

A SZERVEZET ENDOKRIN ÉS IMMUN VÉDEKEZŐ RENDSZEREI*

FACHET JÓZSEF, az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1982. XI. 11.

A multicelluláris fajok között a fejlettebbek, így a jelenleg is élő, madár, valamint emlős fajok elterjedése földünkön az utóbbi évmilliók alatt nem következhetett be véletlenszerűen. Jogosan feltételezhetjük, hogy a külvilág „káros” behatásaival szemben megfelelőbb védekező mechanizmusokkal rendelkeztek, vagy a „milieu internal” fenntartásában bizonyultak sikeresebbeknek, mint a többiek, amelyek áldozatul estek a „természetes szelekciónak”.

Természetesen a „homeostasis” fenntartása a fajok egyes egyedeiben igen sokféle kvalitású és intenzitású regulációs folyamatot és azok integrációját igényli, melyeket különböző szempontok szerint csoportosíthatunk; így, pl. feloszthatjuk ezeket a megvalósulás szintje és biokémiai mechanizmusuk szerint, amikor is megkülönböztethetünk intracelluláris (molekuláris) és szupracelluláris (szövetek, szervek, szervrendszerek) szinten megvalósuló, vagy a funkciójuk és anatómiai összetartozásuk alapján működő mechanizmusokat, mint pl. neurális, endokrin, kardio-vascularis stb.

Az egyes szervrendszerek megfelelő működésének a biztosítása normális és megváltozott körülmények között, így pl. stresszben is (Selye 1950) nem tekinthető elegendőnek csak akkor, ha azok működése, illetve adaptációs tevékenysége az egész szervezet szintjén koordinált és egy, a túlélést szolgáló hierarchia törvényeinek van alárendelve.

Tekintettel arra, hogy a neuro-endokrin és az immun-rendszer a szervezet legfontosabb védekező rendszerei közé tartozik, jogosan feltételezhető, hogy működésük és szabályozási rendszerük nem képez ún. izolált vagy zárt rendszert és az adaptációs reakciók során nem zavarják vagy csökkentik a „másik” rendszer eredményességét.

A kutatás mindkét területen dinamikusan fejlődött az utóbbi néhány évtized alatt (vertikálisan és horizontálisan); az egyes területeken dolgozó kutatók nagy ismeret anyaga, valamint a vizsgáló módszereik és eszközeik specializálódása, egyéb tényezőkkel együtt a kutatók többségét arra készíteték, hogy egy-egy szűkebb vagy szélesebb, de meghatározott téma terület

* Stark Ervin akadémikus 60. születésnapja tiszteletére írt tanulmány.

kutatásával foglalkozzanak. Ritkábban adódik arra lehetősége vagy indítéka a kutatóknak, hogy több nagy témán vagy azok határterületén, pl. a neuro-endokrin- és az immun-rendszer adaptációs működésének összefüggéseiben vagy kérdéseiben dolgozzon. Tulajdonképpen ennek a lehetőségnek a személyesen tapasztalt „előnyeivel” és „hátrányaival” szeretném megkísérelni a szervezet talán két legfontosabb védekező rendszerének; a neuro-endokrin- és az immun-rendszer „adaptív” működésének újabban felismert sajátosságait és összefüggéseit — természetesen a teljesség igénye nélkül — összefoglalni.

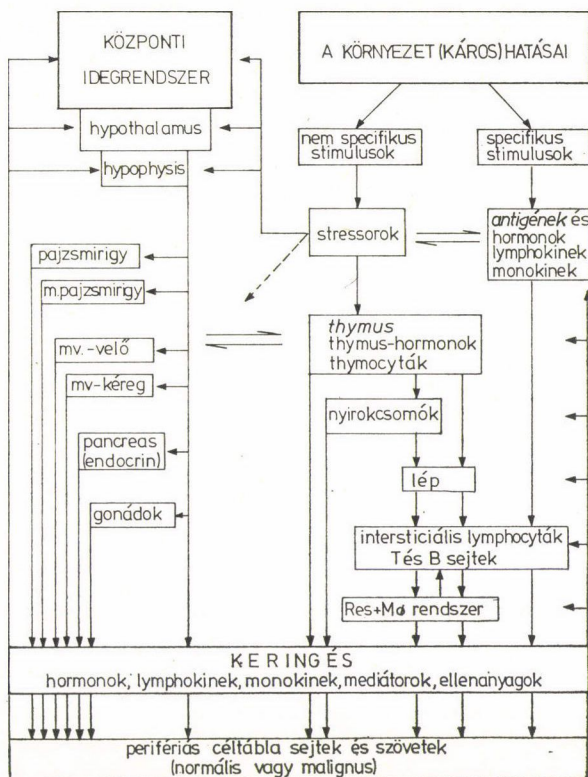
A következőkben a neuro-endokrin és az immun-rendszer „adaptív” működésére vonatkozó, az utóbbi évek során felismert azon sajátosságait szeretném kiemelni, amelyek kihangsúlyozzák azok jellegzetesen „saját” funkcióit és azokat a közös vonásokat, amelyek megkérdőjelezik a két „védekező rendszer” izoláltságát és független szabályozását. A közismert alapok összefoglalása helyett inkább ezeket a szempontokat szeretném kiemelni, előrebocsátva azok hangsúlyozásának esetleges szubjektív motiváltságát is.

I. Gondolatok és kérdőjelek a neuro-endokrin-rendszer „nem specifikus”, „adaptív” működésével kapcsolatban

1. Valóban általános érvényű törvényszerűségnek tekinthető az, hogy a szervezet „nem specifikus” védekező reakcióit aktiválják a stresszorok? Jogosan merül fel ez a kérdés, tekintettel arra, hogy bármely kiválasztott stresszor egy rá jellemző stimulust képez és az adekvát afferens pályákon (vagy mechanizmus útján) halad a megfelelő központba, ezért az így kiváltott védekező reakciók közül csak az ACTH-mellékvesekéreg rendszer aktiválása és adaptációja tekinthető „nem specifikusnak” és „közös”-nek (*Selye* 1950), míg a stresszor sajátosságainak megfelelő egyéb védekező reakciókat máshol kell keresnünk. Egy környezeti hatás pl. endotoxin (LPS) első adása alkalmával is sokféle védekező reakciót vált ki; láz, leukocytosis, B-sejt és makrofág aktiválása (mint antigén és mitogén), ellenanyag válasz stb. és végül, ami közös eredménye más stresszorok hatásának is; az ACTH-mellékvesekéreg rendszer aktiválása (1. ábra).

Ugyanezen endotoxin ismételt adása után bekövetkezik az adaptáció, de ez specifikus lesz, csak erre az endotoxinra vonatkozik és ugyanakkor más stresszorra nem. Az előbbieken felsorolt specifikus LPS hatások természetesen elmaradnak, jelezve, hogy az alkalmazkodás (hozzászokás) az afferens pályákon történt meg, mivel az ACTH-mellékvesekéreg rendszer ismételt aktiválása már nem következik be, noha más „nem specifikus” stresszonnal aktiválható (*Stark és mtsai* 1965, 1968; *Fachet* 1972).

2. Az előzőkből következik, hogy az immunológusok által leírt endotoxin-tolerancia hasonló jelenség. Nevezetesen, az endotoxin (LPS) ismételt, emelkedő dózisban történő adagolása után az LPS-re jellemző toxikus hatások



1. ábra. A szervezet endokrin és immun védekező rendszereinek összefüggései

elmaradnak, sőt elmarad az adjuváns hatása is (Fachet 1973), vagyis kialakul az *adaptáció*, vagy más kritériumok alapján a *tolerancia* állapota. Mindkét állapot specifikusan csak ugyanarra az anyagra érvényes és azonos dózisok, illetve időtartam alatt építhető ki (Fachet 1972, 1973).

3. A már eddig is említett példából kiindulva, a kérdéses endotoxinnal kiépített adaptáció, vagy tolerancia állapota egy hasonló tartamú és specifikus „memória”-val jellemezhető, amely mellékvesekéreg hormonokkal nem vihető át kezeletlen állatokba.

4. Tekintettel arra, hogy a legújabb genetikai kutatások szerint az LPS immunológiai és toxikus hatásainak teljes spektrumáért egy „meghatározott” gén aktiválása felelős, felmerül az a kérdés, hogy az LPS nem specifikus, endokrin rendszerre gyakorolt hatásainak is előfeltétele-e ugyanezen gén aktiválása!? (Watson és Riblet 1974.)

A kérdés ilyen jellegű tanulmányozása lehetőséget adhat egy adott stimulusnak, az említett példából kiindulva az LPS-nek, az endokrin- és immun-rendszerre gyakorolt hatásmechanizmusának vizsgálatára, lehetőleg celluláris és molekuláris szinten.

5. Ugyancsak a stress-stimulus afferens pályáinak és feldolgozó centrumának a fontosságát hangsúlyozza az a tény, hogy igen magas endogén kortikoszteroid szint mellett is képes a stressor aktiválni az ACTH-mellékvesekéreg rendszert, tehát a „hosszú távú” feed-back reguláció nem interferál a stressz-körülmények okozta akut ACTH mobilizációval (Stark és Facht 1963). Természetesen az ACTH-mellékvesekéreg rendszer stressz okozta aktiválását jelentősen gátolja a hosszabb ideig fenntartott magas ACTH, vagy kortikoszteroid szint a vérben, amely gátlás azonban csökkenthető reserpine kezeléssel (Stark és mtsai 1966).

II. Gondolatok és kérdőjelek az immun-rendszer „specifikus” működésével és autonóm (izolált) szabályozásával kapcsolatban

1. Az immun-rendszer működésének jelentőségéről kialakult tudásunk jelentősen módosult az utóbbi 1–2 évtized alatt. Nevezetesen, ma már nem azt tekintjük az immun-rendszer elsődleges feladatának, hogy megvédje a szervezetet a külvilági élő (kórokozó) és élettelen (pl. toxinok) káros ágenseivel szemben, hanem azt, hogy *folyamatosan ellenőrizze és biztosítsa a fajok minden egyedében a „saját” toleranciáját és a „nem saját”* (endogén vagy exogén) *kiküszöbölését*. Ez valójában magába foglal egy olyan *enzor-funkciót*, amely ellenőrizni hivatott az egyed genetikai állományának fenotípusos expresszióját és kiküszöbölni hivatott mindazt, ami eltérő a „sajáttól”, akár genetikai hiba (kromoszóma károsodás, mutáció stb.), akár vírus fertőzés vagy kis molekulájú haptén kapcsolódása következtében jött létre (Burnet 1969).

Az immun-rendszer ilyen jellegű tevékenysége természetesen magába foglalja a „saját” antigénekkal szemben a tolerancia kialakulását és fenntartását is.

A hibás, illetve megváltozott gén tevékenység természetesen csak akkor vezet az immun-rendszer aktiválásához, ha ez a sejtfelszíni struktúrák olyan mértékű megváltozását eredményezi, hogy azok „test idegenné”, tehát antigénné válnak. Az endokrin-rendszer ilyen jellegű „hibája” szintén az immun-rendszer útján küszöbölődhet ki, vagy annak elégtelensége esetén bizonyos komplex kórképek kialakulásával kell számolnunk (malignus daganatok, autoimmun kórképek stb.).

2. Az emlősök szöveti hisztokompatibilitási antigénjeinek sokfélesége, így pl. emberben a HLA-antigének polimorfizmusa alapot szolgáltathat a faj egyes egyedeinek jellemzésére és azok egyes betegségekkel kialakult relatíve nagyobb asszociációjára. Az eddig elért eredmények valóban felhívják a figyelmet egyes endokrin betegségek és bizonyos HLA-haplotípusok (direkt vagy indirekt módon kialakult) összefüggéseire. A további kutatásokhoz az alapok adottak, mivel ismeretes, hogy emberben a HLA-antigének kódolásáért felelős gének a 6., míg egérben a 17. kromoszómán lokalizálhatók (Facht 1978).

3. Az immun-rendszer működése és főleg regulációja szempontjából ma már sokkal kevésbé különíthető el a neuro-endokrin rendszertől, mivel itt is megtalálhatók a szabályozásban és a működésükben résztvevő differenciálódási hormonok (pl. thymosin, thymopoietin stb.), valamint a T, B sejtekből és makrofágokból felszabaduló lymphokinek, monokinek és egyéb humorális faktorok, mediátorok stb. (1. és 4. ábra) (Fachet 1978, Cohen és mtsai 1979).

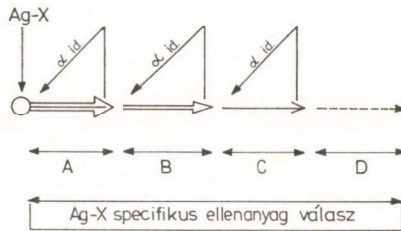
4. Az immun-rendszer az antigén stimulusokra specifikusan reagál, de az első antigén kezelés után a 2. vagy 3. alkalommal adott ugyanazon antigénre már másképpen, fokozott vagy csökkent intenzitású, illetve eltérő kvalitású reakcióval reagál. Ezt a megváltozott reaktivitást a memória-sejtek biztosítják, amelyek a kérdéses antigénre és válasz típusra specifikusak. A memória kiépíthetősége és fennállásának tartama jellemző az adott fajra (illetve egyedre) és a kérdéses antigénre (4. ábra).

Természetesen az ellenanyagok pl. egy kiválasztott AgX-et felismerő része (2. ábra) az immunválasz későbbi fázisaiban is azonos idiotípust hordoz, ezért az ellene képződő α id. ellenanyagválasz a negatív feed-back regulációhoz hasonlóan az AgX által kiváltott ellenanyag válaszok kioltásához vezet. Ez a szabályozási forma még jelenleg is intenzív kutatás tárgya és nem tudjuk, hogy milyen mértékben érvényes a kérdéses antigénnel (AgX) kiváltott más típusú, pl. celluláris immunválaszokra (2. ábra) (Jerne 1974; Richter 1975).

Valószínűleg az immun-folyamatok szabályozásának tanulmányozásában messzemenően érvényesültek a már korábban, az endokrin-rendszer vizsgálatában nyert tapasztalatok is.

5. Az eddigi elképzelésekkel ellentétben az immun-rendszer nem egyszerűen „reagál” az antigénre, hanem *genetikai és humorális szabályozó mechanizmusok biztosítják az egyes reakciók nagyságát, kialakulásának intenzitását, kvalitását és a befejezését is* (McDevitt és Landy 1972; Fachet és Andó 1977, 1978).

A legújabb elképzelés szerint (network theory), amint azt Jerne professzor javasolta (1974) és további vizsgálatok is igazolták (Richter 1975); az ellenanyag válasz első fázisában (2. ábra; A-fázis) olyan AgX specifikus ellenanyagok képződnek — pl. IgM —, amelynek az antigént kötő specifikus része ellen,



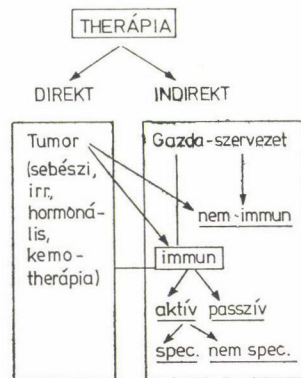
2. ábra. Az ellenanyag-válasz negatív feed-back regulációjának vázlata a „network” teória alapján

anti-idiotipusos (α id.) ellenanyagok képződnek, amelyek az IgM válasz kioltásában részt vesznek. Miközben a reakció tovább halad (2. ábra; B és C fázis) és a megfelelő idiotípus megtartása mellett az ellenanyag nehéz-láncának konstans része más izotípusra vált és így az AgX ellen már IgG vagy IgE típusú ellenanyagok képződnek. Természetesen az IgG és IgE típusú ellenanyagok is azonos id.-vel rendelkeznek és ezért az α id. ellenanyag válasz ezen reakciók kioltását is elősegíti (2. ábra; B, C és D fázisok) (Jerne 1974; Richter 1975).

6. Az immun-rendszer az antigénekre természetesen specifikus immunválaszokkal reagál, azonban *több olyan stimulus ismeretes, amelyek hatása „nem specifikus”,* így pl. a *mitogének* hatása az immun-rendszer sejtjein polyclonalis, a sejt felszínen specifikus receptorokhoz kötődnek és a megfelelő sejtek blaszt-transzformációját idézik elő. Ugyanakkor a mitogénekkal (Con A, PHA stb.) stimulált sejtek olyan humorális faktorokat is szabadítanak fel, amelyek az egyes sejt típusok hatásait mediálni képesek. Ugyanígy „nem-specifikus” az *adjuvánsok hatása*, amikor is egy kérdéses antigénnel egyidejűleg egy olyan anyagot adunk be, amely az antigénnel kiváltható specifikus immunválaszok nagyságát képes fokozni vagy a kvalitását (celluláris vagy humorális) képes befolyásolni (pl. BCG).

A nem specifikus stimulusokhoz sorolható sok olyan anyag vagy kezelés, amelyek általában az immun-rendszer egyes sejt típusainak számát, az egyes „compartment”-ekben való megoszlását, azok recirkulációját, a thymushormonok, valamint a lymphokinek és monokinek termelését, a szérumbelülést és properdin szintjét stb. befolyásolják. Ezek a kiemelt példák jól mutatják, hogy az immun-rendszer *in vivo* teljesítő képessége jelentősen befolyásolható „nem specifikus” anyagokkal, illetve beavatkozásokkal (3. ábra).

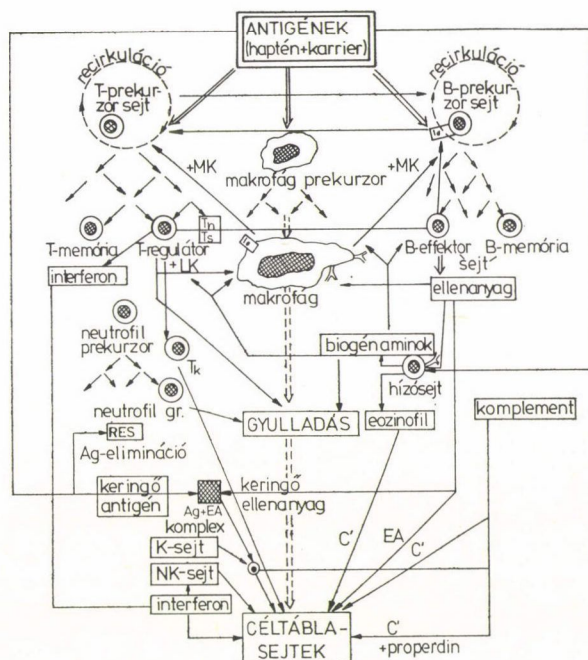
Ezt a lehetőséget használjuk ki akkor, ha az immun-rendszer reakcióképessége elégtelen és a daganatok elleni rezisztenciát fokozni kívánjuk, pl.



3. ábra. A komplex daganat-ellenes kezelés vázlata az immunterápia lehetőségeinek feltüntetésével

nagy molekulású polysaccharida kezeléssel (3. ábra) (Zákány és mtsai 1980a, 1980b).

A legújabb kutatások végeredményben létrehoznak egy új tudományágot, az immunfarmakológiát, amelynek képviselői 1980-ban tartották meg első önálló kongresszusukat, ahol az ún. „nem specifikus” stimulánsok, így az immunpotenciátor polysaccharida kezelések felhasználása (pl. Mannozy) a komplex antitumor kezelésben külön is hangsúlyt kapott (Facht 1980).



4. ábra. Az immun védekező rendszer celluláris és humorális elemei és funkcionális összefüggéseik vázlata

III. Gondolatok és kérdőjelek a neuro-endokrin- és az immun-rendszer egyes kölcsönhatásairól

1. Nem tekinthetjük véletlennek az endokrin- és immun-rendszer maturációjának szoros parallelitását az ontogenezis során egyes fajokban; pl. mindkettő kevésbé funkcionál közvetlen a születés után egérben és patkányban (Solomon 1971; Jost 1969; Jost és mtsai 1973), míg tengerimalachban (Illingworth és mtsai 1973; Moog és Ford 1957), birkában (Basset és mtsai 1970; Dussault és mtsai 1971) és emberben (Jost 1969) már sokkal jobban működnek. Ugyanezt az összefüggést támasztja alá az a megfigyelés is, hogy

„germ-free” állapotban mind a lymphoid, mind az endokrin-rendszer fejlődésében visszamaradt és reakcióik gyengébbek (*Wostmann 1968; Miyakawa és Ukai 1970*).

A kongenitálisan thymus hiánnyal születő nude egerekben mind a születéskor, mind a későbbiek során — bizonyos T-sejt dependens immunválaszok (*Fachet és Andó 1977*) és endokrin funkciók károsodnak (*Rygaard és Povlsen 1974*), hasonlóan a neonatális thymektómia következményeihez (*Bianchi és mtsai 1971*). Az utóbbi vonatkozásban, mi a CBA nude nőstény egerekben a sárgatest-képzés és a terhesség lehetőségének a csökkenését tapasztaltuk. *Pierpaoli és Sorokin (1972)* nude egerekben a hipofízisben, és a gonádokban, valamint a mellékvesék zona reticularisában találtak eltéréseket. Gyarmati és Mándi doktorral végzett kísérleteinkben a nude egerek csontváz rendszerének kifejlődésében észleltünk retardációt, illetve károsodást (közlésre elfogadva, 1982). Berek, valamint Mándi neonatális korban végzett thymektómia után már korábban leírtak kóros elváltozásokat a csontváz-rendszerben (*Mándi és mtsai 1978; Berek 1968*). A 62 órás csirke embriók bursectómiája után szintén több szervre kiterjedő elváltozást írtak le az endokrin-rendszeren belül (*Besedowsky és mtsai 1976 és 1977*).

2. Ismeretes, hogy felnőtt korban a glucocorticoidok milyen nagymértékben tudják befolyásolni az immun-rendszert. A kortikoszteroidok hatásai közül kiemelhető az egyik legjellemzőbb; a thymus involúció. Mivel bebizonyosodott, hogy az immun-rendszer kifejlődése és immun-kompetenciájának megszerzése szempontjából a neonatális periódus a legfontosabb, ezért az ilyenkor adott, nagy dózisu glucocorticoid injekció ebben a kritikus periódusban felfüggeszti a thymus működését (rendkívül erős thymus involúciót vált ki) és hosszabb ideig megátolja az immun-rendszer kifejlődését, maturációját. Jellegzetessége ennek az ún. „hormonális thymektómiát” követő állapotnak hogy ilyenkor nemcsak az immun-rendszer kifejlődése gátolt, hanem az ACTH-mellékvesekéreg rendszer stress okozta aktiválhatósága is csökken (*Fachet és mtsai 1966a; Fachet és mtsai 1967; Fachet és mtsai 1968*).

A megfelelő glucocorticoid dózis alkalmazása után olyan „wasting-syndroma” alakul ki, amely hasonlít a neonatális thymektómiát követő, vagy az atrófiás csecsemő állapotához, amely a fertőzések következtében gyakran halálhoz vezet.

Természetesen, az egyetlen glucocorticoid injekcióval kiváltott „wasting-syndroma”, megfelelő kis dózis alkalmazása esetén csak átmeneti állapotot jelent és néhány hetes időtartam után mind az immun-, mind az endokrin-rendszer reakcióképessége regenerálódhat (*Fachet és mtsai 1968*).

Hasonló következményekkel jár, ha a tojásba, a csirke fejlődése alatt nagyobb dózisu tesztoszteron injekciót adunk, csak ilyenkor a Bursa dependens B-sejt rendszer, tehát az ellenanyag termelése károsodik nagyobb mértékben (*Szenberg 1970*).

3. Mind emberi esetek, mind állatkísérleti modellek mutatják, hogy az endokrin-rendszer veleszületett eltérései befolyásolják nemcsak a többi endokrin szerv, hanem az immun-apparátus működését is. Így pl. a kongenitálisan hypopituiter törpe egerekben (dwarf mice) a transzplantációs immunitás csökken és ez STH és thyroxin adásával korrigálható (*Fabris és mtsai 1971a, b; Dumont és mtsai 1979*).

4. A specifikus antigén beadása nem csupán specifikus immunválaszokat, hanem hormonális és neurális változásokat is indukál.

Azt mi magunk is tapasztaltuk, hogy egy antigén, jellegétől függően egy vagy két fázisos kortikoszteron szint emelkedést okoz; így pl. LPS adása után csak kb. $2\frac{1}{2}$ –3 óra múlva észleltünk jelentős kortikoid szint emelkedést a szérumban (*Fachet 1972; Stark és mtsai 1968*). Leírták, hogy birka vörösvértest vagy trinitrofenil-haemocyanin adása után a szérum kortikoszteron szintje emelkedett és átmeneti thyroxin szint változást is észleltek, ami nagyobb antigén dózis után bifázisos reakcióvá módosult (*Besedowsky és Sorkin 1977*).

Ugyanekkor azt is leírták, hogy különböző antigén és hormon hatásokra jelentős változások észlelhetők az immun-rendszer sejtjeinek intracelluláris cAMP és cGMP tartalmában (*Bourne és mtsai 1974*), ami arra utal, hogy a különböző beavatkozások ezen „second messenger”-ek szintjén is befolyásolhatják a kérdéses sejtek reaktivitását.

Saját kísérleteinkben a β -adrenerg stimulánsok és blokkolók felhasználásával tudtuk befolyásolni a T és B sejtek, valamint a makrofágok cAMP tartalmát és spontán migrációját (*Fachet és mtsai 1980*).

Nude egerek T-sejt hiányos lymphocyta populációja szintén azt mutatta, hogy megváltozott a válaszuk hormonális stimulusra (*Fachet és Zákány 1976; MÉT előadás*).

Az antigén beadását követő neuro-endokrin változások közé sorolható az a megfigyelés is, hogy birka vörösvérsejt adása után az 5. napon, amikor jelentős IgM–PFC reakciót mértek, a hypothalamus ventromedialis magvaiban a neuronok elektromos aktivitása kb. háromszorosára növekedett. Ugyanezt észlelték egy másik antigén adása után is (*Besedowsky és Sorkin 1977*).

Korneva és Klimenko (1976) a hipotalamusz különböző magcsoportjaiban észleltek elektromos aktivitás fokozódást antigén beadása után. Ebben a vonatkozásban érdemes megemlíteni, hogy a hipotalamusz tuberalis régiójának laesiója gátolta az anaphylaxiás shock kialakulását (*Szentiványi és Filipp 1958*), továbbá az anterior hipotalamusz laesiója szintén gátolta a halálos anaphylaxia kialakulását tengerimalacban (*Macris és mtsai 1970*). A hipotalamusz különböző régióinak laesiója és stimulációja igen sok érdekes eredményt adott az immunválaszok befolyásolásának vonatkozásában, melyet *Stein és mtsai (1976)* foglaltak össze.

5. Az immun-rendszer befolyásolása a legkülönbözőbb hormonokkal bizonyult lehetségesnek. Ennek a lehetőségnek egyik legfontosabb alapja az,

hogy a lymphocytákon és makrofágokon kimutatták a korktioszteroid (*Cake* és *Litwack* 1975), insulin (*Helderman* és *Storm* 1978), testosteron (*Abraham* és *Bug* 1976; *Gillette* és *Gillette* 1979; *Grossman* és *mtsai* 1978), β -adrenerg agónisták (*Hadden* és *mtsai* 1970; *Singh* és *mtsai* 1979), oestrogének (*Grossman* és *mtsai* 1981), histamin (*Roszkowski* és *mtsai* 1977), és acetylcholin (*Richman* és *Arnason* 1979), valamint STH (*Gavin* 1977) receptorát, azonban olyan hormonok is hatásosnak bizonyultak, amelyek specifikus receptorának jelenlétét és működését még nem bizonyították a lymphocytákon.

6. *Stress hatása az immunválaszra.* Állatkísérletekben a stress hatása az immunválaszra nem olyan jól mérhető és egyértelmű, mint az egyes hormonok esetében. A túlzásfoltóság patkányoknál az elsődleges és másodlagos immunválaszt csökkentette (*Solomon* 1969), elektro-shock azonban nem. A sokféle és néha ellentmondó adatokat jól foglalja össze *Solomon* és *Amkraut* (1981), amelyek végül is azt mutatják, hogy az ellentmondó adatok legtöbbször a különböző stress, antigén és állatfaj alkalmazásából adódtak. Azt azonban még külön is meg kell említeni, hogy nemcsak a stress kvalitása, hanem erőssége és tartama szintén fontos tényezőknél bizonyultak az immunválaszok befolyásolásában. (Lásd összefoglalva „Hormones and Immune Response: Ciba Found. Symposium 1970, London; *Solomon* és *Amkraut* 1981.)

Ebben az összefüggésben érdemes megjegyezni, hogy a neonatális thymektómiát követő állapotban az állatok stress-tűrőképessége csökken (*Szeri* és *mtsai* 1968; *Szeri* 1971). Munkatársaimmal viszont azt észleltük, hogy a neonatálisan thymektomizált, de wasting-szindrómában nem szenvedő patkányokban, legalábbis az általunk alkalmazott, stress-sorokkal a kontrollhoz közel hasonló mértékben aktiválható az ACTH-mellékvesekéreg rendszer (*Fachet* 1972). Természetesen, a kongenitálisan thymus-hiánnyal születő egerek korai és fokozott elhullását észleltük mi is, azonban itt szerepet tulajdonítunk a csökkent T-sejtes védekezés következtében felhalmozódó fertőzéseknek (*Fachet* 1982; közöletlen adatok). Az arteficiálisan kiemelt néhány stress-sor alkalmazásával nyert eredményeket természetesen nem lehet általános következtetések levonására felhasználni, mivel pontosan a thymus-hiánnyal rendelkező állatoknál igen fontos a stress-sor esetleges antigén jellege és egyéb hatásai.

7. *A kortikoszteroidok hatása az immunválaszra.* A glukokortikoszteroidok jelentősége az immun-rendszer befolyásolásában igen nagy, tekintettel arra, hogy ezek a legfontosabb hormonok, amelyek stress hatására fokozottan termelődnek és talán leggyakrabban használt hormonok, melyeknek igen sokféle származéka kerül szinte naponta terápiás felhasználásra.

A korábbiakban említett szempontok miatt itt nem térek ki a kortikoszteroidok közismert immun-suppressive és antiphlogisticus hatásaira csak néhány kérdést emelnék ki.

Tekintettel arra, hogy stress hatására vagy terápiás beavatkozás következményeként, de gyakran alakul ki hypercorticalizmus, ha ilyenkor minden esetben kipusztulnának azok az immun T és B sejtek, amelyek egy-egy igen fontos antigénnel szemben képesek újra reagálni, tehát a memória-sejtek, és megvédeni a szervezetet egy esetleges letális fertőzéstől, akkor az immunrendszernek mindig és folyamatosan újra kellene termelnie a megfelelő sejteket és „megtanulnia” a védekezést a kérdéses fertőzésekkel szemben. Azonban ez a helyzet nem következik be, mivel ismeretes, hogy a nagy dózisú kortikoszteroid csak akkor gátolja meg a specifikus immunválaszt, ha az antigén előtt adjuk, azonban az antigén után adva, az elkötelezett és memória-sejteket már nem képes elpusztítani. Azonban hozzá kell tenni, hogy az antigénnel kiváltott szenzibilizációt, illetve annak megnyilvánulását az antigén után adott kortikoszteroid képes elnyomni, azonban egy bizonyos várakozási idő után a reakcióképesség fenotípusos megnyilvánulása is visszatér (Fachet és Parrott 1972; De Sousa és Fachet 1972).

Kevésbé tudjuk megmagyarázni, de érdekes tény, amit megfigyeltünk, hogy antigén (oxazon) hatására a lymphocyták specifikus kortikoszteroid kötő receptorainak a száma jelentősen nő és ez az antigén stimulus után kb. 72–96 óra múlva éri el a maximumot (Venetianer és mtsai 1978). Ugyancsak további kutatás tárgya, hogy van-e összefüggés a szöveti-hisztokompatibilitási rendszer (MHC) és a céltábla sejtek hormonérzékenysége között. A mi vizsgálataink szerint, ha a thymus involucio-assay-t használtuk, pozitív összefüggést tapasztaltunk az egyes H-2 kongenikus egereink H-2 haplotípusa és a hydrocortison érzékenysége között (Pla és mtsai 1976). Egyéb hormon, így pl. tesztoszteron érzékenység és H-2 haplotípus összefüggéseit írta le Pavel Ivanyi és mtsai (1972). Valószínűleg ilyen irányú kutatások az emberi HLA-val kapcsolatban is kialakulnak.

8. *Egyéb endokrin és kóros állapotok hatása az immun-rendszerre.* Az régen ismeretes, hogy a szex-hormonok jelentős mértékben befolyásolhatják az immunológiai reakcióképességet. Kevésbé ismert azonban, hogy precízen mi biztosítja az anyában, a foetus megmaradását és fejlődését, noha az apai HLA-antigének miatt testidegen transzplantatumnak is tekinthető. Természetesen a legkézenfekvőbb magyarázatra ad lehetőséget a szex-szteroid hormonok immun-suppresszív hatása, azonban a terhes anya, egyéb immunológiai paraméterek alapján úgy látszik, nem tekinthető általánosan non-reaktívnek. A másik szintén érdekes lehetőség, hogy a foetalis antigének az anyai lymphocyták számára bizonyos fokig fedve vannak és ezért a „testidegenségük” kevésbé nyilvánulhat meg.

Ebben a vonatkozásban szeretném megemlíteni Petri Ildikó és munkatársainak (Petri és Fachet 1981; Petri és mtsai 1981) eredményeit, melyek szerint a terhes nők lymphocytái mitogén hatására *in vitro* is jól kimutatható „gátló hatású szolubilis mediátort” termelnek. Ez, vagy hozzá rendkívül

hasonló „gátló” mediátor szabadul fel a malignus-tumorrall rendelkező betegek lymphocytáiból is (Petri és Fachet 1981; Petri és mtsai 1981, közlés alatt 1982). Ezek a szolubilis mediátorok szerepet játszhatnak a tumoros betegek alacsonyabb immunológiai reakcióképességének kialakításában. Ezért kezd elfogadottá válni az a felfogás, hogy a tumoros beteget kell kezelni és nemcsak a malignus daganatot, és a komplex tumor-terápiában fontos helye van az immunpotenciáló kezelésnek is, melyet mi polysaccharida kezeléssel értünk el (Fachet 1980; Zákány és mtsai 1980a, b; Fachet és mtsai 1982).

Az endokrin- és immun-rendszer összefüggéseire igen sok példát lehetne felsorolni, de talán befejezésül a hyperthyreosis, Basedow-kór és autoimmun thyreoditis példáját említeném; ahol, egyrészt szoros pozitív korrelációt tudtak kimutatni a betegség előfordulása és egyes HLA-haplotípusok között, másrészt kimutatták, hogy az immun-rendszer egy specifikus terméke, a Long-Acting-Thyroida Stimulator (LATS), valójában egy ellenanyag, okozza a hosszan tartó és fokozott pajzsmirigy stimulációt. (Lásd részletesebben: Dr. Leövey A.: Doktori értekezés, 1981.) Ezen kóros állapot kialakulásának, illetve mechanizmusának megértése még természetesen további intenzív kutató munkát igényel, azonban az már így is valószínű, hogy az immun-rendszer a neuro-endokrin rendszer sejtjein levő receptorok és differenciálódási antigének ellen „facilitáló”, vagy/és „gátló” ellenanyagokat tud termelni, amelyek a fiziológias szabályozás mellett a kóros állapotok kialakulásában igen fontos szerepet játszhatnak.

Összefoglalás

Az utóbbi 1–2 évtized új eredményei alapján egyre kevésbé tekinthetjük önálló, izolált védekező rendszernek az endokrin és az immun apparátust. A szervezetet érő, külvilágból származó stimulusok legtöbbször csak didaktikai okokból nevezhetők stress-soroknak vagy antigéneknek, valójában azonban ezek a stimulusok mindkét rendszert aktiválják és a már korábban felfedezett lánc-reakciók bekövetkeznek, a két rendszer között folyamatosan kölcsönhatások alakulnak ki, amelyek biztosítják az egész szervezet számára oly fontos integrációt. A kutatás ezen a területen még csak a kezdet kezdeténél tart.

IRODALOM

- Ábrahám, A. D. és Bug, G.: Mol. Cell. Biochem. **13**, 157 (1976).
 Bassett, J. M. és Alexander, G.: Biol. Neonate, **17**, 113 (1971).
 Berek, L., Banos, Zs., Szeri, I., Anderlik, P. és Aszódi, K.: Experientia **24**, 721 (1968).
 Besedowsky, H. és Sorkin, E.: Clin. exp. Immunol. **27**, 1 (1977).
 Bianchi, E., Pierpaoli, W. és Sorkin, E.: J. Endocr. **51**, 1 (1971).
 Bourne, H. R., Lichtenstein, L. M., Melmon, K. L., Henney, C. S., Weinstein, Y. és Shearer, G. M.: Science **184**, 19 (1974).
 Burnet, F. M.: "Self and not self." Cambridge University Press (1969).

- Cake, M. H. és Litwack, G.*: In: "Biochemical Action of Hormones" (ed.: G. Litwack), pp. 317–390. Acad. Press, New York, San Francisco, London (1975).
- Cohen, S., Pich, E. és Oppenheim, J. J.*: "Biology of the lymphokines". Academic Press, New York, San Francisco, London (1979).
- De Sousa, M. és Fachel, J.*: The cellular basis of the mechanism of action of cortisone acetate on contact sensitivity to oxazolone in the mouse. In: The effects of hormones on immun-ity. Vol. II. MSS. Information Corporation, p. 1021. New York, N. Y. (1973).
- Dumont, F., Robert, F. és Bischoff, P.*: Immunology **38**, 23 (1979).
- Dussault, J. H., Hobel, C. I. és Fisher, D. A.*: Endocrinology **88**, 47 (1971).
- Fabris, N., Pierpaoli, W. és Sorkin, E.*: Clin. exp. Immunol. **9**, 209 (1971a).
- Fabris, N., Pierpaoli, W. és Sorkin, E.*: Clin. exp. Immunol. **9**, 227 (1971b).
- Fachel, J., Palkovits, M., Vallent, K. és Stark, E.*: Acta Endocrinol. (Kbh) **51**, 71 (1966).
- Fachel, J., Stark, E., Palkovits, M. és Vallent, K.*: Gen. Comp. Endocrin. **9**, 449 (1967).
- Fachel, J., Stark, E. és Palkovits, M.*: Acta Med. Acad. Sci. Hung. **25**, 395 (1968).
- Fachel J.*: A thymus funkcionális kapcsolata endokrin és nyirokszervekkel, valamint szerepe az immunológiai és hormonális védekezésben. Kandidátusi értekezés. Budapest (1972).
- Fachel, J. és Parrott, D. M. V.*: Clin. Exp. Immunology **10**, 661 (1972).
- Fachel, J.*: Comments on: "LPS adjuvant effects in neonatally thymectomized rats", in: "Im-munopotential". Ciba Foundation Symposium 18, pp. 118–120. London, Elsevier, Excerpta Med., North Holland Publs. (1973).
- Fachel, J. és Andó, I.*: Eur. J. Immunol. **7**, 223 (1977).
- Fachel J.*: Az immunválasz genetikai szabályozása. A biológia aktuális problémái. **12**, 191. Medicina Könyvkiadó, Budapest (1978).
- Fachel, J. és Andó, I.*: Nature **273**, 239 (1978).
- Fachel, J., Hulesch, H., Gyenes, J., Csonka, Cs. és Erdei, J.*: In: "XXVIIIth. Int. Congress of Physiol". Sciences. Vol. XIV. pp. 1362. Abstracts, Budapest (1980).
- Fachel, J.*: "Effects of Mannozyim..." in: Adv. in Immunopharmacology. Eds.: Hadden, J., Chedid, L., Mullen, P. és Spreafico, F. p. 483. Pergamon Press (1981).
- Gavin, J. R.*: "III. In⁹⁹Immunopharmacology" Ed. by J. W. Hadden és R. G. Coffey, pp. 357–388. Plenum Press, New York (1977).
- Gillette, S. és Gillette, R. W.*: Cell. Immunol. **42**, 194 (1979).
- Grossman, C. J., Sholiton, L. J. és Blaha, G. C.*: J. Steroid Biochem (1980) cited by Solomon G. F. és Amkraut A. A. in: Ann. Rev. Microbiol. **35**, 155 (1981).
- Grossman, C. J., Nathan, P. és Sholiton, L. J.*: Biol. Reprod. **18**, Suppl. 1., p. 48A (1978).
- Hadden, J. W., Hadden, E. M. és Middleton, E. Jr.*: Cell. Immunol. **1**, 583 (1970).
- Helderman, J. H. és Strom, T. B.*: Nature **274**, 62 (1978).
- Illingworth, D. V., Perry, J. S., Ackland, N. és Burton, A. K.*: J. Endocr. **59**, 163 (1973).
- Ilvanyi, P., Gregorova, S. és Mickova, M.*: Folia Biol. **18**, 81 (1972).
- Jerne, N. K.*: Ann. Immunol. Inst. Pasteur 125 C, 373 (1974).
- Jost, A.*: The extent of foetal endocrine autonomy. Foetal autonomy. Ciba Foundation Symposium (ed.: by G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor), p. 79. Churchill, London (1969).
- Jost, A., Vigier, B., Prepin, J. és Perchellet, J. P.*: Studies on sex differentiation in mammals. Recent Progress in Hormone Research, Vol. 29 (ed. by R. O. Greep), p. 1. Academic Press, New York, London (1973).
- Korneva, E. A. és Klimenko, V. M.*: Ergeb. Exp. Med. **23**, 373 (1976).
- Leövey A.*: A thyreoida stimuláló antitestek jelentősége Basedow–Graves-kórban. Doktori értekezés. Debrecen (1981).
- Macris, N. et al.*: Amer. J. Physiol. **219**, 1205 (1970).
- Mándi, B., Gyarmati, J., Varga, S., Csaba, B. és Fachel, J.*: Folia Biol. Praha **24**, 436 (1978).
- McDevitt, H. O. és Landy, M.*: "Genetic control of immune responsiveness". Acad. Press, New York, London (1972).
- Miyakawa, M. és Ukai, M.*: Jap. J. Clin. Med. **28**, 2178 (1970).
- Moog, R. és Ford, E.*: Anat. Rec. **128**, 592 (1957).
- Petri, B. I. és Fachel, J.*: Acta Physiologica Acad. Sci. Hung. **58**, 245 (1981).
- Petri I., Bach K., Krizsa F. és Fachel J.*: Kísér. Orvostud. **33**, 603 (1981).
- Pierpaoli, W. és Sorkin, E.*: Nature New Biology **238**, 282 (1972).
- Pla, M., Zákány, J. és Fachel, J.*: Folia Biologica **22**, 49 (1976).
- Richman, D. P. és Arnason, B. F.*: Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. **76**, 4632 (1979).
- Richter, P. H.*: Eur. J. Immunol. **5**, 350 (1975).
- Roszkowski, W., Plaut, M. és Lichtenstein, L. M.*: Science **195**, 683 (1977).
- Rygaard, J. és Poulsen, C. O.*: "Proc. of the 1st Int. Workshop on Nude Mice". Publ. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1974).

- Selye, H.: Stress. Acta Inc. Montreal, Canada (1950).
- Singh, U., Millson, D. S., Smith, P. A. és Owen, J. J. T.: Eur. J. Immunol. **9**, 31 (1979).
- Solomon, G. F.: Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. **35**, 97 (1969).
- Solomon, J. B.: Ontogeny of defined immunity in mammals. Foetal and Neonatal Immunology p. 234. North Holland Publishing Company, Amsterdam (1971).
- Solomon, G. F. és Amkraut, A. A.: Ann. Rev. Microbiol. **35**, 155 (1981).
- Stark, E. és Fachet, J.: Acta Med. Acad. Sci. Hung. **19**, 367 (1963).
- Stark, E., Fachet, J. és Mihály, K.: Endokrinologie **49**, 27 (1965).
- Stark, E., Fachet, J. és Mihály, K.: Arzneim. Forsch. **16**, 1574 (1966).
- Stark, E., Fachet, J., Makara, G. D. és Mihály, K.: Acta Med. Acad. Sci. Hung. **25**, 395 (1968).
- Stein, M., Schiavi, R. C. és Camerino, M.: Science **191**, 435 (1976).
- Szenberg, A.: In: "Hormones and the Immune Response" Ciba Found. Study Group 36, pp. 42. Publ. J. és A. Churchill, London (1970).
- Szentiványi, A. és Filipp, G.: Ann. Allergy **16**, 143 (1958).
- Szeri, I., Anderlik, P. és Bános, Zs.: Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. **15**, 1 (1968).
- Szeri I.: Transzplantációs Immunológia (Szerk. Petrányi Gyula), pp. 181–183. Akadémiai Kiadó, Budapest (1971).
- Venetianer, A., Arányi, P., Bősze, Zs. és Fachet, J.: Scand. J. Immunol. **8**, 355 (1978).
- Watson, J. és Riblet, R.: J. exp. Med. **140**, 1147 (1974).
- Wostmann, B. S.: Defence mechanisms in germfree animals. Part 1. Humoral defence mechanisms. The Germfree Animals in Research (ed. by Marie E. Coates), p. 197. Academic Press, London, New York (1968).
- Zákány, J., Chihara, G. és Fachet, J.: Int. J. Cancer **25**, 371 (1980a).
- Zákány, J., Chihara, G. és Fachet, J.: Int. J. Cancer **26**, 783 (1980b).