

BOLK KOMPENDIUMOK

AZ ORVOSI TANULMÁNYOKHOZ



IMMUNOLÓGIA

Saját és nem-saját,
egy fenomenológiai
nézőpontból

Guus van der Bie, M.D.



LOUIS BOLK INSTITUUT

BOLK KOMPENDIUMOK

AZ ORVOSI TANULMÁNYOKHOZ

IMMUNOLÓGIA

Saját és nem-saját,
egy fenomenológiai
nézőpontból

Guus van der Bie, M.D.

 LOUIS BOLK INSTITUUT

A Louis Bolk Intézetről

A Louis Bolk Intézet (Louis Bolk Instituut) 1976 óta úttörője az egészséggondozás, a táplálkozás és az organikus mezőgazdaság területén végzett innovatív tudományos kutatásoknak. Az intézet munkájának célkitűzése, hogy kiszélesítse a tudományos kutatás alapját. Ahol a konvencionális kutatási módszerek nem elégségesek, ott új módszereket keresnek, mint a goethei fenomenológia, részvételi kutatás (participatory research), picto-morphologiai kutatás és tudati-intuitív módszerek. Rudolf Steiner filozófiája képezi az inspiráció forrását.

Publikációs szám: GVO 05
ISBN-10: 90-74021-36-0
ISBN-13: 978-90-74021-36-4

Postbank számlaszám 3530591, IBAN NL24PSTB0003530591
Swiftcode: PSTBNL21, Postbank NV Amsterdam

További információ: Louis Bolk Instituut
Hoofdstraat 24, NL 3972 LA Driebergen
Tel: (+31) (0) 343 - 523860
Fax: (+31) (0) 343 - 515611
Web: www.louisbolk.nl
E-mail: g.vanderbie@louisbolk.nl

Kolofon:
©Louis Bolk Instituut, 2006
A magyar forrásául szolgáló angol fordítást készítette:
Sandy Reinhart
Borító: Fingerprient Driebergen
©Festmény a borítón: Pablo Picasso, Femme au miroir
(Lány tükör előtt), 1932, Beeldrecht

Amsterdam 2006

A szerzőről

Guus van der Bie, M.D. (1945) 1967-től 1976-ig az Utrechti Állami Egyetem Orvosi Anatómia és Embriológia Tanszékének oktatójaként dolgozott. 1976-tól családorvosként dolgozott, s felismerte a goethei tudomány fontosságát az emberi lény egészségben és betegségben való megértése terén. Praxisa mellett folytatta az orvostanhallgatók, illetve orvosok és terapeuták oktatását. 1998-ban egyik megalapítója volt a Louis Bolk Intézet az Orvoképzés Megújítása című projektjének, melynek célja egy kiegészítés létrehozása az emberi lény jelenlegi biomedikális tudományos megközelítéséhez.

2005 óta a kiegészítő orvoslás tanára a hollandiai Utrechti Állami Egyetem Orvostudományi Karán és antropozófus orvoslást tanít a németországi Herdecke Egyetem Orvostudományi Karán. Tagja a svájci Dornachban található és a Goetheanumban működő Szellemtudományi Főiskola Orvosi Szekciójának.

A projektről

Az „Orvoképzés Megújítása” című projekt olyan kötetek létrehozását tűzte ki célul, amelyek bemutatják, hogyan lehet a jelenlegi biomedikális tudomány tényeit másképpen értelmezni a goethei fenomenológia segítségével. Ez új elveket eredményez a biomedikális tudományban. Az új elvek által ismét lehetséges lesz a biokémiai, fiziológiai és morfológiai tényezők megértése az élő szervezetben, és annak térbeli és időbeli fejlődésében. Ezáltal megérthetjük például a tudat, a pszichológia és viselkedés és a test formája közötti összefüggést.

A **BOLK** KOMPENDIUMOK AZ ORVOSI TANULMÁNYOKHOZ kiegészítik a jelenlegi egészségügyi oktatást; napjaink biomedikális tudományának alapelemeiben specifikusan tárják fel az emberi tulajdonságokat

Tartalomjegyzék

Előszó	7
Köszönetnyilvánítás	8
1. Az immunológia kontextusa és általános aspektusai	9
1.1. Bevezetés: szervezet, környezet és kölcsönhatás	9
1.2. Az élőlény	9
1.2.1. Életfolyamatok	9
1.2.2. Időbeli fejlődés	10
1.2.3. A környezet.....	10
1.3. A kölcsönhatás	10
1.3.1. Érintkezési fázis	11
1.3.2. Feldolgozási és válasz fázis	11
1.3.3. Hatás fázis.....	12
1.3.4. Kölcsönhatások – az ártalmatlan behatások	12
1.3.5. Kölcsönhatások – az ártalmas behatások	13
1.4. Egy hármas működési mintázat	15
2. Az immunrendszer anatómiai és működési felépítése	16
2.1. Az immunológia hármas funkcionális felosztása	16
2.1.1. Megismerés és felismerés	18
2.1.2. Alkalmazkodás, vagy válasz	18
2.1.3. Hatás és feldolgozás	19
2.2. Az immunválasz anatómiai struktúrái	19
2.2.1. A felismerés eszköze: az érintkezés szöveteinek és sejtjeinek felszíne	19
2.2.1.1. A bőr.....	20
2.2.1.2. A nyálkahártyával rendelkező szervek	20
2.2.2. A válasz eszközei, feldolgozás és alkalmazkodás.....	21
2.2.2.1. Anyagcsere-folyamatok	21
2.2.2.2. Aspecifikus és specifikus sejtes válasz	21
2.2.2.3. Genetikai szintű változások.....	22
2.2.3. A végrehajtás eszközei: citokinek, sejtek, antitestek és antigénreceptorok	22
2.2.3.1. Humorális hatások: citokinek.....	22
2.2.3.2. Megjelölés: antitestek és antigénreceptorok	23
2.2.3.3. Többlépcsős hatás.....	23
2.2.3.4. A B- és T-sejtek sejtes hatásai	23
2.3. Fenomenológiai aspektusok	23
2.3.1. A szervezet és az életjelenségek ősképe	23
2.3.1.1. Észlelés és megismerés	24
2.3.1.2. Válasz és alkalmazkodás	24
2.3.1.3. Hatás	24

3. Az immunrendszer fejlődési szintjei	26
3.1. Bevezetés: ember és állat	26
3.2. A fejlődés három aspektusa.....	27
3.3. A háromszintű immunológiai folyamat és a különböző fejlettségi szintek	27
3.3.1. A megismerés szintjei	28
3.3.1.1. A humorális immunitás megismerés szakasza – a komplement rendszer szempontjából	28
3.3.1.2. A sejtes immunitás megismerés szakasza – a különböző sejtek szempontjából	30
3.3.2. A válaszképesség szintjei	31
3.3.2.1. A humorális immunitás válasza és belső folyamatai.....	31
3.3.2.2. A sejtes immunitás válasza és belső folyamatai	33
3.3.3. A hatás szintjei.....	35
3.3.3.1. A humorális immunitás hatásai.....	35
3.3.3.2. A sejtes immunitás hatása	36
3.4. Összefoglalás	38
3.5. Fenomenológiai aspektusok	38
4. A hármasság és a molekuláris biológia	41
4.1. A mintázatfelismerő receptorok és az antitestek általános felépítése	41
4.1.2. Felismerés – mintázatfelismerő receptorok (PRR), antitestek, B-sejt receptorok (BCR), vagy T-sejt receptorok (TCR) segítségével.....	42
4.1.2.1. A mintázatfelismerő receptorok	42
4.1.2.2. Az antitestek, valamint a B-sejtek és a T-sejtek receptorai	42
4.1.3. Válaszadó alkalmazkodás	42
4.1.4. Hatás – mintázatfelismerő receptorokon, immunglobulinokon (és B-sejt receptorokon), vagy T-sejt receptorokon keresztül	43
4.1.4.1. A mintázatfelismerő receptorok végrehajtója	43
4.1.4.2. A B- és T-sejt receptorok végrehajtói.....	44
4.2. Fenomenológiai nézőpontok	44
5. Van a szellem olyan valódi, mint az anyag?.....	45
5.1. Pszichoszomatikus vetületek	45
5.1.1. A viselkedés és az immunológiai folyamatok párhuzamos és egyenlő differenciálódása	45
5.1.2. Pszicho-neuro-immunológia, azaz neuroendokrin immunológia.....	45
5.1.2.1. Akut stressz	46
5.1.2.2. Krónikus stressz.....	46
5.1.2.3. A hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely	47
5.1.3. A tudat.....	48
5.2. Ember és állat	48
6. Összefoglalás	49
6.1. Fenomenológiai aspektusok: a hármasság jelenség, mint tervrajz, több szinten; az immunológia, mint a hármasságon belüli differenciálódás.....	49
Irodalomjegyzék	50

Előszó

Miért írjuk ez új füzetet az immunológiáról, mikor már annyi kiváló tankönyv született a témában? A modern tudomány redukcionista megközelítésében a tények lenyűgöző sokaságát szolgáltatva számunkra, ám mi e tényeket a szervezetben összeköti, eleddig nem foglaltatott tiszta koncepcióba. A redukcionista megközelítés emiatt egy széttöredezett képhez vezetett, ami megnehezíti az immunrendszert egészében látnunk.

Ez az orvosi tanulmányokat támogató Bolk Kompendium az orvosi tanulmányokhoz olyan kérdésekről szól, mint: miért van az, hogy az immunrendszer egységes szervként működik? Mi hangolja össze az immunfunkciókat?

Itt megkísérlünk kifejleszteni egy nézőpontot e kérdések megválaszolására. A fenomenológiai megközelítés használatával szélesebb perspektívába helyezzük a redukcionizmussal kinyert tényszerű tudást. Ez a nagyobb perspektíva olyan, mint egy terv. (Esetünkben a tervet úgy értelmezzük, mint összetartó, teremtő alapelvet.) Meglévő immunológiai ismeretek nagy segítségünkre lehetnek az e Kompendiumban bemutatott terv gyorsabb felismerésében.

A szóban forgó tervet az élőlények azon úton megfigyelt működéséből származtattuk, melyet fenomenológiai módszerében Goethe vezetett be [25]. Ez a módszer magába foglalja az immunrendszer mögötti holisztikus tervbe való bepillantás megszerzését. Sőt, ezután a szervezet egésze is tekinthető ugyanezen terv kifejeződésének. Ez a könyv nem az új, vagy forradalmi tényekről szól.

Hangsúlyozni szeretnénk, hogy ez a Kompendium nem helyettesíti az immunológiai tankönyvet. Itt az információ tömör és feltételezi a hagyományos tankönyvekben megtalálható ismereteket.

Köszönetnyilvánítás

Ez a kötet a Louis Bolk Intézetnél készült, a hollandiai Driebergenben, és a prof Dr. R. Ballieux-szal, Dr. P. van Heldennel (mindketten immunológusok), illetve kollégáimmal, M. Huberrel, Chr. van Tellingennel, A. Bos-szal, T. Scheffers-szel és E. Schoorellet folytatott inspiráló ötletcsere eredménye. Nagyon hálás vagyok nekik értékes megjegyzéseikért.

Ezt a projektet anyagilag az Iona Stichting, a Stichting Phoenix, a Stichting ter Bevordering van de Heilpedagogiek, és a Software AG Stiftung adományai tették lehetővé.

Guus van der Bie

Driebergen, 2006. szeptembere

1. Az immunológia kontextusa és általános aspektusai

1.1. Bevezetés: szervezet, környezet és kölcsönhatás

Egyedül az élő szervezetek képesek immunválaszra. Ezek azért jönnek létre, mert az élőlények környezetükkel állandó kölcsönhatásban vannak. Mély kapcsolatban van és kölcsönös függőségben él egymással élőlény és környezet. A biotóp teremti meg az életkörülményeket, melyek közt az élőlény élni képes – a megfelelő biotóp nélkül az élőlény elpusztul. Ennek megfordítottja is igaz: az a természetes környezet, amelyből minden élőlény eltűnt, halottá és szerveslenné válik.

Minden egyes élőlény számára a világ természetszerűen két részre oszlik: a saját és a külső világra. Utóbbi a körülvevő természet, melyben az élőlény él. Az immunológiában a **saját** fogalmát az élőlény, a **nem-saját** fogalmát pedig az élőlényt körülvevő környezet jelölésére használjuk. Az immunológiai folyamatok megértésében a **saját** és **nem-saját** különbségének és kapcsolatának természete alapvető fontosságú [2,6,19,21].

1.2. Az élőlény

Vannak-e az élő szervezeteknek jellemző ismertetőjegyei? Steven Rose írt erről egy tanulságos kis könyvet, melynek címe: „Lifelines” [22] („Életvonalak”). Ebben a könyvben leírja, mit érez jellemzőnek az élő szervezetekre. Az „Életvonal” szó – Rose szerint – azt jelzi, hogy az élőlény **életfolyamatokat (élet)** mutat és egy **időbeli rendszer (vonall)** szerint fejlődik. Az életfolyamatok és azok időbeli fejlődése két alapvető tulajdonság: ezek választják el az élő szervezeteket az élettelen tárgyaktól.

1.2.1. Életfolyamatok

Egy élőlény magányos túlélési képessége olyan biológiai folyamatokon alapul, melyek az élőlény „önszabályozó” képességének kifejeződése (lásd az 1.4. fejezetet). Ez az önszabályozás az élőlény biokémiai, élettani és morfológiai folyamataiban is megjelenik. Egy növényi szervezet képes anyagot felvenni a szerves természet birodalmából (kémia) és ellátni azt fajra jellemző, új molekulaszervezetekkel és funkciókkal (biokémia), illetve szervi formákkal (morfológia). Tehát a növény képes a napfény befogásával (fotofoszforiláció) széndioxidból és vízből fajspecifikus szénhidrátokat előállítani (fotoszintézis) és ezeket jellemző összeállítássá alakítani. A nagy csalán levele különbözik a bükkfától, és a zöldségek alapvető összetétele különbözik a gyümölcsökétől.

Ez a képesség, mely az anyagnak új formát és funkciót kölcsönöz, az immunrendszerben szintén sok helyen megmutatkozik (lásd: 3.3.2.2. és 4. fejezet).

1.2.2. Időbeli fejlődés

Jellemző egy élőlényre továbbá, hogy **magát időben** fejleszti. Egy növény a mag útját követi, a csemetén át a teljesen kifejlett növényig, mely újra magokat nevel. Ez egy ismétlődő folyamat, mely mindnyájunk számára nyilvánvaló, ha átfogjuk a teljes idővonalat. Végso soron a mag semmiben sem hasonlít a csemetére, a csemete alig emlékeztet a felnőtt növényre, amire pedig nem hajaz aztán a mag. Tehát egy élőlény alakja teljesen különböző formákat vesz fel, melyek időben egymást követik. Az álltai világból példa erre a morfológiai fejlődésre az a kör, mely a megtermékenyített petesejtrel, az élőlény egy éretlen fázisával **kezdődik**, áthalad a felnőtt, termékeny fázison, és az élet végén, a visszafejlődési fázissal **ér véget**.

1.2.3. A környezet

A növényeket, állatokat és embereket változatos eredetű környezeti hatások érik. Mindenekelőtt ott vannak a közvetlen környezetből, a biotópból származó ingerek. Aztán a biológiából a Földön kívülről jövő hatások szintén ismerősek számunkra: sok állat szaporodási ritmusát az évszakok határozzák meg, melyek pedig a Föld és a Nap egymáshoz viszonyított helyzetétől függenek. Egy másik példa a Hold helyzete és a tengeri teknősök szárazföldi, tojásrakó megjelenése közötti kapcsolat.

A Föld geológiai, klimatológiai és ökológiai fejlődése kellőképp bizonyította, hogy a szélsőséges változások bizonyos létformák kihalásához, mások megjelenéséhez, ezzel együtt a biotóp változásához vezethetnek. Jóllehet e hatalmas, drámai események ismerete nélkül is tudjuk, minden élőlény függőségi kapcsolatban van a biotóppal, amelyben él. Gyakran igaz ennek megfordítottja is: a biotóp függ az ott élő élőlényektől, mivel ez élőlények szintén a talajösszetételt, a levegő páratartalmát, a hőmérséklet szabályozását, stb. meghatározó elemek közé sorolhatók. Az élet nem volna lehetséges e kölcsönös biológiai függőség nélkül.

Kétféle hatásról beszélhetünk, mely a környezetből jön és befolyással van az élőlényre. Ezek: a stimuláló hatások, illetve a létezését veszélyeztető hatások. Különösképp utóbbiak azok, melyeken egy jól működő immunrendszerrel az élőlény gyakran felülkerekedhet.

1.3. A kölcsönhatás

A külső és a belső világ folyamatos és fejlődő érintkezésben van egymással. Az élőlény és környezete közötti kölcsönhatásban három **fázist** különíthetünk el:

- minden egy **érintkezéssel** kezdődik (az élőlény és a külső befolyás között)
- ezt **belső folyamatok** követik (a külső hatásokra adott válaszként)
- és az egész a **végezredménnyel** zárul.

Oly általánosan alkalmazható e felbontás – három fázisra, illetve kölcsönhatási folyamatra –, hogy jellemezhető az élet alapjelenségeként is: ez az **életjelenségek ősképe** (organic archetypical phenomenon) (1. ábra). Az **életjelenségek ősképe** elnevezés egy hármas folyamatot takar. Minden

élőlényben elkülönül tehát három egyedi élettani – és gyakran morfológiai – specializálódás. Ez a differenciálódás az önszabályozás segítségével megy végbe (lásd: 1.4. fejezet). Ezekben a differenciálódási folyamatokban soha nincs „külsőleg hozzáadott” folyamat. Ezen kívül az összehasonlító és az evolúciós biológia alapján nyilvánvaló, hogy helytelen volna az életjelenségek ősképének három folyamatból való „felépítéséről” beszélnünk. Ez azt a benyomást keltené, mintha ezek a folyamatok mind magukban is létezhetnének. Minden élő folyamat az élőlény egészén alapul. A háromszintű folyamat az élőlényben **belső** elkülönülés, és nem különálló, egybegyűjtött folyamatok összege.

Az **életjelenségek ősképének** három fázisa a következő:

- **érintkezési fázis:** a környezetből bejövő inger
- **feldolgozási és válasz fázis:** a bejövő inger feldolgozása és a válaszadás, minek eredményeként az élőlény változáson megy keresztül
- **hatás fázis:** az élőlényben és a környezeten kifejtett hatás

1.3.1. Érintkezési fázis

Minden, az élőlény és környezete közötti kölcsönhatás, ugyanúgy az immunológiai immunválasz, azzal kezdődik, hogy az élőlény külső világából (nem-saját) és belső világából (saját) valami érintkezésbe kerül. E kapcsolatteremtési fázis az élőlény **felületi rendszerein** keresztül megy végbe. Így például érintkezés zajlik a sejtek, a nyálkahártyák és a bőr felületén. Ez az immunrendszer sejtjes elemeire is igaz, mint például a makrofágokra, a B-sejtekre és a T-sejtekre. Az immunválaszhoz tartozó felületi érintkezési zónák jellemző tulajdonságokkal rendelkeznek, melyeket később tárgyalunk (lásd: 4. fejezet). Ez ugyanúgy igaz az immunrendszer evolúciós, régebbi, általános, aspecifikus részére (természetes immunitás, vagy más néven öröklődő immunitás), mint a specifikus, specifikus részre (szerzett immunitás, vagy más néven alkalmazkodó immunitás), mely az evolúció folyamán később fejlődött ki.

Bizonyos helyzetekben a szervezet saját szövetei antigénné válhatnak önnön immunrendszere számára. Példák erre a hímivarsejtek és a szemlencse fehérvérei. Autoimmun betegségekben hiba csúszik a felismerésbe vagy megváltozik valamely saját sejt szerkezete, és ez kóros állapot kialakulását vonja maga után.

1.3.2. Feldolgozási és válasz fázis

A feldolgozási és válaszadási fázis **a szervezetben**, meghatározott időperióduson belül lezajló belső folyamatokat foglal magába. Némely immunológiai folyamat, például az általános (aspecifikus), vagy természetes immunitás, azonnali válaszként jelentkezik az érintkezésnél és néhány másodpercen belül beindul. Mások lassúak és több nap alatt fejlődnek ki, ahogyan történik az a magasabban fejlett élőlények specifikus (specifikus) immunitása, vagyis a szerzett immunitás esetében. A belső folyamatok a lehetőségek széles tárházát ölelik fel (lásd: 3. fejezet), melyek közt található humorális, sejtjes, endokrin, biokémiai és genetikai folyamat is.

1.3.3. Hatás fázis

Egy sikeres immunológiai válasz eredménye kétféleképpen csapódhat le:

- az első esetben **belső világot** változtatja meg az élőlény. Ebben az esetben az élőlény patogén behatásokkal szemben ellenállóvá válhat. Látjuk például az olyan betegségeken, mint a bárányhimlő, szamárköhögés, poliomyelitis, kanyaró vagy mononucleosis infectiosa átesett embereket, akik a betegség elmúltával élethosszig tartó immunitásra tesznek szert. A vakcináció olyan módszer, ami ennek az immunitásnak mesterséges előidézését célozza, midőn specifikus immunválaszt kiváltandó, a betegségért felelős kórokozók legyengített formáját mutatja be a szervezetnek. Ez szintén eredményezhet élethosszig tartó immunitást egy meghatározott betegséggel szemben. Az állatok ugyancsak képesek ennek elérésére betegséget, vagy oltást követően. Még a növények is tudnak antitesteket fejleszteni penészek és egyéb kórokozók ellen, mely a betegséggel szembeni ellenálláshoz vezet.
- a második eset lehet **a körülölelő miliőre, a környezetre** gyakorolt hatás. Sok állat választ ki olyan anyagokat, melyek aztán ártalmas behatásokkal szemben védelmet nyújtanak.

Az 1. ábrán látható az **életjelenségek ősképének** sematikus rajza. Alapvető fontosságú megértenünk, hogy minden egyes élőlény képes – az **önszabályozás** segítségével (lásd: 1.4. fejezet) – az érintkezési, válasz és hatás fázisokból álló sorozat megvalósítására. Növény, állat és ember mind magára jellemző módon teszi ezt.

Anatómia Kompendiumunkban már bemutattuk a szervezet élettani és morfológiai hármas tagoltságát. Mivel ez a felosztás az immunológiában ismét használhatónak tűnik, az Anatómia Kompendium ilyen szempontból akár tekinthető az Immunológia Kompendium bevezetésének is.

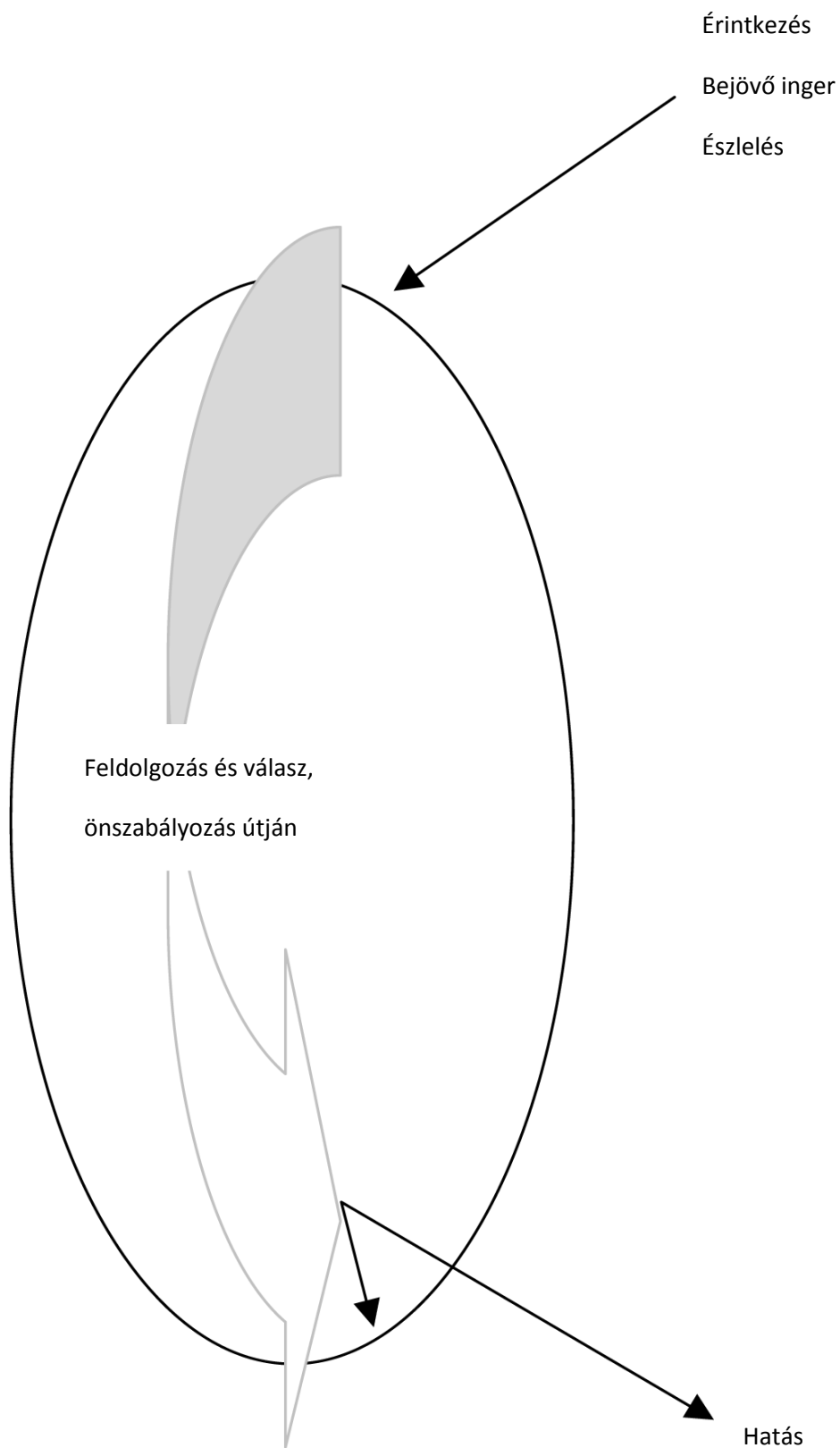
1.3.4. Kölcsönhatások – az ártalmatlan behatások

Az élőlények és a környezet között számtalan élettani kölcsönhatást sorolhatunk fel. A táplálkozás és ürítés csak egyik példája ennek. Az **emésztőrendszerben** egy egészséges kapcsolatot láthatunk a környezeti behatásokkal: az élőlény az idegen anyagot lenyeli, megemészt, ezután néhány megemésztett részt kiürít, melyet más élőlények felhasználhatnak a maguk növekedésére és fenntartására.

1.3.5. Kölcsönhatások – az ártalmas behatások

Az élőlényt a környezetből ártalmas behatások is érhetik. A vírusok, baktériumok és gombák, illetve az antigének és mérgeanyagok betegségeket okozhatnak, akár életveszélyesek is lehetnek. Amennyiben az élőlény nincs megfelelő válasz birtokában, elpusztulhat.

Az immunrendszer központi szerepet játszik az ártalmas és ártalmatlan behatások felismerésében és értékelésében. A megkülönböztetés és felismerés képessége mellett az immunrendszer feladata az ártalmas behatások felszámolása.



1. ábra. Az életjelenségek ősképe

1.4. Egy hármas működési mintázat

Az élőlény önszabályozó képessége szervezi és irányítja az élőlény immunválaszának folyamatba tételét. Lenyűgöző az immunválaszok majdnem mindig tökéletes összhangja és ritmusa. A molekuláris biológia bámulatos leírást ad az immunológiai önszabályozásban részt vevő elemekről és folyamatokról. Mi mozgatja ezt az önszabályozást, mily módon illeszkedik a szervezetbe? – a molekuláris biológia eszközeivel eleddig nem sikerült leírni. Ebből a szemszögből az immunológiai önszabályozás megfoghatatlan jelenség marad. Mindenesetre „az immunválasz irányító központjához” hasonló az immunológiában soha nem találtak. Ki, vagy mi mozgatja az immunrendszert? Ki, vagy mi irányít, finomhangol és biztosítja, hogy a „**saját**” immunválasza nem elégtelen, nem lő túl a célon, esetleg nem túl rövid, vagy túl hosszú? Az autoimmun betegségekben és allergiában pontosan ezeken a területeken lépnek fel problémák, hiszen az immunfolyamatok változatos szegmenseinek irányítása és egységbe rendezése hibásodik meg.

Az immunrendszer számtalan aktív alkotóelemmel – szövetekkel, sejtekkel és fehérjékkel – rendelkezik. Példának okáért ilyenek az immunológiailag aktív szervek és sejtek, a humorális elemek (pl.: a komplement rendszer, az antitestek és a citokinek), valamint a neuroimmunológiai anyagok. Mind részei azonban egyetlen, összehangolt módon működő immunrendszernek.

*Az immunológiai választ értelmezhetjük az életjelenségek
mindenkor háromszintű ősképek rendkívüli változataként.*

2. Az immunrendszer anatómiai és működési felépítése

Ebben a fejezetben megtárgyaljuk, miként különül el az immunológiai folyamatokban az érintkezés, a válasz és a hatás. Az immunrendszer minden szegmensében felismerhető egy hármas tagolódás. Ebben a fejezetben a felismerést, a válaszadást és a végrehajtást tárgyaljuk humorális és sejt, öröklődő és szerzett összetevők szempontjából. A 3. fejezetben az immunrendszer fejlődésének további differenciálásával foglalkozunk.

2.1. Az immunológia hármas funkcionális felosztása

Az evolúció során az életjelenségek ősképe változatos módokon, életfolyamatok sokaságává fejlődött a növényekben, állatokban és az emberben [21]. Ebből a célból különféle speciális szövetek és szervek alakultak ki. Az immunrendszer esetében ez azt jelenti, hogy az érintkezési-, a feldolgozási és válasz-, illetve a hatás fázis az élőlény fejlettségi szintjétől függően egyedileg változik. Az emberi és állati immunológiában az érintkezési fázis megjelenési formáját az **megismerésnek** nevezzük, mivel ilyenkor zajlik az antigén felismerése és kötődése a gazdasejthez. A feldolgozási és válasz fázis megjelenési formáját **adaptációnak, vagy válasznak** hívjuk. A záró immunválasz pedig, ami – apoptózis (programozott sejthalál, „önmegsemmisítő kapcsoló”) vagy bekebelezés útján – az antigén eltávolításához és az ellenállás, illetve immunitás megszerzéséhez vezet, a **hatás fázis** megjelenési formája.

Az állatok immunológiájának tanulmányozása után kiterjedt kutatások folytak és folynak az emberi immunológia területén. Ebben a Kompendiumban az emberi immunológiára helyezzük a hangsúlyt.

*A felismerés, a válasz és a hatás az életjelenségek ősképe
háromszintű folyamatainak immunológiai metamorfózisai.*

Irun Cohen immunológus e három folyamatot antropomorf módon írja le *Tending Adam's Garden* [4] című könyvében (megj.: magyarul nem jelent meg; talán „Ádám kertjének gondozása” lehetne a címe, a ford.). Ez egy kiváló mű, melyben Cohen az immunfolyamatok három szakaszának jelentését emberi fogalmakkal magyarázza meg. A következő három szóra esik választása: lát, alakít, tesz.

- A „**lát**” képviseli a megismerés fázisát, melyben a „saját” felismeri az antigént.
- Az „**alakít**” jelenti az élőlényben lezajló belső folyamatokat, melyek során az élőlény megváltozik, így képessé válik az ellenállásra és az antigén megsemmisítésére.
- A „**tesz**” vonatkozik mindenre, ami az antigén eltávolításához és az immunitás megszerzéséhez vezet.

Minden többsejtű élőlény elkülönül egyrésztől **humorális elemekre**, vagyis a sejten kívüli folyadékokra és az azokban oldott anyagokra, másrésztől **sejtekre** – azok minden sejten belüli alkotójával együtt. Ez alól az immunrendszer sem kivétel. Tudjuk, hogy számtalan az immunválaszban szerepet játszó, oldott polipeptid és fehérje kering a vérben, a nyirokban, vagy a kötőszövetben. Az immunrendszer ezen részét (ebben a Kompendiumban) **humorális immunitásnak** nevezzük.

Tengernyi hatással bírnak ez oldható immunelemek az aktív immunsejtekre, mely sejtek – a sejtműködés pontosabb eszközeinek felhasználásával – felelősek az immunválaszért; ezeket tehát (ebben a Kompendiumban) a **sejtes immunitás** részének tekintjük.

Megjegyzések

Tény, hogy e Kompendium a **humorális immunitás** és a **sejtes immunitás** fogalmát a kortárs irodalomtól eltérően használja. Az olvasó szem előtt kell tartsa e fogalmak alkalmazási módját. A kortárs irodalom humorális immunitásnak az antitestek közvetítette specifikus immunitást tekinti. Ezeket az antitesteket specializált B-sejtek (plazmasejtek) juttatják a keringésbe (lásd: 3.3.3.1. fejezet).

A T-sejtekhez kapcsolódó működést így a sejthez kötött immunitás részének tekintjük (lásd: 3.3.3.2. fejezet). A „humorális” és „sejtes” kifejezések az adaptív, specifikus immunitás aspektusait jelölik.

Ezzel ellentétben e kompendiumban a humorális egy tágabb értelmezését használjuk, Roitt és mt. után: a humorális "a sejten kívüli folyadékok sajátja, melyek közé a nyirok és vér is tartozik" (21). Tehát az általános, természetes immunrendszerhez tartozó anyagokat, például citokineket, szintén a humorális védelem részének tekintjük.

Sejtes alatt ebben a kompendiumban szintén többet értünk, mint csupán T-sejtekhez kötött immunitást. Ekképpen a makrofágok, az antigénbemutató (lásd: 3.3.3.2. fejezet), a dendritikus és más, az általános, természetes immunitáshoz tartozó sejtek belefoglalhatók a sejtes védelembe.

2.1.1. Megismerés és felismerés

A molekuláris biológia szintjén a **megismerés** és a **felismerés**, mint a formák „érzékelése és megfigyelése” látható [6, 17]. A kognitív folyamat itt a „saját” és „nem-saját” felismeréséhez kapcsolódik. Egy immunválasz szempontjából elsősorban a „nem-saját” felismerése fontos.

A megismerés az érzékelési fázis immunológiai megjelenési formája.

A humorális elemek, mint az antitestek és a komplement rendszer tagjai, képesek „felismerni” az antigéneket („nem-saját”) és kötődni hozzájuk.

A megismerés sejtszinten felszíni receptorokon keresztül történik. Elsősorban az aspecifikus, öröklődő rendszer – melyhez például a makrofágok, dendritikus sejtek és Langerhans sejtek tartoznak – bírja a „saját” és „nem saját” szétválasztásának megkülönböztető képességét. Az alkalmazkodó (specifikus választ adó) immunrendszer ellenben sokkal kifinomultabb módon képes a molekuláris szerkezetek felismerésére, de nem mindig tud különbséget tenni „saját” és „nem-saját” között, vagyis függ az aspecifikus rendszertől.

2.1.2. Alkalmazkodás, vagy válasz

Válasz csak működő **belső folyamatok** – pl.: biokémiai reakciók, makro- és mikrokeringés, illetve sejtlégzés – mellett jöhet létre. Így a szervezet reagálni tud, alkalmazkodhat az új körülményhez, illetve mozgósíthatja a szükséges immunológiailag aktív sejteket és anyagokat. A mikrokeringéstől és az anyagok belső transzportjától függenek az immunológiai jelenségekhez (lentebb tárgyaljuk) vezető változási folyamatok is – amilyenek például az antitesttermelés, a klónszelekció, illetve a genetikai szintű változások (szomatikus mutáció, vagy génátrendeződés) (lásd 3.3.2.2. fejezet).

Az alkalmazkodás vagy válasz szakasza a belső folyamatok szintjén a válasz immunológiai változatát és specializációját mutatja fel.

Sokféle immunológiai válasz és beolvasztó folyamat létezik humorális és sejtes szinten egyaránt. Itt fontos különbséget tennünk a **veleszületett, aspecifikus (természetes)** és az **alkalmazkodó, specifikus (szerzett)** folyamatok között. A veleszületett (természetes) belső folyamatok olyan immunválaszok, melyek nemzedékről nemzedékre öröklődnek. Ezek genetikai alapon előre programozottak és az ún. csírvonal immunitáshoz tartoznak. E veleszületett belső folyamatok gyorsan lezajlanak és közvetlen választ biztosítanak, amit ezért **azonnali immunválasznak** hívunk. A belső folyamatok e típusait megtaláljuk a komplement rendszerben, a makrofágokban és a természetes ölüsejtekben (utóbbiakat az angol „natural killer” kifejezésből gyakran „NK”-sejteknek rövidítik).

Az alkalmazkodó, specifikus (szerzett) válaszok nincsenek előre kódolva a génekben. Ezek egy antigén molekuláris biológiai formájára adott egyedi és specifikus válaszok. A limfociták (nyiroksejtek) genetikai állományának átrendeződése és erősen szakosodott sejtvonalak előállításuk kíséri őket.

	Természetes (veleszületett)	Szerzett (alkalmazkodó)
Humorális	Természetes humorális Például: Komplement rendszer	Szerzett humorális Például: Antitestek
Sejtes	Természetes sejtes Például: Makrofágok	Szerzett sejtes Például: T-sejtek

2.1.3. Hatás és feldolgozás

Az immunválasz hatása tekinthető mindazon folyamatok végeredményének, „melyek megváltoztatják a világot” (a szervezet és az antigén szempontjából). Ez vonatkozik a szervezet belső világára is: az immunfehérjék és aktív immunsejtek elpusztítják az antigént.

Az immunológiai hatás szakasz megfelel a hatás fázisnak az életjelenségek ösképéből.

2.2. Az immunválasz anatómiai struktúrái

Az elsődleges (csecsemőmirigy, csontvelő) és a másodlagos nyirokszervek (nyirokcsomók, nyirokerek, lép, és nyálkahártyával rendelkező szervek) alkotják az immunrendszer gerincét. Minden immunképes sejt innen, ezekből a szervekből származik, itt differenciálódnak, és a keringés teríti szét, hozza érintkezésbe őket egymással az egész testben. Így, együtt alkotják – a vérrel és a nyirokkal – azt az anatómiai alapot, mely a szervezet számára lehetővé teszi a megfelelő immunválasz elérését.

Az evolúció és a magzati, kora gyermekkori fejlődés folyamán változatos szövetek és szervek alakulnak ki az immunfeladatok ellátására. Ami az őssejt-ellátást illeti, emberben a máj és a csontvelő viszi a vezető szerepet. Ezek az őssejtek aztán más szövetekben érnek és differenciálódnak leukocitákká, limfocitákká, dendritikus sejtekké, stb. – például a csecsemőmirigyben, lépben, a gasztrointesztinális rendszer nyirokszövetében, a nyirokcsomókban, illetve a B-sejtek esetében a csontvelőben. Kevésbé fejlett élőlényeknek még nincs kifinomult immunrendszerük, így náluk nem különülnek el a megismerés, válasz és hatás szakaszok szövetei, szervei. A továbbiakban e változatos szöveteket tárgyaljuk az alapján, milyen jelentőségük van az immunrendszer felismerő, feldolgozó és végrehajtó feladatai szempontjából.

2.2.1. A felismerés eszköze: az érintkezés szöveteinek és sejtjeinek felszíne

Egy többsejtű élőlény az őt körülvevő világgal a saját és nem-saját közötti kapcsolatot közvetítő szövetek útján érintkezik. Ilyen a bőr, illetve a belek, légutak és az urogenitális rendszer

nyálkahártyája. Ezek a szövetek irdatlan felülettel rendelkeznek, és ezért az elsődleges antigén-érintkezési szövet alkotják. A bőrt leszámítva, e szervek mindegyikében közös, hogy eredetileg a primitív bélcsőből fejlődnek ki az embrióban.

2.2.1.1. A bőr

Mint a test felülete, a környezettel – hogy biztosak legyünk – a bőr a „külső kapcsolódási pont”, bár a felület nagysága szempontjából csak második a szervezet érintkezési szervei közt. A nyálkahártyával fedett szervek felülete a bőr felületének többszöröse. A bőr rendes körülmények között ép, és biomechanikus védelmet nyújt az ártalmas behatásokkal szemben. Sérülése gyorsan működésbe hozza az immunrendszert. A sérült bőrsejtek darabkái erős ingert jelentenek az immunrendszer citokinjei számára, így a szervezet hevesen és sebesen válaszol a bőrkárosodásra.

A bőrben vannak például dendritikus sejtek. Ezek képesek az antigént megkötni, sejten belül feldolgozni, és ezután annak részleteit felületükön bemutatni. Ezért hívják őket „antigén-bemutató sejteknek” (vagy APC-knek az angol „antigen presenting cells” kifejezésből). Ezt követően az így feldolgozott antigén egy közeli nyirokcsomóba, vagy a lépbe szállítódik, ahol végbemegy az immunválasz következő lépése: a kommunikáció más immunsejtekkel, vagy a citokinekkal [6,7].

2.2.1.2. A nyálkahártyával rendelkező szervek

Több mint 95%-ban az ember és a külvilágból származó antigének találkozási pontja a belek, a légző- és az urogenitális rendszer nyálkahártyáin keresztül történik. A nyálkahártyák összfelülete hatalmas. Az itt jelen lévő immunrendszeri részt **nyálkahártya nyirokszövet**, vagy **MALT** (Mucosal Associated Lymphoreticular Tissue) névvel illetjük. E szervrendszerek nyálkahártyájában számos, az antigénnel való találkozáskor aktiválódó sejttípus található. Az M-sejtek olyan specializált sejtek a nyálkahártyában, melyek megkötik és elszállítják az antigént az ott jelen lévő makrofágokhoz, B- és T-sejtekhez. Nagyszámú dendritikus sejt is található itt, amelyek az antigént befogják, feldolgozzák és a nyirokerekben a környező nyirokszövetekbe továbbítják. A nyálkahártyával rendelkező szervek szerepe az immunrendszerben szintén kitűnik, amennyiben nagy mennyiségű nyirokszövet fejlődik ki a primitív bélcsőből, a légző- és gyomor-bélrendszer magzati elődjéből.

Halakban, ahol nincs tüdőlégzés, és így tüdőnyálkahártya sem, az immunrendszer legfontosabb része maga a bélfal. Itt található a **gyomor-bélrendszeri nyirokszövet**, vagy **GALT** (Gastrointestinal Associated Lymphoreticular Tissue).

A **GALT** emberekben is nagyon fontos. A különböző **mandulák**, a **Peyer-plakkok** és a **vakbél** is a primitív bélcsőből fejlődött ki, ami pedig a GALT részének tekinthető. A csecsemőmirigy a primitív előbélből, a harmadik garattasakból fejlődik, és központi szerepet játszik a szerzett immunitásban: itt zajlik a **T-sejtek** élettanának alapját jelentő kiválasztódás.

Madarakban a **bursa Fabricii** a B-limfociták származási helye. Ez a garatbél garattasakjaihoz hasonlítható: a bursa, mely a szerzett immunitásban kiemelkedő szerepet játszó B-limfociták származási, érési helye, a primitív utóbél egy tasakjából alakul ki. Emlősökben nem jelenik meg, itt B-sejt termelő funkcióját a csontvelő veszi át. A B-sejt egy olyan limfocita, amely madarakban a Bursa Fabricii-ből származik, emberben és magasabban fejlett állatokban pedig a csontvelőből (ami angolul „Bone marrow”).

Az orrmelléki üregek, a hörgők és hörgőcskék, a tüdők és az urogenitális rendszer szintén a primitív bélcsőből fejlődik. Ez az, amiért a bél központi szerepet játszik az immunrendszer evolúciójában és élettanában. Az immunrendszer azon részét, amely a légutak nyálkahártyájában van jelen, **hörgőrendszeri nyirokszövetnek** nevezzük, ami angolul **BALT** (Bronchial Associated Lymphoid Tissue).

2.2.2. A válasz eszközei, feldolgozás és alkalmazkodás

2.2.2.1. Anyagcsere-folyamatok

A feldolgozási és válasz fázis az érintkezési fázis utáni pillanatban megkezdődik [15]. A válasz fázis alatt az antigén-részecskék elszállítódnak a mikro- és makrokeringés segítségével. Itt a keringést sejtszinten (a részecskék mikrokeringése magában a sejtben) vagy a sejten belüli és sejtközi folyadékok (vér, nyirok) között értelmezzük. A szervezetben ezek a folyamatok nagyobb folyamatok részei (lásd lejjebb).

Az összes belső önszabályozó és energiagazdálkodási folyamat a légzés és keringés makro- és mikro szintű együttesétől származik. A szervezetben a légzés, sejtlegzés és a mitokondrium működése mindenhol nélkülözhetetlen, ahol létfontosságú folyamatok zajlanak. A keringés, az energiagazdálkodás és a légzés szükségesek a belső átalakulásokhoz. Ezek olyan általános biológiai folyamatok, amelyek a külső behatások feldolgozásának minden egyes belső lépésében megjelennek, ám a végeredményt maguk nem befolyásolják. A szervezetre gyakorolt hatást végül a végrehajtó fázisban részt vevő szervek határozzák meg. Nézzük a következő példát. Ha egy emberi lény a táplálékkal szénhidrátot vesz magához, akkor azt a belső környezet a makro- és mikrokeringés segítségével érzékeli. Válaszként a nyálmirigyek szénhidrátbontó enzimeket kezdenek termelni. Ezek ismét – keringéssel – a tápcsatornába áramlanak, hogy megemésszék a szénhidrátokat.

Amennyiben fehérje kerül a belekbe, a keringés a hasnyálmirigy termelte fehérjebontó enzimek mozgósításához vezet, amik ezzel a bélbe kerülnek. Tehát a keringés szükséges feltétele a szervezet beolvasztó folyamatainak és a válaszképességének, de nem határozza meg a végső hatás típusát.

Ugyanez érvényes az immunrendszerre. Ebben az esetben az antigének hasonlíthatók ártalmas élelmiszerekhez. A szervezet érzékeli ezt a tulajdonságot; az antigéneket – vagy azok részleteit – feldolgozás és belső keringés után átadja az immunszöveteknek, így beindulhat az immunválasz, és végbemehet az antigének eltávolítása.

2.2.2.2. Aspecifikus és specifikus sejtés válasz

Nagyszámú, az aspecifikus (természetes) immunrendszer részét képező sejt játszik – az megismerés szakasz után – meghatározó szerepet a válasz szakaszban. A makrofágok, dendritikus- és Langerhans-sejtek például a felismerés, kötés és beolvasztás után képesek antigénbemutatóvá válni (lásd: 3.3.3.2. fejezet). Az antigén bemutatását feldolgozás előzheti meg. Ez a természetes immunrendszer sejtjeiben zajlik, hogy ezután az antigén – teljes valójában, vagy darabokban – bemutatható legyen az alkalmazkodó (specifikus választ adó) immunrendszer sejtjei számára [13].

A sejtes immunitásért felelős sejtek fejlődése az aspecifikus és a specifikus válasz esetében is három lépésben történik:

- őssejt termelés
Az őssejtek a csontvelőben és a májban termelődnek.
Az őssejtek még nem képesek immunválaszt adni antigén hatására.
- immunsejttéérés
Azérés a makrofágok, monociták, granulociták és a B-sejtek esetében a csontvelőben történik. Emellett számos őssejt vándorol a csecsemőmirigybe, ahol T-sejttéérésük végbemegy.
- működés, immunsejtként
Érés után minden sejt a test perifériás nyirokszerveibe és -szöveteibe vándorol. Ott találkoznak az antigénnel, citokinekkel és az immunrendszer más sejtjeivel, melyekkel kapcsolatba léphetnek. Ezekben a perifériás nyirokszervekben az immunválaszt kölcsönös befolyásoló, serkentő, vagy gátló visszacsatolás vezényli.

Az érési folyamat alapvető szerepet játszik a felismerésben, aminek elérésére ugyanis egyedül a sejtes immunrendszer érett elemei képesek [1,2,19,21].

2.2.2.3. Genetikai szintű változások

Az a folyamat, ami egy antigénre adott specifikus válaszként kezdődik, végül a DNS-t is eléri a T- és B-sejtek magjában. Véletlenszerűen, vagy az antigén alakjától függően új géneket komponálhatunk a DNS meglévő elemeinek rekombinációjával [15]. Az új gének B-sejt antitestek (immunglobulin) és specifikus T-sejt receptorok hihetetlen változatos repertoárját termelhetik ki (lásd: 3.3.2.2. fejezet). (Megjegyzés: a T-sejt receptorokat az angol „T-cell receptor” kifejezésből „TCR”-nek, vagy – hibásan – „TRC”-nek szokás rövidíteni. Utóbbi nyilvánvaló, mégis gyakran előforduló elírás, a ford.) Később az antitestek és T-sejt receptorok az immunrendszer futószalagján az antigének felismerésében és eltávolításában hasznosíthatók.

2.2.3. A végrehajtás eszközei: citokinek, sejtek, antitestek és antigénreceptorok

Több szervet és sejtet említettünk már, amelyek belső feldolgozás után meghatározzák az immunválasz záróakkordját. Ez a hatás szabja meg az antigénnel való találkozás után a szervezet új állapotát. Ez új állapot új kapcsolatot is jelent a környező világgal, hiszen a szervezet már képes más – korábban nem létező – tevékenységek és válaszok kivitelezésére. Egy poliomyelitis ellen beoltott gyermek szervezete az oltást követően ellenállóvá vált a vírussal szemben. Egy ilyen gyermeket a betegség már nem veszélyeztet.

2.2.3.1. Humorális hatások: citokinek

Az immunsejtek különböző anyagok csaknem végeláthatatlan sorát képesek kiválasztani, ezek általános elnevezése a **citokin**. Már maga a szó is világosan mutatja: ezek az anyagok „sejteket” „mozgósítanak”. Ez vonatkozhat az egész sejt áthelyezésére ugyanúgy, mint a belső folyamatok

megváltozására. A citokin eredő hatása kapcsolódik ahhoz a környezethez, amelyben végbemegy. Más szóval tehát ugyanannak a citokinnek különböző – sőt ellentétes – hatásai lehetnek az immunválasz helyétől és idejétől függően.

2.2.3.2. Megjelölés: antitestek és antigénreceptorok

A keringő immunfehérjék és antigénreceptorok képesek a nem-saját sejtek antigénjének felszínéhez kötődni (opszonizáció, jelölés). Következésképp az antigén felismerhetővé válik más immunrendszeri elemek számára, ezáltal eltávolítható lesz (lásd: 3.3.1.2. fejezet).

2.2.3.3. Többlépcsős hatás

Az immunológiai folyamatoknak gyakran lépcsős (kaszád) formában hatnak: anyagcsere- és sejtszintű folyamatok egymást követő lépéssorozataiban, melyek végül eltávolítják a kórokozót. Az olyan anyagok, mint a citokinek, az interleukinek, a tumor nekrozis faktor, a komplement rendszer elemei és még sokan mások, egymást váltják a ráépülő folyamatokban, és módosítják, pontosítják az immunválaszt. Itt a sejtek által termelt humorális elemeknek jut az elsődleges szerep. A szervek, citokinek, sejtek és immunfehérjék hatásláncokat alakítanak az ártalmas behatások összehangolt kiküszöbölésére.

2.2.3.4. A B- és T-sejtek sejtes hatásai

Az antigénnel való találkozás után a B-sejtek plazmasejtekké válhatnak és nagy mennyiségű antitestet bocsáthatnak a keringésbe [7].

T-sejt receptorokat fejlesztenek a T-sejtek, hogy felszínükön az antigént megkötni, és – például – apoptózis-beindító citotoxikus Tc-sejtekké alakulni képesek legyenek (lásd: 3.3.3.2. fejezet).

*Minden hatás az egész immunrendszernek, mint egésznek
követelményében jön létre, és együtt alkotnak eredményes,
összehangolt immunválaszt.*

2.3. Fenomenológiai aspektusok

2.3.1. A szervezet és az életjelenségek ősképe

Ahhoz, hogy rátaláljunk fenomenológiai nézőpontból egy élőlény szervezési alapelveire, szükségünk van az összehasonlító kutatási módszerre. Összevetvén az életjelenségek ősképét, az Anatómia Kompendiumban leírt háromszintű alaki és élettani szerveződést, illetve az immunválasz három szakaszát felismerhetjük a hármas terv működését (2. ábra). Ebből a nézőpontból az immunológiai válasz úgy mutatkozik meg, mint az életjelenségek ősképeinek egy változata (lásd: 1.3.3. fejezet). A hármas terv tekinthető a szervezet, mint egész, **szervezőjének**.

Indoklás

Egy fenomenológiai kapcsolatot nem lehet tudományosan megalapozni a redukcionista megközelítés útján. E módszer a szervezet egészének szintjén nem ad kezünkbe semmilyen eszközt, amivel teljességében is láthatóvá és felfoghatóvá tehetnénk azt. Tehát a szervezet, mint egész, mérhetőségét, ennél fogva megismerhetőségét, tekintve elvész a redukcionizmus számára. Az életjelenségeket illetően a logikus okfejtésnek meg kellene határoznia az élő kapcsolat mibenlétét – ebben a redukcionista megközelítés bizonyítottan kudarcot vall [22].

Kiadványunkban ezen a ponton – a fenomenológiai nézőpontra alapozva – tudatosan lépjük át ezt a redukcionizmus állította korlátot, miközben megkíséreljük elérni a tudományos holizmust.

A hármas szerveződési szerkezet alkotja a szervezet és az immunrendszer tervrajzát.

A következő bekezdésekben összehasonlítjuk az életjelenségek ősképét az immunrendszer változatos folyamataival. Ennek során betekintést nyerhetünk az immunrendszer fejlődésének egyedi tulajdonságaiba.

2.3.1.1. Észlelés és megismerés

Az észlelés és a megismerés az idegrendszer fejlettségi szintjétől függő működések. A célirányos érzékelés kifejlődése specializálódott érzékszervek útján történik. A megismerési szint, amit egy ember, vagy egy állat elérni képes, kiváltképp az érzékszervek és az agy fejlettségétől függ. A 3. fejezetben tovább elemezzük az egyes élőlények fejlettsége és megismerő képessége közötti kapcsolatot.

Az emberi szervezet esetében az észlelés és megismerés szerveinek és működésének nagyfokú összpontosulása figyelhető meg a fejben [3]. Az immunrendszer megismerő funkciójára voltaképp tekinthetünk az ember kognitív rendszerének átalakulásaként, amely ebben az esetben nem az idegrendszerhez kapcsolódik, hanem az emésztés és az anyagcsere szintjén működik (lásd: 2.2.1.2. és 3.3.1. fejezet).

2.3.1.2. Válasz és alkalmazkodás

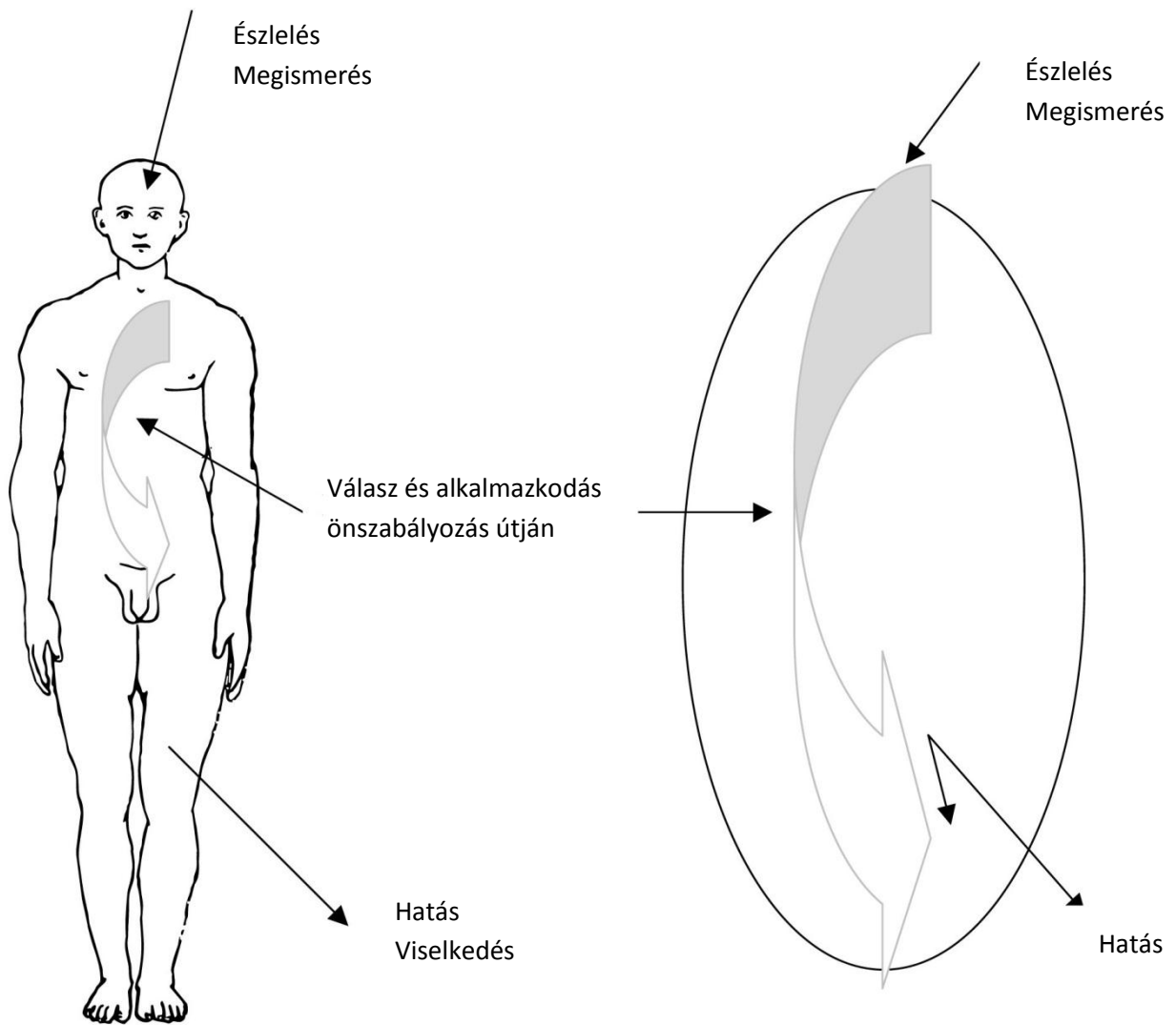
Egy élőlény beolvasztó és válaszadó képességét meghatározza az anyagcsere-, légző- és keringési folyamatok specializálódásának szintje.

Az emberi szervezetben a legfontosabb alkalmazkodási és válaszadási szervek a belső szervekben összpontosulnak, és a légzési, illetve keringési szervek a mellkasban találhatóak. Az immunrendszer válaszadási és alkalmazkodási funkciója így tekinthető e szervek immunológiai megjelenési formájának.

2.3.1.3. Hatás

A mozgatórendszer specializációja teljes mértékben meghatározza a viselkedés lehetőségeit és hatékonyságát. Az észlelő, válaszadó képességekkel együtt a végtagok – vagy a meghatározó végrehajtó szervek – megszabják a végeredményt. A nyúlványok, karmok, szarvak, méregmirigyek,

vagy a környezetbe kiválasztott anyagcseretermékek lesznek a kivitelezők a szervezet egészének szintjén. Az opsonizáció (megjelölés), fagocitózis (bekebelezés), sejtmembrán-perforáció és az apoptózis (programozott sejthalál) beindítása ezek immunológiai változatai.



2. ábra. Az immunológiai folyamatok és a háromszintű emberi lény szerveződésének összehasonlítása

3. Az immunrendszer fejlődési szintjei

Ebben a fejezetben az immunrendszer **változatos fejlettségi szintjeire** jellemző immunológiai funkciókat írjuk le. Ezeknek a szintnek egyaránt köze van evolúciós megfontolásokhoz és az önálló emberi lény fejlődéséhez.

3.1. Bevezetés: ember és állat

Az önálló emberi lény immunrendszerének magzati és születés utáni fejlődése (egyedfejlődés) az evolúció egymást követő fejlődési állomásaira (törzsfejlődés) emlékeztető jelenségeket mutat. Az alapvető különbségek vannak a gerinctelenek, a hidegvérűek és a melegvérű állatok fejlettsége között. Az alacsonyabban fejlett állatok immunrendszere viszonylag egyszerű és sokban hasonlít az ember **aspecifikus, természetes** rendszerére. A magasabban fejlett állatok (emlősök és madarak) az ember teljesen kifejlett immunrendszerére erősen emlékeztető összeállítással rendelkeznek. Az aspecifikus mellett a magasabban fejlett állatok és az ember kialakítottak egyfajta **specifikus, alkalmazkodó** immunrendszert is.

A fejlődési állomások az állatvilágban (törzsfejlődés) és az egyedben (egyedfejlődés) rendszerszerűen követik egymást. Az oldható elemek biztosította humorális immunitás – evolúciós értelemben – a legidősebb, és először ez alakul ki az emberi lény magzati fejlődése során is. A sejtes és a specifikus immunitás csak később fejlődik ki, és mindig a veleszületett, aspecifikus rendszerrel együtt működik.

Állatokban a test fejlettségi szintjének jellemzői bizonyítottan összefüggnek az immunrendszer fejlettségi szintjével. Az élőlény testének magas fejlettsége azt jelenti, hogy az immunrendszer specifikusan, magas szinten tud reagálni az antigénre.

E Kompendiumnak nem célja a különböző állatfajok immunrendszerének pontos tárgyalása, ez a fejezet elsősorban az emberi vonatkozásokra koncentrál. A modern immunológiai tankönyvek általában tartalmazzak egy fejezetet az állatvilág immunrendszerének evolúciójáról [19, 21].

3.2. A fejlődés három aspektusa

A fejlődési állomásokat az immunrendszer három különböző *aspektusából* írjuk le. Ezek közé tartozik a válasz *örökletes fogékonysága, specifikussága és sebessége*:

az **öröklést** tekintve:

- a sejtvonali, természetes immunitás a fejlődés során a sejtvonali válasz és az egyéni, alkalmazkodó immunrendszer kombinációjává válik

a **specifikusságot** tekintve:

- az **aspecifikus** immunrendszer a fejlődés során együttes aspecifikus és **specifikus** választ adó rendszerré válik

a **válasz sebességét** tekintve:

- az **közvetlen** (azonnali immunválaszt adó) immunrendszer a fejlődés során egy egyszerre közvetlen és **közvetett** (késleltetett immunválaszt adó) rendszerré válik.

Emberben mindezen fejlődési utak valamelyest révbe értek, és együtt dolgoznak az egészséges állapot fenntartásáért.

Ezek a fejlődési utak a következőképp foglalhatók össze:

A sejtvonali természetes (aspecifikus) immunitás, a gazdaszervezet védelmi vonalának ősi formája korán meg kellett jelenjen a többsejtű élőlények evolúciója során, hisz számos, a természetes védelemhez kapcsolódó gén megtalálható nem csak gerinces és gerinctelen állatokban, de növényekben is. Magasabb rendű gerincesek rendelkeznek alkalmazkodó (specifikus) immunrendszerrel is, melynek működési alapelvei meglehetősen különböznek a természetes immunitásától.

Az antigénreceptorok kifejezetten színes választékának véletlenszerű bővítése szinte bármilyen antigén felismerését lehetővé teszi az alkalmazkodó rendszer számára [17].

3.3. A háromszintű immunológiai folyamat és a különböző fejlettségi szintek

Bemutatjuk az immunrendszer mindhárom (az 1. és 2. fejezetekben leírt) folyamata – a **megismerés**, a **válasz belső folyamatai** és a **hatás** – tekintetében az öröklési, specifikussági és válaszsebességi vetületek három fejlettségi szintjét a humorális és a sejtes immunválasz példáin keresztül (vö. a 2.1. fejezet megjegyzéseit a humorális és sejtes immunválasszal kapcsolatban). Kiténik, hogy az evolúciós fejlődés folyamán változatos fejlettségi szintű kölcsönhatások alakultak ki (3. ábra).

Mindent összevetve nincs két *elkülönült* immunrendszer az emberben, azaz természetes (öröklött) és szerzett (alkalmazkodó) immunitás. A kölcsönös összefonódás és a kölcsönös függőség gyakran „mindkét” oldalról oly mértékű, hogy az emberi szervezetben tulajdonképpen csak egy immunrendszerrel beszélhetünk, amelyen belül azonban egyértelműen megkülönböztethetünk eltérő – természetes és szerzett, illetve aspecifikus és specifikus – vetületeket.

Az emberi immunrendszer megértésének segítését szem előtt tartva választottuk ki példáinkat, melyekről szükség esetén további részletekbe menő leírást az olvasó immunológiai tankönyvekben találhat.

3.3.1. A megismerés szintjei

3.3.1.1. A humorális immunitás megismerés szakasza – a komplement rendszer szempontjából

A megismerés első szintje: felismerés – a gátlás hiánya

Példa: az alternatív útvonal

A komplement rendszer nagyszámú, a szérumban szabadon keringő, születéskor jelen lévő (természetes) immunfehérjéből áll. Ezek folyamatosan támadnak mindent, lett légyen az saját, vagy nem-saját, tehát ezen a szinten egy sejt – legyen bármilyen – csak akkor képes elkerülni a megsemmisülést, ha membránjában a komplement reakciót gátló elemek vannak. Ezek a felszíni molekulák a C3b nevű komplement rendszeri elem kötődését gátolják, és *megtalálhatók* a testhez tartozó (saját), de *nem jelennek meg* idegen (nem-saját) sejteken. A komplement rendszer így „teszt különbséget” (megismerés) saját és nem-saját közt. Szigorúbb értelemben szó sincs megismerésről, sokkal inkább a gátlás meglétéről, vagy hiányáról.

Ezt az első komplement rendszeri útvonalat „alternatív útvonalnak” hívjuk. A megismerés e formája **veleszületett, aspecifikus és azonnali**.

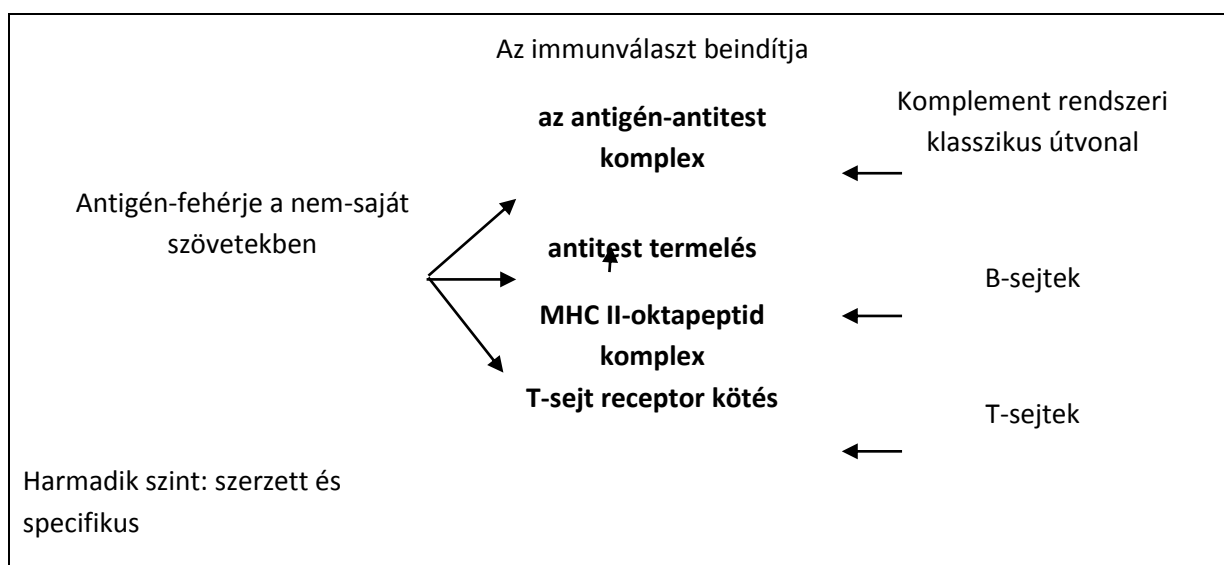
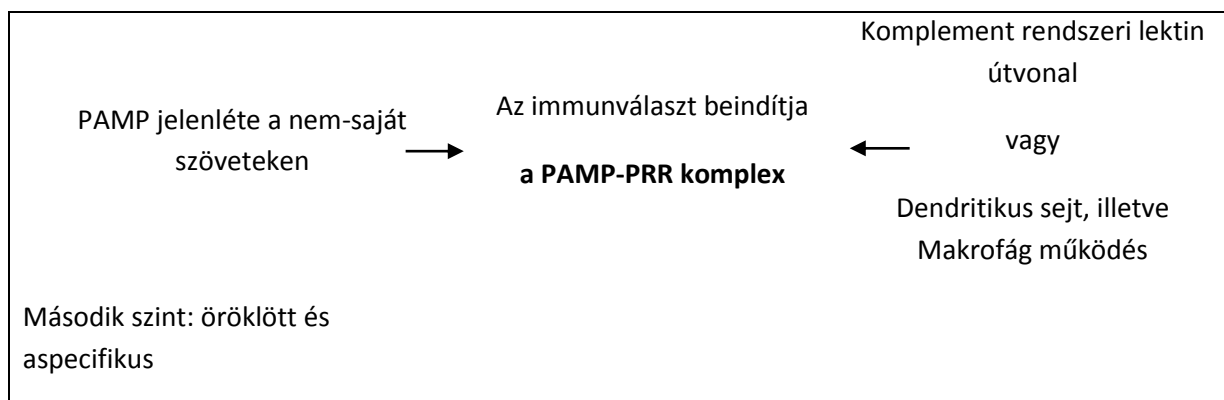
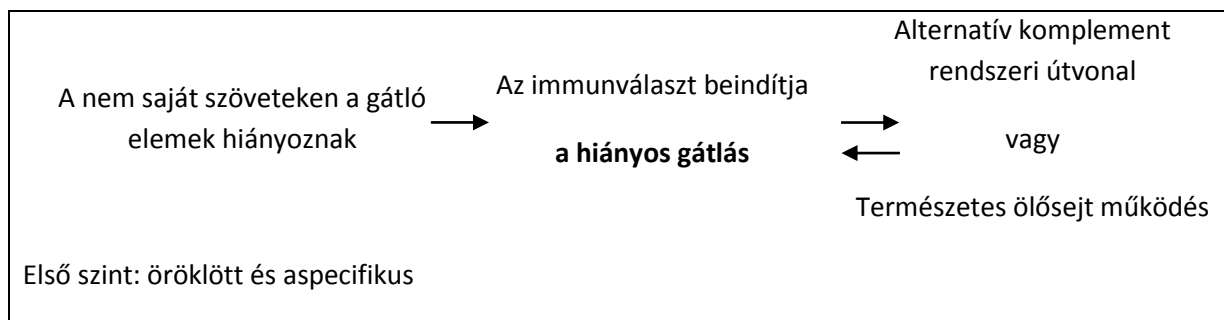
A megismerés második szintje: a kórokozókra jellemző molekulamintázatok felismerése

Példa: a lektin útvonal

A baktériumok sejtmembránjának szerkezetében állandó szénhidrát elemeket, például mannózt találunk. Ezek a szénhidrát szerkezetek *nem* jellemzik az egyes baktériumtípusokat, ám – mintázatukból kifolyólag – csakugyan a kórokozók ismérvei, ezért kapták a „kórokozóhoz kapcsolt molekula mintázat” [Pathogen Associated Molecule Pattern (PAMP)] nevet. Az evolúció során csak korlátozott számú ilyen mintázat fejlődött ki minden kórokozó baktériumban, s ezzel egy időben változatos mintázatfelismerő receptorok alakultak ki. Ezek a beszédes „mintázatfelismerő receptor” [Pattern Recognition Receptor (PRR)] nevet kapták, mivel a kórokozóhoz kapcsolt molekula mintázatokhoz (PAMP) képesek kötődni. Ilyen receptorok szintén csak korlátozott számban alakultak ki az evolúció folyamán.

Az egyik fontos mintázatfelismerő receptor a máj által termelt mannózkötő lektin [Mannose Binding Lectin (MBL)], amely a fertőzés akut fázisában a mannózhhoz kötődhet a baktériumok kórokozóhoz kapcsolt mintázatában. Ha a baktériumon egy PAMP-PRR(MBL) kombináció van, akkor a komplement rendszer felismeri, a komplement sor aktiválódik, és a baktérium megsemmisül (lásd: 4.1. fejezet).

A komplement rendszer e második útját „lektin útnak” hívják, és szintén **természetes, aspecifikus és azonnali hatású** [17].



3. ábra. Az immunválaszok fejlettségi szintjei

Megjegyzés:

Ha jobban meggondoljuk, tulajdonképpen már nincs szó tisztán aspecifikus hatásról, hiszen a PRR fehérjék felismerik a PAMP elemeket – ez valamilyen alapvető specifikusság, ami sok baktériumcsoportra (pl.: Gram negatív baktériumok, vagy az összes pseudomonas) érvényes, de nem egyedi kiválasztás.

A megismerés harmadik szintje: az antigén-antitest komplex felismerése

Példa: a klasszikus útvonal

A komplement rendszer harmadik útvonalán az antigén-antitest kapcsolt szerkezet jelenléte aktiválja a komplement sort, ami azt jelenti, hogy e vonal működéséhez elengedhetetlen az egyedi antitestek termelése. Az antitestek nagyfokú specifikussága és kizárólagos B-sejtes eredete folytán – mely sejtek az alkalmazkodó rendszerhez tartoznak – közvetlenül függ ez útvonal a specifikus immunrendszertől. Ezt a mechanizmust hívják „klasszikus útvonalnak”. Az immunrendszer ebben az esetben **alkalmazkodó, specifikus és késleltetett** módon válaszol. A „késleltetés” onnan ered, hogy időbe telik, míg a B-sejtek antitesttermelő plazmasejteké válnak.

3.3.1.2. A sejtes immunitás megismerés szakasza – a különböző sejtek szempontjából

A fejezet előző szakaszában leírt, a humorális megismeréssel kapcsolatos fejlődés a sejtes immunitásban szintén megjelenik:

A megismerés első szintje: felismerés – a gátlás hiánya

Példa: természetes ölősejtek

A természetes ölősejtek (vagy NK-sejtek) a természetes, aspecifikus immunrendszerhez tartoznak. A szervezet saját szöveteit az MHC gének által kódolt molekulák segítségével jelöli meg. Az MHC gének a Major Histocompatibility Complexhez (fő szövetmegfelelési molekularendszer) tartoznak. Az MHC molekulák egyedenként különböznek, így alapvető fontosságúak a test számára önmaga (saját) azonosításában. Lényeges szerepet játszanak a szervátültetést kísérő folyamatokban, az idegen szövet kidobásában. A donornak más MHC-je van, mint az akceptornak, ennél fogva a beültetett szerv az utóbbi számára antigén (nem-saját). Embereknél az MHC-t másik néven, HLA (humán leukocita antigén) rendszerként említjük [13, 14].

Az MHC géneknek két típusa van. Az első típus a test rendes sejtjeiben fejeződik ki (expresszálódik). Ezeknek az ún. szomatikus sejteknek a membránjában MHC I-es molekulák vannak. A második típus, az MHC II, az antigénbemutató sejtekben [Antigen Presenting Cell (APC)] aktív (lásd: 3.3.3.2. fejezet). Az evolúció során a természetes ölősejtek először a korai gerincesekben (pl.: állkapocs nélküli halak) jelentek meg, a gerinctelenek alacsonyabb rendjeiben ilyeneket nem találtak. Megdöbbenő, hogy – e sejtekhez hasonlóan – a „sajátot” kódoló MHC génekre is igaz ez: míg gerincesekben *megtalálhatóak*, addig gerinctelenekben *hiányoznak*. Az élőlény „saját jelölése” és „nem-saját felismerése” szintjén tehát a természetes ölősejtek és az MHC gének közvetlen evolúciós kapcsolatban állnak egymással [9].

Maguk a természetes ölősejtek szüntelen cselekvő állapotban leledznek, és – tekintet nélkül saját, nem-saját – minden sejtet megtámadnának, az MHC I molekulák a test saját sejtjein ha kifejezve nem volnának. Ezek az MHC I molekulák gátolják az ölősejtek működését, melyek felületén „ölésgátló receptorok” [Killing Inhibitory Receptor (röviden KIR)] találhatóak. Az MHC I molekula ehhez képes kötődni, megelőzve ezáltal, hogy a természetes ölősejt beindítsa a programozott sejthalált. A test saját sejtjeinek így nincs félnivalójuk. Amíg az MHC molekulák jelen vannak (kifejeződnek) a szomatikus sejteken, a természetes ölősejtek nem hatnak a „saját”ra.

A természetes ölősejtek rendelkeznek „pseudospecifikus” megismeréssel is, mivel membránjukban IgG antitest-felismerő receptorok találhatóak. Ha egy antigén sejtet IgG-vel jelölünk meg (opszonizálunk), az ölősejtek aktiválódhatnak és a sejtben apoptózis indulhat.

Ezen a szinten a megismerési folyamat **természetes, specifikus és azonnali**.

Szó szerint értelmezve tulajdonképpen nem megismerés ez, inkább a gátlás jelenléte, vagy hiánya (vö.: a komplement rendszer alternatív útvonala).

A megismerés második szintje: a kórokozókra jellemző molekulamintázatok felismerése.

Példa: makrofágok, dendritikus sejtek, B-sejtek

Hasonlóan a komplement rendszer lektin útvonalánál leírtakhoz a makrofágok és dendritikus sejtek az antigént a kórokozókban előforduló molekuláris mintázatok (PAMP) alapján ismerik fel. A korábban leírt mintázat felismerő receptorok (PRR) a természetes immunrendszer számos végrehajtó elemén megtalálhatók. A membránjukban ilyen receptorokat tartalmazó (kifejező) sejtek képesek PAMP-eket megkötni. Ezután az antigén a sejten belül megemésztődhet (részben, vagy egészben) és részletei bemutatásra kerülhetnek a sejtmembránon. Ezek a sejtek további feldolgozásra kínálják fel az antigént olyan végrehajtó elemeknek, mint például a komplement rendszer, vagy a T-sejtek. Ezért kapták az antigénbemutató sejt (APC) nevet.

Ezen a szinten az immunrendszer válasza **természetes, aspecifikus és azonnali**.

Megjegyzés

Ha végiggondoljuk, szigorú értelemben véve itt sem beszélhetünk tisztán aspecifikus hatásról. A felismerő receptorok (PRR) és a mintázatok (PAMP) illeszkedésében a felismerhető a specifikusság egy korai formája, bár ez baktériumcsoportokra érvényes, nem típusokra.

A megismerés harmadik szintje: specifikus antigén fehérje vagy -oktapeptid felismerés

Példa: B-sejtek és T-sejtek

Specifikus felismerés zajlik a B- és T-sejtekben. Számos B-sejt típus képes reagálni ugyanarra a kórokozó fehérje szerkezetre, mivel a különböző B-sejt receptorok annak különböző részeit „látják”. A T-sejtek még a B-sejteknél is pontosabb felismerésre képesek. Az antigénbemutató sejt (APC) a kórokozó fehérjéből emésztéssel **oktapeptideket** (nyolc aminosavból álló láncokat) választhatnak le, amik ezután a sejt membránjára kihelyeződhetnek, és a T-sejtek számára bemutatásra kerülhetnek. Az oktapeptidek ilyen módon bemutatása mindig azután történik, hogy a bemutató sejt MHC II molekulája megkötötte azt. Így egy **MHC II-oktapeptid/TCR** (T-sejt receptor) kötés alakul ki, és megindulhat az oktapeptidet bemutató sejt apoptózisa.

3.3.2. A válaszképesség szintjei

A szervezet belső folyamatokkal (alkalmazkodás és válasz) válaszol a környezettel való érintkezésre (megismerés). Az evolúciós fejlettségi szint meghatározza, milyen belső folyamatokkal válaszol a szervezet. Az emberi lény embriológiai fejlődése során a magzati és a születés utáni lépések szabják meg a válaszadás képességét, tehát az mind összetettebb és összetettebb lesz a fejlődés előrehaladtával.

3.3.2.1. A humorális immunitás válasza és belső folyamatai

A belső folyamatok első szintje: megnövelt immunfehérje termelés

Példa: akut fázis fehérjék

Az első immunológiai készség akkor jelenik meg, amikor a szervezet képesé válik az antigének megsemmisítéséhez nélkülözhetetlen anyagok előállítására. Ezek az anyagok alapvetően fehérjék, melyek a szervezetben keringenek. Gerinctelenekben ezen immunológiailag aktív fehérjetípusok egész tárházát fedezték fel, például: agglutininek, citokinek, immobilizációs faktorok és lizozóma enzimek. Fertőzés, vagy trauma esetén a szervezet képes termelésüket azonnal fokozni, és központi szerepet játszanak az immun- és visszaállító folyamatok szervezésében.

Emberben az akut fázis reakció alatt gyors és jelentős mennyiségi növekedés áll be az immunfehérjék és a komplement rendszer elemeinek termelésében. Ez a szervezet öröklött képessége, és az előállított anyagok is a természetes immunitáshoz tartoznak.

Az akut fázisban szintén minden elem megtalálható a szérumban, ami rendszeren egészséges állapotban – csak akkor sokkal kisebb mennyiségben – termelődik. A klinikai jelentőségű CRP (C - reactive protein) nevű akut fázis fehérje szintjét határozzák meg a fertőzés akut fázisa súlyosságának vizsgálatához, ekkor ugyanis a CRP koncentrációja néhány óra alatt százalékban mérve több tíz (néha több száz) ponttal emelkedik.

A válasz e formája az immunrendszer **természetes, aspecifikus, azonnali működéséhez** tartozik.

A belső folyamatok második szintje: kórokozó molekulaszervezeteket felismerő oldott receptorok termelése

Példa: mintázatfelismerő receptor (PRR)

Egy magasabb fejlettségi szintű élőlény már a kórokozó mikroorganizmusok felépítményéhez kötődni képes receptorokat is képes termelni. Több ilyen mintázatfelismerő receptor létezik. Makrofágokon, dendritikus sejteken és B-sejteken fejeződnek ki (expresszálnak), amik ezért antigénbemutatóként működhetnek. Alacsonyabb rendű élőlények erre nem képesek.

E felismerő receptoroknak számos fajtája van. Némelyik a makrofágok és dendritikus sejtek membránján található, mások a humorális rendszer részeként belépnek a keringésbe. Utóbbiakat *szekretált mintázatfelismerő receptoroknak (secreted PRR)* nevezzük – ilyen például a májból származó mannozokötő lektin (MBL). Elválasztás után ez egy kórokozó baktérium jellemző mintázatához (PAMP) kötődik. Ekkor a baktérium jelölt (opszonizált) lesz, így felismerhetővé válik más, a megsemmisítésért és eltávolításért felelős immunfehérjék és -sejtek számára. A válasz e formája a **természetes, aspecifikus és azonnali választ adó** immunrendszerhez tartozik. A folyamat itt sem teljesen aspecifikus, ahogy azt már a megismerés lektin útvonala esetében leírtuk.

A belső folyamatok harmadik szintje: specifikus immunitást biztosító citokinek termelése

Példa: antitestek és interleukinek

A melegvérű állatok (emlősök, madarak) és az ember rendelkezik azzal a képességgel, hogy szabadon keringő antitesteket termeljen a plazmasejtek (specializált B-sejtek) segítségével. Ezek az antitestek ugyanolyan szerkezetűek, mint a B-sejt receptorok (BCR), ám mégsem maradnak a sejtmembránhoz rögzítve, hanem leválnak és belépnek a keringésbe – következésképp a humorális rendszerhez tartoznak (lásd: 2.1. fejezet).

Az immunológiai fejlettség legmagasabb szintjén az élőlény képes a keringésbe immunfehérjéket juttatni, melyek segítenek megszervezni a **specifikus** immunrendszer választát. Az interleukinek és a citokinek például segítenek a limfociták (nyiroksejtek) differenciálódásának irányításában.

Amikor egy APC antigént mutat be a T-sejtnek, párhuzamosan interleukinokat is termel, amelyek megszabják a T-sejt további differenciálódását. Egy IL 4, 5, 10 és 13 nevű interleukinokkal rendelkező APC esetében a T-sejt átalakul kettős típusú segítő T-sejtté (T2 helper, röviden: Th2). A következő

körben e Th2 sejtek nagy mennyiségű antitestet termelésére serkentik a B-sejteket. Ezáltal a Th2 fontos szerepet játszik az antitest közvetítette immunitásban.

Ha az antigén IL 12 jelenléte mellett kerül bemutatásra, a T-sejt egyes típusú segítő T-sejtté (T1 helper, röviden: Th1) alakul, ami nagyfokú makrofág- és citotoxikus T-sejt mozgósítást valósít meg, és ebből következően a sejtes immunitáshoz járul hozzá. Ezt példázza e T-sejtek szerepe a szervátültetést kísérő reakciókban.

Ezek, a folyamatok **természetes, specifikus és késleltetett** családjába tartoznak.

3.3.2.2. A sejtes immunitás válasza és belső folyamatai

A belső folyamatok első szintje: a bekebelezés (fagocitózis) képessége

Példa: makrofág

Az immunrendszer legegyszerűbb sejtes képessége a fagocitózis folyamata. Ennek segítségével akár egysejtű élőlények is védekezhetnek az antigének ellen: a sejt egészben bekebelezi, majd sejten belüli emésztéssel megsemmisíti azt.

Ez egy tisztán **aspecifikus, azonnali** válaszfolyamat, ami **veleszületett** képessége minden élőlénynek, beleértve az egysejtűeket is.

A belső folyamatok második szintje: a szakosodott immunsejtek számának növelése

Példa: változatos sejttípusok osztódásának felgyorsulása

Békeidőben (egészséges állapotban) a sejtosztódásban keletkező új sejtek száma megfelel a homeosztatikus egyensúly igényeinek, így a különböző fajtájú leukociták és limfociták száma bizonyos határok között állandó marad a vérben. Ezt a *fehérvérsejt szám és –differenciálódás* határozza meg. Fertőzés esetén az immunsejtek termelése számottevően megnövekszik. A vérkép ekkor az ún. *leukocitózist* mutatja. Ezen kívül szintén gyarapodhatnak a fehérvérsejtek egyedi csoportjai: például ilyen a vírusfertőzés esetén jelentkező *limfocitózis*, illetve bakteriális fertőzésben a *neutrofil granulociták*, parazita jelenlétében az *eozinofil granulociták* számának növekedése.

A sejtosztódás egy **természetes, aspecifikus és azonnali válasz** az antigénre. Mutat némi változatosságot a szaporodó sejtek fajtái szerint, de nem vezet specifikus immunválaszhoz.

A belső folyamatok harmadik szintje: kiválasztódás, klónozás, szomatikus mutáció és géntrendeződés

Példa: antitest és T-sejt receptor (TCR) termelés

Az antitestek és T-sejt receptorok termelése során – előbbiért a plazmasejtek (teljesen differenciált B-sejtek), utóbbiért a T-sejtek felelősek – a szervezet saját genetikai állományát módosítja. A szervezet tehát képes új, **nem** öröklött gének előállítására. Ez a fajta genetikai átrendeződés és szomatikus mutáció olyan biológiai válaszképesség, mely a melegvérű gerincesek sajátja.

A B-sejtek szomatikus mutációja és a T-sejtek genetikai átrendeződése

Géntörések mutációja vagy átrendeződése útján új, korábban sosem látott antitesteket, vagy T-sejt receptorokat kódoló génekhez juthatunk. Ez a két folyamat szoros kapcsolatban áll egymással. Az érintett területek megfelelő helyei a genomban nagy hasonlóságot mutatnak, és hasonló enzimek játszanak szerepet a génállomány újjáépítésében.

Ennek ellenére ezek a genetikai folyamatok a B- és T-sejtekben különböznek. Előbbiek nagyrészt szomatikus mutáció útján érik el a nagyfokú immunglobulin-változatosságot, míg utóbbiak receptoraik színes repertoárját a genetikai átrendeződésnek köszönhetik.

A **szomatikus mutáció** a B-sejt érése folyamán megy végbe. Egy antitestet kódoló gén ekkor *megváltozik*, így növelvén a pontosságot: az újonnan termelt antitest jobban illik a megfelelő antigénhez.

A **genetikai átrendeződés** esetében a génállomány részei *áthelyeződnek*, új antitestre specifikus, új gént alkotván ezáltal. Következésképp a T-sejt olyan antigénre tud reagálni, amellyel azelőtt soha nem találkozott, és amelyre nem voltak a sejtvonalban öröklődő, előre gyártott DNS szakaszok.

A szomatikus mutáció és a genetikai átrendeződés során az immunglobulinok könnyű és nehéz láncának, illetve a T-sejt receptorok α és β láncainak változó részeit kódoló gének szerkezeti átalakulásokon mennek keresztül. Mindkét folyamat véletlenszerű és az antigénnel való találkozás után történik. Genetikai szinten a válasz és a változás végül az antigén alaki jellemzői alapján megy végbe, s ez egy optimálisan kötődő antigén, vagy TCR kialakulásához vezet.

A genetikai folyamatok molekuláris biológiai tárgyalása kívül esik e Kompéndium keretein. Tankönyvek mindig számos témába vágó fejezetet tartalmaznak [4, 19, 21].

A szomatikus mutáció és a genetikai átrendeződés csakis **alkalmazkodó, specifikus, késleltetett** immunrendszerrel rendelkező élőlényekben fordul elő.

Kiválasztódás

Egy összetett, **negatív és pozitív kiválasztódáson** alapuló folyamat megy végbe a csontvelőben és a csecsemőmirigyben. A **negatív** kiválasztódás esetében egy készülő B- vagy T-sejt megáll a fejlődésben és öngyilkos lesz (apoptózis). **Pozitív** kiválasztódás esetén tovább fejlődnek, és működő immunsejteké válnak. A T-sejteknek csupán mintegy 5%-a lép be végül a keringésbe érett és aktív sejtként! A szervezet ezáltal biztosítja, hogy a véletlenszerű gének kódolta antitestek és T-sejt receptorok nem válnak veszélyessé saját szövetekre a jövőben.

Autoantigének

Nagyszámú betegség látszik autoimmun folyamatokra visszavezethetőnek. Talán legismertebbek ezek közül az I-es típusú cukorbetegség, a fekélyes vastagbélgyulladás (colitis ulcerosa) és a reumás ízületi gyulladás (rheumatoid arthritis). Autoimmun betegségben az immunrendszer a test saját sejtjei ellen termel antitesteket. A kiválasztódás tehát az a szabályozó folyamat, mely a szervezetben megakadályozza az autoimmun reakciókat, mivel megsemmisíti a „sajátra” potenciálisan veszélyes T- és B-sejteket.

Az autoantigének viszont nem csak rosszak, és az egészségre veszélyesek lehetnek. Segítségükkel az immunrendszer véget vethet egy fertőzéstnek, vagy immunválasznak is – lefékezheti („down-regulate”) azokat. Következésképp megelőzhető, hogy az immunválasz túllőjön a célon. Ezeket a visszacsatolási útvonalakat autoimmun folyamatoknak kell tekintenünk. Példának okáért az immunrendszer antitesteket gyárt saját végrehajtó egységei ellen, s ezzel megállítja a gyulladási reakciót.

A negatív kiválasztódás során azok a T-sejtek, amelyek semmilyen – vagy épp ellenkezőleg, túl erős – autoantigén jellemzőkkel rendelkező T-sejt receptorokat termelnek, megsemmisülnek. Pozitív kiválasztódásban azok maradnak meg, amelyeknek gyenge autoantigén tulajdonságaik vannak. Ezek szerepet játszanak az immunválasz lefékezésében. Autoimmun betegségekben a szabályozás a felismerés szintjén hibásodik meg – nem működik a saját és nem-saját megkülönböztetése.

B-sejt klónozás

A kiválasztódás után a B-sejtek gyorsan osztódhatnak, sokszorozhatják (klónozzhatják) magukat és plazmasejteké válhatnak. Minden egyes B-sejt vonal nagyszámú, az antigének ellen antitesteket termelő plazmasejtet állít elő. A termelt antitestek a keringés segítségével, humorális úton érik el az antigént.

T-sejt klónozás

A T-sejteknél – csakúgy mint a B-sejtek esetében – klónok keletkeznek, s nagy számú működő citotoxikus T-sejt termelődik az antigén oktapeptidek ellen. A citotoxikus T-sejtek képesek az MHC II- oktapeptid kombinációt hordó sejtekben beindítani a programozott sejthalált.

3.3.3. A hatás szintjei

3.3.3.1. A humorális immunitás hatásai

A végrehajtás első szintje: a citokinek és a komplement rendszer hatása

Példa: megjelölés (opszonizáció) és a sejtmembrán meglékelése

Mikor egy baktériumnak vagy vírusnak sikerül áthatolnia a bőr, vagy a nyálkahártya fizikai védőfalán, működésbe lép az immunrendszer. A bőr vagy a nyálkahártya sejtjeinek sérülése, illetve a kórokozók bejutása a véráramba, vagy a test sejtjeibe a *komplement rendszer* és a *citokinek* összetételében és mennyiségében is változást hoz. A hatás kezdetben csak helyi, de később – a keringésnek és a citokinek idegrendszeri hatásának hála – szisztémássá válik. Tünetei: láz, rossz közérzet, étvágytalanság és módosult tudatállapot [15].

A *komplement rendszer* és a *citokinek* mozgósítása a következő eredményekhez vezet:

- *a sejtek opszonizációja*, vagyis az antigént tartalmazó sejtek megjelölése
- *a fehérvérsejtek aktiválása*, ami citokintermeléshez vezet
- az antigént tartalmazó sejtek *lízise*. Ez egy fehérjeegyüttes (Membrane Attack Complex, „sejtfaltörő kos”) segítségével történik, amely léket vág a sejtfalba, így az antigént magán hordozó sejt – és ezzel együtt az antigén – megsemmisül.
- *láz és szisztémás reakciók*.

Rengeteg citokin létezik, ezeket különböző csoportokba soroljuk. Beszélhetünk például növekedési faktorokról (GF), interferonokról (INF), interleukinekről (IL), tumor nekrozis faktorokról (TNF) és kolóniastimuláló faktorokról (CSF). A citokinek hatására aktiválódnak az őssejtek (osztódnak és differenciálódnak), a makrofágok (és kemotaxissal a „szennyezett területre” kalauzoltatnak), a B-sejtek (beindul a klónozás és az antitestet termelés) és a T-sejtek (T-sejt receptorokat alakítanak ki).

A komplement rendszer és a citokinek működése kaszkád jellegzetességeket mutat. Szerzteágazó láncreakcióban fejlődik ki az egyes citokinek hatása. Az elágazások miatt párhuzamosan az immunválasz is hevesebbé válik, amit *erősítésnek* nevezünk. Ez egészen addig nyúlik, hogy a komplement rendszer elemei és a citokinek stimuláló hatással bírnak a testi sejtek membránreceptoraira, például G-fehérjékre, és a kérdéses sejtekben ismét szétágazó biokémiai sor (kaszkád) indul. Jól példázza ezt a bemutató sejtekben (APC) zajló antigénfeldolgozás. A folyamatban jelen lévő divergencia irdatlan méreteket ölt, végtelennek tetszik. Attól a pillanattól kezdve, hogy az immunválaszt a citokinek beindították, ennek katasztrofális következményei lennének megfelelő

önszabályozás nélkül. Elég elmennünk az allergiáig [10, 11, 18]. Allergiás reakcióban, vagy anafilaxiában az immunválasz végrehajtó szakasza messze túllő a célon, és így a szervezet épségét veszélyezteti.

Az önszabályozás, mint holisztikus jelenség

Különböző immunológiai tankönyvek a citokinek immunválasz-szervező hatásának leírására a „hangszerelés” kifejezést használják. Ez azt jelenti, hogy a citokinek összetétele hangszereli az immunválasz végső formáját és lezajlását a *szervezet tervrajzának keretei között*. Ez a hasonlat további vizsgálatot érdemel. Csakúgy, mint a zenemű hangzását a hangszerek a zenekarban, a formát és lehetőségeket a citokinek határozzák meg az immunválaszban. Természetesen egy hangverseny csak akkor lesz hallgatható, ha a különböző hangszerek a megfelelő időben és a megfelelő ritmusban szólalnak meg; máskülönben az eredmény csupán kakofónia. Adott hangszer megszólalásának adott pillanatát meghatározója a zenei kompozíció, s nem a hangszer, mely azt játssza. Ugyanez érvényes a citokinekre is. A szervezet *önszabályozó képessége* (a hármaskompozíció, vagy tervrajz) határozza meg az immunválasz egységét, harmóniáját és fenntarthatóságát.

A zenéhez való hasonlítást még tovább vihetjük. Egy citokin (hangszer) sosem egyetlen hatással rendelkezik. *Helyzettől függően* a sejtes elemek, az összehangolt támadás (nagyzenekari mű), a többi, vagy akár egy és ugyanaz a citokin is képes különböző hatások elérésére. Lehet adott citokinnek – eltérő körülmények között – ellentétes hatása is. A citokin hálózat tehát csupán befogadja a szervezet önszabályozásának, ahogyan egy zenekar a karmester vezényletének. Egy zenekar kotta nélkül sosem lenne képes összehangolt, valódi előadást nyújtani.

A végrehajtás második szintje: a mintázatfelismerő receptorok (PRR) működése

Példa: szekretált mintázatfelismerő receptorok

A szekretált mintázatfelismerő receptorok legfontosabb hatásának a kórokozók opszonizációja (megjelölése) tekinthető, aminek köszönhetően egy antigén „nem saját”-ként felismerhetővé válik, és bekerül a természetes immunrendszer aktív sejtjeinek, vagy fehérjéinek (pl.: komplement rendszer) látókörébe. Ezután már lehetséges az antigén eltávolítása. Ez a hatás a **természetes, aspecifikus és azonnali választ adó rendszer** része.

A végrehajtás harmadik szintje: az antitestek működése

Példa: immunglobulin

A plazmasejtek termelte antitestek specifikusan kötődnek az antigénhez (megjelölés), ami után megkezdődhet az eltávolítás. Ez a **szerzett, specifikus és késleltetett** rendszer feladata.

3.3.3.2. A sejtes immunitás hatása

A végrehajtás első szintje: bekebelezés (fagocitózis)

Példa: makrofág

A makrofágok nevüket annak köszönhetik, hogy képesek „lenyelni” az antigént. Nevük nem több, mint feladatuk leírása. Ez a természetes, aspecifikus sejtes immunitás alapfolyamata: a makrofág az antigént megköti, lenyeli és megemészt. A bekebelezés része alacsonyabb rendű állatok – például gerinctelenek – immunválaszának is, változatos vér- és testi sejtek szereplésével, habár ez még nem hasonlít az emberekben zajló klasszikus makrofág működésre. A hatás a **természetes, aspecifikus és azonnali választ adó rendszerhez** tartozik.

A végrehajtás második szintje: antigénbemutatás

Példa: antigénbemutató sejtek (APC)

Az antigént az immunrendszer gyakran „előemésztí”, mielőtt eltávolítását megkezdené. Ez a folyamat az antigénbemutató sejtekben – ilyenek lehetnek dendritikus sejtek, B-sejtek és makrofágok – zajlik. Ezek különítik el a sajátot a nem-sajáttól és olyan helyeken fordulnak elő, ahol antigénnel való találkozásra jó esély kínálkozik. Fertőzés esetén a bemutató sejtek az elsők, melyek felismerik az antigént, és megköthetik, feldolgozhatják azt (antigén-feldolgozás).

A hatás a **természetes, aspecifikus és azonnali választ adó rendszerhez** tartozik.

A végrehajtás harmadik szintje: a programozott sejthalál beindítása

Példa: T-sejtek

A citotoxikus T-sejtek (Tc-sejtek) olyan citokinekkal rendelkeznek, amelyek a célsejtet **apoptózisra** (öngyilkosságra) buzdítják. Ez az önmegsemmisítés (programozott sejthalál formájában) egyúttal a kérdéses célsejtet megfertőző antigén végét jelenti.

A T-sejt receptorok alkotják a citotoxikus T-sejtek és az antigénbemutató sejtek kötődésének helyét.

A célsejt apoptózisának beindításában a T-sejt függ:

- a bemutató sejtek saját/nem saját elkülönítésétől
- az oktapeptidek bemutatásától MHC(HLA) barázdában (az antigén-feldolgozás után). Ezt a jelenséget a T-sejt „MHC korlátozásának” nevezzük.
- elemek (pl.: Toll-receptorok) párhuzamos stimulációjától, a T-sejt indukálta programozott sejthalál beindításának folyamatában.

E hatás a **szerzett, specifikus és késleltetett** rendszer sajátja.

Th1-, Th2-, illetve szabályozó Tr-sejtek

A citokinek határozzák meg az egyensúlyt, a kölcsönhatást és a finomhangolást a különböző típusú **segítő T-sejtek** között (**Th1** és **Th2**). A Th1 sejtek a sejtes immunitást stimulálják (segítik), többek között makrofág mozgósítással, a Th2 sejtek pedig az antitestek közvetítette immunitást, egyebek mellett a B-sejtekre hatva. A Th1 és Th2 sejtek közötti egyensúlynak kiemelkedő fontosságot tulajdonítanak az allergiával és az autoimmun betegségekkel kapcsolatban [18]. Előbbi Th2, utóbbi Th1 dominanciából fakad, de mindkét rendellenességet a Th1-Th2 egyensúly felborulásának kell tekintenünk.

Az immunválasz aktív elfojtása – ami a T-sejtek egy másik alcsoportja, a **szabályozó T-sejtek (Tr)** feladata – fontos szerepet játszik a T-sejt közvetítette, idegen és saját antigénekre adott válaszok lefékezésében.

Memóriasejtek

Az immunológiai tanulási mechanizmusok már viszonylag korán megjelennek az evolúcióban. Az alacsonyabb szintű állatok gyorsabban és hatékonyabban tudnak válaszolni ismételt találkozások alkalmával, mint az elsónél.

Az evolúció során ez a tanulás tovább fejlődött az **emlékezés képességévé**. A memóriasejtek, miután találkoztak az antigénnel és aktívan részt vettek az immunválaszban, tovább élnek a szervezetben, egyfajta hibernációban. Ugyanazon antigén ismételt megjelenésekor ezek a sejtek azonnal „felébrednek” és beindulnak, így az immunválasz specifikusan, gyorsan és hatékonyan halad előre. Ezzel egy időben a memóriasejtek ismét osztódnak, a klónok az immunválaszt erősítik. T- és B-sejtek is lehetnek memóriasejtek, ami azt jelenti, hogy mind a humorális, mind a sejtes folyamatoknak van emlékező képessége.

A memóriasejtek segítségével a szervezet a specifikus immunitás és az azonnali válaszkészség kivételes keverékét hozza létre.

Kritikus szemmel nézve a „memóriasejt” kifejezés nem állja meg a helyét. Ez azt sugallja, hogy a sejt képes emlékezni az *antigénre annak hiányában* is. Nem ismert olyan jelenség, amely azt jelezné, hogy a T- vagy B-sejt képes erre. Sokkal inkább hívhatnánk őket „felismerő sejteknek”, hisz a felismerésnek az antigénnel való ismételt találkozás szükséges feltétele. Enélkül a „memóriasejt” sohasem aktiválódik.

(Megjegyzés: ez a szerző itt valójában játszik a szavakkal: angolban a megismerésből (cognition) egy „újra-” (re-) előtag ráragasztásával lesz felismerés (recognition), míg a memória (memory) emlékképet, emlékezetet jelent, a ford.)

3.4. Összefoglalás

Az immunrendszer fejlődést mutat az immunválasz három vetületében: a megismerésben, a válasz belső folyamataiban és a hatásban. Ez emberekben egy olyan rendszert eredményez, amely az aspecifikus választól a specifikus felé, a természetes reakciótól a szerzett felé, és az azonnali válaszadástól a késleltetett felé halad. Ami újonnan fejlődött, mindig az eddigiek megtartása – és soha nem egy korábbi helyzet „leváltása” – mellett jön létre. Minden az egységes rendszer további differenciálásáról szól tehát. Eképpen vannak olyan élőlények, melyek nem rendelkeznek specifikus alkalmazkodó képességgel, de olyanok nincsenek, amelyek ne rendelkeznének természetes aspecifikus védelemmel. A természetes immunitás marad mindig az immunválasz alapja, amelyen belül az egyes rendszerek differenciálódhatnak.

Számos keresztkapcsolat garantálja a szoros együttműködést és a kölcsönös függőséget a két „rendszer” között. Ezek közé tartozik:

- saját és nem-saját megkülönböztetése
- párhuzamos stimuláció szüksége a T-sejt működéshez
- egyensúly a Th1 és Th2 sejtek között.

Az immunrendszer belső kommunikációja a gyulladás folyamatát, az allergiás és autoimmun reakciót, valamint más betegségek megelőzését tekintve a sejtes és a humorális, illetve a természetes és az alkalmazkodó immunfolyamatok közötti kölcsönhatáson alapulnak.

Önszabályozás az átfogó „vezénylő” szervezője minden immunválasznak. E szabályozás létrejöttének mikéntje még nem ismert.

3.5. Fenomenológiai aspektusok

Az evolúció során az állatvilágban a hármas szerveződés fejlődési útja az alacsonyabbtól a magasabb fokú differenciálódás irányába vezetett. A specifikus szervek és szövetek lépést tartanak továbbá a

fizikai formával, a tudattal és a viselkedéssel. Ezt példázza az ideg- és immunrendszer gyakran emlegetett párhuzamos differenciálódása (lásd: 5. fejezet).

Így e fejlődést két szinten írhatjuk le:

- a célszervek és -szövetek differenciálódása szintjén
- a tudat és viselkedés differenciálódása szintjén.

A háromszintű terv változatos szerveket, a tudatot és a viselkedést érintő fejlődésében e vívmány az, mely oly meghatározó egy szervezet specifikusságában. Ezt a megfigyelést Erich Blechschmidt (1904-1992), német embriológus ihlette a következő megdöbbentő állításra:

„Az, mely az magzatban fizikailag meg nem tanultatott vala, soha az pszichológiailag nem gyakoroltathatik később.”

Ezzel a test embriológiai kialakulása és szerveződése (alakfejlődés), illetve a tudat és viselkedés későbbi lehetőségei közötti eltéphetetlen kötelékre mutatott rá.

Ha betekintünk egy élőlény szervezetének specifikusságába, láthatjuk, hogy a fizikai, és ezzel együtt a tudati és viselkedési jelenségek mind egy szervezethez tartoznak. Ezek a jelenségek változatos megjelenési szinteken mutatkoznak meg; először alak, aztán élettani, végül pszichológiai és viselkedési szinten.

Egy élőlényt holisztikusan megértenünk csak a szervezés szintjén lehetséges.

Alátámaszthatja ezt a változatos fejlettségi szintű állatok leírása, így röviden összehasonlítjuk itt azok testfelépítését, immunrendszerét, idegrendszerét, tudatát és viselkedését. A részletes leírás túllépi e Kompendium kereteit, ám egy összefogó vázlat segíthet a megértésben.

A *gerinctelenekben* (Avertebrata) van fagocitózis és működik komplement rendszer, de nem fejlődött ki bennük a fő szövetmegfelelési molekularendszer (MHC).

A *gerincesekben* (Vertebrata) a bekebelezés mellett kifejlődött az MHC.

Az *állkapocs nélküli halak* (Agnatha) rendelkeznek a limfociták egy primitív típusával, de még nem haladt előre a nyirokszövetek differenciálódása.

Már az *állkapocsosok* (Gnathostomata) legegyszerűbb képviselői (*halak*) kifejlesztettek nyirokszöveteket (pl.: lép, GALT, csecsemőmirigy), de még mindig hiányzik a csírasejti központ a nyiroksejtek további éréséhez.

A *kétéltűek* (Amphibia) a nyirok-érés kifejeződéseként B-sejt működést fejlesztettek ki.

A *melegvérű állatok*, a madarak (Aves) és emlősök (Mammalia), érett és differenciált nyirokrendszerrel, valamint T-sejtekkel rendelkeznek. Nekik tehát specifikus és alkalmazkodó immunrendszerük van, mely képes a szomatikus mutációra, a klónszelekcióra és erősen specializált citokin hálózattal bír.

A fent említett állatcsoportokban az összetettség szerveződési szintjét illetően ugyanaz a fejlődési sor figyelhető meg a testfelépítés, az idegrendszer, az érzékek, a keringés és légzés, illetve a tudat és viselkedés differenciálódása szempontjából.

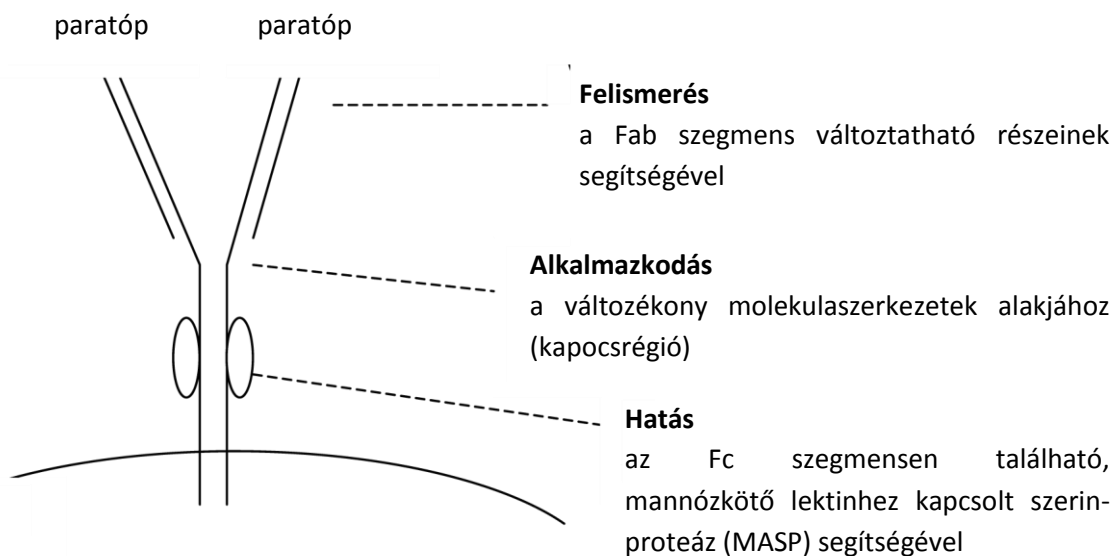
A fenomenológiai megközelítés használatával nyilvánvalóvá válik, hogy az élőlény szervezéséért felelős terv, mint egy egész fejlődik az alacsonyabbtól a magasabban differenciált felé.

4. A hármasság és a molekuláris biológia

4.1. A mintázatfelismerő receptorok és az antitestek általános felépítése

Úgy tűnik, a mintázatfelismerő receptorok (PRR), az antitestek, vagy a B-sejt receptorok (BCR) olyan szerkezettel bírnak, mely illeszkedik az immunválasz folyamatainak hármasságához. Számos komplement rendszeri elem és a T-sejt receptorok alakja molekuláris szerkezeti szempontból hasonló. Alapvetően e szerkezetek mind Y-t formáznak, a szétálló végeken (Fab szegmens) a felismerést célzó kötőhelyekkel (receptorokkal), a másik oldalon (Fc szegmens) pedig az immunológiai hatások beindításáért felelős molekuláris szerkezettel (4. ábra). A molekulákon belül tehát külön része van a felismerésnek és a hatásnak.

A Fab (receptor) és a Fc (végrehajtó) szegmensek között az úgynevezett kapocsrégió [angolul „hinge” (zsanér)] található, melynek hossza antitestosztályok szerint változhat. E köztes szakasz mozgékonyságának köszönhetően a Fab szegmens antigénkötő helyei (paratópok) „mozoghatnak” egymáshoz képest. A kapocsrégiót felfoghatjuk az immunválasz adaptáció és válasz szakaszának morfológiai megjelenéseként.



4. ábra. A mintázatfelismerő receptorok, antitestek és T-sejt receptorok hármasság szerkezete

4.1.2. Felismerés – mintázatfelismerő receptorok (PRR), antitestek, B-sejt receptorok (BCR), vagy T-sejt receptorok (TCR) segítségével

Néhány pontosabb példán keresztül bemutatjuk, hogy a hármás működési mintázat miért hasznos megközelítés a molekuláris biológia szintjén.

4.1.2.1. A mintázatfelismerő receptorok

Az 5. ábrán látható a mintázatfelismerő receptorok (PRR) sematikus rajza. Esetünkben egy mannózkötő lektin (MBL) tölti be a receptor szerepét.

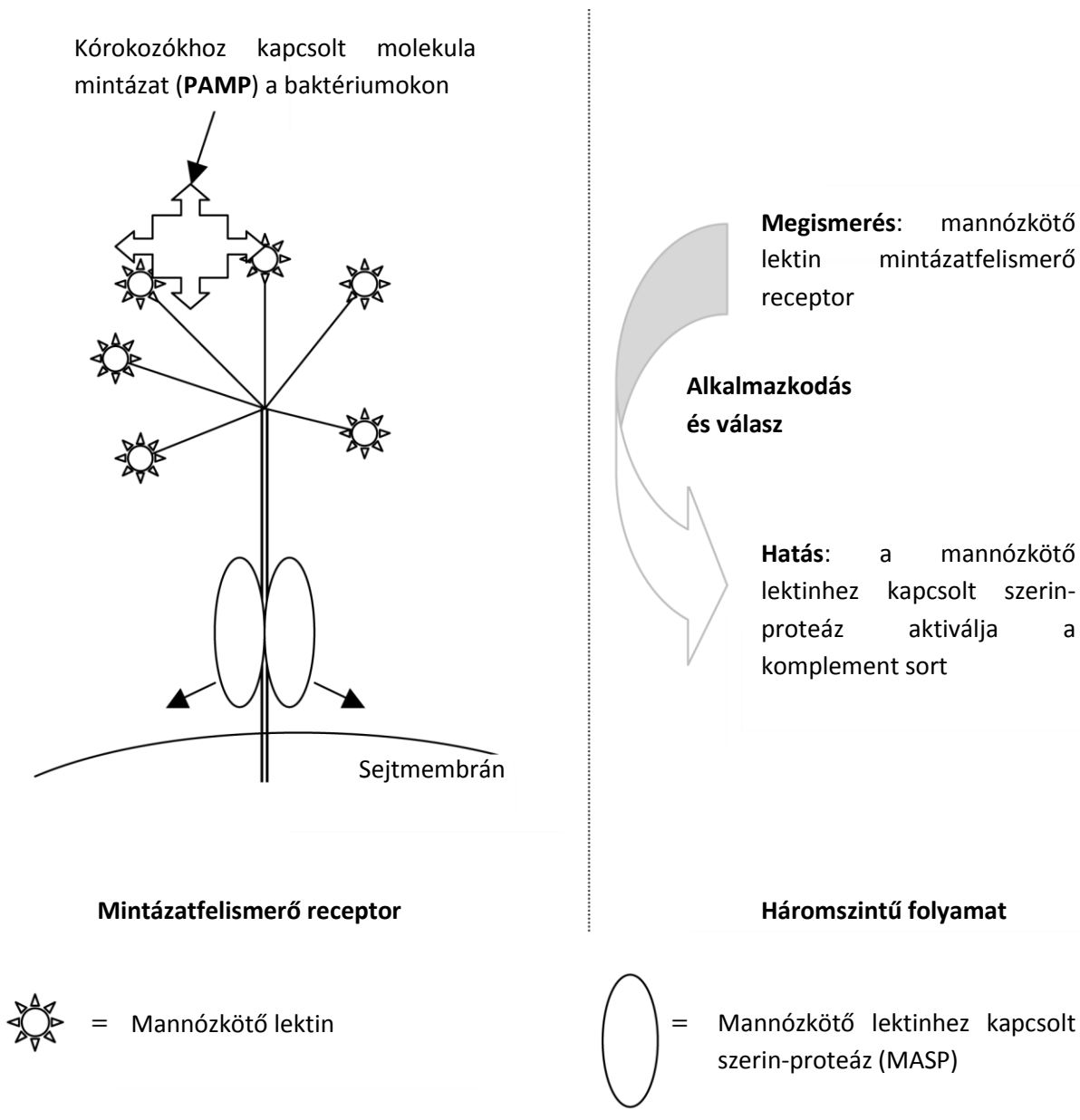
A B- és T-sejt receptorokkal ellentétben itt a felismerésért felelős rész *nem* változtatható. A mannózkötő lektin mintázatfelismerő receptor (MBL-PRR) alapvető szerepet játszik a baktériumok felismerésében (lásd: 3.3.1.2. fejezet).

4.1.2.2. Az antitestek, valamint a B-sejtek és a T-sejtek receptorai

A 4. ábrán mutatjuk be az antitestek, a B- és a T-sejt receptorok sematikus felépítését. Az antitestek (B-sejt receptorok), illetve a T-sejt receptorok a Fab szegmensen specifikus antigénfelismerő régiókkal rendelkezhetnek. Ezt a Fab külső végén található ún. változtatható láncok teszik lehetővé. E láncok változékonysága sok eltérő molekuláris receptor-szerkezet kialakulásához vezet, így a receptorfehérjék jobban illeszkednek az antigén alakjához. A specifikusság tehát e változékonyságból ered (lásd: 3.3.2.2. fejezet). A B-sejt receptorok, antitestek, vagy T-sejt receptorok paratópja és az antigén közötti kötés maximalizált, mert az antigén és a receptor több helyen kötődhet.

4.1.3. Válaszadó alkalmazkodás

A háromszintű immunválasz második szakasza a szervezet alkalmazkodása az antigén alakjához. A kapocsrégióknak köszönhetően az antitestek és B-sejt receptorokon rugalmas átmenetet jön létre a Fab és Fc szegmensek között. Emiatt a paratópok elmozdulhatnak, és ez a térbeli változás javíthatja a kötődést az antigénhez. Ez a molekuláris szintű alkalmazkodóképesség a specifikus immunrendszer sajátja. A specifikusság alapját a receptor fehérjék változatossága és a kapocsrégió mozgékonyága képezi.



5. ábra. A mintázatfelismerő receptor hármasszerkezetének vázlata

4.1.4. Hatás – mintázatfelismerő receptorokon, immunglobulinokon (és B-sejt receptorokon), vagy T-sejt receptorokon keresztül

4.1.4.1. A mintázatfelismerő receptorok végrehajtója

A mintázatfelismerő receptorok Fc szegmensén olyan molekulaszervezetek vannak, amelyek a komplement rendszert aktiválják. Ennek egy példája a már korábban említett mannózkötő lektinhez

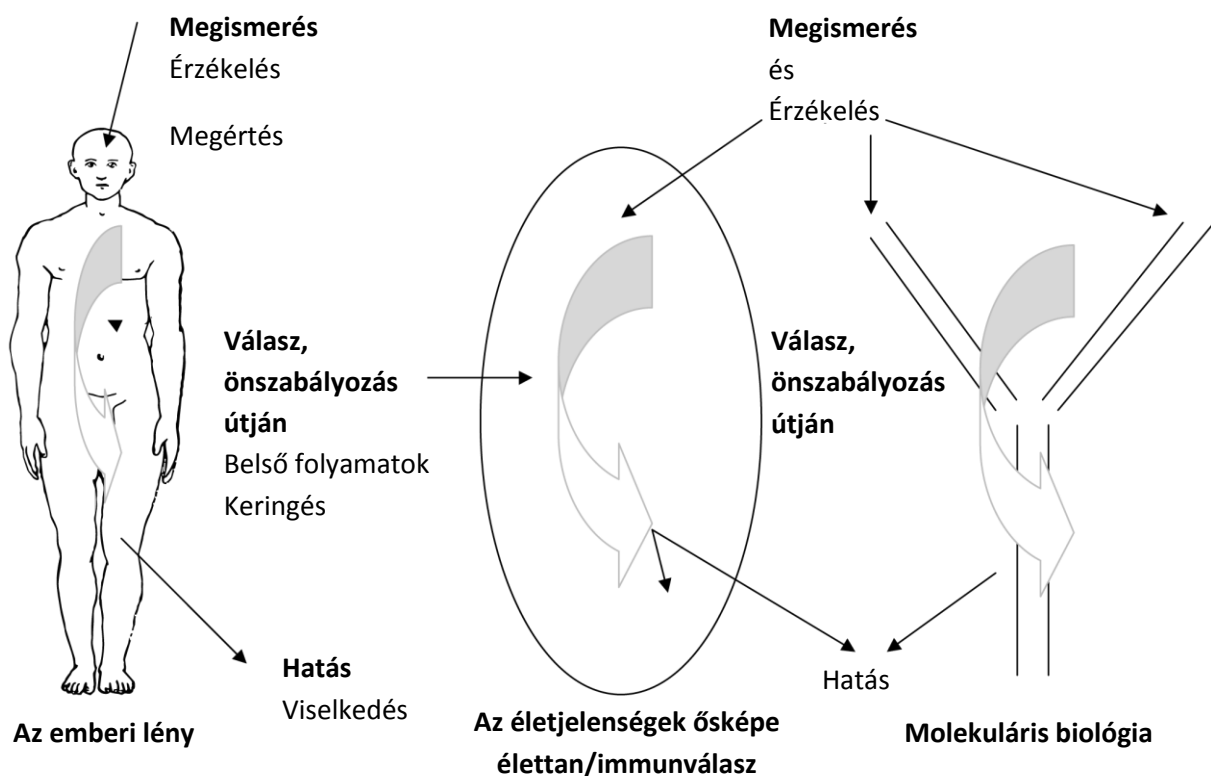
kapcsolt szerin-proteáz (MASP). Mikor aktiválódik, ez enzim beindítja a komplement sort. Miután az antigén a paratóphoz kötődött, elpusztítását az Fc szegmensén található MASP indítja el. Ez a folyamat az azonnali választ adó, aspecifikus immunrendszerhez tartozik.

4.1.4.2. A B- és T-sejt receptorok végrehajtói

Az immunglobulinok, B- és T-sejt receptorok immunológiai hatásaiért szintén a membránkötött Fc szegmenst teszik felelőssé. A T-sejt receptorok esetében ez egy transzmembrán részt is magába foglal, amely benyúl a citoplazmába. A plazmasejtek által termelt, szabadon keringő antitestek esetében ez a szabad Fc véget jelenti. Bár a T-sejtnak van a legkifinomultabb felismerő berendezése, önmagában nem képes apoptózist indítani az MHC II-antigén peptidet (lásd: 3.3.3.2. fejezet) hordozó sejtben. Egy második ingerre van ilyenkor szükség a célsejt halál-programjának megkezdéséhez. A T-sejtnél tehát a felismerés és a hatás jobban elkülönül, mint a B-sejtekénél.

4.2. Fenomenológiai nézőpontok

Amint azt a 6. ábra mutatja, több szinten felismerhető a folyamatok hármasszintű rendeződése. A differenciálódás mindig a szervezés hármasszintű keretein belül történik.



6. ábra. Az emberi lény szerkezeti szerveződésének, az immunválasz élettanának, illetve a mintázatfelismerő-, illetve B- és T-sejt receptorok felépítésének és feladatának összehasonlítása

5. Van a szellem olyan valódi, mint az anyag?

5.1. Pszichoszomatikus vetületek

„Van a szellem olyan valódi, mint az anyag?”

Ez volt a címe Colloca és Benedetti olasz kutatók cikkének [5]. Kutatási eredményeiket így magyarázták:

„Meglehetős eredményeket értünk el a placebo hatás neurobiológiai folyamatainak megértésében, és tudásunk nagy része a fájdalom és csillapításának területéről származik. Ma a placebo hatás egy ígéretes elméletet képvisel, mely új fényben tüntetheti fel a szellem és test kölcsönhatását. A placebo adásával elindított szellemi események a gyógyszerek hatásaihoz hasonló folyamatokat aktiválhatnak – ez a pszichoszociális és gyógyszerhatástani hatások hasonlatosságát jelzi. Ezek az új neurobiológiai eredmények már változtatják arról alkotott fogalmainkat, hogyan kell tekintenünk és kiviteleznünk a klinikai tesztek és az orvosi gyakorlatot.”

Tanulmányukban Colloca és Benedetti sikeresen demonstrálták, hogy egy tisztán pszichológiai jelenség („verbálisan indukált elvárások”) hatással van az immunrendszerre. A tesztalanyok hosszú fájdalomingernek voltak alávetve. Ezután gyógyszert kaptak, és azt mondták nekik, hogy ettől a fájdalom erősödik, vagy enyhül. Néhányan fájdalomcsillapítót kaptak, mások placebót, duplavak protokoll szerint. Az elvárás, amit a beadott gyógyszer hatásával szemben teremtettünk, az immunrendszerre kimutatható, a valódi gyógyszerével összemérhető hatással volt. A kérdésük tehát: „Van a szellem olyan valódi, mint az anyag?”

Colloca és Benedetti munkája csak töredéke a növekvő kutatásoknak, amelyek a pszicho-neuro-immunológia területét célozzák. Ebben a fejezetben körbejárjuk a tudat és az immunrendszer lehetséges kapcsolatát.

5.1.1. A viselkedés és az immunológiai folyamatok párhuzamos és egyenlő differenciálódása

Az evolúció során a viselkedés és a tudat fejlődése összefügg a központi idegrendszer fejlődésével és a tudat differenciálódásával (lásd: 3. fejezet). Az emberi megértés mindig meghatározta az emberi viselkedést. Az emberben az öntudat és a különleges kognitív képességek a viselkedés fontos forrásai. Ennek tudományos, művészi, vallási és kulturális kifejeződései megszámlálhatatlanok.

5.1.2. Pszicho-neuro-immunológia, azaz neuroendokrin immunológia

A pszicho-neuro-immunológia, vagy másképpen neuroendokrin immunológia, a tudati folyamatok hatását vizsgálja az immunrendszerre. Lehet a tudat és az immunológiai folyamatok között ilyen kapcsolat, ez már nyilvánvaló (lásd: 3.5. fejezet.). Emberek és állatok egyaránt számos, a tudat megnyilvánulásaként leírható jelenséget mutatnak. Az emberi pszichológiai jelenségek a tudat eredendő (a priori) megnyilvánulásai. A félelem, stressz, remény, öröm és jó közérzet mind példák a tudati pszichológiai jelenségekre. Egészséges körülmények között a tudati tapasztalatok gyors ütemben váltják egymást. Érzések és benyomások következnek egymásutánban, és tudatunkban jönnek-mennek az élmények. Ezek – például félelem, feszültség, remény, vagy csalódás – felismerése és a rájuk adott válasz általában egy többé-kevésbé tudatos érzékeléssel (felismerés) kezdődik, ezt követi egy fizikai alkalmazkodási folyamat megjelenése (válasz), aminek eredménye (hatás) szívdobogás, gyors pulzus, verejtékezés, szájszárazság, a belek és a húgyutak motoros tünetei, stb., stb. Ez események sorozata az immunválasznál, fentebb leírt útvonalat követi: először felismerés zajlik (például félelem), ezt követi a szervezet alkalmazkodása, és végül a testfunkciókra gyakorolt hatás.

Kóros körülmények között ez a pszichológiai sor szintén zavart szenvedhet. A psziché ébersége ekkor alábbhagy, a kóros tünetek megelőzik a tudatosulást. Sok ember – olyan tünetekkel, mint a hiperventilláció, asztma, irritábilis bél szindróma, fejfájás, vagy változatos izomfájdalmak – miután megfelelően tudatosult benne a mögöttes pszichológiai probléma, képes felismerni, hogy ez panaszai okozója. Megfelelő kezeléssel ezután fizikai problémáikat képesek megoldani. Kiterjedt kutatások folytatók már az akut és krónikus stressz hatásait illetően [24]. Ma már elfogadott a benyomások, elvárások, remény, stressz és más tudati jelenségek hatása az immunrendszerre [8, 12, 16, 20, 23, 24].

5.1.2.1. Akut stressz

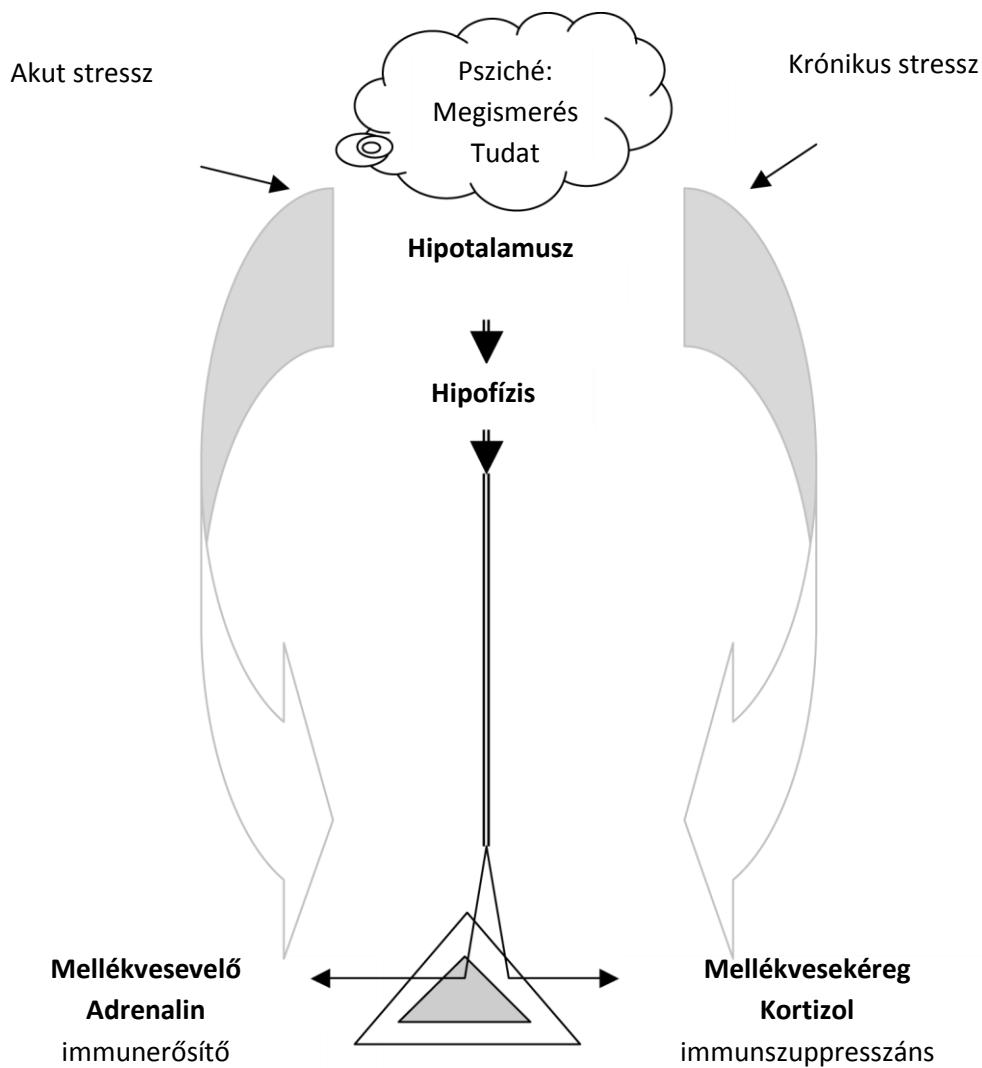
Akut stresszben a Hypothalamusz-Hipofízis-Mellékvese tengely [HPA-tengely (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis)] az adrenerg rendszer mellékvesevelőn keresztüli stimulációjával válaszol. Ez a mechanizmus lép hatályba akut válaszban (ami – többek között – „pucolj el vagy pancsolj be” válaszként ismert). Ám más, fokozott tudatállapottal járó cselekedeteknek ugyanez a hatása. Vizsgázás, vagy előadás közönség, illetve hallgatók előtt, mind a HPA tengely adrenerg oldalát stimulálja. A szervezet tehát egy egészséges, magasabb éberségi, működési és immun-állapotba kerül (7. ábra).

5.1.2.2. Krónikus stressz

A hosszantartó stresszhatás egy másik eredményre vezet a HPA-tengelyen keresztül: megnövekszik a mellékvesekéreg aktivitása, és emelkedik a kortizol szint. A kortizol negatív, elnyomó hatással van a szervezet immunképességére. Krónikus stresszben fokozott fertőzési fogékonyság áll fenn (7. ábra). Nemrégiben egy statisztikai összegző tanulmány kimutatta: „az akut stressz (néhány perc) kapcsolatba hozható a természetes immunitás néhány elemének potenciálisan alkalmazkodó fokozásával és a szerzett immunitás néhány funkciójának lefékezésével. A rövid, természetes stresszhelyzetek (például vizsga) hajlamosak a humorális megtartása mellett a sejtes immunitást elnyomni, míg a krónikus stressz mindkét szegmens elfojtásával kapcsolatba hozható” [24].

5.1.2.3. A hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely

A stresszre adott válasz élettanának kutatása vezetett a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely felfedezéséhez. A pszicho-neuro-immunológiai hatások ezen a neuroendokrin csatornán keresztül érvényesülnek (7. ábra), és így avatkoznak közbe a szervezetben. Ami itt megdöbbentő, az a központi idegrendszer szerepe. Ismét látható a különböző testi rendszerek általános fejlettségi szintjének bensőséges kapcsolata. A pszicho-neuro-immunológiai válasz szomatikus része a harmadik kamrát körülvevő területek, a hipotalamusz idegi ingerlésével kezdődik. A neurohipofízisen keresztül aktiválódik az adenohipofízis. Utóbbi hormonjai hatnak a végszervekre, például a mellékvesére.



7. ábra. A pszicho-neuro-immunológiai folyamatok és a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely

5.1.3. A tudat

A tudat tulajdonképpen mibenlétének kérdése emberemlékezet óta foglalkoztatja a tudósokat. A szellem és test problémája, különösképp az emberi pszichoszomatikus orvoslásban, még mindig aktuális központi kérdés, melyre máig nincs egyértelmű válasz.

Az ébrenlét, alvás, álom, halálközeli és testen kívüli élmények, hipnózis, látónoki képességek jelenségei mind magyarázatért kiáltanak. A jelen tudományos paradigmában, úgy tűnik, nincs hely egy a testtől független tudat számára. Kiváltképp a pszicho-neuro-immunológia és a halálközeli élmények kérdőjelezik meg ezt a látásmódot.

5.2. Ember és állat

A stressz megjelenése különbözik emberben és állatban. Egy állat a stresszel megbirkózni csak megfutamodás, megadás, vagy harc árán tud, míg az emberi lény képes befolyásolni a stresszt kiváltó ok hatásait saját, belső, pszichológiai működésével. Amit az ember stresszként él meg, nagyban függ attól, hogyan kezeli a problémát és milyen saját megoldó képességekkel rendelkezik. Az általános műveltség, pszichológiai érettség, pszichológiai képzettség, meditációs tevékenységek és a stresszes helyzetek kezelésében való jártasság kimutatható hatással vannak a megoldó képességre és a stresszre, és így az immunrendszerre is. Egy állat nem képes ilyen öntudatos működésre. Ezt példázzák a stressz negatív és korlátozó hatásai az állati viselkedésre. Az önfejlesztés és önképzés tisztán emberi képességek.

Az öntudatos stressz-kezelés e formája tisztán emberi jelenség.

Mostanra feltérképeztünk egy utat, melyen a pszichológiai élmények szomatikus reakciókhoz vezethetnek. Az ilyen pszichoszomatikus hatás léte tehát elvitathatatlan.

„Van a szellem olyan valódi, mint az anyag?” – égető kérdés marad. Az ember saját tudatának természetét célzó további kutatás lehet feltétele a válasz jövőbeli megtalálásának.

6. Összefoglalás

6.1. Fenomenológiai aspektusok: a hármasság, mint tervrajz, több szinten; az immunológia, mint a hármasságon belüli differenciálódás

A 6. ábra ad vázlatos leírást arról, hogyan ismerhető fel a hármasság elvének szerkezete és működése a(z) (emberi) szervezet különböző szintjein. A fenomenológiai megközelítés számára alapvető, hogy a különböző szinteken megjelenő hasonlóságok nem értelmezhetők *mérhető* mennyiségekben. A morfológia különbözik az élettantól, és az evolúció különbözik az élőlény egyedi kialakulásának történetétől. Ilyen értelemben ezek nem összehasonlíthatók. Az viszont biztosan *jellemezhető*, milyen közös vonásai vannak az immunrendszer e változatos szeleteinek. Egy jellemző nem viseli magán a mérhető mennyiség bélyegét, de a hasonlóságok megbízható jeleként szolgál minőségi értelemben.

Jellemző hasonlóságokat találunk a *szervezés felépítésének* szintjén. Ez érvényes lehet a morfológiára, de az élettanra és a molekuláris biológiára is.

A *szervezet, mint egy egész, rendezési elvéről* időről-időre bebizonyosodik, hogy meghatározza a szervezet alrendszerének felépítését – ez a különleges felépítés fedezhető fel az alaki és élettani részletekben.

Itt másodszor siet segítségünkre a zenével való hasonlat (vö.: 3.3.3.1. fejezet). A zeneművek általában egy tétel, és annak variációi köré épülnek fel. Az állatvilágban számos tételt találhatunk, például a gerinctelenek, a gerincesek tételét, az emlősökét és az emberét. Minden tételben megannyi variáció. A különböző gerinctelenek, gerincesek, emlősök és emberek nagy száma ennek tanúja.

A legalapvetőbb tételnek a hármasság tűnik, mely paleontológiai időnkig nyúlik vissza, ahol a trilobiták – háromkarjú ősrakok (az első háromszintű élőlények?) – találhatók. Még a nevük is kifejezi hármasság szerveződésüket.

Az állati és emberi szervezetet egészében összehasonlítva a hármasság tervrajzot megtalálhatjuk:

- **makroszkopikusan az emberi és állati test alakjában és specializált szöveteik differenciálódásában**
- **élettanilag az immunválasz folyamatában**
- **mikroszkopikusan az immunrendszer struktúráiban és funkcióiban**
- **molekuláris biológiai szinten az antitestek, a mintázatfelismerő-, a B- és a T-sejt receptorok, illetve a komplement rendszer elemeinek felépítésében és működésében**
- **pszichoszomatikusan a neuroendokrin immunológiában.**

Irodalomjegyzék

1. **Andrian, Ulrich H. von, M.D., Ph.D., Mackay, Charles R., Ph. D.,** *T-cell Function and Migration*, The New England Journal of Medicine, Volume 343:1020-1034, October 5, 2000 Number 14.
2. **Benjamini, E., Leskowitz, S.,** *Immunology, a short course*; Wiley-Liss, New York, 1991.
3. **Bie, G.H. van der M.D.,** *Anatomy, from a phenomenological point of view*, Louis Bolk Instituut, Driebergen, 2002.
4. **Cohen, Irun R.;** *Tending Adam's Garden*, Elseviers Academic Press, London, 2005.
5. **Colloca L, Benedetti F.,** *Placebos and painkillers: is mind as real as matter?* Nat. Rev. Neuroscience. 2005 July 6 (7):545-52.
6. **Delves, Peter J. Ph.D., and Roitt, Ivan M. D.Sc.** *The Immune System — First of Two Parts.* The New England Journal of Medicine, Volume 343:37-49 July 6, 2000 Number 1.
7. **Delves, Peter J. Ph.D., and Roitt, Ivan M. D.Sc.** *The Immune System —Second of Two Parts.* The New England Journal of Medicine, Volume 343:108-116, July 13, 2000 Number 2.
8. **Haas, Helga Susanne,** *Zusammenspiel von Neurotransmittern und Zytokinen innerhalb und ausserhalb des zentralen Nervensystems*; 38. Kongress der Ärztekammer Nordwürttemberg in Stuttgart; Medizin 2003.
9. **Khalturin Konstantin, Becker Matthias, Rinkevich Baruch, and Bosch Thomas C. G.:** *Urochordates and the origin of natural killer cells: Identification of a CD94/NKR-P1-related receptor in blood cells of Botryllus*, PNAS | January 21, 2003 | vol. 100 | no. 2 | 622-627.
10. **Kay, A.B., M.D., Ph.D.,** *Allergy and Allergic Diseases-First of two Parts*, The New England Journal of Medicine, Volume 344:30-37, January 4, 2001 Number 1.
11. **Kay, A.B., M.D., Ph.D.,** *Allergy and Allergic Diseases-Second of two Parts*, The New England Journal of Medicine, Volume 344:30-37, January 11, 2001 Number 2.
12. **Kiecolt-Glaser, Janice K.; McGuire, Lynanne; Robles, Theodore F; Glaser, Ronald;** *Psychoneuroimmunology: Psychological Influences on Immune Function and Health*; Journal of Consulting and Clinical Psychology, 2002, Vol 70, No 3, 537-547.
13. **Klein, Jan, Ph.D., Sato, Akie, Ph.D.** *The HLA system-First of two Parts*, The New England Journal of Medicine, Volume 343:702-709, September 7, 2000 Number 10.
14. **Klein, Jan, Ph.D., Sato, Akie, Ph.D.** *The HLA system-Second of two Parts*, The New England Journal of Medicine, Volume 343:782-786, September 7, 2000 Number 11.

15. **Kushner, Irving; Rzewnicki, Debra L.:** *The acute Phase Response in Fever: Basic Mechanisms and Management*, second edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
16. **Lommel, van, P.; Wees, R. van; Meyers, V.; Elfferich, I.;** *Near death experiences In survivors of cardiac arrest: a prospective study in the Netherlands*; *The Lancet*, Vol. 385. December 15, 2001.
17. **Medzhitov, Ruslan, Ph.D., Janeway jr., Charles, M.D.,** *Innate immunity*, *The New England Journal of Medicine*, Volume 343:338-344, August 3, 2000 Number 5.
18. **Metcalfe, Dean D., M.D. et al.** *Allergy and immunology*, Part A, Book 2; American College of Physicians, 1991 ISBN: 0-943126-21-5.
19. **Nairn, Roderick; Helbert, Matthew;** *Immunology for Medical Students*, Mosby, 2002.
20. **O'Connor, T.M., O'Halloran D.J. and Shanahan, F.,** *The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia*; *Q J Med* 2000; 93: 323-333.
21. **Roitt, I.; Brostoff, J.; Male, D.;** *Immunology*, Mosby London, 1995.
22. **Rose, Steven,** *Lifelines, Biology, Freedom, Determinism*, Penguin, 1997.
23. **Sajti, Enikő;** *Behavior Mood Immunity*, Thesis, University Medical Center Utrecht, 2004 Haveka Alblasserdam; ISBN 90-393-3694-6.
24. **Segerstrom, Suzanne; Miller, Gregory E.:** *Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-analytic Study of 30 Years of Inquiry*; *Psychological Bulletin* 2004, Vol. 130, No 4, 601-630.

Irodalom a goetheanizmusról

25. **Bortoft, H.,** *The Wholeness of Nature: Goethe's Way toward a Science of Conscious Participation in Nature*. Lindisfarne Press (1996), New York.

IMMUNOLÓGIA

Miért írjuk ezt az új füzetet az immunológiáról, mikor már annyi kiváló tankönyv született a témában?

Ez a Kompendium olyan kérdésekkel foglalkozik, mint: miként lehet, hogy az immunrendszer egységes szervként működik? Mi irányítja az immunfolyamatokat?

Mi itt megkísérlünk kifejleszteni egy látásmódot e kérdések megválaszolására. A fenomenológiai megközelítés használatával a redukcionizmus szolgáltatotta tényszerű tudást szélesebb perspektívába helyezzük.

Az e Kompendiumban bemutatott tervet élőlények működéséből vezettük le, melyeket a goethei fenomenológiai módszerben bevezetett úton figyeltünk meg. Ez szintén magába foglalja az immunrendszer mögötti holisztikus tervbe való betekintés elsajátítását. Emellett az élőlény egészében is tekinthető ugyanezen terv kifejeződésének.