5. ANTIGÉNFELDOLGOZÁS ÉS -BEMUTATÁS

Írta: Rajnavölgyi Éva, Falus András

Az antigénfeldolgozás és bemutatás az antigén eredetétől függően két útvonalon megy végbe. A sejt saját vagy vírusfertőzés során termelődő **endogén** fehérjéiből származó 8–10 aminosavból álló peptidek a sejtmaggal rendelkező minden sejt felszínén kifejeződő MHC-I molekulákhoz kötött formában kerülnek bemutatásra. A peptidek képződését a citoplazmatikus proteaszóma enzim, ER-be történő szállítását az ATP-függő transzporter (TAP) végzi. Az MHC-I molekulák az ER-ben kötik a peptideket, majd a β2-mikroglobulin által stabilizált MHC-I–peptid komplexek a plazmamebránba jutnak.
A külső környezetből felvett **exogén** fehérjék a hivatásos antigén bemutató sejtek (APC) endo-lysosomáiba kerülnek, ahol a savas proteázok hatására részlegesen degradálódnak. Az APC-ben szintetizálódó MHC-II molekulák az invariáns lánc segítségével az ER-ből először az endoszómába jutnak, ahol a CLIP peptid által foglalt kötőhelyük szabaddá válik az exogén antigénekből származó peptidek kötésére. A folyamatot az intracelluláris, MHC által kódolt HLA-DM heterodimer segíti elő. A stabil MHC-II–peptid komplexek a hivatásos APC-ek (dendritikus sejtek, macrophagok, B-lymphocyták) plazmamembránjában jelennek meg.
Az MHC-I által kötött endogén peptideket a $CD8^+$ citotoxikus T, az MHC-II által kötött exogén peptideket a $CD4^+$ helper T-sejtek ismerik fel.
A dendritikus sejteken megjelenő CD1 molekulák a nem fehérje természetű saját és mikrobiális fehérjék bemutatásában játszanak szerepet.

5.1. Antigének

Az immunrendszerre specifikusan ható, idegenként vagy sajátként felismert struktúrák összeségét **antigéneknek** nevezzük. Az elnevezést *Detre-Deutsch László*, magyar mikrobiológus a század elején, az *antiszomatogén* szó rövidítéseként alkotta. Az antigén fogalma tehát funkcionális kategória, az immunválasz kiváltására képes anyagok immunogének (pozitív reakció), az immunválasz kiváltására nem képes anyagok tolerogének (negatív reakció). Az antigének megjelenésük alapján heterogének, lehetnek részecskék (pl. sejtek, sejtalkotók) vagy oldott/szolubilis anyagok. A szolubilis antigének kémiai természetük alapján bármilyen kémiai természetű anyagok lehetnek, így a fehérjék, szénhidrátok, zsírok, nukleinsavak és ezek összetett formái (pl. glükolipidek, glükoproteinek) is viselkedhetnek antigénként. A kisméretű molekulák önmagukban általában nem immunogének, azaz nem váltanak ki immunválaszt, ezeket **haptén**eknek nevezzük. A haptének azonban nagyméretű immunogén **hordozó**hoz (karrier) kapcsolva haptén ellenes immunválaszt képesek kiváltani. A természetes antigének (pl. kórokozók, allergének) nagy része összetett makromolekula, amely számos, egy adott egyed immunrendszere által felismerhető szerkezeti elemet, **antigéndeterminánst/epitóp**ot hordozhat. Az antigéndeterminánsokat az aminosav vagy monoszacharid alegységek (pl. vércsoportantigének) egyedi sorrendje alakítja ki, ezek a *szekvenciális epitópok*, míg a távoleső szerkezeti egységek másodlagos vagy harmadlagos térszerkezeti mintázata *konformációs epitóp*ként jelenik meg. Fehérjék vagy más makromolekulák esetében előfordulhat, hogy az antigéndeterminánsa a natív térszerkezet által *rejtett* pozícióban helyezkedik el, azonban denaturáció hatására hozzáférhetővé és így felismerhetővé és/vagy immunogénné válik. Egy adott epitóp bizonyos egyedekben intenzív immunválaszt válthat ki, míg más egyedek ugyanerre az antigéndeterminánsra nem, vagy csak kevéssé reagálnak. Egy adott faj egyedei a másik faj egyedeiből származó makromolekulákat **xenoantigén**ként ismerik fel, és ellenük általában intenzív immunválasszal reagálnak. Egy adott faj más egyedeiből származó makromolekulák allotípusai (allogének fehérje termékei) **alloantigén**ként, a szervezet saját makromolekulái **autoantigén**ként viselkedhetnek.

A B-lymphocyták antigénfelismerő receptora (BCR) és a plazmasejtek által termelt oldott formában megjelenő ellenanyagok közvetlen kapcsolatba lépnek a különböző természetű antigénekkel. Ebben a kölcsönhatásban a natív térszerkezet által stabilizált, a molekula „felszínén" elhelyezkedő szekvenciális és konformációs determinánsok egyaránt részt vehetnek, a különböző epitópokat specifikusan felismerő immunoglobulin molekulák eltérő antigénkötő hellyel rendelkeznek. A T-lymphocyták antigénfelismerő receptora (TCR) nem képes közvetlen kapcsolatba lépni az antigénekkel, az antigén felismeréshez antigén prezentáló sejtek (APC) közreműködése szükséges. Ezek a sejtek a T-sejt felismerésben több fontos funkciót látnak el:

1. A sejt saját vagy fertőzés hatására termelődő *endogén* antigénjeit kifejezik, a külső környezetből felvett *exogén* antigéneket pino- vagy fagocitózissal, illetve receptor mediált endocitózissal felveszik
2. A sejten belül szintetizálódó vagy a külső környezetből felvett fehérje antigéneket a sejten belül a citoszólban vagy a membránnal határolt savas vezikulumokban részlegesen lebontják.
3. Az antigén endogén vagy exogén eredete meghatározza az MHC-fehérjék és a fehérjelebontás során

képződött peptidek találkozási helyét és az MHC – peptid komplexek képződésének lehetőségeit.
4. Az MHC-I és az MHC-II molekulák sejten belüli „feltöltése" peptidekkel eltérő intracelluláris folyamatok együttműködésének eredménye. Mindkét antigén prezentációs útvonal intracellulárisan kialakult stabil MHC–peptid komplexek sejtfelszíni megjelenéséhez és a T-sejt felismerés lehetőségéhez vezet.

5.2. Az antigénbemutatás két útja

A citotoxikus T-lymphocyták (CTL) MHC-génektől függő antigénfelismerő működését először úgy értelmezték, hogy a TCR a célsejt felszíni MHC-I molekuláival együtt natív membránantigéneket ismer fel. Később a vírusfertőzések kapcsán figyeltek fel arra, hogy a felismert virális fehérjék egy része (polimeráz, nukleoproteinek) nem jelenik meg a fertőzött sejtek felszínén. Más vizsgálati eredményekkel együtt ez vezetett ahhoz a felismeréshez, hogy az immunválasz során a T-sejtek – ellentétben a B-lymphocytákkal – nem a natív fehérje antigéneket, hanem azok „processzált" formáját, peptideket ismernek fel. Az is hamarosan nyilvánvalóvá vált, hogy a T-sejtek csak a genetikailag meghatározott „saját" MHC-molekulákkal együtt képesek a peptidek felismerésére, azaz a T-lymphocyták antigén felismerése az MHC-molekulák sejtfelszíni megjelenésétől függ (MHC-„restrikció"). Később azt is igazolták, hogy az MHC-I és MHC-II molekulák a sejtmembránban mindig kötött peptidekkel együtt fordulnak elő, valamint a célsejtek a CTL általi lízissel szemben peptidekkel érzékenyíthetők, de natív fehérjével nem. Az MHC-I molekulák térszerkezetének felderítése (lásd 3.6. fejezet) molekuláris magyarázatot adott a T-sejtek általi antigénfelismerés törvényszerűségeire, és mivel a kötőhelyben elhelyezkedő peptidek az MHC-I molekulák izolálása után is kötve maradtak, lehetőséget nyújtott a peptidek azonosítására is. Ezek a vizsgálatok azt is igazolták, hogy a sejtfelszíni MHC-I és MHC-II molekulákról leoldható peptidek eredete különböző. Míg az MHC-I molekulák által kötött 8–10 aminosav hosszúságú peptidek **endogén** riboszomális, citoplazmatikus vagy nukleáris fehérjékből származtak, az MHC-II molekulák a sejtmembránról vagy az extracelluláris térből bekerülő **exogén** fehérjék peptidjeivel képeztek komplexet.

Az MHC-II–peptid komplexek sejtfelszíni megjelenése az APC működésének befagyasztásával (paraformaldehid vagy glutáraldehid fixálás), az endolizoszomális proteázok inhibitoraival, vagy a savas vezikulák pH-értékét emelő reagensekkel (cloroquine, ammóniumklorid) gátolható volt. Ebből arra következtettek, hogy az „exogén" antigének peptidekké történő lebontása aktív endo- és lysosomalis rendszerrel rendelkező sejtek részvételét igényli. Ezzel ellentétben az MHC-I fehérjék sejtfelszíni megjelenését a fenti reagensekkel nem, de az endoplazmatikus reticulum (ER) és a Golgi közötti membránfehérje forgalmat gátló brefeldin A reagenssel tudták megakadályozni. Azt is megfigyelték, hogy ha egy oldott fehérje antigént közvetlenül a citoplazmába juttatták (pl. a pinocitotikus vezikulum lízisével vagy membránfúzióval), akkor az antigénprezentáló sejt felszínén a peptidek a CTL-ek számára felismerhető módon az MHC-I molekulákkal együtt jelentek meg. Ha ugyanezt a fehérjét a sejt pinocitózissal vagy részecskék felszínéhez kötve fagocitózissal vette fel, akkor a képződő peptideket az MHC-II molekulák a segítő (helper) T-sejteknek mutatták be. Ennek alapján egyértelművé vált, hogy **a fehérjék endogén vagy exogén eredete, valamint a fehérjelebontás helye és módja meghatározza a képződő peptidek MHC-molekulákhoz történő kötődését.** Az exogén antigénekből származó peptidek elsősorban az MHC-II fehérjék, míg az endogén fehérjékből származó peptidek az MHC-I molekulák peptidkötő helyét foglalják el.

Mai ismereteink szerint a két antigén prezentációs útvonal bizonyos hivatásos APC-ekben nem válik szét ilyen élesen, mivel az MHC-II molekulák az endogén fehérjék lebontása során képződő peptideket is bemutathatnak, valamint bizonyos körülmények között az MHC-I molekulák is köthetnek exogén fehérjékből származó peptideket. Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy **az extra- és intracelluláris antigének lebontását és a két antigénprezentációs útvonal szétválását ősi, általános sejtbiológiai folyamatok biztosítják**, amelyek az MHC-funkciók kialakulása előtt már kifejlődtek. Ennek fontos immunbiológiai következménye, hogy az MHC-I molekulákat kifejező szöveti sejtekben a fehérjeszintézis szintjén történő változások (vírusfertőzés, malignus transzformáció) hatására a fiziológiás fehérjéktől eltérő peptidek jelennek meg a sejtfelszíni MHC-I molekulák kötőhelyében, ami a felismert sejt elpusztítására képes citotoxikus T-sejtek (CTL) aktivációját váltják ki. Ezzel szemben a nem-replikálódó, átmenetileg bekerülő fehérje antigének lebontása során képződő peptidek az MHC-II fehérjék közvetítésével a helper T-lymphocytákat stimulálják, és ezzel elősegítik a B-sejtek aktivációját, az ellenanyag termelést és az immunológiai memória kialakulását.

5.3. Endogén antigénfeldolgozás – antigénbemutatás MHC-I molekulák által

A citoplazmában vagy a sejtmagban megjelenő fehérjék folytonos lebomlását számos kísérleti adat bizonyítja. A sejtfelszínen az MHC-I molekulákkal együtt megjelenő peptidek bemutatása brefeldin A-val gátolható, így feltételezhető hogy az MHC-I molekulák az ER lumenében kötnek peptideket. Az ER elsődlegesen a fehérje szintézis, és nem a fehérje lebontás helye, így a szignál peptideket kivéve az egyéb eredetű peptidek csak aktív transzport folyamatok révén kerülhetnek be a lumenbe. Mivel az MHC-I fehérjék gyakorlatilag **minden magvas sejt** felszínén kifejeződnek, a feltételezhető peptidtranszport mechanizmus általános sejtbiológiai jelentőséggel bír és független a sejttípustól.

5.3.1. AZ ENDOGÉN ANTIGÉNBEMUTATÁSI FOLYAMATBAN RÉSZT VEVŐ MOLEKULÁK

Mutáns emberi és egér sejtvonalak vizsgálatával igazolták, hogy bár a génátírás akadálytalanul zajlik és intracellulárisan kimutathatók MHC-I fehérjék, a sejtfelszínen nem jelennek meg MHC-I–peptid komplexek. Ez a funkcionális hiányosság megfelelő peptidek vagy exogén β2-mikroglobulin hozzáadásával helyrehozható volt, ami arra utalt, hogy az MHC-I fehérjék a sejten belül valamilyen ok miatt nem képesek peptideket kötni. Ezek az eredmények vezettek az MHC-II régióban elhelyezkedő TAP (transzporter associated with antigen presentation) gének azonosításához (**5.1. ábra**).

5.3.1.1. Az MHC-ben kódolt transzporter gének szerepe az antigénprezentációban

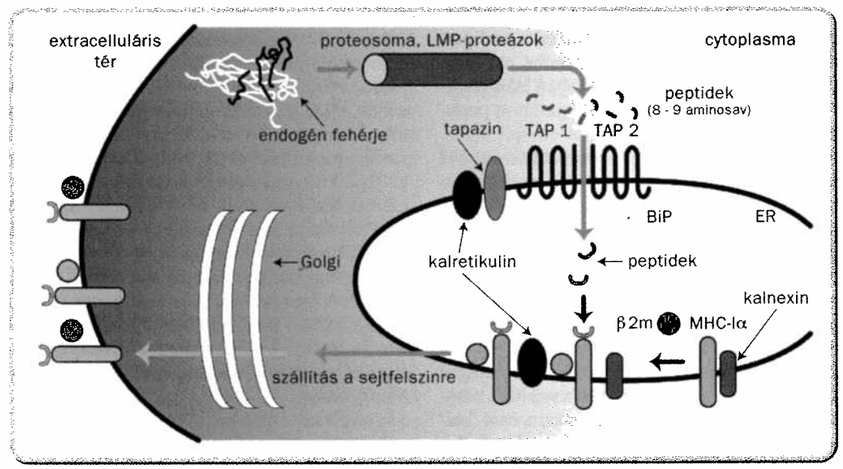
Emberben, egérben és patkányban két transzportert kódoló gént, a TAP-1 és TAP-2 géneket azonosították. A TAP-gének mesterséges bevitele helyreállította az előbbiekben leírt mutáns sejtek antigén bemutató képességét és a CTL általi lízissel szembeni érzékenységet. A TAP-1- és TAP-2-gének termékei az ATP-t kötő transzporter fehérjék (ABC = ATP binding casette) családjába sorolhatók, ahová többek között az ún. „multiple drug resistance" (MDR) gén terméke, illetve a cysticus fibrosis betegség hátterében álló genetikailag hibás klorid ioncsatorna fehérje is tartozik. A TAP-1 és TAP-2 gének termékei hidrofób, membránt átszelő szakaszból álló, az ER membránba ágyazott heterodimert alkotó fehérjék, melyeknek egy ATP-kötő katalitikus alegysége és egy, a citoszólba nyúló peptidkötőhelye van. Immunhisztokémiai és funkcionális bizonyítékok alapján az ER-ben képződő MHC-I molekulákkal szoros kapcsolatba lépő TAP fehérje peptid pumpaként működik és citoszolikus peptideket szállít az ER lumenébe.

A jól koordinált peptid ellátás ellenére feltételezhető, hogy a TAP fehérjék által az ER lumenébe szállított peptidek zöme nem kötődik sikeresen az újonnan képződő MHC-molekulákhoz, és rövid időn belül lebomlik. Ennek egyik oka lehet, hogy a transzportált peptidek zöme nem felel meg az MHC-I molekulák kötőhelyébe illeszkedő ideális okta/nonapeptid méretnek, hanem annál nagyobb, és így az MHC-I–peptid kölcsönhatáshoz további enzimatikus hasítás szükséges. Ebből az is következik, hogy vagy a TAP-nak kell preferenciálisan okta-, nona-, vagy dekapeptideket szállítania, vagy a citoplazmatikus lebontás során kell ideális méretű peptideknek képződnie. Mivel a mutáns TAP-géneket hordozó sejtekben találtak az MHC-I molekulákhoz kötött hosszabb peptideket is, feltételezhető, hogy fiziológiásan működő sejtekben a TAP-transzporter és a citoplazmatikus fehérje lebontásban részt vevő proteáz aktivitása funkcionálisan kapcsolt.

A TAP fehérjék antigénprezentációban játszott kiemelt szerepére utal, hogy tumorsejtekben (különösen áttétképződést követően) sok esetben tapasztalták a TAP-expresszió csökkenését, és az endogén tumorantigénekből származó peptidek csökkent bemutatását. A ritka, súlyos immundeficienciával járó BLS (bare lymphocyte syndrome) kórképben a sejtek felszínén egyáltalán nem jelennek meg MHC-I molekulák, aminek egyik oka lehet a TAP fehérjék mutációja és az ER-ba kerülő peptidek alacsony szintje. A betegségnek ez a formája a fertőző betegségekkel szembeni fokozott érzékenységet vált ki.

5.3.1.2. Az MHC-ben kódolt proteáz gének szerepe az antigénprezentációban

Eukarióta sejtekben a citoszol elhasznált, sérült fehérjéinek szabályozott lebontását a nagy mennyiségben (a citoszól 1%-a) előforduló, 700 kDa molekulatömegű, többféle katalitikus aktivitással rendelkező, ubikvitinfüggő enzimkomplex, a **standard proteaszóma** végzi. A konzervatív szerkezetű, hordó alakú komplexet 29, 20–30 kDa molekulatömegű, 4 gyűrűbe rendeződött polipeptid-alegység alkotja, melyhez két reguláló egység is kapcsolódik. Ezek ATPáz-okat, a fehérje denaturációt



5.1. ábra. Az MHC-I molekulák antigénbemutató működését biztosító molekuláris folyamatok

A citszólban és a sejtmagban lokalizálódó saját vagy idegen fehérjéket a proteaszóma komplex 8-13 hosszúságú peptidekre hasítja. Hivatásos antigénbemutató sejtekben az immunproteaszómába beépülő „low molecular mass polypeptide" (LMP) alegységek a polipeptideket 8-10 aminosavból álló oligopeptidekre hasítják. Ezeket a peptideket a két egységből álló transzporter (TAP) molekula az endoplazmatikus reticulumba (ER) szállítja. Az ER membránban az újonnan szintetizált MHC-I α-lánca kalnexin által stabilizált, nyitott konformációban lazán kapcsolódik a β2-mikroglobulinhoz. Az α-lánccal és a TAP-1 alegységgel egyaránt kapcsolatot teremtő tapasin fehérje elősegíti a megfelelő méretű, legjobban illeszkedő peptid kötődését és az MHC-I komplex stabilizálódását. A peptiddel „feltöltött" MHC-I molekula a szekretoros útvonalon át a plazmamembránra kerül.

és transzlokációt elősegítő fehérjéket tartalmaznak. A külső gyűrűkben a komplex konformációját stabilizáló 7α, a belsőkben 7β-katalitikus alegység található. A középső „csatorna" átmérője 10–20 Å, ami meghatározza a belépő fehérjék és a kilépő peptidek méretét. A standard proteaszóma 3–22 aminosavból álló peptideket termel, ezeknek csak kis hányada felel meg az MHC-I molekulák kötőhelyébe illeszkedő méretnek.

Gyulladási stimulusok hatására a standard proteaszóma mellett megjelenik az **immunproteaszóma**, amelynek regulátor egysége különbözik a standard proteaszómájétól, továbbá három katalitikus β-alegységét a TAP-génekkel szorosan kapcsoltan az MHC-ben kódolt LMP-2 (low molecular weight protein) és LMP-7 (**3.6.5B ábra**), valamint az MHC-n kívül kódolt MEC-1 fehérjék helyettesítik. A két LMP-gén feltehetőleg a filogenezis későbbi szakaszában került az MHC-génkomplexbe. Az immunproteaszóma reguláló és egyedi alegységeinek expresszióját TNF és IFNγ hatására fokozódik, és bár aktivitása lényegesen nem tér el a standard proteaszómáétól, a képződő peptidek zöme megfelel az MHC-I molekulák kötőhelyébe illeszkedő peptideknek (**5.1. ábra**).

Az MHC-I, TAP és LMP gének koordinált kifejeződésének szabályozását az interferon-gamma (IFNγ) által kiváltott összetett jelátviteli folyamatok együttműködése biztosítja.

5.3.2. AZ ENDOGÉN ANTIGÉNPREZENTÁCIÓS ÚT FOLYAMATA

Az immunproteoszóma részeként az LMP-proteázok megfelelő méretű peptidekre hasítják a citoplazmatikus vagy nukleáris fehérjéket, a hasítás átfedő peptideket is eredményez. A kisméretű okta-, nona- és dekapeptidek nem szabadon, hanem hősokk-fehérjékhez (HSP70, HSP90, HSP110) kötve jutnak el a TAP citoszolikus peptidkötő helyéhez. A TAP elsődlegesen 8–12 aminosavból álló peptideket transzportál, és bár csak kis affinitással köt peptideket, a HSP-ék közreműködésével percenként 10-100 peptid kerül át az ER lumenébe, ahol magas peptid koncentráció alakul ki. Az ER-ben lokalizálódó gp96 és BiP chaperonok a TAP által átjuttatott peptidek további szállításában vesznek részt.

Az újonnan szintetizálódó MHC-I molekulák az ER membránban kapcsolatba lépnek a TAP-dimerekkel, ami elősegíti a peptidek kapcsolódását. A TAP ATP-függő módon az ER membránjában „flip-flop" szerűen ki-be fordítja az MHC-I molekulákat, és lehetővé teszi, hogy a citoplazmatikus oldalon található peptidek „hozzáférjenek" a még nem stabilizált, laza szerkezetű MHC-I molekulák „nyitott" peptid ötő helyéhez. Az MHC komplex közelében elhelyezkedő **tapazin** gén által kódolt 48 kDa molekulatömegű fehérje mind az MHC, mind pedig a TAP-molekulákhoz kapcsolódva szintén a pepidek kötődését segíti. Egy TAP-heterodimer 4 tapazin és 4 kalnexinhez kötött MHC-I molekulával teremt kapcsolatot. Ez jelentősen növeli annak a valószínűségét, hogy legalább egy TAP által transzportált peptid az MHC-I molekulák kötőhelyébe is illeszkedjen. Az aminopeptidáz aktivitással rendelkező ER-rezidens gp96 feltehetőleg a hosszabb peptidek „méretre szabásában" játszik szerepet.

Így a stabil szerkezetű, peptidekkel „feltöltött" MHC-I molekulák sejtfelszíni megjelenése csak a proteoszóma alegységek és a TAP megfelelő működésekor jön létre. Ezt követően az MHC-I–peptid komplexek elhagyják az ER-t és a Golgi-apparátuson át a plazmamembránba jutnak. A sejtfelszínen így már nincs „peptidcsere", azaz az extracelluláris környezetből származó peptidek nem kötődhetnek a zárt szerkezetű MHC-molekulákhoz.

Eddigi ismereteink alapján az **LMP- és a TAP-alegységek is polimorf molekulák**, kérdés hogy genetikai sokféleségük mennyiben érinti funkcióikat. Amennyiben a citoplazmában keletkező és az ER-be bekerülő peptidek összetétele változik, a genetikai poliformfizmus befolyásolhatja az immunológiai toleranciát, az adott antigénnel szemben kialakuló immunválaszt és az autoimmun betegségekre való hajlamot.

Az endogén antigénprezentációs út tárgyalásakor fontos hangsúlyozni, hogy a magvas sejtekben képződő MHC-I molekulák kötőhelyét fiziológiás körülmények között a citoplazmában folyamatosan lebomló, rövid életű vagy károsodott fehérjék peptidjei „töltik fel". Ezeket a „saját peptideket" hordozó sejtfelszíni MHC-I molekulákat a T-sejtek fiziológiásnak fogadják el, és T-sejt aktiváció nem következik be.

5.3.3. KERESZTPREZENTÁCIÓ

Egyes intracellulárisan továbbélő vagy osztódó mikroorganizmusok fehérje antigénjeiből származó peptidek (13.4. fejezet) – bár az exogén útvonalon keresztül kerülnek be a gazdasejtbe – nemcsak az MHC-II, de az MHC-I molekulákhoz kapcsoltan is bemutatásra kerülhetnek. Továbbá a phagocytasajátsággal rendelkező macrophagok és myeloid eredetű dendritikus sejtek (DC) az apoptózissal és/vagy nekrózissal elpusztult vírussal fertőzött és/vagy tumorsejtek felvétele révén internalizált exogén vírus- és tumorantigéneket is bemutathatják az MHC-I molekulák közvetítésével. Ezt a folyamatok „keresztprezentációnak" („cross presentation") nevezik, mivel a folyamat során a vírus- vagy tumorantigének a fertőzött vagy malignus sejt felvétele útján fizikailag átkerülnek a hivatásos APC-be. Az így bekerült exogén antigének átjutása az endogén antigénprezentációs útvonalra többféle módon következhet be. Egyik lehetőség, hogy a korai endoszómában képződő 3–20 kDa molekulatömegű fehérje fragmentumok valamilyen aktív transzport folyamat révén átjutnak a citoszólba, ahol a proteaszóma tovább hasítja őket. Másik lehetőség, hogy az ER membrán és a phagosoma fúziója olyan vezikulumokat eredményez, melyekben az exogén antigénekkel együtt calreticulin, TAP és tapazin is jelen van, miközben a proteaszóma a külső membránhoz kapcsolódik. Ebben az esetben is szükséges az antigénfragmentumok átjutása a citoszólba, majd a peptidek TAP általi visszapumpálása a hibrid vezikulumba.

A keresztprezentációnak fontos szerepet tulajdonítanak azon patogénekből származó peptidek bemutatásában, amelyek közvetlenül nem fertőzik meg a hivatásos APC-ket. Ennek a mechanizmusnak másik előnye, hogy olyan esetekben is létrejöhet az antigén bemutatás, amikor a patogén a hivatásos APC pusztulását (pl. kanyaró vírus) eredményezi. Ilyenkor a nem fertőzött DC-ek veszik fel a pusztuló fertőzött sejteket és végzik el a T-lymphocyták elsődleges aktivációját „cross priming" révén. Végül a fiziológiásan pusztuló sejtek és metabolikus termékeik folyamatos felvétele és bemutatása a T-sejtek számára fontos szerepet játszik a perifériás tolerancia kialakításában és fenntartásában.

5.4. Exogén antigénfeldolgozás – antigénbemutatás MHC-II molekulák által

Az MHC-II molekulák polimorf láncai által kialakított peptidkötő hely exogén eredetű fehérjékből származó peptidek megkötésére specializálódott. A sejt külső környezetében található oldott vagy részecske természetű anyagok különböző internalizációs folyamatok (receptor közvetítette felvétel, pinocitózis, fagocitózis) révén juthatnak be a sejt enzimekben gazdag vezikuláris rendszerébe. Az endo- és lysosoma rendszerben működő savas proteázok gátlása megakadályozza az MHC-II molekulák általi antigén prezentációt, így feltételezhető hogy ez a környezet kiemelt szerepet játszik az exogén antigének lebontásában és az MHC-II–peptid komplexek kialakulásában.

Mivel az MHC-II membránfehérjék csak az immunrendszer működésében szerepet játszó sejteken fejeződnek ki, az exogén antigénbemutatási útvonal csak néhány különleges sejttípusra korlátozódik. Azokat a sejteket, amelyek MHC-I és MHC-II molekulák egyidejű kifejezésére képesek és bennük mindkét antigén prezentáció útvonal végbement, **hivatásos antigénprezentáló sejteknek** nevezzük.

5.4.1. AZ INVARIÁNS (Ii) LÁNC

Az MHC által kódolt polimorf HLA-DR, -DQ és DP α- és β-láncok a membránhoz kötött riboszómákon szintetizálódnak és ezzel egyidejűleg az ER membránjába ágyazva dimereket képezve jelennek meg (**5.2. ábra**). A naszcens láncok kilépését az ER-ből a BiP („immunglobulin heavy chain binding protein") akadályozza meg. Az αβ dimerekhez az ER membránban az MHC-II láncokkal koordináltan szintetizálódó harmadik polipeptid lánc, az **„invariáns lánc"** (Ii) is kötődik. A nem polimorf Ii-láncnak kettős szerepet tulajdonítanak:

1. megakadályozza az ER-ben előforduló peptidek kötődését az újonnan képződő αβ dimerek felszíni kötőhelyébe,
2. az MHC-II molekulákat a sejtfelszínre jutás előtt az endo-/lizoszomális vezikuláris rendszerbe irányítja.

Ebben a környezetben az Ii-láncot a savas proteázok több lépésben lehasítják, és így a kötőhely szabaddá válik az exogén antigénekből származó, helyben képződő peptidek befogadására. A kötőhelybe jól illeszkedő peptidek által stabilizált MHC-II molekulák a sejtfelszínre jutnak és az általuk kötött peptideket bemutatják a Th-sejtek számára.

Az invariáns lánc (CD74) az immunglobulin szupergéncsaládba tartozó egyetlen gén terméke. 30 kDa molekulatömegű, nem polimorf, II. típusú membránfehérje, amelynek intracelluláris amino-terminális szakasza a cytosolba nyúlik. Emberben az Ii-láncnak négy, alternatív mRNA hasítással létrejövő izoformája van, melyek eltérő funkciókkal rendelkeznek és arányuk a különböző hivatásos APC-ekben eltérő. Mindegyik izoforma az N-terminális szakaszon egy di-leucin „target" szekvenciával rendelkezik, amely az MHC-II molekulákkal alkotott komplexek endocitotikus vezikulumokba történő irányításában játszik szerepet. Két izoforma az N-terminálison az ER-ben maradást biztosító „visszatartó" szekvenciát is hordoz. A transzmembrán szakaszt követően a CLIP-régió (*cl*ass II associated *i*nvariant chain *p*eptide), majd egy trimerizációs domén következik. A natív Ii-lánc CLIP-szakasza az ER-ben közvetlen kapcsolatba lép az αβ-heterodimer kötőhelyével, míg a CLIP az Ii enzimatikus hasítását követően az endo-/lysosomákban képződik és a kötőhelyet „védő" peptidként fordul elő.

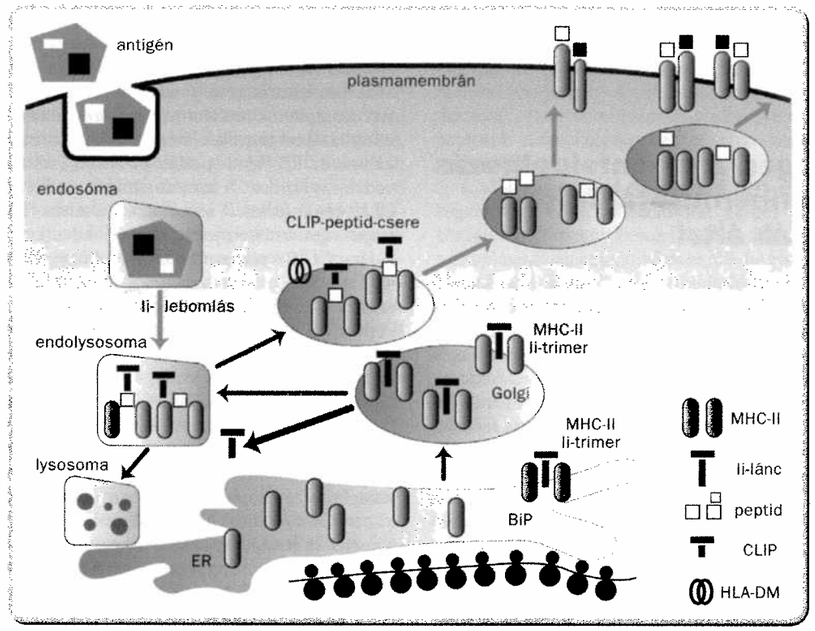
A C-terminális trimerizációs szakasz közvetítésével az Ii-láncok asszociálódnak, a különböző izoformák homo- vagy heterodimereket is képezhetnek. Az Ii-trimerek 3 αβ heterodimerrel képesek kapcsolódni, így a 9 polipeptid láncból álló komplexek együttesen jutnak el az endo-/lizoszomális vezikuláris rendszerbe. Az Ii-lánc az antigénprezentáció folyamatában kettős feladatot lát el:

a) az ER-ben védi az MHC-II molekulák peptidkötő helyét és megakadályozza a peptidek befogadására alkalmas laza szerkezet kialakulását mintegy megőrizve a kötőhelyet a savas vezikulumokban képződő peptidek számára,
b) az N-terminális target szekvenciák révén az Ii-lánc megakadályozza az MHC-II molekulák sejtfelszínre jutását, és azokat trimerizált molekuláris komplexeket formájában elirányítja az endo-/lysosomákba.

Bár az Ii-lánc, és az αβ láncból kialakuló MHC-heterodimerek önmagukban is képesek elhagyni az ER-t, a nonamer komplexek átjutása a Golgi-apparátuson és bejutása az endoszómákba lényegesen jobb hatásfokkal történik. Az endolysosoma környezeteben az Ii-lánc fokozatos degradációja biztosítja az MHC-II kötőhely hozzáférését, és lehetőséget nyújt a savas proteázok által lehasított exogén fehérjékből származó peptidek kötődésére.

5.4.2. AZ EXOGÉN PEPTIDEK KÉPZŐDÉSE

A felszíni receptorok által kötött exogén fehérjék, a sejtmembrán külső felszínéről a sejtbe visszajutó receptorok vagy a szekretoros útvonalon át transzportált nem megfelelő konformációjú fehérjék az endo-/lizoszomális vezikuláris rendszerbe kerülnek. A korai, késői endoszóma és a lysosoma környezetére jellemző, egyre alacsonyabb pH-érték a savas proteázok aktivitásának fokozása révén egyre intenzívebb fehérje lebontást eredményez. A harmad és negyedleges szerkezettel rendelkező natív fehérjék degradációja a diszulfidhidak bontásával indul, melyet az IFNγ indukált lizoszomális tiol-reduktáz (GILT) végez, ezt követi az endopeptidázok általi hasítás, ami a natív konformáció összeomlását és a további részleges vagy teljes lebontást von maga után. Egy-három órával az antigén bekebelezését követően a fehérjék 10–30 aminosavból álló fragmentumokra hasadnak. Az endolysosomában történő degradációt a katepszin-L és katepszin-S savas proteázok végzik. A különböző felvett részecskék, és oldott fehérjék esetében ez az antigénfeldolgozási folyamat függ az antigén természetétől és a felvétel módjától. Egyes fehérjék kevésbé érzékenyek a degradációs folyamatokra és csak az endolysosomában



5.2. ábra Az MHC-II molekulák antigén bemutató működését biztosító molekuláris folyamatok

Az extracelluláris térből felvett fehérjék az endoliszoszóma savas közegében aktív proteázok hatására részlegesen degradálódnak. A hivatásos antigénbemutató sejtekben újonnan szintetizált MHC-II α/β heterodimerekhez egy invariáns lánc kapcsolódik, amely megakadályozza az ER-ben található peptidek kötődését, az MHC-II molekulákat trimerizálja és a Golgi-rendszeren át az endoliszoszómába irányítja. Az invariáns lánc a savas proteázok hatására lebomlik, de a CLIP peptid szakasz továbbra is az MHC-II molekula kötőhelyét foglalja el. Az MIIC kompertimentum membránjában található HLA-DMA/B heterodimerek segítségével az MHC α/β dimerek peptidkötő helyében lévő CLIP peptidet exogén fehérjékből származó peptidek cserélik le stabilizálva az MHC-II molekulák szerkezetét. A plazmamembránra peptidekkel „feltöltött" stabil MHC-II molekulák jutnak el.

bomlanak le, míg mások már a korai endoszómákban degradálódnak. A teljes, aminosavakig történő lebomlást valószínűleg maga az MHC-II molekula akadályozza meg, hiszen a nagyobb peptidek már képesek illeszkedni a nyitott kötőhelybe, a kilógó végeket később exopeptidázok hasíthatják tovább.

5.4.2. AZ EXOGÉN PEPTIDEK KÖTŐDÉSE AZ MHC-II MOLEKULÁKHOZ

Az Ii-lánc által összekapcsolt MHC-II trimerek kilépnek az ER-ből és a szekretoros útvonalon át a trans-Golgi-hálózaton keresztül az Ii-lánc segítségével az endoszómákba jutnak. Az endoszómák savas pH-ja mind az emésztést, mind pedig a peptidek MHC-II molekulákhoz való kötődését segíti, ezért a pH emelkedését kiváltó lizoszomatrop anyagok gátolják az exogén antigénprezentációt. Ezekben a kompartmentekben – a lysosomával ellentétben – a bekerülő fehérjék csak részlegesen degradálódnak, majd a hivatásos APC-ek speciális, késői endoszómáknak megfelelő, CLIP peptiddel védett MHC-II molekulákat felhalmozó ún. MIIC (MHC class II compartiment) vagy CIIV (class II vezicules) jutnak. Itt találkozhatnak az exogén fehérjékből származó peptidekkel és itt történik meg az MHC-II molekulákhoz kapcsolt CLIP lecserélése exogén fehérjékből származó peptidekkel.

A folyamat során a katepszin enzimcsalád tagjainak hatására a nonamer komplex MHC-II heterodimer egységekre hasad úgy, hogy a CLIP peptid továbbra is elfoglalja a peptidkötő helyet. Az endolysosomákban képződő fehérje fragmentumok és az MIIC kompartimentekbe transzportált, CLIP-et tartalmazó MHC-II molekulák feltehetőleg vezikuláris fúzió révén kerülnek kapcsolatba. A CLIP fokozatos lebontásában dendritikus sejtekben, B-lymphocytákban és bizonyos macrophagokban kitüntetett szerepe van az IFNγ által indukált katepszin-S savas proteáznak, míg a thymusepithel-sejtekben és egyes macrophagokban a katepszin-L játszik elsődleges szerepet.

Azok a mechanizmusok, amelyek a CLIP lebontását, helyettesítését exogén fehérjékből származó peptidekkel, és az antigénből származó peptideket hordozó MHC-II molekulák sejtfelszínre szállítását szabályozzák, nem teljesen tisztázottak. Egér éretlen és érett DC-ekben a katepszin-S enzimet gátló intracelluláris **cisztatin-C** szabályozó szerepét igazolták az Ii-lánc lebontásában és az MHC-II molekulák sejtfelszíni megjelenésében. Másik lehetséges mechanizmusként egér DC-kben az MHC-II molekulák endosomákba történő, az aktivációval csökkenő mértékű visszajutását (recirkuláció) vetették fel. Humán éretlen, nem aktivált dendritikus sejtekben a katepszin-S enzim aktivitása pro-inflammatorikus citokinek (IL-1 vagy TNF) vagy egyéb aktivációs stimulusok hatására fokozódik, míg IL-10 hatására csökken.

A CLIP helyettesítését exogén antigénből származó peptidekkel a nem klasszikus MHC-gének által kódolt humán HLA-DM, HLA-DO és az egér H-2M gének segítik. A HLA-DM/H-2M fehérjék nem kötnek peptidet,

de az MIIC kompartiment membránjában kölcsönhatásba lépnek az MHC II.–CLIP komplexekkel. A HLA-DM/H2-M konformációt stabilizáló hatása elősegíti a CLIP leválását és az exogén fehérjékből származó peptidekkel képzett, sejtfelszínre kerülő stabil MHC-II–peptid komplexek kialakulását. A humán HLA-DO molekulák az ER-ben a HLA-DM fehérjékhez kötődve gátolják azok „chaperon" funkcióját és a peptid kötést, így a fenti folyamatok ellentétes funkciót látnak el. A néhány óráig tartó folyamat eredményeként a sejtfelszínen megjelenő, exogén fehérjékből származó peptidekkel stabilizált αβ-lánc heterodimerek a „zárt" konformációnak megfelelően rendkívül stabilak, az exogén peptidek számára nem hozzáférhetők és erős detergens kezeléssel szemben is ellenállóak. Bizonyos mutáns sejtek membránjában „üres" MHC-II molekulák jelenlétét is igazolták, az éretlen DC-k felszínén kis mennyiségben a HLA-DM heterodimerek által stabilizált MHC-II–CLIP komplexek is megjelenhetnek, amelyek a külső környezetben található fehérje fragmentumok vagy peptidek megkötésére is képesek.

A hivatásos antigénprezentáló sejtekben az Ii-láncot és a HLA-DM/H2-M molekulákat kódoló gének transzkripciójának szabályozását az MHC-I és MHC-II gének regulációjában is kulcs szerepet játszó CIITA (class *II transactivator* protein) fehérje irányítja. A koordinált szabályozás eredményeként ezek a fehérjék az aktivált hivatásos antigén prezentáló sejtekben a peptid kötő MHC-II molekulákkal együttesen biztosítják a hatékony antigénbemutatást.

5.4.3. A HIVATÁSOS ANTIGÉNPREZENTÁLÓ SEJTEK SAJÁTSÁGAI ÉS SZEREPÜK AZ ANTIGÉNSPECIFIKUS IMMUNVÁLASZBAN

Bár minden sejt folytonos kapcsolatot tart fenn környezetével, a szervezetben csupán néhány olyan sejttípus azonosítható, melyek jelentős felvevőképességgel, és emellett az MHC-II molekulák állandó vagy kiváltható expressziójával is rendelkeznek. Ilyen tulajdonságúak az immunrendszer működésében fontos szerepet játszó dendritikus sejtek, B-lymphocyták és a monocyta/macrophag rendszer sejtjei, melyek emellett a T-lymphocyták aktivációját elősegítő kostimuláló molekulákat is kifejezhetnek. Ezért ezt a három sejttípust és még néhány különleges sejtet (thymus epithelsejtek, bizonyos endothelsejt altípusok) együttesen a **hivatásos antigénprezentáló sejtek** közé sorolunk. A DC-ek és macrophagok MHC-II expressziója aktiváció (pl. IFNγ vagy TNFα) hatására jelentősen fokozódik, B-sejtekben ez a hatás antigénspecifikus aktivációra és IL-4 jelenlétében jön létre, és mindegyik sejtben az antigén bemutató funkció fokozódását eredményezi. IFNγ hatására az MHC-II sejtfelszíni kifejeződése pl. bőr fibroblastokban, bizonyos epithel, endothel- és mesenchymalis sejtekben is kiváltható, de a kostimuláló molekulák hiánya miatt ezek a sejtek nem működnek hivatásos antigén prezentáló sejtként.

A hivatásos APC-k jelentősen eltérnek egymástól szöveti eloszlásukban, valamint antigén felvevő receptoraik természetében és citokintermelő képességükben. A **B-lymphocyták** egyedi sajátsága, hogy antigénspecifikus receptoruk révén felismerik, koncentrálják, majd internalizálják a specifikus antigént, így mintegy 100–10 000-szer kisebb koncentrációjú antigén bemutatására képesek, mint a kisebb affinitású felvevő receptorokkal rendelkező macrophagok. Mivel csak a specifikusan felismert antigén jut be a sejtbe, a sejtfelszínen az antigénből származó összes kötődni képes peptid bemutatására lehetőség nyílik. Az antigén bemutatás folyamata továbbá a B-sejt-aktivációval párhuzamosan zajlik, amit a sejtfelszíni MHC-II fehérjék és a kostimuláló molekulák expressziójának növekedése és az antigénprezentáció hatásfokának fokozódása kísér.

A vérben keringő **monocyták és a testüregi és szöveti macrophagok** hivatásos phagocytasejtek, melyek elsősorban a sejtes antigének, baktériumok, gombák és egyéb részecskék felvételére szakosodtak. Bár a DC-ek zöme a macrophagok közeli rokona, alpopulációik az antigénprezentáló funkcióik alapján számos egyedi sajátsággal rendelkeznek. Hasonlóan a makrofágokhoz, a perifériás szövetekben letelepedő *éretlen* DC-ek sokféle olyan sejtfelszíni receptort hordoznak, melyek különböző típusú molekulák (lipidek, szénhidrátok, fehérjék) felvételére képesek. A lektin típusú receptorok, mint pl. a macrophag mannóz receptor (MMR), a különböző patogének, szénhidrát tartalmú vegyületek és glükoproteinek felvételében vesz részt, a gyors sejtfelszíni cirkulációval jellemezhető receptor az endoszómában elválik ligandumától és így hatékony antigénfelvételt biztosít. Az ellenanyaggal vagy komplement fragmentumokkal opszonizált oldott fehérjék vagy részecskék felvételét az FcγRII és/vagy a CR3 komplement receptor közvetíti. Az FcγRII bármely IgG-hez kötött antigén felvételére képes, de az internalizált komplex receptor komponense az endolysosomában az antigénnel együtt lebomlik, így a sejtfelszínen csak újonnan szintetizált receptorok jelennek meg. Az apoptotikus sejtek felvételét integrinek (αvβ5), scavenger receptorok (CD36) és a hősokk-fehérjéket is kötő CD91-molekula közvetíti. A DC-ek aktivációja gyulladási citokinekkel és a Toll-szerű receptorok (TLR) közvetítésével váltható ki. Aktiváció hatására a B-sejtekhez hasonlóan a macrophagokban és a DC-ekben is nő az MHC-II molekulák általi antigén prezentációt elősegítő intracelluláris fehérjék és a kostimuláló molekulák sejtfelszíni kifejeződése. DC-ekben továbbá a csökkenő antigénfelvevő funkció mellett változik a kemokinreceptorok (CCR1, CCR5, CCR6 csökken, CCR7 nő) megjelenése, aminek hatására az aktivált, *érett* DC-ek a szövetekből a környező nyirokcsomókba vándorolnak, ahol a szöveti környezetből felvett antigéneket a T-lymphocyták számára bemutatják. Mindezen kedvező sajátságaik alapján a DC-ek az egyetlen olyan sejttípus, amely képes a **naív T-lymphocyták** elsődleges aktivációját kiváltani, míg a macrophagok és B-sejtek antigén bemutató funkciója elsősorban az effektor és memória sejtek aktivációját idézi elő.

5.5. Az MHC háttér „restrikciójának" molekuláris értelmezése

Régóta ismeretes, hogy a humán MHC-II (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) molekulákat kódoló allélek előfordulása számos betegség kialakulásával mutat összefüggést. Az eddig részletesen feltárt, mintegy 20 emberi és 2

egér, eltérő izo- és allotípus MHC-II fehérje kristályszerkezete azt igazolta, hogy az általános molekulaszerkezet rendkívül hasonló, valamint a kötőhelybe illeszkedő peptidek kinyújtott konformációja is nagyon konzervatív. Ez a hasonlóság azt eredményezi, hogy az illeszkedő peptid adott pozíciókban elhelyezkedő aminosavai – legtöbb esetben a P1, P4, P6 és P9 helyzetben lévők – a különböző MHC-II fehérjék esetében eltérő térfogatú, hidrofób sajátságokkal és töltésviszonyokkal jellemezhető kötő zsebekbe illeszkednek. Ezeknek a „horgonyzó aminosavaknak" a természete határozza meg azoknak a peptideknek a körét, amelyek egy adott allotípusú MHC-II molekulához kötődhetnek. Így a genetikailag meghatározott szerkezetű MHC-II peptidkötő helye egyedileg eltérő immunválaszadási képességet is jelent, ami magyarázatot nyújt a „low és high responder" jelleg molekuláris hátterére, valamint a különböző immunológiai betegségekkel szembeni érzékenység vagy éppen protektivitás kialakkulására. Az utóbbi években ezt az összefüggést néhány betegség esetében sikerült molekuláris szinten is igazolni.

A 0,5–1,0% gyakorisággal előforduló lisztérzékenység (coeliakia) a vékonybél autoimmun megbetegedése, amelynek kiváltó oka a gabonafélék glutén fehérjéjéből származó α-gliadin. A coeliákiás betegek 90%-ára a HLA-DQA1*0501/DQB1*0201 (DQ2), 5%-ában a hasonló szerkezetű HLA-DQA1*0301/DQB1*0302 (DQ8) allotípusok megjelenése mutatható ki. A betegség hátterében az áll, hogy a gyulladási folyamat hatására megnövekedett szöveti transzglutaminláz aktivitás hatására a prolinban gazdag glutén peptidek deamidációja következik be, és az így módosult glutaminsav tartalmú peptidek a HLA-DQ2 és DQ8 molekulák kötőhelyébe illeszkedve specifikus T-lymphocyták aktivációját és autoimmun folyamatokat váltanak ki.

A 0,06–0,15% gyakorisággal előforduló I. típusú inzulin függő diabetes kialakulásának hátterében szintén autoimmun folyamat áll. Ebben a betegségben a hasnyálmirigy inzulint termelő β-szigetsejtjei a sejtes immunválasz célpontjává válnak. A betegséggel szembeni érzékenység szintén a DQ2 és DQ8 allélek jelenlétével mutat asszociációt, de más allélek szerepe is igazolt, emellett a HLA-DRB1*0403 védő szerepét is kimutatták. A szerkezeti vizsgálatok a DQ2, DQ8 és az egérben a betegségre hajlamosító H2-IA^{g7} által kódolt MHC-II fehérjék P4 kötőzsebének szerkezeti hasonlóságával igazolták egy inzulin eredetű peptid hasonló illeszkedését. A peptid horgonyzásában a β lánc 57. aminosav pozíciójában található alaninnak van kiemelt szerepe, míg a protekciót az ugyanezen a helyen található aszparaginsav határozza meg.

Hasonló összefüggéseket rheumatoid arthritisben, sclerosis multiplexben és egy másik, komplex idegrendszeri kórképben, a narcolepsiában is leírtak.

5.6. A CD1-molekulák szerepe az antigénbemutatásban

Az emberi CD1 fehérjék szerkezetük és funkcióik alapján két csoportba sorolhatók. Az I. típusú CD1 fehérjék közé a sejtfelszínen kifejeződő CD1a, CD1b, CD1c és az intracellulárisan megjelenő CD1e molekulákat soroljuk, II. típusú CD1 fehérje a CD1d (lásd 3.6. fejezet). Az I. típusú CD1 membrán fehérjék kifejeződése a DC-ek különböző alpopulációira korlátozódik. Így pl. a CD1a kizárólag a bőr felső rétegében (epidermis) és a légúti epitheliumban található Langerhans-sejtekre jellemző, míg a vérben keringő DC-ek CD1c pozitívak. A CD1d többféle sejten is kimutatható, így a szöveti DC-ek mellett pl. a bél nyálkahártya hámsejtjei is hordoznak CD1d molekulákat. Bár a CD1 molekulák biológiai funkciói még korántsem tekinthetők teljesen feltártnak, mai ismereteink szerint elsődleges szerepük a nem fehérje természetű ligandumok bemutatása a T-sejtek számára.

A CD1 molekulák felszíni kötőhelyének szerkezete jelentősen eltér az MHC-molekulákétól és peptidek helyett rövidebb-hosszabb alkilláncokkal rendelkező ligandumok megkötésére képesek. E molekulák további jellegzetessége, hogy a CD1a fehérje kivételével az α-lánc citoplazmatikus részén egy tirozin tartalmú (YXXZ) irányító szekvencia található, amely az AP családba tartozó különböző intracellluláris adapter molekulákkal teremt kapcsolatot. Ennek eredményeként a különböző CD1 molekulák sejten belüli transzport folyamatai eltérnek a klasszikus I. típusú MHC-molekulákétól, és a CD1 fehérjék eljuthatnak az MHC-II molekulák által „ellenőrzött" intracelluláris vezikulumokba is. A CD1a molekula pl. a sejtmembrán és a korai endoszómák közti folytonos körforgás eredményeként a sejtfelszínen és az endoszómában is köthet módosított lipideket, a kötéshez nem szükséges antigén feldolgozás. A CD1b fehérje eljut a speciális LAMP$^+$ MIIC kompartimentbe is, ahol a felvett ligandumok átalakítása az endolysosoma savas pH-jú környezetében megy végbe, de a sejtfelszíni antigénprezentáció független a DMA/DMB heterodimer jelenlététől.

Az ER-ba kerülő α-láncok és a β2-mikroglobulin kapcsolódását, a CD1-kötőhely feltöltését endogén ligandumokkal, valamint lecserélését exogén módosított lipid ligandumokkal az MHC-molekulák esetében megismert fehérjéktől eltérő, újonnan azonosított lipidkötő és lipidtranszfer fehérjék segítik elő.

Az I. típusú CD1 fehérjék tehát fontos antigénprezentáló molekulák, amelyek mikrobiális zsírsavak, glikolipidek, foszfolipidek, lipopeptidek megkötésére és bemutatására képesek. A CD1–ligandum komplexekben a kötött molekula poláros csoportjai kerülnek olyan helyzetbe, hogy kapcsolatot teremthetnek az αβTCR-ral rendelkező T-lymphocytákkal. A CD1a-, CD1b-, CD1c által prezentált, általában mikobakteriális antigéneket (pl. lipoarabino-mannán, mikolsav) felismerő T-sejtek variábilis TCR-ral rendelkeznek, gyulladásos immunválaszt közvetítenek, és fontos szerepük van a kórokozók (elsősorban mycobacteriumok) elleni immunválaszban. A CD1d molekula ligandumai ezzel szemben elsődlegesen saját, módosított lipid molekulák (pl. szfingolipidek, különleges ceramidok), melyek CD1d-vel alkotott komplexei az immunológiai tolerancia fenntartásában fontos szerepet játszó, invariábilis TCR-ral rendelkező NKT (natural killer) T-sejtek számára mutatják be a kötött ligandumot. Mikrobiális antigének hatására azonban az NKT-sejtek is termelhetnek olyan citokineket, amelyek gyulladási reakciókat segítenek elő.

6. T-LYMPHOCYTÁK FEJLŐDÉSE ÉS AKTIVÁCIÓJA, A SEJTKÖZVETÍTETT IMMUNVÁLASZ

Írta: Buzás Edit, Falus András

A T-lymphocyta az adaptiv immunválasz egyik fő sejttípusa, érésének színhelye a thymus. A thymust legkorábban a CD4$^-$/CD8$^-$ γδ T-sejtek és NKT-sejteket hagyják el. A legnagyobb mennyiségben elődorduló T-sejtek, az αβ T-sejt-receptorral rendelkező T-sejtek csak a thymusbeli pozitív és negatív szelekciós folyamatokat követően hagyják el a csecsemőmirigyet. A két szelekciós folyamat során apoptózissal elpusztul a T-sejt-előalakok túlnyomó többsége (a saját MHC-peptid komplexet fel nem ismerő haszontalan, illetőleg a túl nagy aviditással felismerő, veszélyes sejtek). A perifériára kikerülő T-sejtek viselhetnek a felszínükön CD4 molekulát, ezek túlnyomó többsége helper T-sejt, azonban néhány százalékuk úgynevezett természetes reguláló T-sejt (natTreg). A thymust elhagyó citotoxikus T-lymphocyták CD8$^+$ molekulát expresszálnak a felszínükön.

Az érett, naív T-sejtek csatlakoznak a periférián recirkuláló lymphocyták tömegéhez. Amennyiben receptoruk nagy aviditással kötődik a periférián valamely peptid-MHC komplexhez, és ezt a kapcsolódást kostimulációs molekulák közötti kapcsolat létrejötte is megerősíti, úgy kialakul az érett immunológiai szinapszis, mely helper T-sejtek esetében hosszabb ideig, citotoxikus T-sejtek esetében percekig marad fenn. A T-sejtek aktiválódását proliferáció és differenciáció követi. A Th0-sejtekből TH1-, TH2- vagy TH17-sejtek differenciálódnak. A TH1-sejtek elsősorban IL12, TNFα, IFNγ, TNFβ és limfotoxin (LT) termeléssel jellemezhetők, míg a TH2-sejteket az IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 citokinek termelése jellemzi. Az effektor T-sejtek citokinek szekréciója révén vesznek részt az immunválaszban. A citotoxikus T-sejtek az MHC I-peptid komplex sejtfelszíni felismerése után, az érett immunológiai szinapszis létrejöttével granulumaikat kibocsátják, és a felismert célsejt apoptózisát indukálják.

Míg a Th-sejtek az MHC-II molekulákkal együtt bemutatott exogén eredetű, addig a Tc-sejtek az MHC-I molekulákkal asszociált endogén (pl. virális vagy tumor) antigéneket ismerik fel. A T-lymphocyták és az antigénbemutató sejtek antigénspecifikus (TCR-MHC-antigén) kölcsönhatását számos antigénre nem specifikus kapcsolat (CD4-MHC II, CD8-MHC I, CD28-B7, CD40-CD40L, CD2-LFA-3 stb.) valamint citokinek (pl. IL-1) is fokozzák.

Ennek eredményeképpen az antigénspecifikus TCR-el rendelkező T-sejteken nő az IL-2 receptorok száma, és a fokozott IL-2 termelés a T-sejtek klonális osztódását váltja ki. Az aktiváció során effektor T-sejtek és hosszú életű T-memóriasejtek jönnek.

Mind az antigénspecifikus CD8$^+$ T-sejtek, mind az antigénspecificitást nem mutató természetes ölő (NK) sejtek közvetlen citotoxikus hatásúak.

Az elsősorban intracelluláris patogének ellen irányuló sejt-közvetített immunválaszban jelentős élettani szerepe van továbbá a késői típusú túlérzékenység (DTH) összetett sejtes folyamatainak is, melyek kialakulására a T-sejtek által termelt citokinek is jelentős befolyást gyakorolnak.

6.1. T-sejtek differenciálódása

Bár bizonyítottan létezik thymustól független T-sejtfejlődés is (elsősorban a bélben), mai tudásunk a T-sejtek fejlődését döntően a thymushoz kapcsolja. Emberben a di George-szindróma, egereknél a „nude" egér jelenség egyértelműen jelzi, hogy a thymus hiányában a perifériás T-sejtek száma igen alacsony, és jelentősen csökken a sejtközvetített immunválasz.

A T-sejt érés fő jellegzetességei

A) Vándorlás és osztódás. Ennek során a csontvelőből a thymusba érkezett T-sejt-előalakok a cortex területén osztódnak és vándorolnak a medulla felé, miközben jelentős részük elpusztul. Az előalakok még nem hordoznak T-sejt-antigénreceptort (TCR), tehát nem ismerik fel az antigént, és természetesen nem láthatnak el T effektor funkciókat. Ez utóbbi sajátosságokat a thymusban való vándorlásuk során szerzik meg. A túlélő T-sejt-populáció elkötelezett a saját MHC-re, és hiányznak belőle a saját antigénekel nagy aviditással reagáló T-sejtek.

B) Differenciálódás. A megfelelő szomatikus génátrendeződés után expresszálódik a TCR/CD3 komplex, valamint bizonyos járulékos molekulák, így a CD4 és a CD8. Ennek során funkcionális differenciálódás zajlik le, kialakulnak a CD4 és CD8 molekulákkal

szorosan összefüggő eloszlást mutató T-alpopulációk (**helper, citotoxikus, reguláló**).

C) **Szelekció**. A genomban rendelkezésre álló TCR-gének rekombinációjával elvileg óriási számú (saját és idegen) antigénnel és (saját és idegen) MHC-vel egyaránt reagáló TCR alakulhat ki. Az antigénfelismerő (TCR) és járulékos vagy koreceptorok (CD4, CD8) megjelenését követően pozitív és negatív szelekció zajlik le. A szelekciós folyamatok során kiválasztódnak és funkciójukra alkalmassá érnek a későbbiekben a periférián az idegen antigénekkel szembeni immunválaszt kialakító, a szervezet védekező funkcióit ellátni képes T-sejtek.

6.1.1. A T-SEJTEK FEJLŐDÉSE A THYMUSBAN

Emberben a csontvelőből a magzati fejlődés 7-9. hetében kezdenek a T-sejt-előalakok a thymusba vándorolni. A bevándorlás szabályozásában lényeges szerepet játszanak a thymus hámsejtek által termelt thymus hormonok. A thymusban ezután indul el az a folyamat, melynek eredményeképpen több, funkcionálisan és markereiben is élesen elkülönülő T-lymphocyta-alcsoport (szubpopuláció) alakul ki. A T- sejt-fejlődés jól nyomon követhető a megfelelő monoklonális antitestekkel kimutatható sejtfelszíni molekulák (markerek) vizsgálatával.

A thymocyták mozgása a kéreg felől a velő irányába történik. A migráció során a T-sejtek kölcsönhatásba lépnek a thymus nem lymphoid (epithel, macrophag, dendritikus) sejtjeivel. E döntő kölcsönhatás legfontosabb elemei a sejtfelszíni antigének és a helyileg termelődő szolubilis faktorok. A sejtfelszíni antigének a nem lymphoid sejtek saját peptid–MHC komplexei, helyi adhéziós molekulák, a szolubilis anyagok pedig a thymus hormonok (timozin, timopoietin, timulin, melyek emellett egyes T-sejtvonalra jellemző markerek megjelenésére és a sejtek aktiválhatóságára is hatnak) és a thymus stroma sejtjei által termelt IL-7.

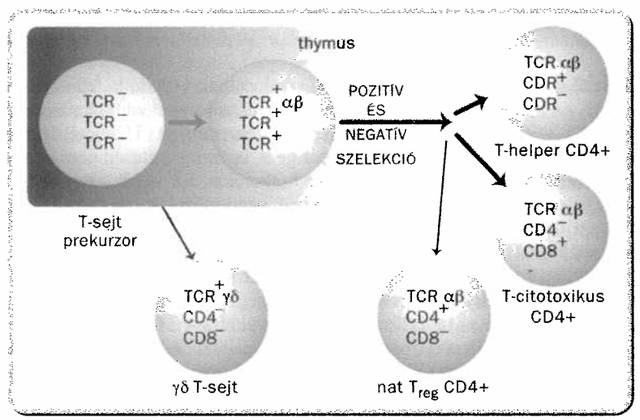
A thymusba belépő éretlen thymocyták egyik legelső felszíni markere a belépéskor a CD7 és az adhéziós tulajdonságú CD2, mely a T-sejtek egyik legspecifikusabb markerének tekinthető. Szintén az éretlen thymocyták felszínén található az adhéziós sajátosságú hialuronsav receptor (CD44). Ezek a sejtek még nem rendelkeznek CD4 és CD8 antigénekkel, ezért ezt az igen éretlen populációt **kettős** (vagy dupla) **negatív** (CD4-/CD8-) sejteknek is nevezik.

A kettős negatív sejtek egy kis része (0,5–1,0%) először γδ átrendeződést mutat, ezek a továbbiakban CD3-at fejeznek ki, és **kettős negatív (CD4-CD8-) γδ TCR/CD3** sejtekként már ekkor kikerülnek a thymusból a perifériára. A T-sejtek fejlődése során tehát elsőként a γδ-receptorokat hordozó T-sejtek jelennek meg a vérben és a perifériás nyirokszervekben.

A TCR-β-lánc átrendeződése után kezd el a thymocyták többsége CD4 és CD8 antigént expresszálni, ezek a **kettős** (dupla) **pozitív** ($CD4^+/CD8^+$) sejtek. Egyidejűleg a CD1-molekula is megjelenik. Ekkor jön létre a pre-α-lánc, és így egy preTCR is kialakul. Csak ezután, sorrendben utoljára történik meg az α-láncnak megfelelő gének átrendeződése és a megfelelő mRNS átírása. **A kettős pozitív ($CD4^+CD8^+$) αβ TCR/CD3 sejtek zöme a thymuson belül pusztul el.** Azokról a kettős pozitív αβ TCR/CD3 sejteken, amelyek „túlélik" ezt a fejlődési szakaszt, az egyik marker (CD4 vagy CD8) eltűnik, és naív, érett **$CD4^+$ αβ TCR/CD3** vagy **$CD8^+$ αβ TCR/CD3** sejtek alakulnak ki. Előbbiek a thymocyták kb. 10%-át, utóbbiak kb. 5%-át teszik ki (**6.1. ábra**).

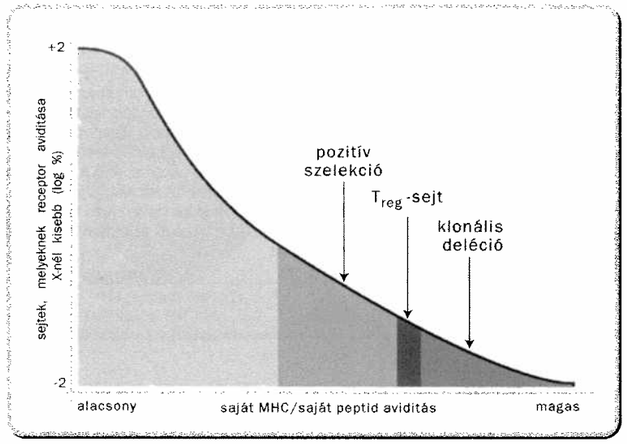
6.1.2. SZELEKCIÓS FOLYAMATOK A THYMUSBAN

Mint említettük, a kettős pozitív T-sejtek zöme elpusztul a thymusban. A tömeges sejtpusztulás programozott sejthalállal (apoptózis) valósul meg. A thymusban tehát radikális szelekció zajlik le, a random génátrendeződéssel létrejött TCR-ket hordozó T-sejtek közül, többek között elpusztulnak a **„felesleges–nem hasznos"** T-sejtek, azok, amelyek TCR-je nem képes saját peptidet saját MHC-vel együtt felismerni. Ugyancsak elpusztulnak azok a **„veszélyes"** T-lymphocyták is, amelyek a saját MHC-saját peptid komplexet nagy receptoraviditással ismerik fel. Csak azok a „hasznos" T-sejtek maradnak meg, amelyek a saját MHC–saját peptid komplexet alacsony TCR aviditással ismerik fel. Ezek azok a sejtek, melyek a perifférián a saját MHC–idegen peptid komplexet felismerve hatékony immunvédelemre lehetnek majd képesek. A T-sejtek populációja tehát így egy radikális szelekció során „tanulja meg a leckét", az alkalmatlannak bizonyuló T-sejt-előalakok elpusztulnak, míg a szekciós



6.1. ábra. A T-lymphocyták érése a thymusban

A thymusba kettős negatív ($CD4^-8^-$), átrendeződött T-sejt-receptorral (TCR) nem rendelkező T-előalakok kerülnek. A fejlődés során a T-sejtek egy része CD3-t és γδ TCR-t jelenít meg a felszínén. Ezek a γδ TCR T-sejtek, melyek hamarosan kikerülnek a perifériára. A $CD4^+8^+$ (kettős pozitív) αβ TCR-t kifejező T-sejtekből vagy $CD4^+8^-$ vagy $CD4^-8^+$ sejtek érnek, ezek a T-sejtek mint Th-, natTreg- vagy mint Tc-sejtek jutnak ki a perifériára.



6.2. ábra . A thymusban lejátszódó szelekciós folyamatok

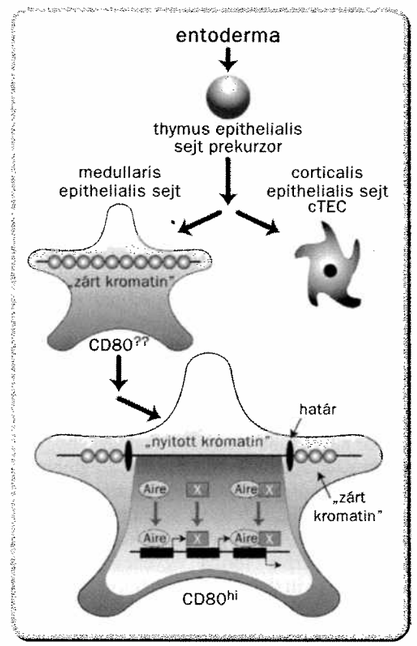
A thymusban a szelekciós folyamatok a génátrendeződéssel keletkezett új TCR-eknek a saját MHC/saját peptid komplexéhez való aviditása alapján zajlanak. A legalább gyenge, de egyértelmű aviditású TCR-rel rendelkező thymocyták kerülik el az apoptózist a pozitív szelekció során. A nagy aviditású receptorral rendelkező sejtek a negatív szelekció során pusztulnak el apoptózissal. A természetes reguláló T-sejtek közepesen erős TCR aviditásuk alapján kapnak túlélési és Treg irányú differenciációt indukáló szignált a thymusban.

folyamatokat sikerrel túlélők kikerülnek a perifériára. A természetes reguláló T-sejt is átesnek szelekción, ők a viszonylag magas, de a negatív szelekció küszöbértékét még el nem érő saját MHC-saját peptid aviditású T-sejt-előalakokból jönnek létre.

1. **Pozitív szelekció**. A szelekciós folyamatok két típusa zajlik, a pozitív szelekció során csak azok a T-sejtek maradnak meg, amelyek legalább kis kötőerővel (aviditással) képesek felismerni a saját MHC–saját peptid komplexét. A vér–thymus gátnak köszönhetően csak a thymus saját szöveti környezetében jelenlevő molekulák (saját antigének) kerülhetnek antigén bemutató sejten belüli feldolgozásra, és kapcsolódnak MHC antigénekkel. A pozitív szelekcióban a thymus epithel játszik különleges szerepet, túlmenően az antigén „bemutatásán", szolubilis faktorai révén is részt vesz a folyamatban. A pozitív szelekció után még jelen vannak a potenciálisan „veszélyes" saját-reaktív T-sejt klónok is.
2. **Negatív szelekció**. A negatív szelekció révén pusztulnak el a thymusban is meglévő saját antigénekkel (és a saját MHC-vel) nagy kötőerővel kapcsolódni képes T-sejtek (**6.2. ábra**).

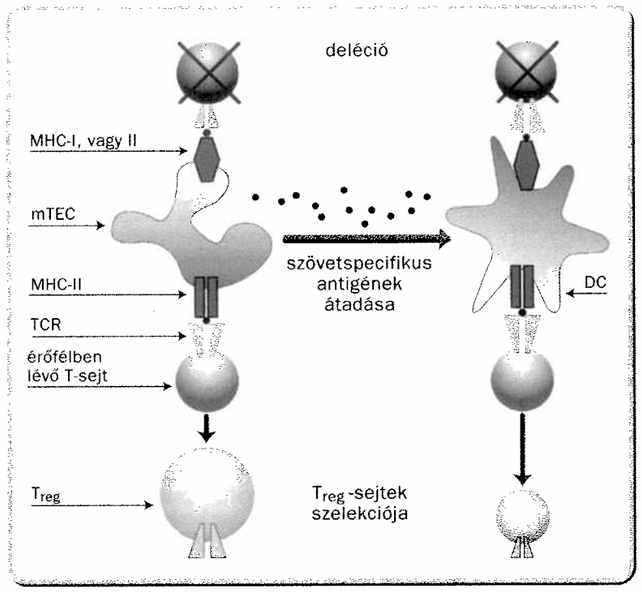
A thymus **medullaris epithelialis sejtjeinek** (MTEC) kb. 1%-a kitüntetett szerepet játszik a thymus szelekciós folyamataiban. A fenti sejtek viszonylag alacsony számban vannak jelen, különleges jelentőségüket az adja, hogy nem csak az epithelialis sejtekre jellemző gének expresszálódnak bennük, hanem egy annál sokkal szélesebb génspektrum (**6.3. ábra**), azaz **„promiszkuus génexpresszió"** jellemzi őket.. Hozzávetőlegesen az összes gén kb. 10 százaléka, tehát 2-3000 gén. Ezek között jelentős számban találhatók szövetspecifikus gének, melyekről a közelmúltig azt gondolták, hogy csak bizonyos szövetekben, sejtekben fejeződnek ki, pl. fehérvérsejtekre, vesére, epidermisre, pajzsmirigyre, gyomorra, hasnyálmirigyre, herére, köldökzsinórra, vörösvértestekre, ameloblastokra, stb. jellemző gének. Ennek a thymuson belüli meghökkentően promiszkuus génexpressziónak a mester regulátora az **AIRE** transzkripciós faktor, melynek mutációja emberben monogénes autoimmun tünetegyüttest hoz létre (APECED szindróma). A szöveti antigének thymuson belüli expressziója nyilvánvalóan azt a célt szolgálja, hogy a szelekciós folyamatok során a saját peptidek reprezentatív mintázata kerüljön bemutatásra az érésben lévő T-sejtek számára. A thymuson belül expresszált szöveti antigéneket nem feltétlenül csak a fent említett kis számú medulláris thymus epithelialis sejt mutatja be az érésben levő T-sejtek számára, számos adat utal arra, hogy ezek a sejtek képesek más antigénbemutató sejteknek (pl. a thymus dendritikus sejtjeinek) átadni prezentálás céljára a szöveti antigéneket (**6.4. ábra**).

Feltehetőleg a természetes reguláló sejtek szelekciója is a fenti medulláris epithelialis sejtek által kifejezett saját peptid/saját MHC komplexek felismerésén alapul, a



6.3. ábra A thymus medullaris epithelialis sejtjeinek promiszkuus génexpressziója

A medullaris epithelialis sejtek egy részében az AIRE transzkripciós faktor hatására nagy számú, korábban szövetspecifikusnak tartott gén átírására kerül sor a thymusban.



6.4. ábra. Szelekciós folyamatok a thymusban

A medulláris epithelialis sejtek (mTEC) számos szövetspecifikus gént fejeznek ki a thymusban és a nagy aviditású TCR-rel kötődő thymocyták negatív szelekcióját (klonális deléció), valamint a közepes kötőerővel kapcsolódó természetes reguláló T-sejtek (natTreg) szelekcióját végzik. Ugyanakkor az általuk ektópiásan kifejezett szöveti antigéneket átadják a thymus dendritikus sejtjeinek is, amelyek szintén igen hatékonyan eliminálják negatív szelekcióval az erősen autoreaktív thymocytákat.

közepes aviditású TCR-rel rendelkező sejtek élnek túl és alakulnak natTreg-sejtté (**6.2. ábra**).

Joggal mondhatjuk, hogy a thymusban alakul ki az egészséges immunválaszt jellemző, sajáttal szembeni tolerancia egyik legfontosabb része, a centrális immuntolerancia.

Úgy tűnik, hogy a fejlődés kezdeti stádiumában a túléléshez az szükséges (és már az is elég), ha a T-sejt TCR a környező epithel sejtek saját MHC- saját peptid komplexével kis aviditással reagál. Feltehetően az ebben a periódusban MHC-II osztályú antigénnel reagáló T-sejtek azok, amelyek később $CD4^+CD8^-$ típusúak lesznek, és viszont; az MHC-I osztályú antigénnel reagálók válnak a fejlődés későbbi részében $CD4^-CD8^+$ fenotípusú T-sejtekké.

A negatív szelekció során a T-sejt olyan szöveti környezetbe kerül, melyben az itt nagyobb számban jelen levő, antigénbemutó sejtek által az MHC-vel együtt prezentált saját antigének nagy aviditású kötésének hatása kiváltja az apoptózishoz vezető biokémiai jeleket.

A T-lymphocyta érési folyamatai során transzkripciós faktorok sora aktiválódik és kapcsolódik enhancer elemekhez. Ezek segítségével a molekuláris biológia eszközeivel tanulmányozhatók a T-sejt differenciáció szabályozásának egyes lépései.

Ma már egyre több eredmény utal arra, hogy a T-sejt érésnek létezik extrathymikus útja is. Legtöbben a bélrendszer mikrokörnyezetét tartják alkalmasnak a T-lymphocyta érésre. Elképzelések szerint lehetséges, hogy van olyan T-sejt is, amely soha nem kerül be a thymusba, hanem a prekurzor forma egyenesen a vékonybél epitheljébe jut és itt thymus eredetű hormonok vagy helyi faktorok hatására érik meg.

6.1.3. PERIFÉRIÁS T-SEJT SZUBPOPULÁCIÓK

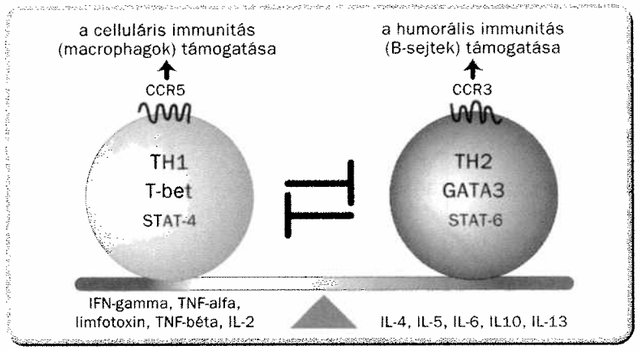
A perifériára kikerült T-sejtek az αβ vagy γδ antigénreceptorok a CD3 komplex mellett számos ún. járulékos felszíni komponenst hordoznak. Ezen nem-polimorf, invariábilis, markerként is használatos molekulák (pl. CD2, CD4, CD8, CD28, LFA-1 stb.) közös jellemzője, hogy más sejtek (pl. APC-k, célsejtek) felszíni ligandjaival kapcsolódnak, „kostimulátorként" tovább fokozzák a sejtek közötti kölcsönhatások erősségét és jeleket továbbíthatnak a sejt belsejébe. Számos járulékos molekuláról már mint adhéziós fehérjéről is szó esett. Mai elképzelések szerint az adott TCR specificitású T-lymphocyta további „sorsa" szempontjából döntő a járulékos (kostimulációs) molekulamintázat és ezek kölcsönhatása a szomszédos sejtekkel. Ez az a mikrokörnyezet, amely aktuálisan jellemzi a sejtet.

6.1.3.1. αβ TCR/CD3 sejtek

A keringésben lévő T-lymphocyták 90–99%-a αβ TCR/CD3 sejt. A perifériás T-sejtek mintegy 2/3-a CD4+, kevesebb mint egyharmada pedig $CD8^+$ T-sejt. Eltérő citokintermelésük alapján (lásd 3.4.3.5. alfejezet és **6.5. ábra**) több **Th**-sejt-alcsoport (Th0, Th1, Th2 és Th17) különíthető el. Míg a Th1-sejtek differenciációjában az aktív STAT4 transzkripciós faktor (signal transducer and activator of transcription 4) játszik szerepet, addig a Th2 differenciációban az aktív STAT6. Míg a Th1 sejteket T-bet transzkripciós faktor és a CCR5 kemokinreceptor expressziója jellemzi, addig a TH2 sejtekre a GATA3 transzkripciós faktor és a CCR3 kemokin receptor expressziója jellemző.

Mai tudásunk szerint azonban közelebb járunk a valósághoz, ha élesen elkülönülő alcsoportok helyett T-sejtpolarizációról beszélünk, ahol a Th-sejtek spektrumának végpontjain Th1-, illetve Th2-sejtek találhatók. Sok esetben szinte „dogmatikus" az elkülönítés, hiszen számos normális és kóros immunfolyamatban a „Th1"- és „Th2"-szerű citokinek egyaránt részt vesznek.

Mégis az tendenciájában igaz, hogy a míg a **Th1** sejtek elsősorban IL-2-t, IFNγ-t, IL-12-t, limfotoxint (LT) és tumor nekrózis faktor alfát (TNFα) állítanak elő, addig



6.5. ábra. A periférián Th0-sejtekből differenciálódó CD4 Th1- és Th2-sejtpopulációk

a **Th2** sejtek IL-4-et, IL-5-t, IL-6-t, IL-9-t, IL-10-t és IL-13-t termelnek (**6.5 ábra**).

A Th1-Th2 sejtek egészséges szervezetben egyensúlyban vannak, míg bizonyos körülmények között az arány jelentős eltolódása figyelhető meg. Így bizonyos bakteriális, virális fertőzések esetén a védő immunitást a Th1 irányú eltolódás jelzi, ugyanakkor egyes autoimmun megbetegedések kialakulásában feltehetőleg fontos szerepet játszik a Th1 irányú egyensúly eltolódás. Terhesség során, parazitás fertőzések esetén és allergiás megbetegedésekben jellegzetes módon Th2 irányba tolódik a Th-alpopulációk egyensúlya (**6.6. ábra**).

A közelmúlt vizsgálatai egy harmadik effektor $CD4^+$ helper T-sejt-típust azonosítottak, az IL-17-et termelő **TH17**-sejteket. A TH17-sejtek konstitutív módon vannak jelen a bél lamina propria rétegében és a RORgammat magi orphan receptor expressziója jellemzi őket. Kimutatták, hogy a RORgammat az a kulcs transzkripciós faktor, mely a TH17 effektor sejtek differenciációját szabályozza, s mely a IL-17A és IL-17F gének átírását indukálja.

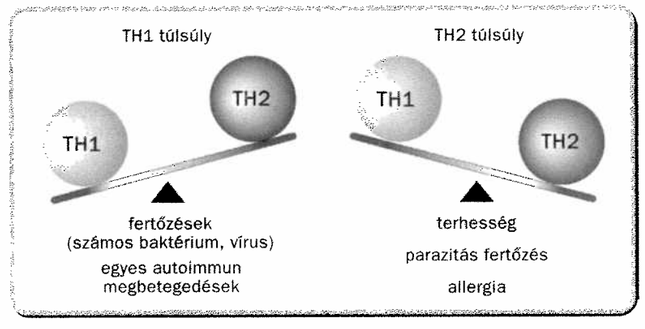
A TH17 sejtek a krónikus gyulladásra jellemző citokin géneket expresszálják (pl. IL-17A, IL-17F, IL-6, TNFα). Kimutatták továbbá, hogy a TH17-sejtek differenciációja TGFβ és IL-6 jelenlétében megy végbe, és a TH17-differenciációt az IL-23 stabilizálja. A TGFβ mint a reguláló T-sejtek működésében és a periférián kialakuló indukált reguláló T-sejtek differenciációjában szerepet játszó citokint ismertük (lásd később). A TGFβ a TH17-es sejtek kialakulásához részben a naív T-sejt prekurzorokra gyakorolt közvetlen hatás révén, részben a természetes immunitás sejtjei által történő IFNγ és az IL-4 gátlásával járul hozzá. A TH17 sejtek IL-22-t is expresszálnak, és az IL-22 az IL17-tel szinergizálva a keratinocyták antimikrobiális peptid termelését jelentősen fokozzák.

A TH17-es sejtek fontos szabályozó szerepet játszhatnak az immunrendszerben, kitüntetett szerepük feltételezhető a krónikus autoimmun gyulladások kialakulásában **(6.7. ábra)**.

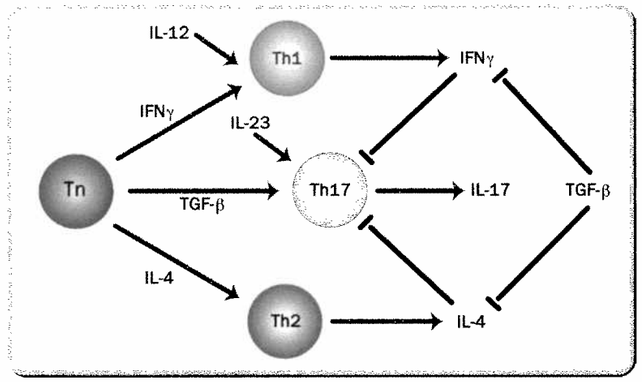
A kétféle Th-sejt citokinjei révén a különböző immunológiai funkciókat eltérő (segítő vagy gátló) irányban befolyásolja. A CD4 sejtfelszíni molekulát hordozó, αβ T-sejt-receptorral rendelkező T-sejteknek azonban, mint a közelmúltban kiderült, nem mindegyike helper T-sejt. A thymust elhagyó, a pozitív és negatív szelekciós folyamatokon túljutott $CD4^+$ érett, emberben a perifériára kijutó T-sejtek mintegy 1-2%-a úgynevezett **természetes reguláló T-sejt (natTreg) (6.8. ábra)**. Funkciójuk a periférián más T-sejtek (helper vagy citotoxikus) citokin termelésének és osztódásának a gátlása. Elkülönítésük a $CD4^+$ helper T-sejtektől sejtfelszíni molekuláris mintázatuk alapján lehetséges. A nem aktivált, nyugvó, recirkuláló G0 helper T-sejtek CD4-molekulát expresszálnak ugyan, de az interleukin 2 (IL-2) receptor α-láncát (CD25) nem. Az aktivált helper T-sejteket a CD4 sejtfelszíni pozitivitás mellett alacsony sejtfelszíni IL-2 receptor α-lánc expresszió jellemzi. A természetes reguláló T-sejteket a $CD4^+$ mellett egyszersmind magas IL-2 receptor α lánc expresszió jellemzi.

A természetes reguláló T-sejtek fenotípusának kialakításában és fenntartásában a **foxp3** transzkripciós faktor játszik kulcsszerepet.

A természetes reguláló T-sejtek mellett megkülönböztetünk olyan reguláló T-sejteket is, melyek a periférián (thymuson kívül) jönnek létre, ezeket indukált vagy adaptív reguláló T-sejteknek nevezzük **(iTreg)**. Egyik típusuk a **Tr1**, mely IL-10 termelése révén szabályozza



6.6. ábra. A Th1–Th2 egyensúly eltolódásai



6.7. ábra. A naiv CD4+T sejtekből (Tn) kialakuló effektor populációk

más T-sejtek működését. Másik altípusukat (**TH3,** más néven **Tr2**) a TGFβ citokin termelése jellemzi **(6.8. ábra)**.

A perifériás vérben mintegy 1/3 részben előforduló **Tc sejtek** túlnyomó többségén **CD8** antigén mutatható ki.

6.1.3.1. T-sejt–antigénbemutató sejt kapcsolódás

Mind a monomer CD4, mind a heterodimer CD8 koreceptor, tehát az MHC-II (CD4), illetve MHC-I (CD8) molekula konstans, nem variábilis részével reagál **(6.9. ábra)**. Ennek során citoplazmatikus részük foszforilálódik, és mindkét molekula egy p56lck típusú tirozin-kinázzal kerül kapcsolatba. A koreceptor elnevezés arra utal, hogy a CD4/MHC-II, illetve a CD8/MHC-I kölcsönhatás nyomán és a specifikus (TCR-MHC/peptid) kölcsönhatást követően a sejt belseje felé további jelek indulnak. Hasonlóan nem antigénspecifikus, független sejt-sejt kapcsolatok és jelátviteli folyamatok még más sejtfelszíni molekulapartnerek között is lejátszódnak, ilyenek pl. a CD2/LFA-3 , továbbá a CD28/B7 és a CD40-CD40 ligand (gp39, CD154) közti kölcsönhatások is. Az is világossá vált, hogy pl. a CD4 koreceptor számára egyébként az IL-16 is ligand, hatására $CD4^+$ sejtek kemotaxisa következik be.

Mai tudásunk szerint tehát az antigénspecifikus kapcsolat mellett számos, a kötéserősséget növelő és a kapcsolódó sejteket aktiváló nem antigénspecifikus kostimulációs intercelluláris kapcsolatnak is nélkülözhetetlen szerepe van, hiányukban nemhogy nem aktiváció, hanem éppenhogy anergia alakul ki.

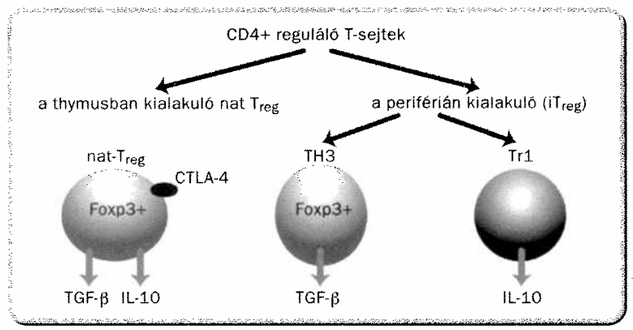
A járulékos kapcsolatok kinetikája is lényeges, például a felismerést végző T-sejt és az antigén bemutató B-lymphocyta között időben először a TCR–MHC-II/peptid, a CD4-MHC-II és az LFA-1-ICAM-1 kapcsolat jön létre. Ezt követi a CD40 ligand-CD40, majd harmadjára a CD28/CTLA-4 – B7.1/B7.2 (CD80/CD86) membránfehérjék kapcsolódása. Időben csak ezt a három lépést követi a T-sejt IL-4 termelése, amely az antigénprezentáló szomszédos B-lymphocytát stimulálja **(6.10. ábra)**.

A kölcsönhatásban részt vevő sejtek között emellett citokinek (pl IL-1 és az említett IL-4) formájában szolubilis hatások is érvényesülnek, melyek jelentőségére még kitérünk.

6.1.3.2. A γδ TCR/CD3 sejtek

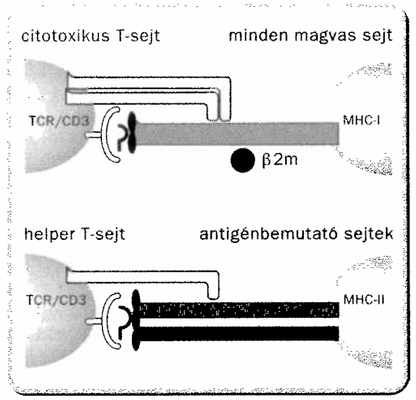
A perifériás nyirokcsomókban előforduló $CD3^+$ sejtek mintegy 1-3%-a γδ TCR-t hordoz. A γδ T-sejtek epidermális növekedési faktort, IL-2-t és IFNγ-t termelnek. Feltehetőleg elsődlegesen belső stressz jelzésekre reagálnak inkább, mintsem idegen antigénekre.

Meglepően magas a γδ T-sejtek aránya bőrben, a nemi szervek nyálkahártyájában, a placentában és az emésztő- és légzési rendszer szöveteiben. Mint azt a korábban részletesen tárgyaltuk, a γδ T-sejtek sokfélesége mind az αβ T-sejtek, mind a B-sejtek sokféleségét felülmúlja. Ez annak ellenére így van, hogy a γδ T-sejtek V-gén „használata" korlátozott. Bár e sejtek funkciójáról, MHC restrikciójukról, targetspecificitásukról jelentős viták folynak, az azonban bizonyított, hogy a γδ sejtek által felismert antigének között igen sok a parazita (pl. Plasmodium) és a filogenetikailag igen konzervatív, legtöbbször fertőző mikrobából származó antigén (pl. hősokk-



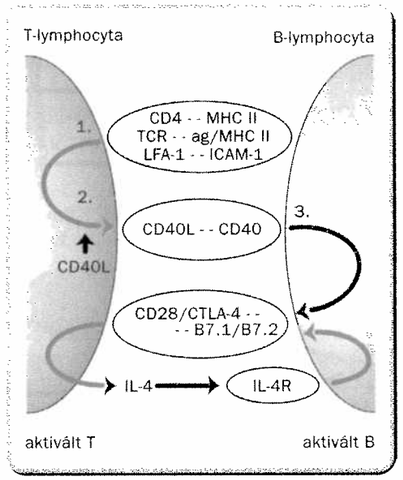
6.8. ábra. $CD4^+$ reguláló T-sejt populációk

A $CD4^+$ reguláló T-sejtek két fő típusát a thymusban szelektálódott nat Treg-sejtek és a periférián citokinek indukciós hatására kialakult indukált Treg- (iTreg) sejtek képviselik. Az iTreg-sejtek TH3 és Tr1 alpopulációit különböztetjük meg, az előbbiek elsősorban TGF-β, az utóbbiak IL-10 immunszuppresszív citokinek termelése révén gátolják más T-sejtek (Th0, TH1, Th2 és Tc) osztódását, citokin termelését, illetőleg citotoxikus aktivitását.



6.9. ábra. A $CD4^+$, illetve $CD8^+$ T-sejtek kapcsolódása a peptid/MHC komplexhez

A $CD4^+$ T-sejtek TCR-je az MHC-II/peptid, a $CD8^+$ T-sejtek TCR-je az MHC-I/peptid komplexhez kapcsolódik. A CD4, illetve a CD8-lánc az MHC-II, illetve az MHC-I konstans részéhez kötődik.



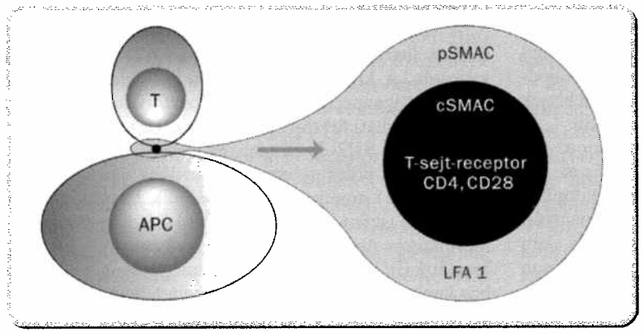
6.10. ábra. Az intercelluláris kapcsolatok időbeli sorrendje felismerő T-lymphocyta és antigénbemutató sejtként szereplő B-sejt között

A kinetikai sorrendben a koreceptorral (CD4) és adhéziós fehérjékkel erősített TCR-peptid/MHC kapcsolatot a CD40/CD40L, majd a CD28/B7 kapcsolat követi. Csak ez után kerül sor a B-sejtet tovább stimuláló IL-4 szekrécióra

fehérje), valamint szuperantigén. Mai vélemények alapján felismerési mintázatukban a γδ T-sejtek inkább a B-lymphocyták felismerési mintázatára, semmint a klasszikus αβ T-sejtekére emlékeztetnek. Más szóval a γδ T-sejtek inkább az antigének konformációját (tehát natív, nem processzált szerkezetét) ismerik fel, és nem a szekvencia által meghatározott szerkezetet. Mint effektor sejtek, a γδ T-sejtek is mutathatnak citotoxicitást és citokintermelést. Egy különlegesen érdekes faktor, a keratinocyta növekedési faktor, amely a bőrel asszociált γδ T-lymphocyták szerepét tanúsítja a kültakaró sejtösszetételének szabályozásában. Úgy tűnik, ezek a T-lymphocyták azért vannak jelen a bőrben, hogy a sérült bőr gyógyulását elősegítsék az epidermális növekedési faktor termelés indukciójával, illetőleg a lokális immunválasz DTH irányú eltolásával. Az intraepithelialis T-sejtek (legyenek bár αβ vagy γδ T-sejtek) recirkulációja jelentősen kisebb, mint a szervezet más részén található αβ és γδ sejteké.

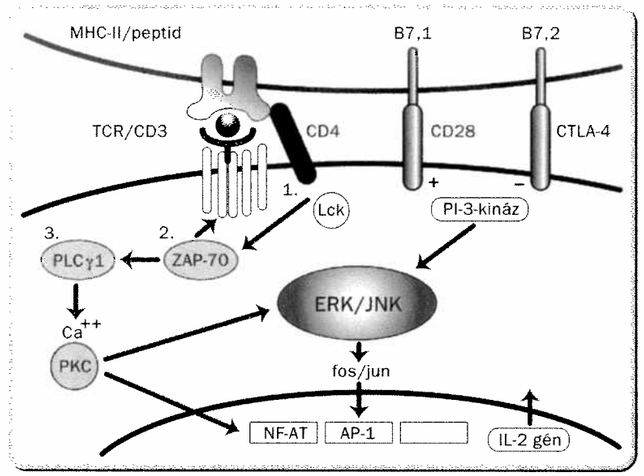
6.1.4. AZ IMMUNOLÓGIAI SZINAPSZIS

A T-sejtek és az antigénbemutató sejtek közötti kapcsolódás helye az ún. immunológiai szinapszis. Ennek a két sejt közötti határfelületnek a molekuláris szerveződése különleges. A T-sejt-antigénbemutató sejt határán létrejön a szupramolekuláris adhéziós komplex **(SMAC) (6.11. ábra)**. Ezen belül két koncentrikus, kör alakú területen belül más és más sejtfelszíni molekulák szerveződnek. A perifériás, nagyobb átmérőjű körnek megfelelő pSMAC területén kapcsolódik a T-sejt LFA-1 molekulája az antigénbemutató sejt ICAM-1 molekulájával. A centrális, belső kör területén (**cSMAC**) található a TCR komplex, mely az MHC-peptid komplexhez kapcsolódik, a CD4-molekula (mint az MHC-hez kapcsolódó koreceptor), valamint a CD28 kostimulációs molekula, mely a B7-molekulával kapcsolódik az antigénbemutató sejten. A helper T-sejtek esetében a B-sejtekkel alkotott immunológiai szinapszis kialakulásához 5-30 perc szükséges, és az érett szinapszis 12-24 óráig fennmarad a két sejt között. Ezzel szemben a citotoxikus T-sejt és az általa felismert target sejt között 3-5 perc szükséges az érett szinapszis kialakulásához, amely mindössze 5 percig marad fenn, ez az idő elegendő a preformált, perforint, granzim enzimet és granulolizint tartalmazó granulumok tartalmának a kiürítésére. A citotoxikus sejt ezután tovább vándorol, a target sejt azonban a rövid idejű kapcsolódást követően apoptózissal elpusztul.



6.11. ábra. A T-sejt–antigénbemutató sejt közötti érett immunológiai szinapszisban létrejövő membrán adhéziós komplex (SMAC) felépítése

Két körkörös területen (a perifériás pSMAc és a centrális cSMAc területén) jellegzetes szerveződésben figyelhetők meg a T-sejt membránjának molekulái.



6.12. ábra. A T-sejtes jelképzés és jelátvitel korai eseményei

Az TCR/CD3–MHC/peptid kölcsönhatás után először a CD4-hez intracitoplazmatikus kapcsolt lck protein-tirozinkináz foszforilálja a ζ-láncokat (1). A foszforilált ζ-láncok foszfotirozinjaihoz kapcsolódik egy másik protein-tirozinkináz, az SH2 doméneket tartalmazó ZAP-70 (2). Ennek aktivációja (foszforiláció) vezet a foszfolipáz C γ aktivációjához (3), amely protein-kináz C-n (PKC) át vesz részt a jun kináz komplex (JNK) JUN/ERK komplex aktivációjában. A másik jelet a JNK/ERK a B7.1-gyel komplexbe került CD28-tól kapja, PI-3 kinázon keresztül. A JNK és az ERK teljes aktivációjához (és a jun/fos termelődéséhez) e két szignál kell. A CTLA-4-B7.2. kapcsolat (amely jóval nagyobb affinitású mint a CD28-B7 kapcsolat)szabályozza gátolja a PI-3-kinázt. A jun/fos az AP-1 transzkripciós faktort alakítja ki, ez az NF-AT-vel együtt szükséges az IL-2 gén átírásához. A folyamatban a ceramid révén apoptotikus úton gátló szerepet játszik a szfingomieliináz (SM) enzim

Korábban úgy vélték, az adaptív (szerzett) immunitás antigénfelismerő receptorai rendkívül specifikusak, azaz feltételezték, hogy pl. egy adott TCR egyetlen MHC-peptid epitóp linganddal képes specifikusan kapcsolódni. Mára nyilvánvalóvá vált, hogy a **T-sejtek** epitópfelismerése degenerált. Ugyanazon TCR igen nagy számú (többszázezer, esetleg milliós nagyságrendű) egymással több-kevesebb szerkezeti hasonlóságot mutató peptid/MHC komplexhez képes változó aviditással kötődni. Azaz egy adott T-sejt-receptort sokkal inkább egy felismert peptidepitóp-spektrum jellemez, mintsem egyetlen epitóp szelektív felismerése. Az egyes T-sejt-receptorok degenerált epitópreaktivitása és más TCR-ekkel részlegesen átfedő módon felismert epitópspektruma biztosítja végső soron, hogy változó környezeti körülmények között is képesek legyünk hatékony T-sejt-válasz kialakítására bármely antigénnel szemben.

6.2. T-sejtek aktivációja

Az előzőekben a T-sejtek antigénnel történő kölcsönhatásának molekuláris szereplőiről esett szó. Ez a fejezet a kölcsönhatás következményeit, a T-sejtek aktivációját és klonális felszaporodását tárgyalja. Az aktiváció során a T-sejtek autokrin módon szabályozott osztódáson mennek át, és ellátják megfelelő effektor funkcióikat (a Th-sejtek citokineket termelnek, a Tc-sejtek elpusztítják a megfelelő antigént hordozó célsejtet, a reguláló T-sejtek gátolják más T-sejtek működését), valamint antigénspecifikus memória T-sejtek alakulnak ki. A T-sejtek aktivációja során az antigénspecifikus kapcsolat után többszörös jelátvitel történik, átmenetileg gének aktiválódnak, az általuk kódolt sejtfelszíni és szecernált fehérjék termelődnek, majd a T-sejtek mitózisa indukálódik.

Mai ismereteink szerint ebben a folyamatban az antigénreceptor komplexek (a TCR és a BCR) és az Fc-receptorok (az FcεRI-ben és számos FcγR) citoplazmatikus részének tirozinjai (26 aminosavas konzervált szakaszok, immunreceptor tirozin alapú aktivációs elem – **ITAM**, T-sejtben 10 fordul elő) kovalens módosuláson mennek át. Ennek során egy sor közvetve vagy közvetlenül szereplő intracelluláris fehérje (T-sejtben a CD3ζ, ε és δ, majd a ZAP-70, foszfolipáz-C és számos intracelluláris adapterfehérje) foszforilációja kulcsmozzanatnak tekinthető **(6.12. ábra)**. A kapcsoló funkciójú adapterfehérjék közül egyre többet ismernek fel, ezek számos intracelluláris fehérjekapcsolatot lehetővé tevő, mozaikszerű, időben változó összetételű, makromolekuláris komplexek felépítésére alkalmas fehérjemolekulák. Ennek során protein-kinázok foszforilálják, különböző módon módosítják azokat a DNS-hez kötődő transzkripciós fehérjéket, melyek a génexpresszió szabályozás során a gének enhancer elemeihez kapcsolódva megváltoztatják a gének átírását. A módosítás oligomerizációt vagy/és az endogén inhibitoroktól való megszabadulást jelent. Az ITAM-kapcsolt serkentő hatású események gátlására a 13 aminosavból álló ITIM motívumokkal összefüggő molekuláris folyamatok szolgálnak.

6.2.1. A T-SEJT-AKTIVÁCIÓBAN SZEREPLŐ KORAI FOSZFORILÁCIÓS ESEMÉNYEK

Ahogy ezt már említettük a fejezet előző részében, a T-sejtek kontakt és szolubilis fehérjékkel való kölcsönhatásai időrendben meghatározott sorrendben juttatják el a T-sejtet az aktivált állapotba. Ezek a folyamatok jellegzetes intracelluláris jelátviteli folyamatokkal állnak kapcsolatban. A CD4-molekula a p56 lck protein-tirozinkinázzal, a TCR/CD3 komplex elsősorban az ugyancsak src géncsaládhoz tartozó ZAP-70-nel áll kapcsolatban. A CD28-láncok ligandkötése (B7.1 vagy B7.2) a PI-3-kinázt aktiválja.

A folyamat során legelőször a TCR/CD3 komplex ζ-lánca foszforilálódik, feltehetően a CD4-molekulával kapcsolt lck-kináz által. Ezután a megfelelő tirozinján (eltérő antigénpeptid „zavart" ζ-foszforilációt előidézve gátlást okozhat) foszforilált ζ-lánchoz kapcsolódik a tirozin-P-t kötő SH2-doménnel rendelkező ZAP-70-kináz. A ZAP-70 a kötés nyomán foszforilálja a a foszfolipáz C-t (PLC-γ1), amely ezáltal aktiválódik. Ezután következik be a jól ismert foszfatidil-inozitol 4,5-difoszfát (PIP2) hidrolizis és diacilglicerollá (DAG) és inozitol 1,4,5-trifoszfáttá (IP3) bomlik. Az IP3 intracelluláris receptoraihoz kapcsolódik és mobilizálja a sejten belüli Ca^{2+}-t, ezáltal megnő az intracelluláris Ca^{2+}-szint. A DAG és a Ca^{2+} hatására aktiválódik és transzlokálódik a protein-kináz-C (PKC) enzim. A Ca^{2+} kalcineurinnal képez komplexet, amely (többek között) az IL-2 szintéziséhez szükséges egyik transzkripciós faktort (NF-AT) aktiválja. A PKC emellett egyéb citoplazmatikus fehérjéket (pl. Vav) aktivál, amely egyik komponense a JNK-nak, egy mitogénaktivált protein-kináznak (MAPK). Ez az egyik forrása a jun és fos onkogének aktivációjának, melyek az IL-2 másik transzkripciós faktorát, az AT-1-t aktiválják.

A PKC aktiválását (forbol észterekkel) és a Ca^{2+}-szint emelkedését (Ca-ionoforokkal) mesterségesen is el lehet érni, ez együtt ugyancsak (antigéninger nélkül) a T-sejt aktivációjához vezet.

Az imént ismertetett TCR-en át érkező és a CD3 komplex révén közvetített jel mellett egy második jelre is szükség van, ezt elsősorban egy másik membránfehérje-membránfehérje kölcsönhatás CD28-B7 kapcsolat biztosítja. Ennek során a CD28 foszfoinozitol-3-kinázt (PI 3-kinázt) és egy másik protein-kinázt köt és aktivál. Ennek hatására lesz teljes az imént említett JNK aktiválása, azaz az AP-1 transzkripciós faktorhoz szükséges jun és fos aktivációja. Egy feltehetően kissé más szerkezetű, B7 (B7.2) az időben később kifejeződő (CD28 analóg) CTLA-4-hez kapcsolódik, méghozzá jelentősen nagyobb affinitással, mint a CD28. A CTLA-4- B7.1, B7.2 (CD80, CD86) kölcsönhatás a CD28-hoz hasonló folyamat, de éppen ellenkező hatást idéz elő, egyes adatok szerint úgy vesz részt a perifériás T-sejt-tolerancia kialakításában, hogy gátolja a JNK aktivitását, bár az is lehet, hogy más mechanizmus révén történik a gátlás. Az ellentétes hatású A CD28/ és CNTL-4 B7.1/B7.2 (CD80/ CD86) kölcsönhatás így az IL-2 szintézis, azaz a T-sejt-proliferáció szabályozásának egyik leglényegesebb kostimulációs szabályozási mozzanatát jelentik. A folyamat során meghatározó a B7-molekula expressziója, ennek mértékét számos, a természetes immunitáshoz tartozó hatás szabályozza. Alacsony kostimuláció (pl. azaz alacsony B7 kifejeződés miatt) anergiához, tehát immuntoleranciához vezet.

A lényeg tehát az, hogy a TCR-MHC/peptid kölcsönhatás szabályozása a kostimulációval történik, ennek hiánya (a csak TCR-peptid/MHC kapcsolódás) specifikus válaszképtelenséget (anergiát) idéz elő.

Nagyon sok egyéb kostimulációs kapcsolat ismert, ezek helyi, aktuális mintázatától függ, melyik T-sejtpopuláció válaszol és hogyan.

Szintén az igen hamar bekövetkező eseményekhez tartozik, hogy emelkedik a T-sejtek intracelluláris pH-ja, fokozódik a Na^+ be- és a K^+-kiáramlás és nő az quabain-érzékeny ATPáz-aktivitás.

A folyamatok reverzibilitását és többoldalú, összetett szabályozottságát jelzi, hogy a járulékos fehérjék között igen jelentős mennyiségben (kb. 10%!) szereplő tirozinfoszfatáz aktivitású CD45. A foszforilációs események mellett tehát egyre több jogos figyelem terelődik a foszfatázokra, ezen belül a tirozinfoszfatázokra (PTPázok). A két legjobban ismert PTPáz a receptorszerű, transzmembrán CD45 és nem receptor típusú citoplazmatikus az SHP (vagy HCP). Mindkét fehérje minden haematopoeticus sejtben kifejeződik, szerepük a tirozin-foszfát eltávolítása révén a sejtaktiváció negatív, illetve pozitív szabályozásában rejlik. Ma úgy gondoljuk, hogy a foszforilált tirozinnal (Y-P) kapcsolódó, SH2 domént tartalmazó foszfatázoknak kiemelt jelentőségük van a lymphocyta aktivációja során keletkező intracelluláris, átmeneti makromolekuláris komplexek kialakulásában.

6.2.2. GÉNAKTIVÁCIÓ ÉS -KIFEJEZŐDÉS A T-SEJT AKTIVÁCIÓ SORÁN

Percekkel, illetve órákkal a TCR antigénkötése után egy sor új mRNS jelenik meg a T-sejtekben, ezek protoonkogéneket, citokineket és citokinreceptorokat kódolnak.

A protoonkogének közül a már említett c-myc, illetve a c-fos és a c-jun a legjelentősebb. A c-myc az osztódásnál a DNS szintézis iniciálásához, a c-fos és a c-jun pedig az IL-2 gén átírásához szükséges **(6.12. ábra)**. Ezen a szinten gátolja a T-sejt-aktivációt a gyógyászatban ma már kiterjedten alkalmazott cyclosporin A és az FK-506 is, amelyek a citoplazmában levő ciklofilinhez kötődve gátolják a kalcineurint, az IL-2 átíráshoz szükséges egyik transzaktivációs faktor (NFAT) Ca^{2+}-függő aktivációját.

Az IL-2 és a IFNγ gének átírása az antigén kötését követő egy órán belül indul meg. A specifikus, autokrin módon ható T-sejt növekedési faktor, az IL-2 transzkripciója során mai tudásunk szerint legalább négy (NFAT, NFκB, Oct-1 és AP-1) transzkripciós faktor kötődik az IL-2 gén specifikus enhancer részéhez. Az AP-1-molekula fehérjealegységei ugyanakkor az előbb említett két onkogén termékei, a jun és a fos fehérjék. Ezen a szinten nyer molekuláris értelmet az a tény, hogy a T-lymphocyta aktivációjához két jel szükséges.

6.2.3. IL-2-RECEPTOROK SZEREPE A T-SEJTEK OSZTÓDÁSÁBAN

Az IL-2 hatására napokon (2-3) belül jelentős proliferáció indul meg, a T-sejtek a G0- vagy G1-fázisból S-fázisba kerülnek. Az IL-2 autokrin hatása természetesen csak a megfelelő citokinreceptor sejtfelszíni kifejeződésekor érvényesülhet. Az IL-2 receptor három lánca közül (lásd még 3.4.4.2 alfejezet és **3.4.6. ábra**) az 55 kDa-s α-lánc (CD25) transzkripciója egy vagy több PKC-függő transzaktivációs faktor jelenlétét igényli. Az IL-2-receptorok igen kis számban mindig jelen vannak a T-sejt felszínén, de kifejeződésüket saját ligandjuk, az IL-2 igen nagymértékben fokozza. Az önerősítő folyamat lényege tehát az, hogy az IL-2 bekötődése nyomán megnő az IL-2 receptorszám, azaz a T-sejtek „IL-2 érzékenysége". Az IL-2-receptorok expressziójára, továbbá az IL-2 termelésre a felszíni szialoforinmolekulák (CD43) stimulációja is hat. Mivel az IL-2-bioszintézishez két szignálra, a specifikus antigéningerre és a CD28-B7 kölcsönhatásra volt szükség, világosan kirajzolódik a T-sejt-aktiváció specifikus, szelektív jellege.

Ez a specifikus TCR/CD3–MHC/peptid és a nem antigénspecifikus CD28-B7 kapcsolat együttes, időben igen közel eső megvalósulását feltételezi. A CD28/B7.1, CTLA-4/B7.1.-B7.2 kostimulációs kapcsolatok megléte vagy hiánya mai nézeteink szerint központi jelentőségű az immunaktiváció vagy anergia kialakulásában.

Emellett az APC által termelt kostimulátor IL-1 helyi koncentrációja igen alacsony, valójában csakis a közvetlen közel levő T-sejtek IL-1 receptoraira képes hatni. A „közelében" viszont csak a specifikus TCR-jével az APC által bemutatott antigénhez kötődő antigénspe-

6.2. táblázat

Naív (szűz) és memória T-sejtek tulajdonságai

Tulajdonság	Szűz T-sejt	Memória T-sejt
Membránmarker		
CD44*	alacsony	magas
CD45RA	magas	alacsony
CD45RO	alacsony	magas
L-szelektin (CD62L)*	magas	magas
Válasz	lassú	gyors
Lokalizáció	nyirokcsomó, lép	nyirokcsomó, lép
Élettartam	rövid	hosszú (hónap,év)
Recirkuláció	igen	igen (más mintázat)
Variábilis gének módosulása	nincs szomatikus mutáció	nincs szomatikus mutáció
Citokin termelés		
IL-2	igen (sok)	igen (kevés)
IL-4	nem	igen
IFN?	nem	igen
Egyéb adhéziós molekulák		
LFA-1*	alacsony	magas
LFA-3	alacsony	magas
CD2*	alacsony	magas

* Frissen aktivált sejtek esetében a CD62L kifejeződés lecsökken, viszont a sejteken megjelenik a CD69 marker. A CD44, LFA-1 és CD2 magas szintje a nemrég aktivált T-sejteken a memória sejtekére emlékeztet.

cifikus T-sejt található. Ez a tény rendkívül jelentős, ez is biztosítja a szelektív (azaz specifikus) T-lymphocyta választ. Tehát ebben a specifikus TCR-t hordozó sejtben indukálódik szelektíven több IL-2, ez „regulálja fel" a saját IL-2 receptorát, más szóval ez a specifikus T-sejt fog a növekedési faktor IL-2 hatására osztódni. A folyamat reverzíbilis, de az IL-2 függő sejtosztódás csökkenésének molekuláris mechanizmusáról még hiányosak az ismereteink.

Jelentős tényező az önerősítés folyamatában az is, hogy az IL-2 receptorokon keresztül ezt követően már olyan jelek jönnek létre, amelyek egyaránt képesek a c-jun és a c-fos termelés emelésére, és a c-myc átírás serkentésére. Ez tehát azt jelenti, hogy szemben a T-sejt-aktiváció kezdetével, amikor külön „bemenet" biztosította a c-fos, illetve a c-jun létrejöttét, az aktiváció későbbi fázisában az IL-2 már maga is képes erre (lásd **3.4.6. ábra**).

Ez a specifikus és érzékeny T-immunválaszt biztosító klonális felszaporodás molekuláris háttere.

Fontos megjegyeznünk, hogy az IL-2 kulcsfontosságú a perifériás tolerancia fenntartásában, ugyanis a natTreg-sejtek nagy affinitású IL-2-receptor expresszálnak. Az IL-2 fokozza *in vitro* a reguláló T-sejtek proliferációját és szuppresszor funkcióját.

6.2.4. T-MEMÓRIASEJTEK

Mint említettük a Th-, Tc- (CTL) és Treg-sejtek mellett, a T-sejt antigénaktivációja során hosszú életű memória T-sejtek is kialakulnak. A B-memóriasejtekhez hasonlóan, a T-memóriasejtek felszíni markerek alapján történő elkülönítése a legutóbbi ideig elég hiányos volt. Ma már azonban tudjuk, hogy a CD45 membránkötött foszfatáz molekula extracelluláris részének variációi a naív, illetve memória T-sejtek használható fenotípusos markerei. A két – naív és memória – T-lymphocyta szubpopuláció között igen valószínűen, az antigén (pl. allo-) aktiváció során közvetlen, citokin mediált kapcsolat is van, a naív T-sejtek IL-2-, a memóriasejtek IL-4-termékeikkel hatnának szinergista módon egymásra. A T-memóriasejtek citokintermelésének minőségi változása emellett arra is utal, hogy ezek a sejtek a B-sejtek még hatékonyabb aktivátorai.

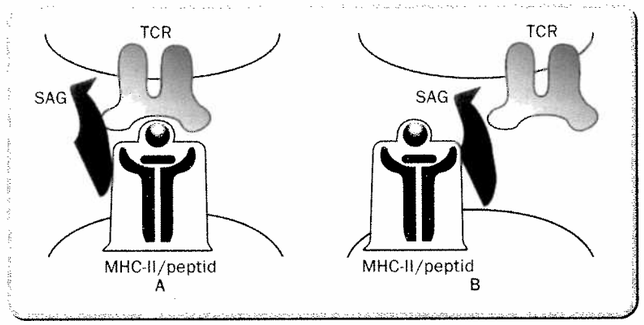
E két T-sejt-populáció néhány jellegzetességét a **6.2. táblázat** foglalja össze.

Meg kell azonban jegyezni, hogy abszolút memóriasejt markerek nem léteznek, és használt markerek is szövetspecifikusak (a táblázatban felsoroltak is elsősorban perifériás T-sejtekre vonatkoznak).

A T-memóriasejtek (a B-memóriasejtekkel ellentétben) nem mennek át szomatikus mutációkon, nincs „affinitásérésük". Noha ez az egyes T-sejtek szintjén igaz, a T-populáció szintjén kétségbe vonható, hiszen az antigén koncentrációjának csökkenésével a nagyobb affinitású T-sejteknek több esélyük van az újabb proliferációra. Érdekes jellegzetesség, hogy míg a T-memóriasejteken elsősorban az LFA-1 adhéziós molekulák szintje nő, addig a B-memóriasejteken, az LFA-1 partnermolekulájának, az ICAM-1-nak az expressziója fokozódik nagymértékben.

6.2.5. SZUPERANTIGÉNEK

Bizonyos antigének, igen kis (pM) koncentrációban is képesek T- (és kevésbé ismert módon B-) sejteket stimulálni. Ezek az antigének nem kerülnek feldolgozásra és nem MHC-korlátozott módon kerülnek kapcsolatba a



6.13. ábra. A szuperantigének kapcsolódása a T-sejt-receptorhoz

A szuperantigének (SAG) a TCR/MHC komplexhez belülről (A), vagy kívülről csatlakozva poliklonálisan aktiválják a T-sejteket.

T-sejttel. Ennek a molekuláris háttere az, hogy a szuperantigének az MHC-II molekulák „külső" (nem peptidkötő) részéhez kapcsolódva, egyes TCR β-láncok egy olyan szakaszához kötődnek, amely nem vesz részt az antigénkötőhely kialakításában (**6.13. ábra**). Ezáltal a szuperantigének egyidejűleg nagyon sok T-sejt-klónt képesek aktiválni. Egyes számítások szerint, míg a „hagyományos" T-sejtek közül minden százezredik reagál a specifikus antigénnel, addig egy szuperantigén minden ötvenedik T-sejtet, tehát 2000-szer annyit aktivál.

Ez a poliklonális kölcsönhatás jelentős citokin- (IL-2, IFNγ) termelést, lymphocytaproliferációt okoz és végső soron sokkos állapotot idéz elő.

A szuperantigének között endogén és exogén antigéneket találunk. Endogén szuperantigének az eddig csak egérben azonosított Mls-antigének, melyek valószínűleg integrált retrovírusok termékei. Az Mls-expresszió a thymusban a megfelelő β-láncokat hordozó T-sejtek delécióját idézi elő.

Exogén szuperantigének között bakteriális (pl. Staphylococcus, Streptococcus, Mycoplasma, Clostridium, Pseudomonas) entero- és exotoxinokat, valamint virális (pl. veszettség) nukleokapszidokat találunk. Ezek a poliklonális

MHC-nem korlátozott hatások szélsőséges esetben jelentősen módosíthatják a periférián levő T-sejt-repertoár egy részét, anergizálva vagy kiiktatva azt.

6.3. Sejtközvetített immunitás

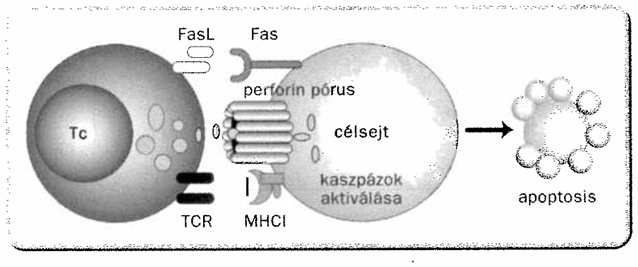
A kifejezés, „sejtközvetített immunitás" nem egészen helytálló, egyrészt mert az ún. „humorális" immunválasz is sejt- (B-, Th- stb.) közvetített, másrészt a klasszikus sejtközvetített immunválasz egyes típusaiban az antitesteknek jelentős szerepe van. A sejtközvetített immunitás folyamataiban a T-sejtek különböző típusai mellett, antigénre nem specifikus sejtek: természetes ölősejtek (NK), macrophagok, neutrophil és eosinophil granulocyták is részt vesznek. A sejtközvetített immunitás folyamataiban antigén-specifikus és nem specifikus elemek egyaránt szerepelnek. Így például mind az antigénspecifikus, mind a nem specifikus sejtek (antigénspecifikus) Th-sejtek citokinjeit „használják" a sejtközvetített immunitás során. Természetesen szintén antigénspecifikus az az antitest, amely egyébként nem antigénspecifikus sejtek Fc-receptoraihoz kötődve vesz részt a sejtközvetített immunitásban. Lényeges eltérés a humorális immunválasztól, hogy míg az elsősorban az extracelluláris antigének (baktériumok és termékeik) eltávolításáért felelős, addig a sejtközvetített immunitás intracelluláris patogének, vírussal fertőzött sejtek, tumorsejtek és idegen szövetek ellen jelent hatékony védekezési formát. A sejtközvetített immunválasz két nagyobb részre osztható; a közvetlen citotoxicitásért, illetve az ún. „késői típusú" túlérzékenységért (DTH) felelős effektor sejtek aktivitásának kategóriájára.

6.3.1. KÖZVETLEN CITOTOXIKUS VÁLASZ

Az idegen vagy módosult sejteket az immunrendszer elpusztítja. A célsejtek allogén, vírusfertőzött, malignus vagy kémiailag modifikált sejtek lehetnek. Alábbiakban az antigénspecifikus és nem specifikus effektor mechanizmusokat tekintjük át.

6.3.1.1. Citotoxikus T-sejtek (Tc) működése

Mint már említettük az MHC-I osztályú antigénekre korlátozott $CD8^+$ αβ TCR/CD3 T-sejtek többsége citotoxikus hatású (emellett, kis számban az MHC-II osztályú antigénekre korlátozott $CD4^+$ αβ TCR/CD3 sejtek között is előfordulhat citotoxikus sejt). A folyamat első része a szenzitizálódás, ennek során a Tc-sejtek a Th-sejtek



6.14. ábra. A citotoxikus T-sejt (Tc,CTL) működése

A Tc-sejt antigénreceptorával felismeri a célsejt felszínén az antigént az MHC-I-gyel együtt. A kapcsolódás után történik meg a célsejt elpusztítása perforin/granzim vagy Fas/Fas-ligand kapcsolódást követően, majd a Tc újra felhasználásra kerül.

citokinjeinek hatására aktiválódnak (IL-2 receptorokat jelenítenek meg), majd IL-2 hatására osztódnak, bár nem olyan nagy mértékben, mint a Th-sejtek. Az osztódás eredményeképpen citotoxikus működésre alkalmas effektor Tc-sejtek jönnek létre. Reagálva a MHC-I molekulákkal együtt megjelenő felszíni antigénekkel, a Tc-sejtekben a célsejt elpusztulásához, apoptózisához vezető biokémiai események indukálódnak.

A szenzitizálódási fázis jól követhető, illetve mérhető in vitro (kevert lymphocyta reakció – MLR) és in vivo (graft versus host) reakciókkal. Előbbiben in vitro körülmények között különböző emberekből származó lymphocytákat kevernek össze úgy, hogy az egyik (stimuláló sejt) osztódását megakadályozzák. Az MLR során az eltérő antigének (pl. MHC-II típusú alloantigének) a válaszoló sejtben de novo DNS szintézissel követhető osztódást váltanak ki. Ennek során Th-sejtek közreműködésével aktív Tc-sejtek (CTL) jönnek létre.

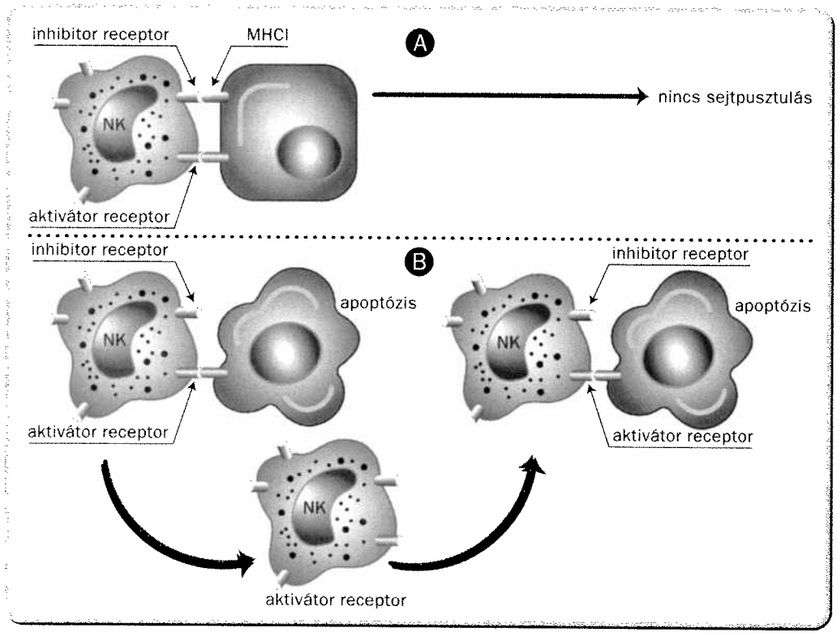
A graft-versus-host reakcióban az allogén recipiensben a bejuttatott immunkompetens lymphocyták reagálnak (osztódnak) a gazdaszervezet allogén sejtjeivel való találkozás nyomán, és ez mérhető súlyváltozásokat idéz elő a gazdaszervezet lépében.

Az effektor fázis során történik meg a célsejt elpusztítása.

Ennek mechanizmusát a **6.14. ábra** mutatja be. Az első lépés a Tc-sejtek TCR-jeinek kapcsolódása az antigén/MHC-I komplexszel. A kapcsolódásban természetesen adhéziós fehérjék is részt vesznek, így a CD8–MHC-I kapcsolódás mellett az LFA-1–ICAM-1 kölcsönhatás is kimutatható a Tc- és a célsejtek között. Megállapították, hogy a kölcsönhatás első néhány percében az LFA-1–ICAM-1 kapcsolat aviditása megnő, majd bizonyos idő elteltével újra csökken, és a sejtek disszociálnak. A magas aviditású kapcsolódás ideje alatt a Tc sejtekben az elektrodenz granulumok a célsejttel közös felszínére orientálódnak. Ezt követi a Ca^{2+}-ionok beáramlása és a granulumok exocitózisa. A granulumok anyaga elsősorban a perforin. Emellett hat szerinészteráz (granzim A-F), valamint a target sejtben apaptózist indukálni képes granulolizin található a Tc-sejtek granulumaiban. A perforinmolekulák kapcsolódása után a célsejt membránja konformációs változáson megy át, Ca^{2+} jelenlétében a perforin 70 kDa-os monomerjei polimerizálódnak, és egy hengeralakú, 5–20 nm átmérőjű pórus alakul ki. A póruson át bejut a sejtbe a citotoxikus granulum többi komponense. A bejutó granzim enzimek aktiválják az apoptotikus kaszpáz 3-at és apoptózis idéznek elő.

A perforin molekulárisan jelentős homológiát mutat a komplement C9-komponensével, és a komplementmediált lízis nyomán is hasonló pórusok alakulnak ki a célsejt plazmamembránjában. Még nem világos, hogy mi okozza a Tc-sejtek rezisztenciáját a granulumok toxikus anyagaira. Feltehetően a Tc-sejtek termelnek egy fehérjét („protektin"), amely gátolja a perforinok polimerizációját, vagy pedig a membránba ékelődésüket. Nem lehetetlen, hogy közvetlenül a TCR-antigén/MHC kapcsolódás mentén valósul csak meg a perforin hatás, így a perforin nemcsak a Tc-ket, de a környezetben levő egyéb sejteket sem károsítaná.

A perforintól, granzimektől függetlenül is képesek a citotoxikus T-sejtek apoptózist indukálni a felismert célsejtben. A citotoxikus sejt felszínén Fas-ligand (tagja a TNF-géncsaládnak, ahova a CD27L, CD40L stb. is tartozik), a targetsejten (és az aktivált T-sejten, lásd később) Fas (Apo-1, CD95) indukálódik. Kölcsönhatásuk a Fas aggregációját idézi elő, és a Fas-molekulával kapcsolt



6.15. ábra. A természetes ölő (NK-) sejt működése

Az NK-sejt kapcsolódik a célsejttel, majd annak elpusztítása után új célsejt elpusztítására képes.

„haláldomének" (TRADD, FADD) aktivációja következik be, ennek eredménye a programozott sejthalál. A Fas ligand és a TNFα (valamint az IFNγ) indukciójában működő faktorként nemrég fedezték fel az IL-18-at. A folyamat során expresszálódnak a Ced-3- és Ced-4-gének. Az egyik apoptózis fehérjéről, a Ced-3-ról kiderült, hogy azonos az interleukin-1 konvertáló enzimmel (ICE), amely egy aszparagin mellett hasító cisztein-proteáz és több más hasonló enzimmel együtt a kaszpázok közé tartozik. Az apoptotikus folyamata részei a transzglutamináz és a DNS-bontó endonukleázok is. Az apoptózis gátlásának, illetve serkentésének szabályozása rendkívül lényeges szabályozási folyamat, benne szuppresszor gének termékei (pl. p53) és az ezek ellen ható antiapoptotikus anyagok (pl bcl-2) szerepelnek. A p53 gének mutációinak tanulmányozása az onkológia egyik központi témaköre. A szerkezeti kapcsolat funkcionális hátterét nem ismerjük. A bcl-2 (Ced-9) génről ugyanakkor tudjuk, hogy antiapoptotikus hatású, kifejeződése malignus folyamatokban ma már szinte rutinszerűen tanulmányozott. A Bcl-2 represszorai (Bax, Bclxs) ugyanakkor természetesen segítik az apoptózist. Ma már az is ismert, hogy az apoptotikus folyamatokban egy szfingolipid, a szfingomielináz által termelt ceramid is részt vesz. Apoptózist indukálnak a TNFβ (limfotoxin) és a kortikoszteroidok is.

6.3.1.2. NK- (természetes ölő) sejtek

Az NK-sejtek nagy elektrodenz granulumokat tartalmazó lymphocyták (LGL), legfontosabb jellegzetességük, hogy bár nem random a specificitásuk, mégsem antigénspecifikusak, nincs MHC korlátozottságuk, TCR-t és a hagyományos értelemben vett CD3-at nem expresszálnak. Felszínükön a CD3-komplexből csak a ζ-lánc homodimerje mutatható ki, és e lánc itt feltehetően az Fc-receptor tulajdonságú (lásd később). A keringő lymphocyták mintegy 5%-át kitevő NK-sejtek eredete még nem teljesen tisztázott, de minthogy rajta markáns T-lymphocyta- (pl. CD2) markerek találhatók, ma már egyértelműen lymphocytának tartják. Az ismert, hogy az NK-sejtek valamint a Tc- (CTL) sejtek hatnak egymás differenciálódására. Az NK-sejtek túlnyomó többségén CD16, tehát III. típusú, alacsony affinitású Fcγ-receptor mutatható ki. Jellegzetes NK-marker a CD56 (NCAM), egy adhéziós molekula, valamint az NK-sejtek egy részén a CD57 (gp110).

Hiányosnak tekinthető mai tudásunk szerint az NK-sejtek legfőbb biológiai jelentősége nagymértékű antitumor (ritkábban vírus – varicella, CMV – fertőzött sejt elleni) aktivitásukban rejlik. A ma még specificitásában talányos NK-aktivitás nem emelhető a tumorsejt ismételt adagolásával, memóriája nincs.

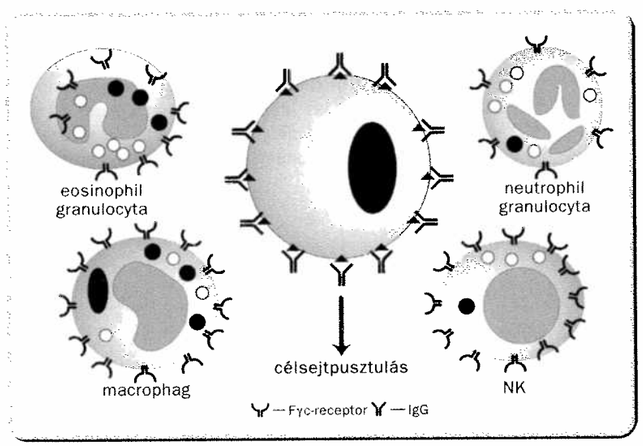
Funkcionális szempontból az NK-sejtek két legfontosabb receptor típusa a „killing" aktivitást serkentő/aktivátor és gátló receptorok típusa.

A gátló receptorok MHC-I molekulákra specifikusak **(6.15. ábra)**, a minden magvas testi sejten kifejeződő MHC-I molekulákhoz kapcsolódva meggátolják, hogy az NK-sejt elpusztítsa a normális testi sejteket. Az intracelluláris patogének általi fertőzés esetében nemritkán megváltozik a sejtek MHC-I expressziója, és ez lehetőséget teremt a fertőzött sejtek az NK-sejtek általi felismerésére és elpusztítására.

Az NK-sejtek aktivitását szabályozó receptoroknak egy része a C-típusú lektinekkel homológiát mutató molekula családba tartoznak, nevük NK-receptor-komplex (**NKC**). Az NK-sejt-receptorok másik csoportja immunglobulin doméneket (ciszteinek között kialakuló diszulfidhidakkal stabilizált fehérjehurkokat) tartalmaz, nevük a **KIR** (killer cell immunoglobulin like receptors). Érdekes módon az NK-receptorok mindkét strukturális csoportja tartalmaz mind aktiváló, mind gátló receptorokat. Két C-típusú lektin heterodimerje (a CD94 és az NKG2) MHC-I-hez képes kötődni. Az NKG2-receptorok az NKG2A és az NKG2B, míg az NKG2 C és NKG2D gátló receptorok.

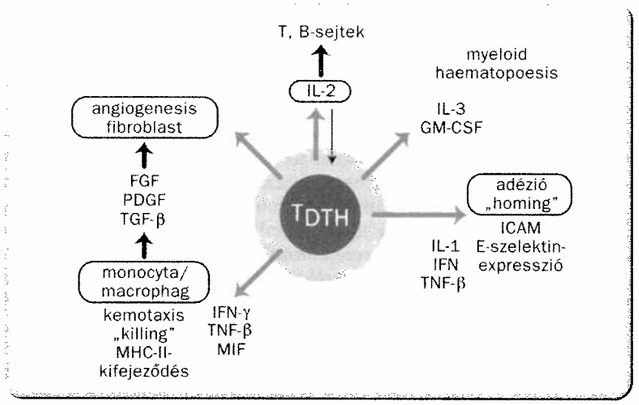
A KIR géntermékek két különböző formája ismert. A KIR-2D két, a KIR-3D három immunglobulin domént tartalmaz. Ugyanazon KIR génnek egyik allélje aktiváló, másik gátló receptor kódol.

Az NK-sejt citotoxikus mechanizmusa nagyon emlékeztet a Tc hatására, hasonló tartalmú granulumok exocitózisa vezet a célsejt pusztulásához, a DNS degradációjához. Az NK-sejtek aktivitását fokozza, a célsejtek spektrumát szélesíti az IL-2 (bár az NK-sejteken csak a magas molekulasúlyú, 70 kDa méretű IL-2 receptorláncot tudták kimutatni) és az IFNγ-t. E citokinek in vitro (vagy ex vivo) adagolásával az NK-sejtek „limfokin-aktivált ölő" sejtekké (LAK) differenciálódhatnak, melyek



6.16. ábra. Antitestfüggő sejtes citotoxicitást (ADCC) végző sejtek

Az Fcγ-receptorral rendelkező NK-, neutrophil és eosinophil granulocyta, valamint macrophag sejtek az IgG antitesttel fedett célsejthez kapcsolódván, elpusztítják azt.



6.17. ábra. A késői típusú túlérzékenység (DTH) mechanizmusa

A T_{DTH}-sejt citokinjei révén módosítja a gyulladás helyszínén a B- és T-sejtek aktivációját, a hemopoesist, a macrophagok működését, az adhéziós fehérjék termelődésére hatva a lokális sejtmigrációt és a környező kötőszöveti szerveződést és a helyi vérellátást

gyógyászati jelentőségéhez korábban nagy reményeket fűztek. Kimutatták azt is, hogy az IL-7 is fokozza az NK-sejt-aktivitást.

Ma még korántsem teljes a természetes immunitáshoz tartozó NK-sejtek biológiai jelentőségéről alkotott képünk. Külön érdekesség, hogy gyakran az NK-sejtek MHC-specificitása „non-self" MHC-ra irányul, aminek élettani körülmények között pl. terhességben, az anyamagzat kapcsolatban van jelentősége. Ezért a progeszteronközvetített védőhatás, a TH2 T-sejtek aktiválódásán át, IL-10 közvetítésével éppen az NK-sejtek gátlására irányul.

Újabb eredmények beszámolnak egy NK- és T-memóriasejt markereket hordozó **$CD4^+NK1.1$ sejtcsoport**ról, amely a periférián $CD4^+$ és az IL-4 fő forrásának tekinthető. Az $NK1.1^+$ alcsoport egy thymusban $CD4^-CD8^-$ αβ, periférián $CD4^+CD8^-$ αβ populáció, számos NK-markerrel, citotoxikus képességgel és viszonylag homogén (a többi T-sejthez képest csökkent méretű) αβ TCR-repertoárral. Elsősorban a thymusban, a csontvelőben és a májban fordulnak elő. Az NK1 T-sejtek által termelt IL-4 az immunválaszt a DTH felől az IgG1 és IgE termelődése felé tolják el. Elképzelhető, hogy a $CD4^+NK1.1$ sejtek a természetes lymphocyták egyik alcsoportjának tekinthetőek.

6.3.1.3. Antitestfüggő celluláris citotoxicitás (ADCC)

Számos olyan citotoxikus tulajdonsággal rendelkező sejt létezik, amelynek felszínén Fcγ-receptor mutatható ki. Amikor specifikus IgG antitest kötődik a célsejt felszíni antigénjeihez, az effektorsejt Fcγ-receptoraival kapcsolódik az antitest Fc-részéhez. Ezt követően zajlik le a citotoxikus reakció, az ADCC. Ezt a reakciót számos sejttípus képes megvalósítani, így az NK-sejtek, macrophagok, monocyták, neutrophil és eosinophil granulocyták (**6.16. ábra**).

Érdekes, hogy az egyes $ADCC^+$ sejttípusok által megtámadott célsejtjek jelentősen eltérnek, pl. férgeket (pl. Schistosoma) elsősorban az eosinophilek, vírus- (pl. kanyaró) fertőzött sejteket pedig macrophagok képesek ADCC-vel elpusztítani.

A hatékony citotoxikus mechanizmus is eltérő sejtenként, macrophagoknál, neutrophil granulocytáknál a citotoxikus granulumok mellett a lizoszomális enzimeknek is, eosinophil granulocyták esetében egyes kationos fehérjéknek is nagy jelentősége van.

6.3. táblázat

Késői típusú túlérzékenység

DTH-indukáló antigének	Antigénbemutató sejtek	Effektor (TDTH) sejtek
Intracelluláris baktériumok: Mycobacterium tuberculosis Mycobacterium leprae Listeria monocytogenes Brucella abortus **Intracelluláris gombák:** Pneumocystis carini Candida albicans Cryptococcus neoformans **Intracelluláris paraziták:** Leishmania sp. Schistosoma sp. **Vírusok:** Herpes simplex Variola(himlő) kanyaró **Kontakt dermatitis:** mérges szömörce pikril-Cl hajfestékek Cr-, Ni-sók	Macrophagok Langerhans-sejtek Vaszkuláris endothelsejtek	$CD4^+$ Th1 (zömmel) $CD8^+$ T (ritkábban, virális antigének esetén)

6.3.2. KÉSŐI TÍPUSÚ TÚLÉRZÉKENYSÉGI REAKCIÓK (DTH)

Az aktivált T-sejtek egy csoportja az antigénnel való specifikus reakció nyomán olyan citokineket termel, amelyek lokálisan gyulladási reakciót váltanak ki, ezt nevezzük DTH-nak (**6.17. ábra**). A reakció jellegzetessége a nem antigénspecifikus gyulladási sejtek, elsősorban a macrophagok nagymértékű infiltrációja. A DTH-reakció (nevével ellentétben) nem (mindig) patológiás jelenség, sőt egyes intracelluláris patogének eltávolításával, valamint a DTH során aktivált macrophagok tumorölő hatása révén igen fontos szerepet játszik. Mesterséges immunizálások, védőoltások során számos olyan faktort (adjuváns) alkalmaznak, amelyek fokozzák a DTH-t.

6.3.2.1. A DTH fázisai

Az antigénnel (**6.3. táblázat**) való elsődleges érintkezés első 1-2 hete alatt történik meg a szenzitizálódás. Ennek során specifikus Th-sejtek aktiválódnak és klonálisan elszaporodnak. Ilyenkor értelemszerűen helyileg nő az antigénbemutató sejtek (macrophagok, epidermalis Langerhans-sejtek, vaszkuláris endothelsejtek) száma.

Az antigénnel való második találkozás (illetve az antigén elhúzódó jelenléte) már a DTH effektor fázisát indukálja. Az aktivált Th-sejtek (ritkábban, főleg vírusantigéneknél $CD8^+$ T-sejtek) citokineket termelnek és ez a monocyták és más nem antigénspecifikus effektorsejtek endothelhez való adherenciájának fokozódását, azaz infiltrációját és rögzülését idézi elő. Az aktivált T-DTH-sejtek tehát az esetek többségében a Th-csoport egy alcsoportját képviselik. A sejtekből mediátorok szabadulnak fel, és ez a helyi reakció jelentős felerősödését, a bevándorolt sejtek differenciálódását (pl. monocytából aktivált macrophaggá) okozza. A reakció csúcspontján (2-3 nap) a jelen levő sejteknek már csak mintegy 5%-a az antigénspecifikus T-sejt. Általában ez elegendő az intracelluláris patogén vagy a másféle szenzitizáló ágens neutralizálásához. Ha azonban ez a reakció elhúzódik, a helyi gyulladásos reakció kóros granulomatosist okozó folyamattá változhat; a szorosan adherált macrophagok epiteloid, vagy fuzionálva óriássejtes formában jelenhetnek meg, lysosomális enzimeik révén súlyos szöveti elhalást okozhatnak. A DTH folyamataiban, különösen a férgek elleni sejtközvetített immunválasz kivitelezésében egyre jobban felismert jelentősége van az eosinophil granulocytáknak. Ezek az Fcγ Fcα és Fcε receptorokat, valamint citokinreceptorokat kifejező sejtek számos citokin mellett RNS bontó toxikus kationos fehérjéket, bázikus fehérjéket és peroxidázt termelnek.

6.3.2.2. Citokinek a DTH-reakcióban

A DTH során termelt citokinek mintázata arra utal, hogy a szereplő Th-sejtek elsősorban a Th1-alcsoportba tartoznak. A DTH során lezajló változásokat a **6.16. ábra** foglalja össze. Az autokrin hatású IL-2 a reakció felerősítésében szerepel, az IL-3 és a GM-CSF a granulocyta/monocyta vonal lokális érésében vesz részt. A Th1-sejtekből származó IFNγ és a TNFβ, valamint az aktivált macrophagok IL-1 és TNFα citokinjei mind a közeli endotelsejtek aktivációjára hatnak, fokozzák a különböző adhéziós fehérjék expresszióját, ezzel további sejtbeáramlást idéznek elő a gyulladási területre. Az aktivált macrophagok által termelt vérlemezke eredetű növekedési faktor (PDGF) fibroblastproliferációt, míg a transzformáló növekedési faktor-β (TGF-β) a kollagénszintézist emeli. Ezek és a szintén macrophag eredetű fibroblastnövekedési faktor (FGF) az endothelsejtek migrációjára és proliferációjára hatnak, amely új ér képződéséhez, angiogenezishez vezet. Az endothelsejtek a citokinhatások nyomán a neutrophil granulocytákra kemotaktikus és aktiváló hatású IL-8-at és monocyta kemotaktikus faktort termelnek, tovább emelve a nemspecifikus leukocyták „kemokinézisét". A T-sejtek „késői" aktivációjában pl. igen jelentős szerepe van a kemokin hatású RANTES-nek. Jelentős helyi hatású a macrophagok migrációját gátló faktor (MIF), mely a sejtek felhalmozódását segíti. Lényeges a basophil granulocytákból és hízósejtekből IgE-közvetített módon vagy más anafilatoxinok (pl. C5a) révén felszabadított hisztamin és más biogén aminok helyi hatása is. A IFNγ-nak a monocyta/macrophag vonal érésében és aktiválásában (pl. a prosztanoid és leukotrién termelésében) is döntő szerepe van, és minthogy a IFNγ hatására az APC-k MHC-II expressziója is nő, fokozódik az antigénbemutatás hatékonysága is. Így tehát a DTH önfenntartó, többszörösen felerősített celluláris folyamataiért elsősorban a Th1, a macrophag és az endotelsejtek által termelt citokinek felelősek.