

Védekezési mechanizmusok az élővilágban

Bertók Lóránd

*az orvostudomány (MTA) doktora, címzetes egyetemi tanár, OTH-Fodor József Országos
Közegészségügyi Központ, Frédéric Joliot-Curie Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató
Intézet, Budapest - bertok @ hp.osski.hu*

Az endotoxin szerepe a természetes immunitásban

Az élővilágban (növényektől a magasabb rendű élőlényekig) megfigyelt ellenállóképesség mint fogalom, valószínűleg egykorú lehet a magát és környezetét felfedező ember egészségről, betegségről kialakult elképzeléseivel. A tapasztalat azt mutatta, hogy mindig azok betegedtek meg egy járvány során, akik gyengébbek, esendőbbek voltak. Ezt az általánosan ismert állapotot azonban az emberek évezredek óta keresztül nem tudták értelmezni, magyarázni. Történtek ugyan kísérletek már az ókor nagy tudósai részéről, hogy az ellenálló képességet jobban körülhatárolják, de ezek többnyire eredménytelen törekvések maradtak. Később az idők folyamán sok tényezőt (nagy hideg vagy meleg, éhezés, különféle környezeti viszonyok stb.) ismertek fel az emberek és állatok járványos megbetegedései kitörésének hátterében, nemegyszer háborúk következményeként, még a mikrobák felfedezése előtt. Majd Louis Pasteur megfigyelése a hirtelen időjárási változások és baromfikolera-járvány kitörése közötti összefüggésre vonatkozólag felhívta a figyelmet az ellenállóképesség jelentőségére, és megteremtette az alkalmi (fakultatív, opportunistá) kórokozó fogalmát is, de a jelenség pontosabb körülírása megmaradt korunk feladatának. Közismert volt ugyanis, hogy egy-egy járvány során adott közösségben/állatállományban nem minden egyed betegszik meg, de vannak olyan egyedek, akik/amelyek belepusztulnak a betegségbe (Bertók, 2002; Bertók - Chow, m. a.).

Később - a XX. század első felében - Selye János leírta, hogy a különféle károsító tényezők a csecsemőmirigy, a lép és a nyirokcsomók nagyfokú sorvadását, ugyanakkor a mellékvesék megnövekedését idézik elő. Kiderült, hogy e változások az "agyalapi mirigy - mellékvese tengely" működésének fokozódásán keresztül hatnak, és a nyirokszervek gyors sorvadását a fokozottan termelődő mellékvesekéreg-hormonok (glükokortikoidok) idézik elő. A kiváltó tényezőket Selye stresszoroknak, hatásukat stressznek nevezte el. A szervezet stresszre adott válasza az ún. "általános alkalmazkodási tünetegyüttes". A stresszes állatok/emberek kezdeti vészreakciót mutatnak, amit egy alkalmazkodási (adaptációs) szak követ. Az ún. "adaptálódott" állatok a stresszorokkal szemben ellenállást (rezisztenciát) mutatnak. A tartósan fennálló stressz azonban kimerüléshez, majd halálhoz vezet. E felfedezés alapján derült ki, hogy a glükokortikoidoknak gyulladáscsökkentő és ellenállóképesség-rontó hatása van (Selye, 1946; Berczi, 2002).

Régebben nem tettek különbséget fajlagos és nem fajlagos védettség között. Mai ismereteink szerint azonban az ellenállóképességet két fő részre, "veleszületettre" és "szerzetre" osztjuk, de tulajdonképpen a veleszületett két "alrészből" áll: ún. faj szerint meghatározott közömbösségből és természetes vagy nem fajlagos ellenálló képességből. A fajhoz kötött közömbösségről tudjuk, hogy "veleszületett", de ez a szervezetnek törzsfajlódásileg meghatározott igen "konzervatív" tulajdonsága, melyet a természetes ellenálló képesség csökkenését előidéző tényezők (például kortizonkezelés, lépirtás, sugárzás stb.) nem tudják megváltoztatni. Ezzel magyarázható, hogy egyes kórokozók csak bizonyos fajokban okoznak betegséget, míg más fajok teljesen közömbösek irántuk. A természetes immunitás bár ez is "veleszületett", hiszen elemei (immunológiai és nem immunológiai) a faj minden életképes egyedében megtalálhatók, de az előzővel szemben a szervezetnek egyedi, állandóan változó képessége, illetve állapota, amely rendkívül sok környezeti körülménytől függ. A szerzett immunitás

vagy fajlagos védelem pedig, amely egy adott antigénre (tehát nem csak fertőző, hanem bármely olyan anyagra, amely antigénként viselkedik) adott immunválaszt jelent, viszont már sok szempontból jól ismert, mert a korszerű immunológia csaknem minden eredménye erre az antigén-ellenanyag rendszerre, kapcsolatra vonatkozik (Bertók - Chow, m. a.).

Annak ellenére, hogy a természetes ellenálló képesség többsejtes és testnedvekhez kötött alkotóját már igen régóta ismerjük, csak újabban soroljuk azokat a veleszületett immunitás fogalmkörébe. Ma már biztosan tudjuk, hogy a természetes ellenállóképességet számos tényező, beavatkozás jelentősen csökkenti. Környezetünk egyre fokozódó romlása, a természetellenes életmód, a helytelen vagy elégtelen táplálkozás, a mértéktelen alkoholfogyasztás és a dohányzás, a kábítószeres és a mozgáshiány, sőt egyes orvosi beavatkozások és gyógyszerek is lehetőséget teremtenek arra, hogy olyan mikrobák (vírusok, baktériumok, gombák); és véglények, ún. alkalmi (fakultatív újabban opportunistának nevezett) kórokozók, amelyek egészséges, megfelelő természetes ellenálló képességgel bíró állatban, emberben semmiféle kóros elváltozást nem okoznak, súlyos megbetegedést, sőt halált is előidézenek. A természetes ellenálló képesség egyébként akkor került az érdeklődés előterébe, amikor egy új, veszedelmes fertőző betegség, a szerzett immunhiányos tünetegyüttes, az AIDS megjelenése megrettentette a világot. Kiderült ugyanis, hogy az emberi immunhiányt kiváltó vírussal, a HIV-vel fertőzöttek, a vírus igen erős ellenállóképesség-csökkentő (ún. immunszuppresszív) hatása miatt, másodlagos fertőzésekbe hálnak bele. Hasonló a helyzet a különféle daganatellenes szerekkel vagy ionizáló sugárzással kezelt betegek esetében is. Ezért a természetes ellenálló képesség, különösen annak csökkentettség, illetve helyreállítása, fokozása fontos kutatási iránnyá vált. A szervezetnek a fertőzés pillanatában meglévő ellenálló képessége, illetve a kórokozó minősége, mennyisége és támadó képessége (virulenciája) szabja meg a szervezet sorsát. Ha az ellenálló képesség kérdését a kórokozók oldaláról vizsgáljuk, úgy azokat fertőzési képességeik alapján két nagy csoportba lehet felosztani. Azokat a kórokozókat, melyek több vagy csaknem valamennyi állatfajban képesek megtelepedni és esetleg azokban betegséget létrehozni, széles fertőzőképességűeknek, míg azokat, amelyeknek szűkre szabott, azaz csak egy faj, vagy azzal közeli rokonságban lévő fajokat betegítenek meg, szűk fertőzőképességűeknek nevezzük.

A természetes ellenállóképesség kérdése általános biológiai szempontból is érdeklődésre tarthat számot, hiszen régebben a természetes kiválasztódás során csak a megfelelő ellenálló képességgel rendelkező egyedek maradhattak fenn. Korunkban azonban, amikor természetes kiválasztódásnak az ember gátat szab, egyre nagyobb jelentősége lesz a természetes ellenállóképesség fokozásának, hiszen sokszor olyan egyedeket kell a természet könyörtelen kiválogató hatásától megmenteni, akik/amelyek régebben elpusztultak volna. Ahol azonban természetes kiválasztódás érvényesülhetett, örökletesen alakultak ki nagyfokú ellenálló képességgel rendelkező állatfajták. Jó példa erre az immunológiai modellnek tekinthető magyar szürkemarka.

Más oldalról a szervezet védekezési rendszerében már a törzsfajlás viszonylag alacsony fokán (növények!) megjelennek a koleszterin származékok, az ún. szteránvázak (szteroid) vegyületek, melyek egy része (például mellékvesekéreg-hormonok) magasabb rendűekben szabályozza a gyulladási válaszokat, végső fokon az egész védelmi rendszer működését. Ezért csökkenti minden stressz állapot - az agyalapi mirigy-mellékvese tengely révén - a természetes ellenállóképességet, így a szervezet védtelenné válik a különböző fertőzésekkel szemben (Berczi, 2002).

Az endotoxinokról

A természetes immunitás bonctani és élettani alapja magasabbrendű állatokban a nyirok- (limforetikularis) rendszer. Ennek fejlettségétől függ a veleszületett védekezőképesség és végső fokon a szerzett immunitás is. E rendszer állandó kapcsolatban van azzal a tömeg mikroorganizmussal, melyek rajta vagy benne megtelepszenek. Ezek közül a mikroorganizmusok közül legnagyobb számban a bélflóra Hans Christian Gram szerint nem festődő ún. Gram-negatív fajtái (Enterobacteriaceae) vannak jelen az emésztőcsőben. E baktériumok falában található az a lipopoliszacharid jellegű mérgező anyag, melyet endotoxinnak (LPS) neveztek el, mert csak a baktériumsejt pusztulása után tudja hatását kifejteni. Az endotoxin makromolekula poliszacharid és lipid részből áll. Az ún. glikolipid R-mag, vagyis a lipid-A és a poliszacharid R-mag a bakteriális

sejtfal állandó alkotórészei. Ezzel szemben a poliszacharid láncok nagyfokú változatosságot mutatnak. Ezek képezik a fajlagos immunreakciók "epitópjait", valamint a Gram-negatív baktériumok szerológiai osztályozásának alapját. A lipid A nagyfokú állandóságot mutat, és keresztreakciót ad az összes kórokozó és nem kórokozó Gram-negatív baktérium között. Ezt az antigént "homológ epitópnek", vagy röviden homotópnek nevezhetjük, amely a törzstől és a kórokozó képességtől függetlenül jelen van minden Gram-negatív baktériumban. A lipid-A-t mind a természetes, mind az adaptív immunrendszer felismeri. Az endotoxin, ha a bélcsatornából - ahol a bélflórát alkotó Gram-negatív bélbaktériumok "termelik" - a vérkeringésbe jut, vagy oda kísérleti célból bejuttatják (endotoxémia), mennyiségétől függően gyengébb vagy erősebb mérgező hatást, sőt halált válthat ki (endotoxinsokk). Az endotoxinok hatásában fontosak egyes sejtféleségek (vérlemezkék, különféle fehérvérsejtek, falósejtek) és egyes szervek, szervrendszerek (máj, lép, csecsemőmirigy, csontvelő, az egész nyirok- és belső elválasztású mirigyrendszer). Hatásukat közvetítő mechanizmusok és anyagok (endotoxinkötő fehérje, CD14 kötőhelyek, ún. fázisfehérjék, citokinek, prosztaglandinok, NO stb.) felszabadítása révén fejtik ki. Emberben az ún. szeptikus sokk kórfejlődésében tulajdonítanak az endotoxinoknak jelentős szerepet, de azok több kórformában (például sugárbetegség gyomor-bél tünetegyüttese, Gram-negatív fertőzések, különféle sokkok stb.) is fontos tényezők lehetnek; ezt az ún. ólomacetáttal kiváltható endotoxin-túlérzékenyítési (Selye et al., 1966) vagy az ún. LAL (egy "ósrák" amöbocitái lizátumának megalvadását előidéző hatás) módszerrel bizonyítani is lehetett. Ezért használják a kísérleti endotoxinsokkot e kórformák modelljének.

Az LPS számos káros/mérgező (toxikus) hatása mellett az egész nyirok- és vérképző rendszer egyik legfontosabb serkentője. Ezért került ez az anyag az immunológusok érdeklődésének középpontjába. Az is felkeltette a gyanút, hogy az ún. "csíramentes" kísérleti állatokban az egész "limforetikularis" rendszer teljesen fejletlen. Azaz: bélflóra nélkül nincs inger, mely az immunrendszert "beindítsa".

Egyébként a különböző szervezetek kapcsolatát, mely a közömbös egymás mellett éléstől a kölcsönös előnyt jelentő együttélésig terjed, bonyolult hatások szabályozzák. Ezek között fontos szerep jut a felismerési válasznak, melynek különös jelentősége van az egyes fajtársulások szerveződésében is (Kecskés, 2000).

Szaporodásuk során a mikroorganizmusok károsíthatják az "eukariota" gazdasejtet - ez az alapja a fertőzésnek. A veszélytelt immunrendszer a mikrobiológiai kockázat ellenőrzése érdekében olyan kötőhelyekkel (receptorokkal, ún. mintázat-felismerő képződményekkel pattern-recognition receptors (PRR) rendelkezik, melyek révén felismerik a kórokozókat azok "mintázata" (pathogen-associated microbial pattern - PAMP) alapján, és ezzel beindítják a védekezési rendszert. Ez együtt jár az immunsejtek "aktivációjával" és biológiailag igen hatékony közvetítő anyagok (mediátorok) keletkezésével, melyek közvetlenül vagy közvetve károsítják a kórokozót. Az eddig megismert egyik legfontosabb PRR az ún. toll-like receptor (TLR) (Bertók - Chow, m. a.).

Újabban az LPS növénykórtani jelentőségét is megfigyelték (Klement et al., 1999; Kecskés, 2000).

Hosszú idő óta a lipid A-t tartják az LPS toxikus részeként számon, ami az egész immunrendszer erőteljes aktiválását tudja kiváltani. Így citokinfelszabadulást, sokkot és halált okozhat. A vérsavóban jelen van egy a máj által termelt lipopoliszacharidkötő fehérje (LBP). A LBP-t több faj szérumában azonosították már, többek között nyúlban, patkányban, egérben, disznóban, tehénben, főemlősökben és az emberben is. Az LPS vivőérbe való beadása után, vagy Gram-negatív fertőzést követően az LBP kötődik a lipid A-hoz, mert a LBP egy lipidszállító fehérje, ami az LPS-nek a CD14 kötőhelyhez (55 kDa-os glikoprotein molekula) való eljuttatását végzi. Ez teszi lehetővé, hogy bizonyos sejtek már olyan kis LPS-mennyiségre is válaszoljanak, amelyek egyébként még nem váltanak ki észlelhető biológiai választ.

Ismert, hogy az LPS-érzékenység jelentős faji különbségeket mutat. Alsóbbrendű gerincesek, mint a békák és a halak, teljes közömbösek iránta. Hasznos háziállataink és az ember azonban endotoxinérzékenyek.

Valószínűnek tűnik, hogy a lipid A nem egy minden állatra ható toxin, hanem inkább egy nagymértékben változatlan "homológ epitóp", ami a gerincesekben és egyes gerinctelenekben a Gram-negatív bakteriális fertőzésekkel szembeni védelemre alakult ki a törzspejlődés során. A folyamatokban szereplő "homotópot", a lipid-A-t azok a szérumfehérjék és sejtfelszíni kötőhelyek ismerik fel, amelyek a véralvadási és a komplement rendszert, valamint különböző fehérvérsejtvonalakat képesek serkenteni. Ez a Gram-negatív kórokozókval szemben a gazdaszervezet gyors és hatékony immunvédekezését teszi lehetővé (Berczi, 2002; Bertók - Chow, m. a.).

Hagyományosan azt tartják, hogy az endotoxin ártalmas és betegséget okoz. Azonban az LPS egyes alacsonyabb rendű fajokban - mint említettük - nem mérgező. A toxicitásban mutatkozó hatalmas különbség az LPS immunrendszert "aktiváló" képességének függvénye. Tehát maga az immunrendszer az, ami a gazdaszervezetet elpusztítja és nem az LPS. Sok más kórokozó képes az immunrendszer nem fajlagos mozgósítására ún. "poliklonális limfocita aktivációt" létrehozva, ezek az ún. "szuperantigének" (Berczi, 2002).

Az epesavakról: fiziko-kémiai védelem

Az LPS hatásait megismerve, fontos kérdéssé vált, hogy hogyan kerül az be a vérkeringésbe. Ennek vizsgálata kapcsán, 1969-ben állapítottuk meg, hogy az endotoxinok bélből történő felszívódását (transzlokációját) epesavhiány okozza. Epefisztulával epehiányossá tett patkányokban sikerült először a bélből történő endotoxinfelszívódást kísérletesen kimutatni, és ezt epesavakkal gátolni (Kocsár et al., 1969). Ugyanis kísérleti endotoxinsokkot csak az endotoxinok vivőérbe vagy hasüregbe adásával lehetett kiváltani. Természetes körülmények között - bizonyos kóros esetekben - az endotoxin mindig a bélből szívódik fel a keringésbe, és indít el kóros folyamatokat. Természetes körülmények között azonban az epesavak védik a szervezetet a bélben mindig jelen lévő endotoxinok ellen, mert azokat atoxikus részekre hasítják. Kiderült az is, hogy ez a védelem minden lipoid (lipoproteid) szerkezetű ágens (például burokkal bíró ún. nagy vírusok) ellen is védelmet jelent. Ezt az epesavak felületaktív (detergens) hatásán alapuló védelmi rendszert neveztük el fiziko-kémiai védelemnek (Bertók, 2002). Epehiány miatt kialakuló gyengébb vagy erősebb endotoxémiának szerepe lehet több kórforma, így például a septicus sokk, az epevezetőelzáródás miatti sárgaságos betegek veseelégtelensége, bélischaemia, égési sokk, sugárbetegség, egyes endokrin kórképek, pikkelysömör, érlemeszesedés stb. kialakulásában. Ezért eredményesen lehet az epesavakat használni e kórformák némelyikének (veseelégtelenség, pikkelysömör) megelőzésére vagy gyógyítására. Kiderült, hogy mindazok a hatások, melyek a bélnyálkahártyát károsítják, csökkentik vagy teljesen lehetetlenné teszik egy peptid, a kolecisztokinin (CCK) termelődését, melynek hiányában az epehólyag nem tudja az epét a bélbe üríteni, és ennek részleges hiányában a szétesett baktériumokból felszabaduló endotoxinok fel tudnak "szívódni", és a keringésbe kerülve endotoxémiát, súlyosabb esetben sokkot váltanak ki.

A fiziko-kémiai védelemnek, mely az epesavak felületaktív tulajdonságán alapul, korszerű módszerekkel történő vizsgálata, részleteiben való feltárása egy új kórtani szemlélet kialakítója lehet, hiszen a koleszterinanyagcsere alapvető kérdéseit is érinti, lévén az epesavak e folyamat nagy részben újra felhasználásra kerülő végtermékei. Mivel az összes szteránvázas hormon mennyiségileg csak tört része a keletkező epesavoknak, joggal tételezhető fel, hogy a koleszterin-epesav átalakulás nagymértékben meghatározhatja a természetes ellenálló képesség, de a szerzett immunitás szempontjából is fontos összes szteránvázas hormon termelődését és lebontását is (Bertók, 2002).

Természetes ellenálló képesség és az endotoxinok

A XX. század elején Almroth Edward Wright kezdett először tudatosan foglalkozni a természetes ellenálló képesség kérdésével, miután rájött, hogy az elölt tífusz oltóanyaggal történő oltás után, egy rövid "negatív fázist" követően, már a fajlagos ellenanyagok megjelenése előtt megnövekszik a szervezet ellenálló képessége (Wright, 1904). Később többen észleltek hasonló jelenséget. Kimutatták, hogy ennek az ún. "preimmunitás"-nak az oka az oltóanyagok LPS-tartalma. Kiderült az is, hogy a Louis Pillemer és munkatársai által előzőleg felfedezett properdin rendszernek is az LPS a serkentője (Pillemer et al., 1954). Ezért váltott ki nagy érdeklődést, amikor Paul Beeson (1947) kimutatta, hogy a veszedelmes mérgező hatású LPS, ismételten kis mennyiségben adva, ún. endotoxintűrőképességet

(pirogén toleranciát) képes kiváltani, azaz kivédi az LPS lázkeltő hatását. Megállapították azt is, hogy ilyen kis mennyiségű LPS-előkezeléssel csökkenteni lehet különféle kísérleti sokkok és a sugárbetegség halálos kimenetelét is. Később azt is bizonyították, hogy az LPS-nek kifejezett immunoaktivitás, daganatlehalást okozó, a csontvelő tevékenységét fokozó és interferon-termelést kiváltó képessége van. Sőt, az is kiderült, hogy kismennyiségű LPS adásával bizonyos fokú védelmet lehet kiváltani egyes kórokozókval történő fertőzésekkel szemben is, azaz nagymértékben lehet fokozni a természetes ellenállóképességet. Így érthető, hogy nagy volt az érdeklődés az endotoxintolerancia iránt, és fontos kérdéssé vált hogyan lehetne ezt az endotoxin tűrőképességet (toleranciát) felhasználni a természetes ellenállóképesség fokozására vagy különféle sokkok kivédésére. Kiderült, hogy ismételt kis mennyiségű LPS adása nem vált ki lizoszomális membránkárosodást, illetve az azt követő jellemző enzimfelszabadulást (Szilágyi et al., 1980). Valószínűleg éppen ezért az állatok túlélnek a kísérleti endotoxinsokkot. Sajnos az endotoxin előnyös hatásainak felhasználását gátolta az, hogy az LPS - érzékeny fajokban - még igen kis mennyiségben adva is kellemetlen tüneteket okoz. Számos (fizikai, kémiai, immunkémiai) próbálkozás történt olyan, részben vagy teljesen méregtelenített endotoxinkészítmény előállítására, mely megtartja ugyan endotoxintoleranciát kiváltó, természetes ellenálló képességet fokozó, immunoaktivitás, daganatlehalást okozó, tehát kedvező hatásait, de elveszti kellemetlen mérgező tulajdonságait. A sok próbálkozás közül a kálium-metiláttal méregtelenített készítmény és az ún. monofoszforil lipid-A érdemel említést, de leghasználhatóbbnak az ionizáló sugárzással (^{60}Co -gamma) történő endotoxin-méregtelenítés bizonyult.

Fontos szerepe lehet az "endotoxin-toleranciának" egyes betegségek átvészelésében, a gyógyulásban is. Hiszen a keringésbe került endotoxin kórokozó hatásán túl, mennyiségétől függően kiváltja a csontvelőműködés fokozódását is.

Érdemes megemlíteni, hogy ha növényekben endotoxinnal ún. "indukált rezisztenciát" (IR) váltanak ki, ezután már ún. "hiperszenzitív reakció" (HR) nem jön létre. E megfigyelések tulajdonképpen a magasabb rendű állatokban endotoxin hatására kialakuló, széles védelmet jelentő endotoxin toleranciához/természetes ellenálló képesség fokozódáshoz alapvetően hasonló jelenségre utalnak (Klement et al., 1999; Kecskés, 2000).

A sugárzással méregtelenített endotoxinról

Intézetünkben sugárkezeléssel sikerült olyan méregtelenített LPS (RD-LPS, TOLERIN®) készítményt előállítani, amely széleskörű állatkísérletek és embereken végzett vizsgálatok alapján alkalmasnak látszik a természetes ellenállóképesség fokozására, különféle sokkállapotok (sugárbetegség, szepikus-sebészeti sokk stb.) kivédésére, különböző eredetű immunszuppressziós, immunhiányos állapotok javítására, valamint adjuváns hatása miatt elölt vírusokból készült oltóanyagok határfokának, immunogenitásának javítására (Bertók, 2002).

Az endotoxin természetes ellenállóképesség növekedését előidéző hatásnak az oka a csontvelő- és a nyirokrendszer működésének fokozása lehet. Erre utalnak azok a kísérleteink is, melyekben néhány napos csíramentes törpesertéseket kezeltünk egy alkalommal méregtelenített LPS-sel. Megfigyeltük, hogy míg a csíramentes környezetben élő malacoknak még néhány hetes korukban is teljesen fejletlen volt a nyirokrendszerük, addig az RD-LPS-sel kezelt állatokban ez rövid idő alatt (tíz-tizennégy nap) teljesen kifejlődött, és szövettani szempontból is elérte a hasonló korú, szokásos körülmények között tartott állatokét. Ha a kezelt állatokat csíramentes környezetükből szokásos körülmények közé helyeztünk, vagy a csíramentes környezetben fertőztük meg őket egy ún. "enteropatogén" *Escherichia coli* törzs tenyészetével, akkor szemben a csíramentes, de nem kezelt állatokkal, túléltek a csíramentesség utáni állapotot vagy a kísérleti fertőzést. Tehát egyetlen méregtelenített-LPS-kezelés elégséges inger volt ahhoz, hogy a nyirokrendszer fejlődését, és így a szervezet védekező mechanizmusát beindítsa (Bertók, 2002). Megerősítik ezeket a tapasztalatokat csíramentes egerekben kapott eredményeink is. Egy ismert daganatellenes szer, a dianhidrodulcitol (DAD) szokásos körülmények között tartott egerekben mindig bélgyulladás okoz, addig a csíramentes állatokban ez nem alakul ki, de egyetlen adag méregtelenített-LPS visszaállítja a szervezet gyulladásválaszt (Anderlik et al., 1983).

Ismert, hogy az LPS toxikus hatásában szerepet játszik az általa kiváltott TNF (tumor nekrozis faktor) termelés. Ezért remélték, hogy a daganatok kezelésében felhasználható lesz, de sajnos nem váltotta be a reményeket. Sokkal fontosabb azonban, hogy az endotoxinkészítmények képesek a természetes ellenállóképességet fokozni. Köztudott ugyanis, hogy a sugárkezelés, a daganatellenes szerek, a sugárérzékenyítők, a szteroidok, a helyi hőhatás, de a sebészi beavatkozások is nagymértékben csökkentik a természetes ellenállóképességet. Így a szervezet védtelenné válik a kórokozókkal szemben, és a daganatos betegek tekintélyes száma végül is Gram-negatív baktériumok okozta szepszisben, endotoxémiában vagy tüdőgyulladásban hal meg. Ha összehasonlítjuk egyes tényezők hatását a természetes ellenálló képességre, és ezen keresztül a szerzett immunitásra, megállapíthatjuk, hogy a sugárzással előállított endotoxinkészítményünk, a TOLERIN®, a természetes ellenállóképesség fenntartása, fokozása vagy helyreállítása és a másodlagos fertőzések megelőzése szempontjából ígér új lehetőségeket a klinikum részére, miközben a szerzett immunitást is beindítja, illetve fokozza (Bertók, 2002).

Már vannak biztató eredmények a TOLERIN®-nel, a szerzett immunhiányos betegség (AIDS), illetve az azt megelőző állapot (ARC), valamint daganatellenes szerekkel kezelt betegek csontvelőműködésének helyreállításával kapcsolatban is. Így használata hasznos segítője lehet az eredményesebb és gyorsabb gyógyításnak, megelőzésnek és helyreállítást támogató kezelésnek. A sugárdetoxikált endotoxinkészítmény mint immunadjuváns hatásosabb vírus-oltóanyagok (például emberi influenza, lóinfluenza, száj- és körömfájás) előállítását teszi lehetővé. Az ilyen társított oltóanyagok, sugárdetoxikált endotoxintartalmuk miatt a beadás után 24-48 órával, tehát jóval a fajlagos ellenanyagok megjelenése előtt jelentősen fokozzák a természetes ellenállóképességet.

Egyre több ismeretünk van már arról, hogy a veleszületett és a szerzett immunitás egymásra épülő folyamatokból áll. E folyamatokban azonban valószínűleg a veleszületett immunitásnak van elsődleges szerepe (Erdei, 2003). Erre utal az a megfigyelésünk is, hogy antilimfocita immunsavóval kezelt állatokban, melyekben már nem lehetett immunválaszt kiváltani, sugárdetoxikált LPS-sel endotoxintoleranciát/természetes ellenálló képesség fokozódását lehetett előidézni. E megfigyelésnek talán a szervátültetésben részesülő, mesterségesen "immunszuppresszált", az alkalmi kórokozók támadásainak kitett betegek esetében lehet majd hasznát látni (Bertók et al., 1979).

Meg kell még említeni, hogy a méregtelenített-LPS, szemben az "anya" LPS-sel nem növeli a stresszhormonok mennyiségét a keringésben.

Kórtani megközelítések

A szervezet védelmében jelentős szerepe van az ún. akutfázis válasznak (AFV). A Selye-féle "általános alkalmazkodási tünetegyüttes" emberben és magasabb rendű állatokban tulajdonképpen azonos egy nagymértékben összerendezett védelmi vérszerepléssel, amit ma AFV-nek nevezünk. A károsodást okozó tényezők (fizikai, vegyi, biológiai, különösen az LPS) hatására a sérült sejtek kemokineket és citokineket szabadítanak fel. A citokinek pedig létrehozzák az AFV-re jellemző neuroendokrin és anyagcsereváltozásokat.

Az immunrendszer "heveny" működésfokozódása alapján véve hasznos a gazdaszervezet számára. Ez a kórokozók elleni védelem gyors és hatékony módja a behatolás kapujában. A fertőzés helyét gyorsan felismeri az immunrendszer, és ott a komplement, a véralvadási rendszer vagy a fehérvérsejtek különböző alcsoportjai működésbe lépnek. Tehát például a vér alvadása a fertőzés középpontjában helyi védelmet biztosíthat a mikroorganizmusok helyhez kötésével, míg az ún. "disszeminált intravaszkuláris koaguláció" halálhoz vezethet.

Amikor az immunrendszer nem tudja a fertőzést helyben megfékezni, kialakul az AFV. A súlyos lázas megbetegedés a gazdaszervezet tartalékainak mozgósítását idézi elő, a kórokozó legyőzése/eltüntetése végett a túlélés/gyógyulás érdekében. Ez a lázas megbetegedések többsége gyógyuláshoz vezet. Ezek alapján felvetődik, hogy az AFV inkább kedvező, mivel csak ritkán és rendkívüli esetekben eredményez különböző betegségeket, sokkot és halált.

A keringésbe került LPS mennyiségétől függ tehát, hogy sokk vagy a természetes ellenálló képesség fokozódása jön-e létre, azaz az LPS bélből történő felszívódása (transzlokáció) a döntő tényező. Mint láttuk e folyamat pedig elsősorban a bélben lévő vagy hiányzó epesavaktól függ. Így az LPS színes hatása csak akkor tud érvényesülni, ha időleges epehiány miatt be tud kerülni a keringésbe.

Kilátások

Napjainkban az egyre gyorsabban fejlődő "genomkutatás" a szervezet (egészséges és beteg) molekuláris szintű megismerését ígéri. A veleszületett immunitás területén rendkívüli fejlődés várható a kórokozó felismeréseit végző kulcsmolekulák azonosításában, a jelzések (signaling) és a kórokozópusztító képesség területein. Különös érdekesek lehetnek azok az ismeretek, melyek a rengeteg új molekula között, a törzsfajlás során már korán megjelenő ősi, mikrobaellenes peptidekre vonatkoznak.

A közeljövő számos új ismeretet fog hozni a szervezet "viselkedésének" szerepéről is a kórokozók elleni védelemben. E kérdések már kezdenek megfogalmazódni egy új terület, a "pszicho-neuro-endokrin-immunológia", citokin-összefüggéseket kereső kutatási irányában.

Biztosan sok új eredmény várható a szervezet izomtevékenysége/edzése során szerepet játszó egyes citokinek (NK, IL-6, IL-10) és a természetes ellenállóképeség között, melyek eddig csak feltételezések voltak. Az edzés ugyanis immunológiai változásokat hoz létre, és módosítja a neuroendokrin tényezőket (katecholaminok, a növekedési hormon, a kortizon, a béta-endorfin, a nemi hormonok). Az edzéssel összefüggő izomkárosodás beindítja a gyulladással kapcsolatos citokin kaskádokat. Sportolóknál az állóképességet fokozó edzések során LPS jut a keringésbe, és ez az izomkárosodásával együttesen felelős a citokinválasz kiváltásáért.

További fontos felismerések várhatók a Toll-like receptorcsalád (TLR) szerepéről a faló- és más "veleszületett" immunsejtek mikrobák mintázatfelismerő képességével kapcsolatban, melyek a fertőző betegségek kórfejlődésének jobb megismerését ígérik.

Új magyarázatok születhetnek az akutfázis válasz "törzsfajlásával" kapcsolatban is. Valószínű, hogy az alacsonyabb rendű állatok "konzervált" ősi védelmi mechanizmusainak magyarázatát a magasabb rendű állatok citokin és neuroendokrin szabályozási rendszerének keretein belül fogjuk megtalálni. Az élettani egymásra épülés eredményeként ezek a tényezők gyors és nagymértékben összerendezett, igen hatékony immunválasz létrehozását teszik lehetővé, mialatt a gazdaszervezet védelme érdekében a szervezetben mélyreható anyagcsereváltozások mennek végbe.

Alapvető új megismerések várhatók az öregség immunológiájával kapcsolatban is, hiszen tudjuk, az öregedés fokozott gyulladással jár, nő a keringő TNF α , az IL6 és akutfázis fehérjék mennyisége. A gyulladással kapcsolatos citokinek termelésének rosszabb szabályozása, a gyulladással kapcsolatos jelenségek késleltetett lezajlása és az elhúzódó lázas állapot arra utal, hogy az AFV idős korban megváltozik. A szerzett (adaptív) immunrendszer működése az öregedés során fokozatosan csökken, így a gazdaszervezet védelme számára egyetlen lehetőség a természetes immunitás. Az AFV során bekövetkező neuroendokrin és anyagcsere változások mind az immunrendszer természetes működésére való átállását segítik elő. Így egyre nagyobb jelentősége lesz - az élettartam megnövekedése következtében - a természetes ellenállóképeség mesterséges fenntartásának, sőt fokozásának (Bertók - Chow, m. a.).

Záró megjegyzések

A leírt kísérleti megközelítések és ezekből kialakult elképzelések, amelyek a több mint negyven év alatt műhelyemben sok munkatársam közreműködésével megszülettek, bár - mint legtöbb természettudományos tétel - múlandók, mégis összevetve mások eredményeivel néhány pillért jelenthetnek a további kutatáshoz. Így az egyes fajok különböző endotoxinérzékenysége vagy "érzékletlensége", illetve ennek összefüggése a természetes ellenállóképeséggel, a molekuláris biológia/immunológia új módszereinek felhasználásával végzendő vizsgálatok során alapvető új felismerések lehetőségével kecsegtetnek. Magyarázatát adhatják Pillemer ragyogó, de mégis

igazságtalanul letűnt és a felfedezőt öngyilkosságba kergető properdin-ügyének, amely eddig egyedülállóan, egy adattal tudta jellemezni az egyes fajok természetes ellenállóképességében mutatkozó különbségeket.

Amint az eddigiekből kiderült, a természetes ellenállóképesség eddigi parttalan, de mindenki által érzékelt valósága most kezd szűnni, mert elkezdődött a korszerű, molekuláris biológiai szintű leltározása. Így néhány év múlva e kérdéstről összefoglalót írni aligha lesz lehetséges, mert a molekuláris immunológia lépésről lépésre fogja elfoglalni a sok apró, eddig módszertani nehézségek miatt fel nem ismert, "természetesnek", tartott területet is, beolvasztva az egészet a korszerű immunológia egyre nehezebben áttekinthető, naponta módosuló birodalmába, ahol az általános kórtani szemlélet egyelőre még nem nyert polgárjogot. A bakteriális endotoxin azonban valószínűleg megmarad mint e terület Ariadné fonala, mert az ember és más gerinces fajok bélflórájában tovább élnek a dán mesterről elnevezett, nem festődő ún. Gram-negatív baktériumfajok, amelyek folyamatosan állítják elő sejtfaik mérgező "téglaíait", és pusztulásuk után örökül hagyják azokat a gazdára, akinek vagy van elég epéje/epesava azonnali tönkretételükhöz, vagy nincs. Ha nincs, akkor kezdődik a molekuláris biológiai szinten már jobban megismert, de lezajlásában a mennyiségtől függő ugyan, mégis örökké egyforma, enyhébb vagy súlyosabb kórtani folyamat. Az endotoxinhatás mélyebb, molekuláris szintű megismerése azonban közelebb visz majd bennünket a jelenleg természetes ellenállóképességnek nevezett fogalom megértéséhez is.

Összegezve megállapíthatjuk, hogy bár az élő szervezetek a külvilági hatásokra, így a fertőzésekre is, a törzsejlődésben elfoglalt helyük szerint látszólag különféleképpen, de mindig a ható tényezők természete, a behatolás módja, ideje és erőssége (mennyisége) szerint alapjaiban mégis egységesen válaszolnak. Ugyanaz a tényező (anyag, sugárzás stb.) kismértékben előnyös, nagymértékben azonban káros is lehet, sőt halált is okozhat. A természetes ellenálló képesség mindenek szerint a szervezetnek az a legősibb, legrugalmasabb és leggyorsabb védekezési rendszere a külső hatásokkal szemben, ami fennmaradását biztosítja.

Kulcsszavak: Endotoxin/lipopoliszacharid/LPS; sugárzással méregtelenített endotoxin - RD-LPS, TOLERIN®, fiziko-kémiai védelem/epesavak; csíramentes állatok

Szószedet

Endotoxin (más néven lipopoliszacharid: LPS): Gram szerint nem fertőző baktériumok mérgező hatású sejtfaalkotórésze

AFV: Akutfázis válasz

Fajhoz kötött közömbösség/ellenállóképesség: A veleszületett immunitás egyik része, törzsejlődésileg meghatározott tulajdonság, bizonyos kórokozókkal szembeni fogékonyság teljes hiánya.

Sugárzással méregtelenített endotoxin: RD-LPS, TOLERIN®

Fiziko-kémiai védelem: Az epesavak felületaktív hatásán alapuló jelenség, mely a bélben minden lipoid jellegű anyag ellen (LPS, nagy vírusok burokanyaga stb.) irányul.

Properdin: A vérsavóból kimutatható "euglobulin"-hoz kötött hatás, mely a természetes ellenállóképesség szintjét jelzi. Az érzékeny fajokban (például tengerimalac) alacsony, ellenállóbbakban (például patkány) magas a szintje.

IRODALOM

Anderlik Piroska - Szeri I. - Bános Zs. - Wessely M. - Bertók L. - Radnai B. (1983) Effect of an Irradiated Escherichia Coli Endotoxin Preparation on the Sensitivity to a Lymphotropic Cytostatic

Agent in Germfree and Conventional Mice. *Acta Microbiologica Academiae Scientiarum Hungaricae*. 30, 239-245

Beeson, Paul B. (1947) Tolerance of Bacterial Pyrogens. *Journal of Experimental Biology*. 86. 29-38

Berczi István (2002) Stressz és immunitás. *Focus Medicinae* 4, 5-17

Bertók Lóránd - Elekes E. - Merétey K. (1979) Endotoxin Tolerance in Rats Treated with Antilymphocyte Serum. *Acta Microbiologica Academiae Scientiarum Hungaricae*. 26, 135-137

Bertók Lóránd (2002) Természetes ellenállóképeség: epesavak és endotoxinok szerepe. *Studia Physiologica* 12. (2. kiadás), Scientia, Budapest

Bertók Lóránd - Chow, Donna (m. a.) *Natural Immunity*. Elsevier, Amsterdam-New York (megjelenés alatt)

Erdei Anna (2003) A természetes immunitás hatalma. [Magyar Tudomány](#). 4. 422-429

Kecskés L. Mihály (2000) Három *Xanthomonas* baktériumtörzs lipopoliszacharid összetétele és szerepe a növényi indukált rezisztenciában. Doktori értekezés. Szent István Egyetem, Budapest,

Klement Zoltán - Bozsó Z. - Ott P. G. - Kecskés M. L. - Rudolph K. (1999) Symptomless Resistant Response Instead of the Hypersensitive Reaction in Tobacco Leaves Following a Single Infiltration of Heterologous Strains of *Pseudomonas Syringae*. *Journal of Phytopathology*. 147, 467-475

Kocsár László - Bertók Lóránd - Várterész Vilmos (1969) Effect of Bile Acids on the Intestinal Absorption of Endotoxin in Rats. *Journal of Bacteriology*. 100. 220-223

Pillemer, Louis - Blum, L - Lepow, J. H. - Ross, O. A. - Todd, E. W. - Wardlaw, A. C. (1954) The Properdin System and Immunity. *Science*. 120, 279-284

Selye, Hans (1946) The General Adaptation Syndrome and the Diseases of Adaptation. *Journal of Clinical Endocrinology*. 6, 117-230

Selye, Hans - Tuchweber, Beatriz - Bertók Lóránd (1966) Effect of Lead-acetate on the Susceptibility of Rats to Bacterial Endotoxins. *Journal of Bacteriology*. 91, 2, 884-890

Szilágyi Tibor - Csernyánszky H. - Gazdy E. - Bertók L. (1980) The Procoagulant Activity of Leukocytes Pretreated with Radiodetoxified Endotoxin. *Acta Microbiologica Academiae Scientiarum Hungaricae*. 27. 191-194

Wright, Almroth E. (1904) *A Short Treatise on Anti-Typhoid Inoculation, Containing an Exhibition of the Principle of the Method and Summary of the Results Achieved by Its Application*. Constable, Westminster