: a hadtudomány akkori művelői kezdettől fogva úgy vélekedtek, hogy bár a hadtudomány törvényszerűségei egyetemes érvényűek, csak konkrét körülmények között értelmezhetőek. Ma is elismerjük, hogy helyesen vélekedtek a tér és az idő szerepéről, és jól látták, hogy a megérett

kérdések eldöntésének halogatása milyen súlyos következményekkel járhat.

Egyetértve a szerzővel, valóban hasznosnak tűnnék, ha a XIX.-XX. századi magyar katonai teoretikusok műveit újból közreadnák, miután azokban sok olyan gondolattal találkozunk, amelyek mai problémáink megoldásához is szempontokat adhatnak. A közreadott régi kiadványoknak szerepük lenne a katonai hagyományok gazdagításában is. Ezzel elérhetnénk, hogy a múlta emlékezve ne mindig csak a külső formákra, egyenruhákra történjék utalás. A magyar hadtudósok a maguk idejében sok olyan aktuális hadügyi témával foglalkoztak, amelyekkel felzárkóztak a világ legismertebb német és francia tudósaihoz (Carl von Clausewitz vagy Karl Clausewitz, Antoine Henri Jomini, Károly főherceg stb.).

A szerkesztők kitünő munkáját dicsérem, hogy a publikációk valódi történelemkönyvet alkotnak, és élvezetes olvasmányt jelentenek. (*Ács Tibor: Haza, hadügy, hadtudomány. Honvédelmi Min. Oktatási és Tudomány-szervező Főoszt., Bp., 2001. 300. p.*)

Móricz Lajos
akadémiai doktor

Szombathelyi tudós tanárok

Az idő visszafordíthatatlanul perog, múlásával egyre inkább szétválasztja a jelent az egykor volt koroktól, a ma emberét és annak kultúráját az elődöktől s az általuk ránk hagyott értékektől. A korokat összekötő időhíd omladozása sajnos már néhány évtized alatt elkezdődik. Persze ma már egészen másképpen élünk, mint nagyszüleink és az ő ősök, és ez rendjén is van. Arról azonban nem illik megfeledkezni, hogy a kényelmesebb élet, a technika fejlődése, a kultúra gazdagodása mind emberi tevékenység eredménye. S ha tudjuk, hogy valamely értéket kinek is köszönhetünk, akkor erkölcsi kötelességünk azt számon tartani, és ezt a tudást utódainkra hagyományozni.

Ebben a szellemben született a *Szombathelyi tudós tanárok* újabb kötete. Az 1998-ban kiadott első kötetben a szombathelyi költődésű filológus tanárookra emlékeztek, a most megjelent mű a természettudományokkal foglalkozó szombathelyi tudós-tanároknak állít emléket. A hajdani hírességek tevékenységének hatása azonban messze túlnyúlik a nagyvárosra, annak idején országos, sőt nemzetközi hírnevet is kivívtak. A könyvben követett sorrendnek (születési évüknek) megfelelően lássuk, kik is voltak ők.

Kunc Adolf (1841–1905) a szombathelyi főgimnázium igazgatója, csornai prépost és parlamenti képviselő is volt. Tanárként fő érdeme a kísérletezés és a szemléltetés elterjesztése a fizika oktatásában. Az akkor műszaki újdonságnak számító telefontal vég-

zett kísérletei és bemutatói hozzájárultak az új találmány népszerűsítéséhez. Kutatóként csillagászati és meteorológiai megfigyeléseket végzett.

Edelmann Sebő (1853–1921) premontrei kanonok – aki a természettan tanáraként és igazgatóként is Kunc Adolfot követte a főgimnáziumban – igazi polihisztor volt. Doktori értekezését számelméletből készítette, de fizikai és kémiai képzettségével élve a fényképezés elméleti alapjaival és gyakorlati alkalmazásával egyaránt foglalkozott. Saját maga készítette el a fizikai kísérletekhez szükséges akkumulátort, de projekciós spektroszkópot is tervezett. Képzettsége és tekintélye folytán nagy szerepe volt a szombathelyi villanyvilágítás bevezetésében. Személyes tragédiája, hogy műszaki érzéke és az új iránti fogékonysága olyan üzleti vállalkozások részesévé tette, amelyek egyházi körökben hivatalból elleneztek.

Gáyer Gyula (1883–1932) eredeti foglalkozását tekintve bíró volt, a természettudományban pedig botanikusként és muzeológusként tartják számon. Sokoldalúságát kézíratos formában fennmaradt versei is jelzik. Az egyetemen jogi doktorátust szerzett, de már fiatal korában kora legnevesebb hazai botanikusainak tanítványa és munkatársa volt. Növényteni tevékenységéből marandó a florisztikai és növényföldrajzi, illetve szisztematikai-monográfiái munkássága. A sisakvirág és a szedrek nemzetközi hírű szakértőjeként ismert. Szívügye volt a természetvédelem is. Jogászként és botanikusként ő alkotta meg a természetvédelmi törvény legjobb tervezetét, rövid élete utolsó harmadában pedig a Vasvármegyei Múzeum Természettudományi Tárának vezetőjeként a megye ásványait, kőzeteit és őslénytani leleteit is gyűjtötte a botanikai értékek mellett.

Wälder Gyula (1884–1944) mérnök, műegyetemi tanár, a magyar neobarokk építészet kiemelkedő alakja volt. A hagyományos stílus megtartásával igyekezett az új

törekvéseket is beilleszteni érett korában végzett munkáiba. Művei közül talán a budapesti Madách tér városképi jelentőségű épületegyüttesének kialakítása a legismertebb. Műemlékvédelemmel is foglalkozott: az ő nevéhez fűződik az egri líceum és a minorita templom restaurálása. 1935-ben az MTA levelező tagjává választották.

Pákay (Pauer) Arnold (1885–1968) premontrei pap, tanár, muzeológus. A szombathelyi gimnáziumban négy évtizeden át végzett tanári (majd igazgatói), valamint rendi munkássága mellett a Vasvármegyei Múzeum természetrajzi szertárának öre volt. A szakterületén való elmélyült munkáját a kertkultúra történetével és növényföldrajzzal foglalkozó tanulmányai is mutatják. Mindezekon túl művelődéstörténeti tanulmányt is publikált.

Náray-Szabó István (1899–1972) egyetemi tanár, az MTA tagja, posztumusz Széchenyi-díjas vegyész a röntgendiffrakciós szerkezetkutatás és a kristálykémia nemzetközi hírű hazai úttörője volt. Tudományos és oktatói pályája egy koncepció per miatt 1947-ben félbeszakadt. Az internálótáborból szabadulva – mérnöki képességeit kamatoztatva – az alkalmazott szilikátkémiában ért el sikereket. Az általa írt kézikönyvek több vegyészgeneráció számára szolgáltak alapvető szakirodalomként.

A kötet szerkesztője, *Köbölkuti Katalin* avatott szerzőket talált: Edelmann Seböre *Kovács László* főiskolai fizikaprofesszor, Gáyer Gyulára *Balogh Lajos* botanikus, Kunc Adolfra *Horváth József* könyvtáros és *Molnár László* tanár, Náray-Szabó Istvánra *Kálmán Alajos* kémikus, az MTA rendes tagja, Pákay (Pauer) Arnoldra a már említett Balogh Lajosból és *Kovács Imre Endre* premontrei szerzetesből álló szerzőpáros, Wälder Gyulára pedig *Balogh Péter* építésmérnök emlékezik. Mindegyik írás személyes hangvételű, akkor is, ha a szerzőnek nem volt közös munkája az egykori kiváló tanárral vagy

közvetlen emléke róla. Legalább ennyire fontos, hogy az olvasmányosság mellett a szerzők a teljes életmű bemutatására is törekedtek. A monografikus jelleget erősíti a bőséges jegyzetapparátus, valamint a kötetben szereplő tanárok munkásságára vonatkozó válogatott bibliográfia a könyv függelékében.

Jó volna, ha mások és máshol is követnék a Berzsényi Dániel Megyei Könyvtár példáját. A város vagy a megye jelentős tanárainak,

tudósainak mára méltatlanul elfeledett tevékenységét, örökségét összefoglalni és a jövő számára megőrizni nem csupán lokális ügy, nemzeti érdek is. A cimlapra kerülő arcképet kifakíthatja az idő, ám az embert tisztán, élesen kell megőrizni az emlékezetben. (*Köbőkuti Katalin szerkesztő: Szombathelyi tudós tanárok 2. Berzsényi Dániel Megyei Könyvtár, Szombathely, 2002. 218 p.*)

Szabados László

CONTENTS

Guest Editor: JÁNOS GERGELY

János Gergely: Introduction.....	418
Anna Erdei: The Power of Innate Immunity	422
Füst György – Zoltán Prohászka – László Cervenák: Immunological Properties of Heat Shock Proteins and Their Role in the Pathogenesis of Atherosclerosis ...	430
Éva Rajnavölgyi: Dendritic Cells and Their Therapeutical Usage.....	440
János Gergely: The Success-story of a Receptor	451
András Falus – Gergely Kozma – Zoltán Wiener – Hargita Hegyesi – Zoltán Pócs – Csaba Szalai – Edit Buzás: Histamine, Part of Th2 Immunoregulation; Postgenomic Trends Toward Metabolomics	455
Imre Kacs Kovács: Immunoglobulins in Cow's milk – Precision Arms Against Gastrointestinal Infections in the Future	461
Júlia Szekeres-Barthó: Immunological Cross-talk between the Mother and the Fetus... ..	470
Katalin Pálóczi: Post-transplant Reconstitution of the Immune System: Immunologic Aspects of the Allogeneic Stem Cell Therapy.....	477
Gyula Szegedi: Autoimmunity the Real Challenge	488
Glossary (János Gergely)	497
<i>Study</i>	
Domokos Szász: Kolmogorov, the Cosmic Mathematician.....	499
Miklós Kontra: The Study of Variation in Hungarian in Hungary and the Neighboring Countries	504
<i>Interview</i>	
Thinking Naturalistically About Human Thinking (Júlia Sipos' interview with Csaba Pléh)	513
<i>Academy Affairs</i>	520
<i>Obituary</i>	
György Marx (<i>Sándor Szalay A. – András Patkós</i>)	522
László Kákosy (<i>Ernö Gaál</i>)	527
<i>Outlook</i> (<i>László Jéki – Júlia Gimes</i>).....	531
<i>Book Review</i>	536

Ajánlás a szerzőknek

1. A Magyar Tudomány elsősorban a tudományterületek közötti kommunikációt szeretné elősegíteni, ezért elsősorban olyan kéziratokat fogad el közlésre, amelyek a tudomány egészét érintő, vagy az egyes tudományterületek sajátos problémáit érthetően bemutató témákkal foglalkoznak. Közlünk téma-összefoglaló, magas szintű ismeretterjesztő, illetve egy-egy tudományterület újabb eredményeit bemutató tanulmányokat; a társadalmi élet tudományokkal kapcsolatos eseményeiről szóló beszámolókat, tudománypolitikai elemzéseket és szakmai szempontú könyvismertetések.

2. A kézirat terjedelme szöveges tanulmányok esetében általában nem haladhatja meg a 30 000 leütést (a szóközzökkel együtt, ez kb. 8 oldalnak felel meg a MT füzeteiben), ha a tanulmány ábrákat, táblázatokat, képeket is tartalmaz, a terjedelem 20-30 százalékkal nagyobb lehet. Beszámolók, recenziók esetében a terjedelem ne haladja meg a 7-8 000 leütést. *A teljes kéziratot .rtf formátumban, mágneslemezen és 2 ki nyomtatott példányban kell a szerkesztőségbe beküldeni.*

3. A közlemények címének angol nyelvű fordítását külön oldalon kell csatolni a közleményhez. Itt kérjük a magyar nyelvű kulcsszavakat (maximum 10) is. A tanulmány címe után a szerző(k) nevét és tudományos fokozatát, a munkahely(ek) pontos megnevezését és – ha közölni kívánja – e-mail-címét kell írni. A külön lapon kérjük azt a *levelezési és e-mail címet*, telefonszámot is, ahol a szerkesztők a szerzőt általában elérhetik.

4. Szöveg közbeni kiemelésként *dőlt*, (esetleg **félkövér** – bold) betű alkalmazható; ritkítás, VERZÁL betű és aláhúzás nem. A jegyzeteket lábjegyzetként kell megadni.

5. A rajzok érkezhetnek papíron, lemezen vagy email útján. Kérjük azonban a szerzőket: tartsák szem előtt, hogy a folyóirat fekete-fehér; a vonalas, oszlopos, stb. grafikonoknál tehát ne használjanak színeket. Általában: a grafikonok, ábrák lehetőség szerint minél egyszerűbbek legyenek, és vegyék figyelembe a megjelenő olda-

lak méreteit. A lemezen vagy emailben érkező ábrákat és illusztrációkat lehetőleg .tif vagy .bmp formátumban kérjük; értelemszerűen fekete-fehérben, minimálisan 150 dpi felbontással, és a továbbítás megkönnyítése érdekében a kép nagysága ne haladja meg a végleges (vagy annak szánt) méreteket. A közlemény szövegében tüntessék fel az ábrák kívánatos helyét.

6. Az irodalmi hivatkozásokat mindig a közlemény végén, abc sorrendben adjuk meg, a lábjegyzetekben legfeljebb utalások lehetnek az irodalomjegyzékre. Irodalmi hivatkozások a szövegben: (szerző, megjelenés éve). Ha azonos szerző(k)től ugyanabban az évben több tanulmányra hivatkozik valaki, akkor a közleményeket az évszám után írt a, b, c jelekkel kérjük megkülönböztetni mind a szövegben, mind az irodalomjegyzékben. Kérjük, *fordítsanak különös figyelmet a bibliográfiai adatoknak a szövegben, illetőleg az irodalomjegyzékben való egyeztetésére!* Miután a Magyar Tudomány nem szakfolyóirat, a közlemények csak a legfontosabb hivatkozásokat (max. 10-15) tartalmaznak.

7. Az irodalomjegyzéket abc sorrendben kérjük. A tételek formája a következő legyen:

- Folyóiratcikkek esetében:

Alexander, E. O. and Borgia, G. (1976). Group Selection, Altruism and the Levels of Organization of Life. *Ann. Rev. Ecol. Syst.* **9**, 499-474

- Könyvek esetében:

Benedict, R. (1935). *Patterns of Culture*. Houghton Mifflin, Boston

- Tanulmánygyűjtemények esetén:

von Bertalanffy, L. (1952). Theoretical Models in Biology and Psychology. In: Krech, D., Klein, G. S. (eds) *Theoretical Models and Personality Theory*. 155–170. Duke University Press, Durham

8. Havi folyóirat lévén a *Magyar Tudomány* kefelevonatot nem küld, de az elfogadás előtt minden szerzőnek elküldi egyeztetésre közleménye szerkesztett példányát. A tördelés során szükséges apró változtatásokat a szerző egy adott napon a szerkesztőségben ellenőrizheti.



Elkészült a **Magyar Tudomány CD** második kiadása.

Olvasható, kereshető immár a lap három teljes évfolyama, a Repertórium harmincévnyi adatgyűjteménye és egy portré-összeállítás.

Megtalálható benne az Akadémia története,

az MTA rövidtávú kutatási koncepciója, az Almanach, valamint az akadémiai kutatóintézetek éves beszámolója.

Bemutatjuk az Oktatási; az Informatikai és Hírközlési; valamint a Földművelési és Vidékfejlesztési Minisztérium kutatást segítő munkáját, az OTKA és a Magyar Szabadalmi Hivatal tevékenységét.

A hasznos címjegyzékeket, adatbázisokat a WestelPress ezernél is több tudományos rövidhírével egészítettük ki, és bemutatkozik a kétszáz éves Természettudományi Múzeum, az *Élet és Tudomány*, a *Természet Világa* és a *Földgömb*. Reméljük, hasznos segítségnek találják majd a szerkesztőség ajándékát.