

# Ősi molekulák és immunsejtek: a 2011-es Nobel-díj története

## Prológus

Az emberiség, mióta gondolkozni tud, próbálja megismerni és megérteni a Világmindenséget és benne a Természetet, jelenségeit, törvényeit, élő- és élettelen világának működését. Ezt a megismerési folyamatot jelentősen korlátozza az, hogy az ember érzékszervi, tudati, gondolati korlátai és az általa készített technikai „műszerek” tulajdonságai miatt csak „csőlátással” tudja szemlélni a környezetében zajló jelenségeket. Ennek ellenére sok mindent már megismertünk, és bizonyos folyamatokra következtetni is tudunk, de a Természet létével összefüggő, attól elválaszthatatlan fogalmat, a Végtelent, nem tudjuk az elképzelhető kategóriáink közé illeszteni. Ismert, hogy a tér és az idő végtelensége minden irányban és dimenzióban létezik, mégsem tudjuk értelmezni. Pedig mindkettőt mérni is lehet, hiszen az ember alkotta „méterrúd” és „óra” a távolság és az idő meghatározását szolgálja. Itt a Földön abban a tudatban élünk, hogy mindennek van kezdete és vége, így hogyan érthetnénk meg, hogy nincs kezdet, és nincs vég. A már behatárolható dimenziók felfogása is problémát jelenthet. Nem is szólva a földi élet kialakulása és fejlődése során végbement történéseknek és a nanovilág jelenségeinek megértését. Ilyen rejtélyek felderítését tették lehetővé a már a legkezdetleesebb élőlények számára is alapvető, ősi védelmi rendszerek kialakulásával és fennmaradásával kapcsolatos kutatások.

2011-ben három különböző fajjal (ecetmuslica, egér, ember) kísérletező, eltérő szakterületen munkálkodó tudós megosztva kapta a Nobel-díjat. Kutatásaik azt igazolták, hogy a fajfejlődés különböző szintjén lévő többsejtű szervezetek védelmét szolgáló, ősi, 6-700 millió évvel ezelőtt kialakult, felismerő, jeltovábbító és végrehajtó molekulák és mechanizmusok szinte változatlanul fennmaradtak. A legnagyobb csodálattal azoknak a „konzervatív” biológiai

rendszereknek adózhatunk, amelyek az élet fennmaradását biztosították. Ugyanakkor éretlenül vesszük tudomásul, hogy a „konzervatív elemekkel” bíró legősibb élőlények (pl. tengeri csillag, előgerinchúrosok) között vannak olyan fajok, amelyek több százmillió év alatt – a földi környezet drámai átalakulásai ellenére – sem változtak, míg akadnak olyanok is, amelyek valaha a legfejlettebbek voltak, de később kipusztultak (pl. a csontos állkapcsú „placoderm” halak, a cápák és ráják ősei). A fajfejlődés oldalágaira kerülve olyan élőlények is kialakultak, amelyek az evolúció során különleges tulajdonságokat fejlesztettek ki, mint pl. a rovarok. Nem utolsósorban így alakult ki a szerintünk a fejlődés csúcsára jutott, tudattal rendelkező, gondolkozni, alkotni és pusztítani képes ember is. E példák azt is érzékeltetik, hogy a fennmaradás érdekében már a legegyszerűbb, akár egysejtű élőlényeknél is felvetődött annak szükségessége, hogy a tápanyagok folytonos felvétele mellett – aminek legegyszerűbb módja a pino- vagy fagocitózis – a szervezet védelme és fennmaradása érdekében biztosítva legyen a káros, veszélyes és/vagy idegen anyagok felismerése és eltávolítása. A magasabb rendű élőlényekben a védelmi mechanizmusok ugyan továbbfejlődtek, de az ősi molekulák és az alapvető működési elvek nem változtak. Így a gerincesekben a környezeti és a szervezetben képződő káros vagy veszélyes behatások elleni védelmet már két, eltérő elven működő rendszer biztosítja: a veleszületett (természetes) és a szerzett (adaptív) immunitás. Ennek felfedezése a 1908-ban Nobel-díjjal kitüntetett Ilja Mecsnyikov és Paul Ehrlich nevéhez fűződik. Mecsnyikov elsőként jellemezte a fagocita tulajdonságokkal rendelkező makrofágokat, igazolva a sejt immunválasz lehetőségét, míg Paul Ehrlich oldalláncelmélete a vérben keringő ellenanyagok fertőzést kivédő hatásának igazolásával a védelmi mechanizmusok fejlettebb ágát írta le.

## A természetes immunitás általános sajátosságai

Az egyszerű és a fejlettebb élőlények első védelmi vonalát a mechanikai és kémiai határok mellett a törzsfejlődés során konzerválódott, sikeresnek bizonyult molekulák, sejttípusok és mechanizmusok összehangolt működése biztosítja. Ezek között felismerő, jeltovábbító és eltakarító funkciójú komponensek is vannak. Ilyen folyamat pl. az egysejtűektől az emberig fontos szerepet játszó fagocitózis, az enzimkaszádok, mint pl. a komplement rendszer aktiválása, a gyulladási reakció kiváltása vagy a vándorlásra képes sejttípusok szelektív toborzása. Ezek a folyamatok egymást erősítve percek vagy órák alatt lezajló gyors reakciók közvetítésével szinte azonnali, de csak rövid ideig ható, így átmeneti védelmet biztosítanak az adott szervezet számára. Már a fajfejlődés legkorábbi időszakában, az őstengerben kialakult többsejtű metazoák számára is létfontosságú volt a veszélyt jelentő környezeti hatások, a „barát” és az „ellenség” felismerése szervezetük integritásának fenntartásához. Ezt az alapvető kérdést Vincent Leclerc jellemezte talán a legtalálébban az *Immunological Reviews* folyóiratban megjelent, „Eat or be eaten. Kill or be killed” című cikkében, hozzátéve, ha valaki a legnagyobbak közül való is, nincs védve akár a legkisebbek támadásaitól sem. Az elő-gerinchúrosok (*Prochordata*), a zsákállatok (*Tunikata*) családjai számára az idegen „támadónak” még nem voltak egyedi polimorf sajátosságai, így az általános szerkezeti különbségek felismerése is elegendő volt.

## A 2011. évi orvosi Nobel-díj

A felismerés szintjén a szerkezeti állandóság szemléletes példáját mutatják azok a mikrobiális mintázatokat felismerő receptorok (Pattern Recognition Receptors, PRR), amelyek a baktériumok, vírusok, élősködők egyes csoportjaira jellemző közös szerkezeti elemeket képesek felismerni. Ezek egyik családját alkotják a sejtfelszíni vagy a vezikuláris membránba ágyazott Toll-szerű receptorok (Toll-like receptor, TLR). A Toll-gént elsőként az ecetmuslica embrioná-

lis fejlődését vizsgáló, 1995-ben Nobel-díjjal kitüntetett Christiane Nüsslein-Volhard írta le. Bár a gén tényleges funkcióját nem tárta fel, vizsgálatai felhívták a figyelmet a törzsfejlődés során konzervált, a magasabb rendű szervezetekben is igazolható filogenetikai állandóságra.



1. ábra. A 2011. évi orvosi Nobel-díj kitüntetettjei: Bruce A. Beutler, Jules A. Hoffmann és Ralph M. Steinmann

Bár ebben az időszakban az immunológiai kutatások zöme a fejlettebbnek tekinthető szerzett immunitás mechanizmusaira összpontosított, a természetes immunitás egyéb folyamatainak, így a jeltovábbításnak és a végrehajtó mechanizmusoknak a tanulmányozása is felgyorsult.

A 2011. évi orvosi Nobel-díjat három, e szakterületen dolgozó tudós kapta. A díj felén Jules A. Hoffmann belga és Bruce A. Beutler amerikai kutató osztozott a természetes immunválasz működésével kapcsolatos kutatásaiért. A Franciaországban dolgozó Hoffman biokémiai módszerek felhasználásával ecetmuslicában azonosította az ősi szerkezetű, mintázatfelismerő képességű Toll-szerű receptorok (TLR) aktiválását követő jelpálya elemeit és a képződő antimikrobiális hatású peptidek funkcionális jelentőségét. Kutatási eredményei a felismerés, az azt követő jelátviteli útvonal, valamint a végrehajtó molekulák szintjén is igazolták konzervatív jellegüket.

Bár a lipopoliszacharidok (LPS) tulajdonságainak klasszikus mikrobiológiai módszerekkel történő vizsgálata már az 1940-es években elindult, a bakteriális endotoxin receptorát sokáig nem sikerült azonosítani. A Texasban dolgozó Beutler klasszikus genetikai módszerekkel elsőként fedezte fel a TLR-okat kódoló gének egyik emlőshomológját, a bakteriális LPS felismerésére képes TLR4 receptort, amit további TLR-ok azonosítása követett (1. táblázat). Kísérletei a TLR-ok szerepét a mikrobiális ere-

A TLR-ok homo- vagy heterodimer formájában vagy a sejtmembránban, vagy intracellulárisan a vezikuláris membránban találhatók. Különböző molekulaszervezetű, eltérő típusú mikrobiális ligandumok felismerésére képesek. A ligandum kötődése az ősi NF- $\kappa$ B transzkripciós faktor közreműködésével gyulladáscitokinek termeléséhez vezet. A TLR3 receptor az IRF3, a TLR7 és TLR9 receptorok az IRF7 transzkripciós faktorok közvetítésével interferontermelést vált ki.

TLR	LOKALIZÁCIÓ	LIGAND	EREDET	JELPÁLYA
TLR2/1 dimer TLR2/6 dimer	Sejtmembrán Sejtmembrán	Lipopeptidek	Gram+ baktérium Gombák	NF- $\kappa$ B
TLR3	Vezikuláris membrán	PolyI:C, dsRNS	Vírusok	IRF3
TLR4	Sejtmembrán	LPS	Gram baktérium	NF- $\kappa$ B
TLR5	Sejtmembrán	Flagellin	Baktériumostor	NF- $\kappa$ B
TLR7	Vezikuláris membrán	ssRNA, resiquimod imiquimod loxoribin	Vírusok	IRF7
TLR9	Vezikuláris membrán	Nem metilált DNS CpG-DNA	Baktérium	IRF7

### 1. táblázat. Az emberi Toll-szerű receptorok jellemzői

detű és egyéb veszélyes és idegen anyagokkal szembeni védelemben is igazolta.

A rangos díj másik felét Ralph M. Steinman kanadai immunológusnak ítélték oda a dendritikus sejtek (DC) felfedezéséért és a szerzett immunitás szabályozásában betöltött szerepük megismeréséért. Bár a DC-ek bőrben található nyúlványos képviselőit Paul Langerhans már 1869-ben leírta, jellegzetes alakjuk alapján idegrendszeri sejteknek vélte őket. E sejtek sokrétű funkcióira és a természetes és szerzett immunitás koordinálásában betöltött szerepükre csak a Steinman által elindított szisztematikus vizsgálatok derítették fényt. Az ezzel kapcsolatos első közlemény 1973-ban jelent meg, amiben elsőként igazolta a DC-ek immunrendszerhez való tartozását és ennek az új, kis számban előforduló sejtípusnak a jellegzetes morfológiai tulajdonságait és szöveti megoszlását. Bár a három tudós eltérő modellszervezetekben, különböző eszköztárak felhasználásával végezte kutatásait, eredményeik egybehangzóan a természetes immunitás ősi és konzervált felismerő, jeltovábbító és végrehajtó funkcióinak jelentőségét, valamint a természetes és szerzett immunitás együttműködésének fontosságát igazolták. Steinman egész kutatói munkásságát ennek a sejtípusnak szentelte, bár első sejtbiológiai kutatási eredményeit a vizsgált sejtek alacsony száma és ennek következtében nehéz jellemezhetősége miatt erős szkepticizmus és kritika övezte. A további vizsgálatok azonban

ráműtettek, hogy e monocyta – makrofág sejtekkel fejlődésbiológiailag rokon sejtípusoknak számos különleges tulajdonságuk van, és alapvető szerepet játszanak a természetes és szerzett immunitás koordinálásában.

Joggal tehető fel a kérdés, hogyan kapcsolódik a természetes immunitás ősi receptorainak, jelátvivő és semlegesítő molekuláinak kutatása a dendritikus sejtek (DC) felfedezéséhez és funkcionális szerepének tisztázásához. Mára már igazolódott, hogy a DC-ek a természetes immunitás fontos multifunkcionális sejtjei, több típusuk és altípusuk különíthető el. Kis számban szinte minden szövetben megtalálhatóak, de elsősorban a környezettel folytonos kapcsolatban lévő epithel felszínek közelében fordulnak elő. Fagocita sejtek lévén folytonos kapcsolatban állnak környezetükkel, és számos mintázatfelismerő és érzékelő receptort – köztük minden ismert TLR-t – is kifejeznek. Ezek segítségével folyamatosan követik a környezetükben bekövetkező változásokat, így fontos őrszemfunkciót látnak el.

Összevetve a három Nobel-díjas tudós eltérő modellszervezetekben, különböző eszköztárak felhasználásával végzett kutatásait, új eredményeik egybehangzóan a természetes immunitás ősi és konzervált felismerő, jeltovábbító és végrehajtó funkcióinak jelentőségét igazolják. Mielőtt azonban közelebbről megismernénk a DC-ek és az általuk kifejezett mintázatfelismerő receptorok működését, tekintsünk vissza a több

százmillió évvel ezelőtti eseményekre, melyek során a veszélyes „idegennek” az élet fennmaradását biztosító felismerése kialakult. Vajon milyen általános veszélyt jelentő konzervatív struktúrákról lehetett szó, amelyek a magasabb rendűekben is szinte változatlan szerkezettel és funkciókkal maradtak fenn?

### A természetes immunválasz által felismerhető molekuláris mintázatok

A természetes immunreakciót kiváltó molekulákat a struktúra természetétől függően patogén-associated molecular pattern (PAMP) vagy ennek analógiájára danger- (DAMP) vagy microbe- (MAMP) mintázatoknak nevezik. Ezek a legkülönbözőbb kémiai szerkezetű molekulák előfordulásuk alapján két nagy csoportra oszthatók: a környezeti (exogén) és a szervezetben magában képződő (endogén) eredetűekre. Ezek a molekuláris mintázatok bizonyos mikrobiális csoportokra jellemző szerkezeti elemeknek felelnek meg, melyek ebben a formában nem fordulnak elő a gazdaszervezetben, így idegennek minősülnek. Extracelluláris baktériumokban leggyakrabban cukor-, lipid-, szíalsav-, poliszacharid- vagy lipopoliszacharid-típusú molekulák, vírusokban különböző nukleotidok (ssRNA, dsRNA, dsDNA) töltik be ezt a szerepet (2. táblázat). Az endogén DAMP struktúrákat összefoglaló néven „alarminoknak” (stresszfehérjéknek) is nevezik, melyek trauma, szöveti vagy sejtkárosodás következményeként kikerülő vagy aktívan kiválasztott, gyulladást és regenerációt is előidéző molekulák. E molekulacsatlád legjellemzőbb tagjai közé tartoznak a hő-sokkfehérjék, a húgysav, a defenzin és egyéb toxikus molekulák, melyek számos akut és krónikus gyulladással és szövetregenerációs folyamatban, valamint az érrendszert érintő változásokban is fontos szerepet játszanak. Ezek a veszélyt jelentő és idegennek minősülő molekuláris struktúrák stabilitásuk és egyszerűségük következtében lényegesen eltérnek a szerzett (adaptív) immunitás sejtjei által felismert, egy adott idegen vagy saját struktúrára jellemző molekuláris egység specifikus felismerését biztosító építőpóktól.

A természetes immunitás igen fontos további elemei azok az oldott molekulák, melyek elsősorban a kórokozók megkötésében és elpusztításában vesznek részt, valamint azok a ha-

tékony kémiai anyagok, mint pl. a pro-opiomelanokortin és ezek peptidszármazékai, a nitrogén-oxid- (NO) szintetázszerű molekulák, a profenoloxidáz- (PO) kaszkád. Idesorolhatók a lizoszomális enzimek és más antibakteriális proteinek (defenzinek, cecropinek) is). Ezek az ősi molekulák és védelmi rendszerek a fejlett élőlényekben, így az emberben is működnek, de fellelhetők olyan velük analóg molekulák is, melyek a magasabb rendű szervezetekben hasonló funkciót látnak el, mint pl. a gyulladás kémiai mediátorai, az opioid peptidek, a neurotranszmitterek, az endorfin.

### A Toll-szerű receptorok szerkezete és funkciója

Természetesen felmerül a kérdés, hogy a veszélyt jelentő exogén és endogén molekulák hogyan kerülnek kapcsolatba olyan sejtekkel, melyek a károsító hatást ki tudják védeni. Ehhez elsősorban a molekulákat felismerni képes „jelfogó” vagy „megragadó” mintázatfelismerő receptorokra (Pattern Recognition Receptor, PRR) van szükség. A természetes immunitás receptorai között más ismerősökkel is találkozunk, mint például a komplement fragmentumokat kötő fagocita sejtreceptorokkal, melyek elindítják az opszonizáció révén megragadott patogének bekebelezését és elpusztítását. Ezek között kiemelt fontosságúnak bizonyultak az ideai Nobel-díjas kutatók által felismert és jellemzett Toll-szerű receptorok (TLR). A természetes immunitást kiváltó mintázatokot, az őket felismerő receptorokat, valamint az aktiválás eredményeit vázlatosan az 2. táblázatban foglaltuk össze.

A patogének molekuláris mintázatait felismerő PRR-ok elsősorban azokon a fagocita sejteken jelennek meg, melyek először szembesülnek a behatoló mikrobákkal vagy káros molekulákkal. Idesorolhatók a monocyták / makrofág / dendritikus sejtszereplői, de ilyen receptorokat az endothel és a mukozális epithel sejtek, sőt a lymphocyták is kifejeznek. A felismerő receptorok között kiemelt szerepet játszanak a TLR-ok, amelyek a ligandum megkötését követően közvetlenül vesznek részt a sejtaktiválás folyamatában. A TLR membránreceptorok ligandumot felismerő szerkezeti egysége a 2. ábrán látható. A TLR-ok homo- vagy heterodimer formájában a sejt-

FELISMERÉS	LIGAND	FUNKCIÓ
<i>Membránreceptorok</i>		
Toll-szerű receptorok (TLR) TLR1 – TLR10 (humán)	Mikrobiális mintázatok	Gyulladás Vándorlás Citokin/kemokin
CD206, CD207, CD209, DEC205 Scavenger receptorok	Szénhidrát-mintázatok	Jelátvitel LPS, mikrobák eliminációja
Komplement receptorok CR1, CR2, CR3	Baktérium/élesztő sejtfal komponensei	Opszonizáció Fagocitózis
IgG-kötő Fc-receptorok	Komplement fragmentum C3b, iC3b, C3d, C4b	Opszonizáció Fagocitózis
	Immunkomplexek	Opszonizáció Fagocitózis
<i>Járulékos molekulák</i>		
LPS-kötő fehérje (LBP)	LPS-kötés	LPS-kötés Gyulladás, szepszis
CD14 (membrán és szolubilis)	LPS-internalizáció	Gyulladás Citokintermelés
<i>Citoplazmatikus receptorok</i>		
RIG-szerű receptorok (RLR)	ssRNS, nukleotid	Interferontermelés Vírusvédelem
NOD-szerű receptorok (NLR)	Mikrobiális mintázatok Toxikus anyagok	IL-1 termelés Baktériumvédelem
<i>Oldott molekulák</i>		
C-reaktív protein (CRP) <i>Akutfázis-fehérje</i>	Mikrobiális poliszacharidok	Komplement aktiváció Fagocitózis fokozása
Szérum-amiloidprotein (SAP) <i>Akutfázis-fehérje</i>	Extracelluláris mátrix	Fagocitózis fokozása
Mannózkötő lektin (MBL)	Sejtfal-poliszacharid	Mátrix stabilizálása
C3	Sejtfal-poliszacharid	Komplement aktiválás Fagocitózis
	Szénhidrátok Fehérje-OH- és -NH <sub>2</sub> -csoport	

2. táblázat. A természetes immunrendszer néhány eleme és az általuk közvetített funkciók



2. ábra. A TLR membránreceptorok ligandumot felismerő szerkezeti egysége

membránon vagy a vezikuláris membránban is megjelenhetnek biztosítva az extra- és intracelluláris felismerést. Az eddig azonosított 10 emberi TLR jellegzetes molekuláris mintázatok felismerésére szakosodott, felismerő funkcióikat az 1. táblázat foglalja össze. Figyelemre méltó, hogy ezek közül három, a TLR3, a TLR7 és a TLR9 nukleotidfelismerő képességgel rendelkezik, jelezve, hogy az idegen RNS vagy DNS jelenléte veszélyt jelenthet a szervezet számára. A TLR-ok kifejeződésének mintázatát konvencionális (cDC) és plazmacitoid (pDC) DC-ekben a 3. ábrán mutatjuk be.

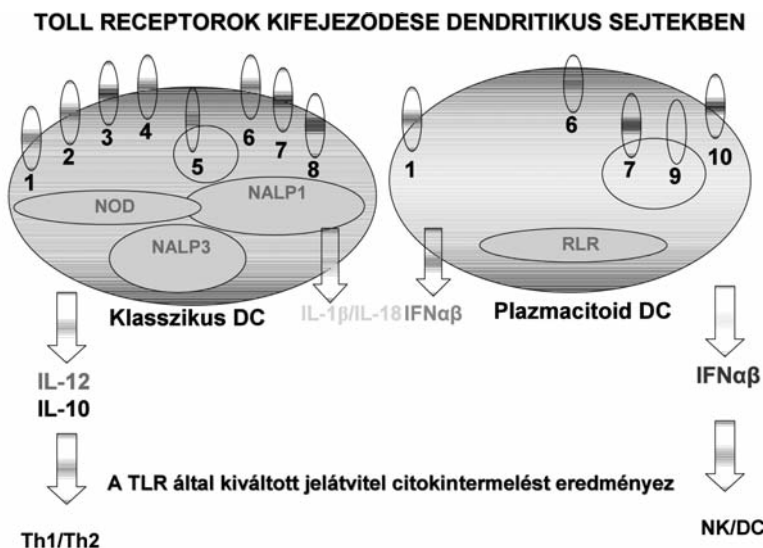
Az utóbbi években a TLR-okkal közös szerkezeti elemeket tartalmazó, de a citoplazmában lokalizálódó egyéb receptorokat is azono-

sítottak. Idesorolhatók a több alcso-  
ládót képviselő NOD-szerű recep-  
torok (NLR), valamint a RIG-szerű  
receptorok (RIG-like receptor, RLR)  
(4. ábra). A három receptorcsalád  
közös konzervatív szerkezeti eleme  
a leucinban gazdag ismétlődő szek-  
venciaszakasz (leucin rich repeat,  
LRR), ami sikeres felismerő egy-  
ségként maradt meg a fajfejlődés  
során (2. ábra).

A veszélyt jelentő vagy idegen  
molekulák TLR-okhoz való kötő-  
dése konzervatív jelátviteli pályák-  
hoz kapcsolódik, melyek kompo-  
nensei szintén mit sem változtak az  
ősi időktől napjainkig, és ugyanazt  
a funkciót látják el, azaz védelmi  
mechanizmusokat indítanak el. A sejtaktivációt  
követő génaktivációs folyamatok eredménye-  
ként olyan végrehajtó (effektor) molekulák kép-  
ződnek, mint pl. az antibakteriális hatású pep-  
tidek (pl. defenzin) vagy a gyulladást keltő  
citokinek és kemokinek, melyek más sejtekre  
hatva jelentősen felerősítik az elindított jelátvit-  
telkaskadót. Így az első, ún. „riasztó citoki-  
nek”, mint a tumornekrozis-faktor (TNF) és az  
interleukin-1 (IL-1) gyors szekréciónja mellett az  
adaptív immunválasz sejtjei számára is felfog-  
ható aktivációs jelek továbbítása is megtörténik  
(5. ábra).

**A dendritikus sejtek szerepe a természetes  
és szerzett immunitás  
összehangolásában**

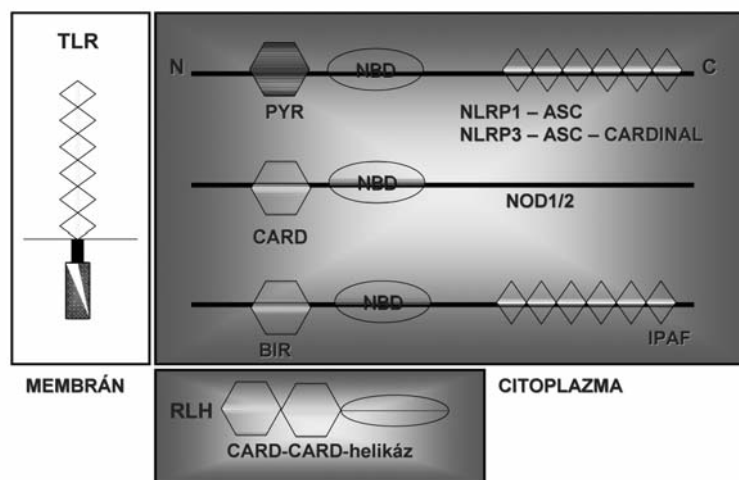
A DC-ek a fehérvérsejtek nem több  
mint 0,1%-át teszik ki, mégis döntő  
szerepet játszanak az immunológiai  
tolerancia kiváltásában és fenntartá-  
sában, valamint az aktuális betola-  
kodó típusától függő immunválasz  
mértékének és irányultságának sza-  
bályozásában. Ezek az őrskemként  
működő sejtek a környezeti hatások-  
nak leginkább kitett felszínek (bőr,  
epithelium) közelében feldúsulva  
könnyen felismerik és fel is veszik a  
veszélyes és káros anyagokat. A  
plazma- vagy vezikuláris membrán-  
ban kifejeződő TLR-ok szembesülve  
az idegenként vagy veszélyesként fel-



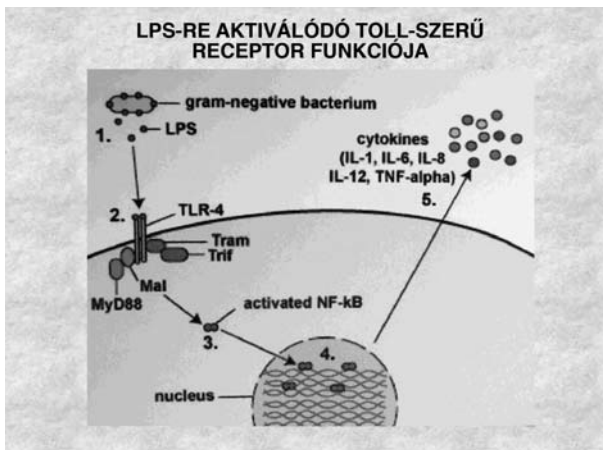
3. ábra. Toll-receptorok kifejeződése dendritikus sejtekben

ismert konzervált szerkezeti elemekkel, a TLR  
által közvetített jelátvitelt eredményeként  
aktiválódnak, ami a sejt felszínen kostimulációs  
molekulák és kemokin receptorok megjelené-  
séhez, gyulladáshoz vezet. Előnyös stratégiai elhelye-  
ződésük és mobilitásuk révén a dendritikus  
sejtek a szövetekben összegyűjtött molekuláris  
információt a nyirokcsomóban továbbítják a T-  
lymphocyták számára, ezzel szabályozva az  
adaptív immunválasz végrehajtó funkcióit és a  
T-sejtek megfelelő irányultságú aktivációját.  
Ennek alapján joggal nevezhetjük ezeket a sej-  
teket az immunválasz koordinátorainak, hiszen  
részvételük nélkül hosszú távú védelem és im-  
munológiai memória sem alakulhat ki.

**Szerkezeti konzervatív felismerő receptorok**



4. ábra. A Toll-szerű membránreceptorok, a NOD-szerű és a RIG-szerű  
citoplazmatikus receptorok közös szerkezeti elemei



5. ábra. Az LPS TLR4 receptorhoz való kötődése az NF-κB transzkripció faktor aktivációját követően gyulladós citokinválaszt vált ki

## Epilógus

Az 2011-ben Nobel-díjjal kitüntetett tudósok eredményei lehetővé tették, hogy betekintsünk a fajfejlődés alacsonyabb és magasabb szintjén álló élőlények védelmét szolgáló első határvonallal „szögesdrótja” mögé, a természetes immunitás ősi, jól bevált mechanizmusába. Mit rejthet még a többi élőlény? Gondoljunk csak a gerinctelenekre vagy az élőlények legnagyobb tömegét jelentő (testtömegük közel azonos a ma élő emberiségével), legtöbb variációját felvonultató rovarok több mint kétmillió fajára. E. S. Loker a „primitív” élőlények immunrendszerét a következőképpen jellemezte: „nem homogén, nem egyszerű, nem érthető és alig felfogható”. Úgy tűnik, ezek az élőlények végtelen diverzitású és variációjú, „fejlett” patogénekkal „terhelt” környezetünkben is képesek a természetes immunitás védelmi hálójára támaszkodva élni és továbbfejlődni. A komparatív immunológia (mely a fejlődés különböző fokán álló élőlények immunrendszerét vizsgálja) új felismeréseinek korszakába léptünk. De vajon mit rejtegetnek még ezek a primitív élőlények az egyéb életfolyamatokra vonatkozóan? Hiszen molekulagyorságú nanorendszereik elképzelhetetlen gyorsasággal és komplexitással

dolgozzák fel és továbbítják az információkat, kommunikálnak egymással, sőt számunkra utánozhatatlan teljesítményekre képesek (lásd a Spektrum *Állati rekordok* című sorozatát). Végül szűk és korlátozott tudásunk ellenére örülnünk kell, hogyha csak morzsányi ismeretekkel is gazdagodunk. Ilyennek minősül az immunitás vagy akár más életfolyamatok megismerése vagy modellezése, mint pl. az ősi, de az emberi immunvédekezésben is alapvető szerepet játszó Toll-szerű receptorok felfedezése és funkcionális jellemzése, hiszen ezek az ismeretek elősegíthetik az emberiségnek a folyamatosan változó környezethez való alkalmazkodását és a túlélését.

## Irodalomjegyzék

1. Beutler B.: TLR4 as the mammalian endotoxin sensor. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2002, 270: 109–120. Review.
2. Beutler B., Poltorak A.: The search for LPS: 1993–1998. *J. Endotoxin Res.* 2000, 6: 295–300.
3. Bianchi M.: DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J. Leukocyte Biol.* 2007, 18: 1–5.
4. Gergely J.: Az immunológiai felismerés – hol állunk ma és merre haladunk. *Magyar Immunológia* 2003, 4: 4–9.
5. Germain R. N.: An innately interesting decade of research in immunology. *Nat. Med.* 2012, 10: 1307–1320.
6. Hoffman A.: Primitive immune system. *Immunological Review* 2004, 198: 5–9.
7. Leclerc V., Reichhart J. M.: The immune response of *Drosophila melanogaster*. *Immunological Review* 2004, 198: 59–71.
8. Magor K., Vasta G.: Ancestra, immunity comes of age. *Immunol. Today* 1998, 19: 54–56.
9. Ottaviani E., Franceschi C.: The invertebrate phagocytic immunocyte: clues to a common evolution of immune and neuroendocrine systems. *Immunol Review* 1997, 4: 169–174.
10. Steinman R.: Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, Quantitation, Tissue Distribution. *J. Exp. Med.* 1973, 137: 1142–1162.

DR. PETRÁNYI GYÓZÓ  
immunológus, Budapest

DR. RAJNAVÖLGYI ÉVA  
immunológus, Debrecen