

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 étlettért 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 bélcatornában 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 bél tartalommal.

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 bélcatorna kórokozóinak szelektív

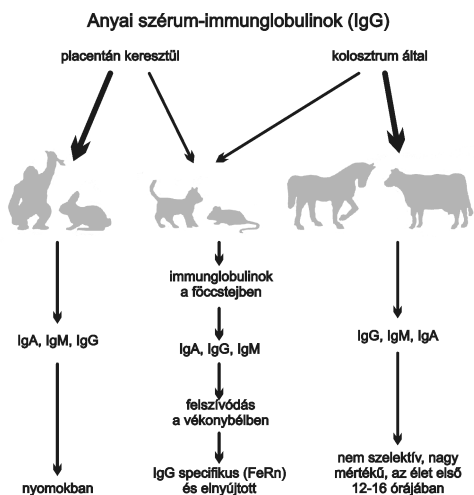
és hatékony semlegesítésére, amely a normális bélflórát nem károsítja.

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 maternális 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 maternális 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 bélsatornába 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 maternális immunglobulinjainak közvetítője, nagy mennyiségben és főleg fájdalommal 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 bélfertőzések 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 fajoknál 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).

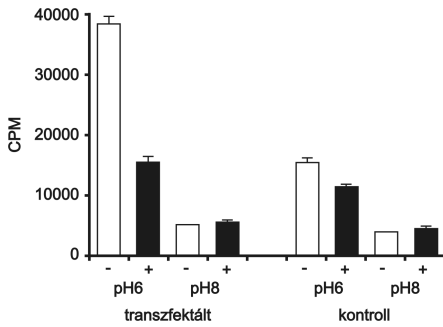
Annak ellenére, hogy az IgG1 specifikus kötést kimutatták az izolált tügysejteken és tügymetszeteken is, e receptort azonosítani mindeddig nem sikerült (Butler, 1999).

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 köröközőit. 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 kitért funkció 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



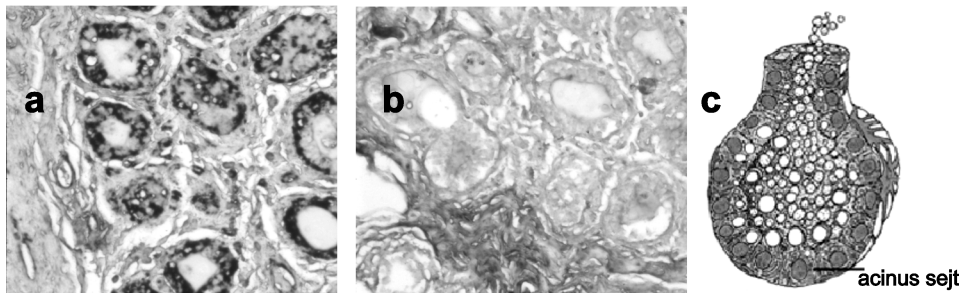
3. ábra • IgG-felvétel FcRn transzfectált (B1), illetve nem-transzfectált sejtek esetén. A felvétel *specifikusságát* a - (csak ^{125}I -IgG), illetve a + (^{125}I -IgG és 2000-szeres IgG) oszlopok közötti különbség mutatja. Az ábra jól illusztrálja a közel háromszoros IgG-felvételt *pH 6 kémhatáson*,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

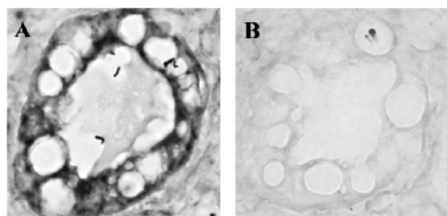


4. ábra • *In situ* hibridizáció – tehéntögy FcRn lokalizációjának meghatározására. *Antisense* próba – a mRNS (FcRn) molekulához tapad (a) és *sense* próba – *negatív kontroll* (b). Egy tejtermelő acinus vázlatos képe (c).

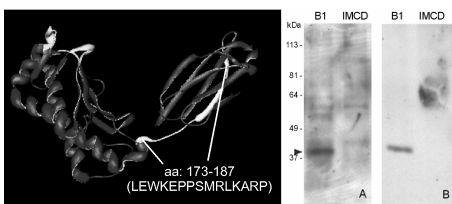
során a fehérjekifejeződés első lépéseként a sejt citoplazmájában megjelenő mRNS molekulákat a szöveti metszet felületén detektáljuk). Vizsgálatainkat kezdetben vágóhídról származó, szarvasmarha tögymintákon végeztük, amelyeken egyértelműen megállapítottuk, hogy a szarvasmarhatögyben kizárólag az IgG1 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?

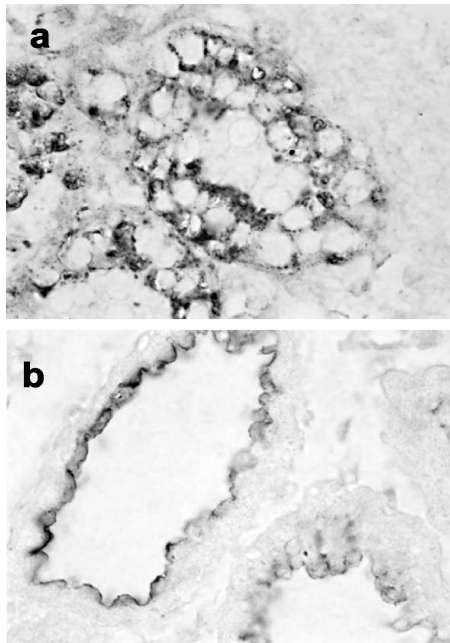
Hasonlóan izgalmas kérdés, hogy a szarvasmarha FcRn receptort kifejező hámsejtek hogyan vesznek részt az IgG sejten keresztüli transzportjában, illetve milyen hormonok, esetleg más faktorok szabályozzák e receptor kifejeződését? Ez utóbbi kérdésekre jelenleg az FcRn nehéz- és könnyűlánc-expresszióját 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 terápiai hasznosíthatóság mellett egy másik szóba jövő alkalmazási terület a nagy gazdasági károkat okozó tügygyulladások visszaszorítása. A teheneket olyan kórokozók előlt vagy legyengített változataival lehetne immunizálni, amelyek az adott tehenészetben gyakori kórokozói a tügygyulladásnak. A tej emelt szintű ellenanyag-termelése – helyileg – megátolná a kórokozók megtelepedését, és ezáltal csökkentené a tügygyulladás 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 tehéntejtel termelt specifikus ellenanyagokat a jövő *precíziós fegyverének* tekinthetjük a bélfertőzések leküzdésében.



7. ábra • FcRn nehézlánc-detekció ellés előlt (A) és azt követően (B) nyert tügymintákban, 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 Immunoocytes 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.

