

KEMOTAKTIKUS ANYAGOK: SZOLUBILIS IMMUN-MEDIÁTOROK

ANTONI FERENC az MTA levelezőtagja, NIKOLICS KÁROLY, NAGY LAJOS*
és TEPLÁN ISTVÁN

Közlésre érkezett: 1980. III. 2.

Az immunrendszer különböző sejtes elemekből és szolubilis mediátor anyagokból áll, amelyek között a funkcionális kapcsolat meghatározó feltétele a rendszer zavartalan működésének (Granger és mtsai, 1975; Diener, 1979; Antoni és mtsai, 1974; Antoni, 1977).

A szolubilis mediátor anyagok biztosítják a különböző sejtes elemek közötti kapcsolatot, szabályozzák a sejtes elemek működését, azok migrációját és válasz-reakcióit. A szolubilis mediátor anyagokat az immunrendszer különböző sejtes elemei termelik. Az immunrendszer szolubilis anyagai közé tartoznak az immunglobulinok is, amelyek a mai ismereteink szerint a természetben eddig ismert leggazdagabb biológiai funkcióval rendelkező fehérjék közé tartoznak. Az immunglobulinok proteolitikus bomlástermékei között is található olyan vegyületek, amelyek az immunrendszer mediátor anyagai közé tartoznak. Az utóbbi években igen jelentős számú szolubilis mediátor anyagot ismertünk meg. A szolubilis mediátor anyagok egy része fehérje, mások peptid természetű alacsony molekulású anyagok. Rendszerezésük a sejtes eredetük, illetve funkciójuk alapján történik. Funkcionális szerepük felismerése nagy jelentőségű a klinikai alkalmazásban. A szolubilis mediátor anyagok klinikai alkalmazásától várható egyes klinikai kórképek befolyásolása, különös tekintettel a szervezet immunrendszerének szabályozására, a hiányzó szolubilis mediátor anyag szubsztituálása, biológiai forrásból izolált vagy szintetizált készítményekkel.

Újabban egyes sejtípusok funkcióját is a megfelelő szolubilis anyagok bevitelével tudták helyettesíteni. Ezzel kapcsolatban egyik igen jelentős eredmény a „T-helper sejtek” funkcióját helyettesítő faktor (TRF) előállítás, amely a B-sejtek differenciálódását indukálja, az ellenanyag termelődését fokozza, illetve gátolhatja (Chiorazzi, Kunkel, 1979). A peptid mediátorok közül különösen jelentősek azok, amelyeket az utóbbi időben mint kemo-taktikus, kemoattraktáns anyagokat ismertek meg, és szintetikus úton is előállítottak. (Antoni és mtsai, 1979).

*Aspiráns; állandó munkahelye: Semmelweis Orvostudományi Egyetem Tüdőgyógyászati Klinika.

A következőkben a szolubilis mediátor anyagok közül a kemotaktikus peptideket, a kemotaxis jelenségét és ezzel kapcsolatban néhány klinikai kör-képet ismertettünk.

A kemotaxis jelensége

A sejt helyváltoztató mozgása és a sejt alakjának, felszínének változása az élő sejt legáltalánosabb tulajdonságai közé tartozik. A mozgásra specializált szerv az izom, de a mozgás sokfélesége a nem izomsejtekre is jellemző.

A különböző állati sejtek helyváltoztató mozgásainak az embrionális fejlődés során, a sebgyógyulás folyamatában, a megtermékenyítés során funkcionális jelentőségük van. Hasonlóképpen a tumorsejtek invazív tulajdonsága, metasztázisa szorosan összefügg helyváltoztatásukkal.

A sejt helyváltoztató képessége függ a sejt tulajdonságaitól (tapadási képesség), a sejtfelszín tapadó alakváltoztató képességétől. Ezen kívül alapvetően függ a helyváltoztató képesség a motorikus tevékenységre alkalmas sejt szerkezeti elemektől, az ún. kontraktilis fehérjéktől. Az utóbbiak közé tartoznak az eukariota sejtek citoplazmájában található aktin filamentumok, mikrotubulusok, miozin filamentumok, ezen kívül újabban ismertetett rendszer az ún. intermedier filamentumok, amelyekről az utóbbi években bizonyították biokémiai és immunfluoreszens technikák alkalmazásával, hogy nem részei az előbbieken említett filamentum rendszernek. Felépítésükben és kémiai összetételükben is eltérnek az előzőekben ismertetett filamentumoktól. A filamentumok rendezettsége szoros korelációban van a sejt nyugalmi illetve motilitási tevékenységével (Lazarides, 1980).

A sejt mozgása, vándorlása lehet nem orientált, ennek sebességét, frekvenciáját nevezzük kinezisnek. A mozgásnak ebben az esetben nincs kitüntetett iránya, illetve kapcsolata valamilyen közvetlen irányított stimulussal. Az *orientált* sejt vándorlás vektorálisan meghatározott, valamilyen környezeti hatásra, stimulusra történik. Ezt a mozgást nevezik *taxisnak*. A sejt vándorlás irányát kiváltó hatás határozza meg egyben a vándorlás sebességét. Ha a sejt mozgását és vándorlását kiváltó stimulust kémiai anyag provokálja, beszélünk *kemokinezisről* és *kemotaxisról*. A kemotaxis, a sejt orientált irányú mozgása-vándorlása, a mikrokörnyezetbe jutott *kémiai anyagok* hatására.

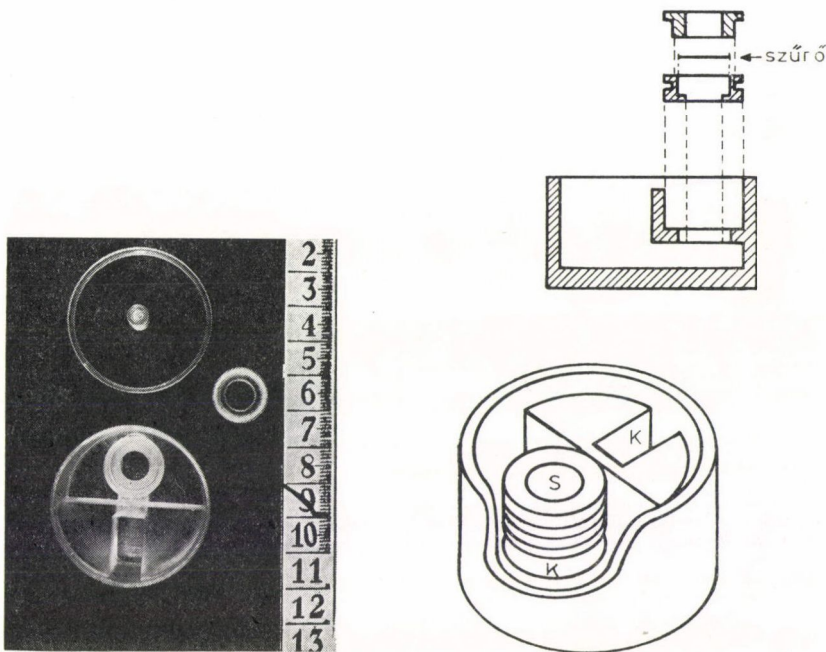
A kemotikus mediátorokat nevezik *citotaxinoknak*, leggyakrabban *kemotikus* anyagoknak, illetve faktoroknak. A kemotaxis fogalmát először McCutcheon használta a leukocitákkal kapcsolatban (McCutcheon, 1946).

A magasabb rendű szervezetekben a kemotaxist főleg az *immunrendszerrel* kapcsolatban tanulmányozták *in vitro* és *in vivo*. A leukociták irányított vándorlását *in vivo* már 1888-ban Léber figyelte meg nyúl szem korneán, amikor a gyulladás-keltést használta stimulusként (Léber, 1888). A kemotaxis jelenségét figyelték meg az ún. immuneffektor jelenségeknél, amikor

a szervezetbe „idegen anyag jut”. Az immuneffektor funkció egyik szakasza a polimorfonukleáris sejt reakció, ezt követően a mononukleáris makrofág reakció. Az idegen anyag hatására az immunrendszer sejtjeinek lokális akkumulációja következik be. Hasonló jelenség játszódik le, amikor *in vivo* a limfocita vagy immunglobulin az antigénnel találkozik. Az utóbbi esetben ellenanyag-antigén komplex képződik. A vascularis permeabilitás fokozódik, és leukocita mobilizáció következik be.

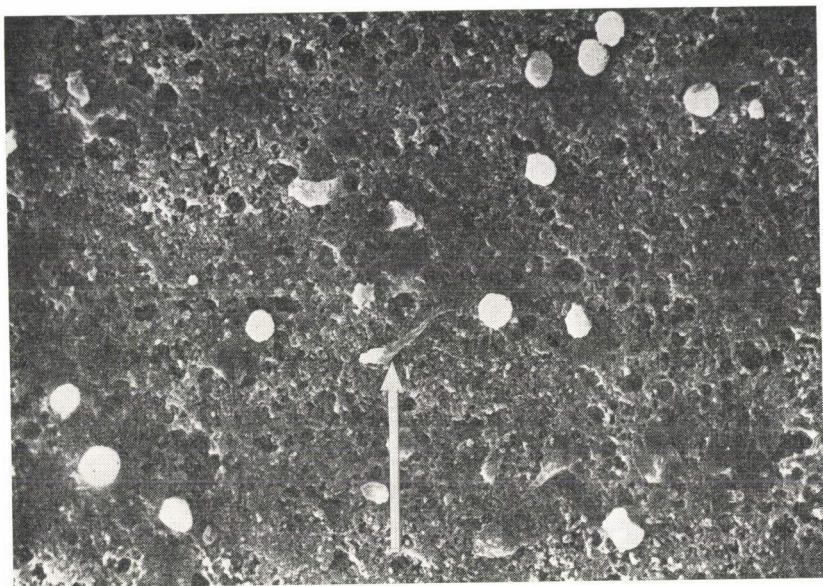
A kemotaxis mérése

A leukocita kemotaxis tanulmányozása során metodikai szempontból nagy jelentőségű volt olyan egyszerű, rutinszerűen alkalmazható mérési módszer kidolgozása, amellyel bármilyen sejttípussal, bármilyen eredetű vegyületekkel kvantitatíve kiértékelhető azok kemotikus hatása. Boyden 1962-ben írt le egy e célra megfelelő tesztrendszert, amelyet ma is elterjedten alkalmaznak (Boyden, 1962). 1. ábra.

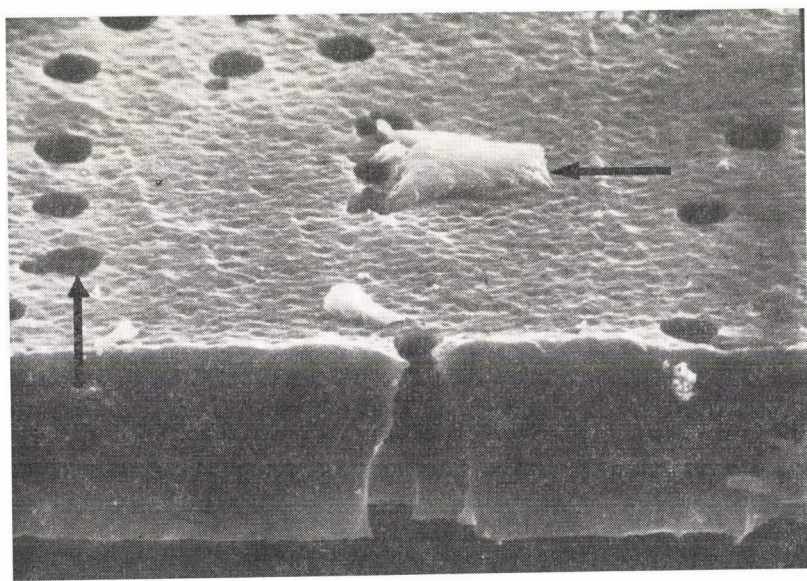


1. ábra Sartorius membránszűrő felülnézeti képe — „start oldal”. A felszínen több megnyúlt sejt látható

A Boyden-féle technika kidolgozása és bevezetése lehetővé tette a kemotaxis *in vitro* vizsgálatát. A Boyden kamra lényege, hogy a vizsgálati folyadékrendszer megfelelő pórusnagyságú szűrővel kettéosztott. A vizsgálati tér egyik felébe a kemotaktikus anyag kerül megfelelő koncentrációban, a másik



2/a ábra



2. ábra Sartorius membránszűrő keresztmetszeti képe; a felszínen egy megnyúlt sejttel.
(A felvételeket prof. dr. Lapis Károly akadémikus készítette az I. Kóronctani és Rákkutató
Intézetben)

folyadéktérbe pedig a vizsgálati sejtszuspenzió. Meghatározott időn belül és hőmérsékleten a sejtek a szűrőbe vándorolnak. A szűrőbe vándorolt sejtek száma a megfelelő kontroll rendszerhez viszonyítva a hatásos kemotaktikus anyag esetében jelentősen nagyobb.* A hagyományos, mikroszkópban végzett sejtszámlálás mellett újabban Cr-51-el jelzett sejteket használnak. Ez fokozza a technika érzékenységét és egyben pontosabb is, mint a mikroszkópi számítás-sal nyert adatok (Gallin és mtsai, 1973).

A Boyden-féle technikával, illetve az ennek módosításával végzett vizsgálatokból derült ki, hogy a makrofág, valamint a különböző polimorfonukleáris leukociták: neutrofil, eozinofil, bazofil sejtek és a limfociták kemotaxisa, vándorlása specifikus kemotaktikus faktorok hatására következik be. A legkiterjedtebb vizsgálatokat a PMN (polimorfonukleáris sejtek) kemotaktikus faktorokra vonatkozóan végezték.

A Boyden-kamrában tulajdonképpen a sejtpopuláció megoszlásának változását mérhetjük. Másik kemotaxis mérési módszer az individuális sejtek mozgásának követésén alapul (Ramsey, 1972; Zigmond, 1974).

A leukocita kemotaxis optimálisan 6,5 és 7,6 közötti pH értéken megy végbe (Bryant és mtsai, 1966). A helyváltoztatás 25° és 40° C közötti hőmérséklet tartományban történik (Nahas és mtsai, 1971) és energiát igénylő folyamat (Carruthers és mtsai, 1967, Zigmond és Hirsch, 1972).

A polimorfonukleáris sejtek kemotaxisával kapcsolatos biokémiai folyamatok

A polimorfonukleáris sejtekben a kemotaktikus faktorok több biokémiai folyamatot befolyásolnak. A könnyebb áttekinthetőség érdekében célszerűnek látszik, ha a kemotaxis extracelluláris és intracelluláris feltételei alapján tekinthetjük át ezeket a folyamatokat. Az extracelluláris feltételek közé kell sorolni mindenekelőtt, hogy a kemotaktikus hatás kiváltásához egy minimális koncentrációja szükséges a kemotaktikus faktoroknak, illetve ennek megfelelő koncentráció grádiense. A felismerési mechanizmusban döntő jelentősége van a kemotaktikus faktor koncentrációján kívül a kemotaktikus faktor elsődleges és másodlagos szerkezeti felépítésének. Az extracelluláris feltételek közül a kemotaktikus faktor szerkezetére vonatkozó megfigyeléseket a jelentőségüknek megfelelően a későbbiekben külön is részletezzük. Az elmondottakból máris kitűnik, hogy az extracelluláris feltételeknek csak egyike a kemotaktikus anyag koncentrációja.

A kemotaxis „intracelluláris feltételei” alatt a sejteknek azt a képességét értjük, hogy specifikus kölcsönhatásba lépnek a kemotaktikus faktoral, amelynek az első szakasza a specifikus szerkezeti struktúra „érzékelése”. Ezt követően a transzdukcióról és az ezzel kapcsolatos folyamatokról adunk áttekintést a rendelkezésre álló vizsgálati eredmények alapján.

* 2. ábra a/, b/

A felismerés érzékelése

A polimorfonukleáris sejtek felszínén a kemotaktikus anyagok felismerésére specifikus receptorok helyezkednek el, bár a „receptor” létezését csak az utóbbi időben sikerült igazolni. A receptorokkal kapcsolatos folyamatok, hogy a receptorok milyen mechanizmussal érzékelik a kémiai stimulus koncentráció grádiensét, az egyik sokat vitatott és vizsgált általános kérdése a receptor funkcióinak. A bakteriális kemotaxis tanulmányozása során két lehetséges mechanizmust tételtek fel (MacNab és Koshland, 1972). Az egyik mechanizmus szerint a sejt egy ponton érzékeli a stimulus koncentrációját, majd elmozdulása után bizonyos idő múlva ismét érzékeli azt és a két időbeli jelet összehasonlítja. A másik mechanizmus szerint a sejt egyidejűleg, felszínének több pontján érzékeli a stimulus lokális koncentrációját és a nagyobb koncentráció felőli oldala irányában mozdul el. A baktériumok kemotaxisa az előző mechanizmus szerint, tehát az időbeli összehasonlítás szerint történik. A leukociták azonban a második, térbeli érzékelés szerint működnek kemotaxisuk során (Zigmond, 1978), ami többszörös érzékelőket tételtek fel felszínükön. Ezt látszik alátámasztani az a tény is, hogy a polimorfonukleáris leukociták vándorlásuk során deformálódnak, amit morfológiailag is kimutattak (Armstrong, Lackie, 1975).

A for-Met-Leu-Phe, illetve a for-Nle-Leu-Phe kemotaktikus peptidek radioaktiv származéka lehetővé tette a sejtek felszínén a receptorok kimutatását (kötődési, telítési vizsgálatok), amelyektől a hatásmechanizmus pontosabb megértése várható. Nyúl neutrofil leukocitákkal $1,5 \times 10^{-9}$ M disszociációs állandójú specifikus kötődést mutattak ki (Aswanikumar és mtsai, 1977) jelzett peptiddel. A szerzők számítása szerint sejtenként 10^5 receptor hely található. Jó korrelációt találtak a kemotaktikus aktivitás és receptor-kötődés mértéke között.

A tríciummal jelzett for-Met-Leu-Phe segítségével humán polimorfonukleáris leukociták esetében Williams és mtsai (1977) $1,2 \times 10^{-8}$ disszociációs állandójú specifikus kötődést találtak. Az ő számításaik szerint sejtenként 2000 kötőhely található. Különböző szintetikus peptidekkel ők is jó korrelációt találtak a kemotaxis és kötődés között.

Radioaktivan és fluoresceinnel jelzett for-Nle-Leu-Phe-Tyr-Lys kemotaktikus peptidekkel $1,3 \times 10^{-9}$ M kötődési koncentrációt mértek és 120 000 kötőhelyet tételtek fel sejtenként (Niedel és mtsai, 1979). A szerzők vizsgálatai alapján kimutatták, hogy a kemotaktikus peptidek 37°C -on a sejtekkel inkubálva az első percben már diffúzan eloszlanak a sejtmembránon és viszonylag homogén eloszlást követnek. Az inkubáció másik percében már a sejt-felszínen a festett és jelzett peptidek aggregálódása mutatható ki, kb. 20–50 aggregátum figyelhető meg a sejt felszínén. Ez a jelenség analóg azzal a folyamattal, amely a limfociták felszínén is megfigyelhető a különböző lektinek

hozzáadására. A kemotaktikus peptidek hatására is létrejönnek a sejt felszínén interreceptor kapcsolatok, amelyek előfeltételei annak, hogy az extracellulárisan „kapott jel” a receptorokról átvezetődjék a sejt intracelluláris terébe. Ezt követően a harmadik percben az aggregátumok mérete és intenzitása a membránon fokozódik, és egyidejűleg a sejt belső terébe „internalizálódnak”, amikor is endocitoplazmatikus vezikulákban mutathatók ki a korábban a sejt felszínén kötődött, majd ezt követően aggregálódtak, festett és jelzett peptidek. A vizsgálatokat elvégezték $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, amikor az inkubációs idő 120 percig tartott, megfigyelhető volt aggregálódás a fluoresceinnel jelzett peptidek esetében és ezt követően kerültek a sejtek $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra, ahol ugyanazok a folyamatok voltak megfigyelhetők, amelyeket az előző kísérletek feltételei között találtak. A fluoresceinnel festett, radioaktiv peptidek és a sejt kölcsönhatásában (a radioaktiv és nyomjelző technika alkalmazásával) három szakasz különíthető el:

- a) a peptidek kötődése a plazma membránhoz;
- b) a plazmamembránhoz kötődött peptidek aggregálódása a sejt plazmamembrán felszínén;
- c) internalizálódás (vesiculumokban).

Jóllehet, ma is az egyes szerzők adatai, főleg a receptor kötődési adatok között jelentős különbségek vannak, az azonban egyértelmű, hogy valamennyi vizsgálati eredmény a térbeli érzékelés mechanizmusát támasztja alá.

A transzdukció

A kemotaktikus faktorok a sejt helyzetváltoztatásán kívül, amely mikroszkópos eljárással követhető, számos más anyagcsere folyamatot is kiváltanak, illetve befolyásolnak. A jelenlegi ismereteink alapján még nem lehet egyértelműen megválaszolni, hogy az anyagcsere folyamatok közül melyek azok, amelyek az ún. közvetítői, transzdukciós funkciókkal kapcsolatosak, és melyek csupán azok a kísérő jelenségek, amelyek a helyzetváltozáshoz vezető reakciókkal vagy folyamatokkal egyidejűleg játszódnak le. A helyváltoztatáson, mint mikroszkóposan követhető jelenségen kívül a következő anyagcsere folyamatokat figyelték meg a kemotaktikus faktorok hatására a polimorfonukleáris sejtekben (Showell és mtsai, 1976; Becker, 1976; Petroski és mtsai, 1979).

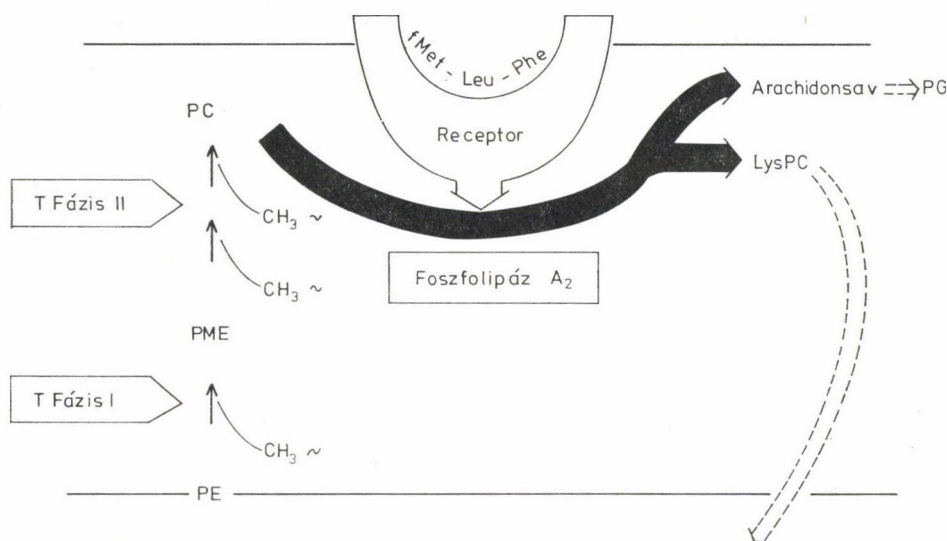
- lizoszomális enzimek fokozott szekréciója,
- fokozott peroxid képződés,
- növekvő oxigénfogyasztás,
- fehérje metiláció,
- fokozott kemolumineszcencia,
- Ca^{2+} ionok fokozott ki- és beáramlása,
- hisztamin felszabadulás.

A PMN leukocitákra ható kemotaktikus faktorokkal lineáris korrelációt találtak a lokomóció és a lizoszomális enzimek felszabadulása, valamint a peroxidképződés között (Showell és mtsai, 1976; Becker, 1976). Ugyancsak lineáris összefüggést találtak a radioaktívan jelzett kemotaktikus faktor PMN sejtekhez történő kötődése és a kemotaxis között (Day és mtsai, 1977; Aswanikumar és mtsai, 1977; Williams és mtsai, 1977).

Ez arra utal, hogy ezen metabolikus változások és a helyváltoztatás mediációja azonos felismerési mechanizmuson keresztül történik.

A fehérjék szabad karboxil-csoportjának metilációja, mint ahogy azt az előbbi felsorolásban is említettük, a kemotaktikus faktorok hatására fokozódik. Ez a folyamat hasonlít a fehérjék foszforilációjához, amelynek hatására a fehérje töltése és funkciója változik meg. A fehérjék szabad karboxil-csoportjának metilációját, illetve ennek jelentőségét csak az utóbbi években kezdték felismerni (Gagnon, Heisler, 1979; Springer és mtsai, 1979; Niedel és mtsai, 1979). A metil-csoport számára akceptor fehérjéket különösen a motilitással rendelkező sejtekben, az emlős spermatoцитákban, továbbá a neuroendokrin szervekben mutattak ki. Különösen gazdag az agy és a hipofízis metil-csoport akceptor fehérjékben (Hubdell és mtsai, 1979; Kim, Paik, 1979; Kim és mtsai, 1979). A formil-Met-Leu-Phe kemoattraktáns hatására a neutrofilokban a fehérjék karboxil-csoportjainak metilációja fokozódik (O'Dea és mtsai, 1978; Pike és mtsai, 1978; O'Dea és mtsai, 1978). A reakció specificitását O'Dea és munkatársai antagonistá kemotaktikus peptidokkal igazolták t-butiloxilkarbanil L-Phe-D-Leu-L-Phe-D-Leu-L-Phe. A két vegyület nem befolyásolja a protein karboxiláció sebességét, de blokkolja a formil-Met-Leu-Phe kemotaktikus peptid hatására bekövetkező enzimreakció sebességének a fokozódását. A fehérje karboxil-csoportot metiláló enzim a sejtek citoszoljában található, molekulásúlya 25 000, egyetlen peptidláncból áll (Kim, 1979; Polastro, 1978). A fehérjék metil-csoport akceptora az aszparaginsav és a glutaminsav. A metiláló folyamatnak jelentőséget tulajdonítanak az exocitozisban, a szekrécióban. A sejtek felszínén játszódik le a plazmamembrán felszínén elhelyezkedő lipidek metilációja. Megfigyelték, hogy a formil-Met-Leu-Phe kemoattraktáns hatására csökken a 2-(metil)-H3-metionból a metil-csoport inkorporációja lipidekbe (Pike és mtsai, 1979; Hirata, Axelrod, 1978a; Hirata, Axelrod, 1978b; Hirata és mtsai, 1979a; O'Dea és mtsai, 1978). Mint a későbbiekben kiderült, nem a szintézis folyamata, hanem a foszfolipidek degradációja fokozódott. Hangsúlyozni kell, hogy pl. a kolin metilációjára a kemoattraktáns nincs hatással, vagyis a metil-csoport inkorporációja kolin-képződés során változatlan. Megfigyelték egyidejűleg, hogy a foszfolipidek metilezésének csökkenésével arachidonsav szabadul fel. A folyamatot az újabb vizsgálatok szerint a foszfolipáz A_2 aktiválása indítja el, amelynek hatására telítetlen zsírsav válik szabaddá a foszfolipidból (Hirata és mtsai, 1979b). A foszfolipid degradációja a kemotaxissal jól összeegyeztethető, más szóval

a sejt felszínén bekövetkezett változás előnyös hatású a sejt mozgásával kapcsolatban. A felszabadult arachidonsav a prosztaglandin kiindulási anyaga, amelynek szerepe, illetve származékvegyületeinek szerepe a gyulladásos folyamatokban ismert. A fehérjék szabad karboxil-csoportjának metilációja, amely valószínűleg a kemotaxis „szignál” kémiai folyamata, egyidejűleg



3. ábra

a sejtekből exocitózishoz, enzimek szekréciójához vezet (Showell és mtsai, 1976; Gallin és mtsai, 1978; Rubin és mtsai, 1979). Különösen a lizoszomális enzimek szekréciójára kerül sor, a lizozim, a β -glukuronidáz mennyisége a sejt mikro környezetében igen jelentős mértékben növekedik. Mindezek a folyamatok, így az enzimek szekréciója és az oxigén dizmutáz enzim aktiválása fontos folyamat a mikroorganizmus vagy a target sejt megsemmisítésében (Bokoch, Reed, 1979; Tanowell, Lynn, 1979; Holian, Daniele, 1979). Az elmondottak alapján — bár még hiányosak az ismereteink arra vonatkozóan, hogy a kemo-taktikus peptid hatására a receptor és a receptortól a transzdukcióig, illetve a válaszfolyamatokig milyen biokémiai folyamatok játszódnak le, — nagy mértékben valószínűsíthető, hogy a metilációnak igen jelentős szerepe van, és a metilációs folyamatban központi szerepet játszó S-adenozil-metioninnak.

A kemotaxis hatására bekövetkező biokémiai folyamatok még további vizsgálatokat igényelnek. Megfigyelték a fenti metabolikus változásokon kívül, hogy a kemo-taktikus faktorok hatására a polimorfonukleáris sejtekben hisztamin szabadul fel (Sirgianian és Hook, 1977; Stanwort és mtsai, 1979).

Kemotaktikus faktorok

Részen az immunsejtek sokfélesége, részben szerteágazó védekező funkcióik következtében többféle vegyület lehet kemotaktikus hatású. Ezek két alapvetően különböző csoportra oszthatók: internális és externális eredetű kemotaktikus faktorok. Az *internális* kemotaktikus hatású faktorok a szervezet által termelt, limitált proteolízissel képződött peptidek, amelyek a polimorfonukleáris leukociták migrációját stimulálják.

Az immunkomplexek képződésekor, az idegen anyagok felismerése során az eliminációs folyamatok elindítója a plazma komplement rendszer. A C5 komplement komponensének proteolitikus hasítási terméke, a C5a fragmentum, kemotaktikus hatású a granulocitákra (Ward és mtsai, 1974; Fernandez és mtsai, 1978; Chenoweth és mtsai, 1979). A C5 anafilatoxin a komplement aktiválás során a C5 proteinből lehasadó 15—16 000 molekulasúlyú glikopeptid. Mannózt, galaktózt, glukózamint és szíálsavat tartalmazó szénhidrát komponenseinek eltávolítása után maradó peptidkomponense 74 aminosavból áll, molekulasúlya 8500.

Kimutatták, hogy a hosszú peptidlánc C-terminális szekvenciái már jelentős kemotaktikus hatásúak:

Met-Gln-Leu-Gly-Arg, sőt ennek további hasadási terméke, a Met-Gln-Leu-Gly is kemotaktikus hatású (Chenoweth és mtsai, 1979).

A 4×10^{-10} M és 2×10^{-8} M közötti tartományban hatékony, alacsonyabb és magasabb koncentrációkban hatástalan (Fernandez és mtsai, 1978).

Érdekes megfigyelést tettek a C5a által indukált kemotaxis érzékelés mechanizmusával kapcsolatban (Ward és Becker, 1968). Nagy koncentrációjú C5a-val történt inkubálás irreverzibilisen deaktiválja a sejteket és nem képesek többé más kemotaktikus faktorokra sem reagálni.

Bár a C3a peptid komponense önmagában nem kemotaktikus hatású, tripszines kezelésre kemotaktikus hatású szekvenciák szabadulnak fel belőle. Különböző szérum faktorok is kemotaktikus hatással rendelkeznek, ezek karakterizálása még nem történt meg. Szenzitized tüdőből izoláltak eozinofil leukocitákra specifikus kemotaktikus peptideket (Goetzl és Austen, 1976), amelyek szerkezete: Ala-Gly-Ser-Glu és Val-Gly-Ser-Glu. A két tetrapeptid 10^{-7} M és 10^{-6} M koncentrációk között aktív, a dózis-hatás görbéjük maximum jellegű, a C5a kemotaktikus hatáshoz hasonlóan.

Két további kemotaktikus peptid izolálását írták le (Boswell, Austen és Goetzl, 1978) hízósejtekből. A sejt granulumokból kromatografiás elválasztásokkal egy semleges (2300—2400 dalton molekulasúlyú) és egy savas (1500—1700 dalton molekulasúlyú) komponenst izoláltak, amelyek kemotaktikus hatást mutattak.

Ward és munkatársai limfocitákból felszabaduló kemotaktikus faktorok jelenlétét mutatták ki (Ward és mtsai 1971).

A kemotaktikus faktorok a leukocitákból hisztamint szabadítanak fel. Újabban az IgE nehéz láncának szintetikus rész-szekvenciája, a 496—506 szakasz bizonyult hisztamint felszabadító hatásúnak (Stanworth és mtsai, 1979).

Az idegen eredetű *externális* kemotaktikus faktorok ugyancsak stimulálják a polimorfonukleáris leukociták migrációját. Például bakteriális eredetű kemotaktikus faktorokat feltételezett Schiffmann (1975), és megvizsgálta számos N-formil-tripeptid kemotaktikus hatását neutrofil leukocitákon. Az N-formil peptidek valószínűleg a fehérjeszintézis N-terminálisából proteolitikusan lehasadt vegyületek, amelyek a neutrofil leukociták kemotaxisát stimulálják. Ezek a peptidek bizonyultak az eddigi legaktívabb kemotaktikus attrakránsoknak. Szerkezet-hatás összefüggéseiket jól demonstrálja a következő táblázat:

Néhány szintetikus peptid kemotaktikus aktivitása:

Peptid	Kemotaxis ED ₅₀ , M	Receptor kötődés ID ₅₀ , M	Lizoszomális enzim felszabadulás lizozim glukuronidáz	
for-Met-Leu-Phe	7×10^{-11}	3.3×10^{-10}	2.4×10^{-10}	2.6×10^{-10}
for-Nle-Leu-Phe	7×10^{-10}	3.4×10^{-9}	1.5×10^{-9}	1.9×10^{-9}
for-Nle-Leu-Cpa	3×10^{-9}		8.5×10^{-9}	8.8×10^{-9}
for-Met-Met-Met	3×10^{-10}	8.5×10^{-10}		
for-Met-Leu	4×10^{-7}	2.4×10^{-7}		
for-Met-Leu-Arg	3×10^{-7}	4.4×10^{-7}		
for-Met-Leu-Glu	1×10^{-6}	9×10^{-6}		
Nle-Leu-Phe	2×10^{-6}	4.2×10^{-5}		
for-Phe-Leu-Phe-Leu-Phe	4×10^{-9}	2×10^{-8}		
Ac-Phe-Leu-Phe-Leu-Phe	5×10^{-7}	4×10^{-7}		
H-Phe-Leu-Phe-Leu-Phe	4×10^{-6}	1×10^{-5}		
Boc-Phe-Leu-Phe-Leu-Phe	—	7×10^{-7}	inhibitor: 8×10^{-7}	
Gramicidin S	3×10^{-6}	5×10^{-5}		
Tyrocidin	4×10^{-6}	2×10^{-5}		
Bacitracin	2×10^{-5}	9×10^{-5}		
for-Met	2.1×10^{-3}			
for-Met-Phe	4.1×10^{-7}			
for-Met-Met	8.8×10^{-7}			
for-Met-Met-Phe	2.1×10^{-7}			
for-Met-Phe-Leu	5.4×10^{-8}			
Met-Leu-Phe	6.7×10^{-7}			
Met-Phe-Leu	2.4×10^{-4}			
for-Met-Leu-Phe-oMe	2.3×10^{-10}			
for-Met-Leu-Phe-oBzl	6.4×10^{-9}			
Boc-Met-Leu-Phe		inhibitor: 6.4×10^{-7}		
Boc-Phe-Leu-Phe		5.7×10^{-7}		

A táblázatból látható, hogy a kemotaktikus hatás szempontjából kulcsfontosságú a peptidek N-terminusa. A formilált peptidek lényegesen hatékonyabbak, mint a szabad aminos csoportú párjaik. Egyéb amino-blokkoló csoportok közül az acetyl-származékok gyengébbek, míg a tercier butil-oxikarbonil (Boc) csoportot tartalmazó inhibitorok.

A táblázatból látható továbbá, hogy 24 különböző di-, tri- és tetrapeptidet szisztematikusan tanulmányoztak, hogy azok közül az aminosav összetétel, illetve az aminosav sorrend változatok közül melyik az optimális, amely a kemotaktikus hatás kiváltásához szükséges. A vizsgálatok alapján a formil-Met-Leu-Phe és a formil-Met-Met-Met bizonyultak a legaktívabbnak. A Met-Leu-Glu 26 milliószor kisebb aktivitású, mint a formil-Met-Leu-Phe. A táblázatból egyébként az is látható, illetve a vizsgálati eredményekből levonható az a következtetés, hogy nemcsak az aminosav összetételnek, hanem az aminosav sorrendnek is meghatározó szerepe van a kemotaktikus peptid funkciójában. A fenilalanin, hogy karboxil terminális pozíciójú legyen a tripeptidben, annak meghatározó szerepe van. Ezzel szemben a tripeptidben a második aminosav szerepe az N-terminus felől a hidrofób oldallánc jelentőségében van. A kemotaktikus peptidek hatására az eddig tanulmányozott folyamatok érzékenysége különböző, így pl. az ED_{50} migrációhoz szükséges peptid koncentráció $2,4 \times 10^{-11}$, a lizozim szekréciója $2,4 \times 10^{-10}$, és végül a β -glukuronidáz $2,6 \times 10^{-10}$ koncentrációknál figyelhető meg.

Wilkinson és munkatársai mutatták ki a makrofag specifikus kemotaktikus faktort, amelyet *Coryne-baktérium parvum* egy csoportjából izoláltak (Wilkinson és mtsai, 1974). A kemotaktikus anyag nem dializálható, 60 °C-on hőstabil, csak forralással tehető tönkre. Több, mint egy évszázada ismert a makrofagok jelenléte a gyulladásos folyamatokban és a sebgyulladásban. A makrofagok idegen anyagokat, sejteket, sejt törmelékeket képesek bekebelezni. A makrofagok kemotaxisát *in vitro* és *in vivo* is tanulmányozták. A humán szérum antigen-ellenanyag komplexszel, endotoxinnal vagy kórokozóval történő kezelése fokozza a monociták kemotaktikus aktivitását.

A limfociták kemotaxisára vonatkozólag sokkal kevesebb vizsgálati adat áll rendelkezésre. Ward és munkatársai közölték (Ward és mtsai, 1971 és 1977), hogy az *in vitro* antigénnel stimulált tengeri malac limfociták tápfolyadékában kimutattak egy anyagot, amely a patkány limfocitákra kemotaktikus hatású. Ezt követően meglehetősen nagy számú egyéb faktorokat is találtak az ún. kevert limfocita kultúrákban, vagy a mitogénnel stimulált kultúrák tápfolyadékában, amelyek kemotaktikus hatásúaknak bizonyultak. Különösen a blastos limfociták bizonyultak a kemotaxisban aktívakként, amelyek endotoxin, kazein vagy phytohemagglutinin hatására képződtek (Russel és mtsai). Ezt követően izoláltak nyúl neutrofil sejtekből egy neutrális proteázt, amely a szérum IgG-t és IgM-t bontja (Higuchi, Y., Honda, M., Hayashi, H., 1975). A bomlástermékekből a patkány limfocitákra kemotaktikus hatású anyagot izoláltak. Korábban is ismert volt egy kemotaktikus faktor, amely módosított szérum IgG volt. A Ms-a 140 000, amelyet „leukoegressinként” ismernek. Ez az anyag — mint már említettük — szerkezetileg egy kissé módosított IgG molekulának felel meg. Ebből a megfigyelésből kiindulva végezték a további vizsgálatokat, és sikerült izolálni viszonylag kis

molekulasúlyú bomlástermékeket, amelyek dializálható, termostabilak és kemotaktikus hatásúak a limfocitákra. A limfocita kemotaktikus faktork egyike alacsony, kb. 5000 molekulasúlyú A-anyag, és főleg az adherens sejtekre hatásos. A másik anyag az ún. „D” anyag, amelynek molekulasúlya 14 000. Ez főleg a nem adherens sejtekre aktív. A további vizsgálatok során egyrészt tisztították a proteolitikus enzimet, amely neutrális pH-n működő szerinproteáznak bizonyult. Hat órás emésztése az IgG-nek ezzel az enzimmel többek között egy 14 000 molekulasúlyú peptid hasítási termékhez vezet (Higuchi, Y., Ishida, M., Hayashi, H. 1979). A limfocitákra kemotaktikus anyagok vizsgálata, izolálása még további kutatásokat igényel.

Kemotaktikus faktork inaktiválása

A kemotaktikus szabályozórendszer feltételezi a kemotaktikus faktork állandó proteolitikus lebontását. A normális emberi szérumban kimutatható bizonyos kemotaktikus faktork inaktiváló enzimjeinek jelenléte (Berenberg és Ward, 1973).

Ezek a proteolitikus enzimek nagyfokú specititást mutatnak, az egyik faktorra specitikus inaktivátorok a másik faktor lebomlására semmilyen hatást nem gyakorolnak (Ward és Ozols, 1976). A legbehatóbban vizsgált CFI (kemotaktikus faktor inaktivátor) enzim a C5a lebomlásáért felelős proteáz. Ezt részlegesen megtisztították és karakterizálták (Till és Ward, 1975; Kreutzer és mtsai, 1977). Ez az enzim kizárólag a C5a peptidet és az abból származtatható kemotaktikus fragmenseket inaktiválja, azonban más faktorkkal szemben indifferens. Az eddigi megállapítások szerint nem kinináz, vagy leucin-aminopeptidáz, ugyancsak nem mutat karboxipeptidáz aktivitást. Utóbbit azért tételezték fel, mert a dez-Arg-C5a peptid elveszti anafilaktikus hatását és ily módon az anafilatoxin inaktivátor enzim karboxipeptidáz jellegű (Fantone és mtsai, 1979).

*

A kemotaktikus peptidek komplex viselkedési válaszra provokálják a célsejtet, ez az általunk vizsgált esetben a polimorfonukleáris leukocita. A komplex viselkedési válasz egyike.

a) a sejtek migrációja a kémiai grádiens irányába. A kemoattraktáns szerkezete a kemotaxis specititását határozza meg. A sejtek folyamatosan érzékelik a kemoattraktáns koncentrációját, ami a mozgás folyamatosságát biztosítja.

b) A kemoattraktánsok hatására a sejten belül anyagsere folyamatok indukálódnak, amelyek szoros kapcsolatban állnak egyrészt az érzékelés, a peptid felismerés és a felismerés közvetítésével kapcsolatos folyamatokkal.

Ezek közül külön kiemelést érdemel a fehérjék karboxil-csoportjának metilációja.

c) Fokozódik a kemoattraktánsok hatására a sejtek szekretórikus funkciója, lizozim β -glukuronidáz aktivitás mutatható ki az extracelluláris közegben.

Az utóbbi két évben néhány kemotaktikus peptid szintézisét tanulmányoztuk, amelyeket egyrészt kémiai (Nikolics), másrészt bioszintetikus eljárásokkal állítottunk elő (Solymossy M.). A peptidek előállítása mindkét eljárással kedvező eredményekhez vezetett. Különösen kémiai úton történő szintézisünkkel sikerült megfelelő mennyiséget előállítanunk. A peptidek klinikai alkalmazása új diagnosztikai eljárások bevezetését teszi lehetővé, amelyek számos kórkép megismeréséhez és az adekvát terápiás eljárás kiválasztásában nyújthatnak segítséget.

A kemotaktikus faktorok specifikus sejtek irányított mobilizációját jelenti, amelyet *in vivo* és *in vitro* lehet provokálni. A kemotaktikus peptidek *in vivo* alkalmazása lehetővé teszi, hogy percekben belül a perifériás vérben lévő polimorfonukleáris sejtek, vagy a kemotaktikus faktoroktól függően más sejtek abba a régióba koncentrálódjanak, ahová a kemoattraktáns a sejtek számára optimális koncentrációban bejuttatjuk. Ez az utóbbi új lehetőségeket rejt magában, amelyeknek a terápiás alkalmazását még közel sem aknázták ki a klinikumban. Ennek egyik oka éppen az volt, hogy a kemotaktikus peptidek nem álltak megfelelő mennyiségben rendelkezésre.

A kemotaxis vizsgálatának klinikai jelentősége

A Boyden által 1962-ben kifejlesztett *in vitro* módszer klinikai szempontból is jelentős lépés volt, ugyanis ezt követően vált lehetővé a leukocita diszfunkciók vizsgálata egyes klinikai kórformákban. A leukocita diszfunkciókra vonatkozóan hazánkban is jelent meg irodalmi áttekintés (Maródi L., Csorba S., Karmazsin, 1979). Mindazokban a klinikai kórképekben, melyekben a kemotaxis zavara is jelen van vagy önmagában, vagy egyéb immunológiai eltérések mellett a következő klinikai kép dominál: pyoderma, bőralatti abscessusok, szupratív nyirokcsomó gyulladások, arc melléküregek gyulladásai, pulmonális infekciók. A gyulladásos epizódok gyakoriak, de meglehetősen jól reagálnak az antibiotikus kezelésekre, amíg csak a baktériumok részéről ki nem alakul egy polirezisztencia.

A megbetegedettek legnagyobb része gyermek. Panaszaik röviddel a születés után kezdődnek. Ezekben az esetekben öröklött, veleszületett kórformákról van szó.

A felnőtt korban felfedezett kemotaxis defektusok többnyire egyéb kórképek részjelenségei, de hozzájárulnak a beteg életét veszélyeztető állapot előidézéséhez, pl. cukor betegségben a fertőzések iránti fokozott fogékonyság

egyik oka a kemotaxis zavara, de ugyanez mondható el az alkoholos máj cirrozisról is.

A kísérletesen előidézett hiperszenzitív reakciókban végzett kemo-taktikus vizsgálatok az ehhez a betegségsoporthoz tartozó kórképek, pl. asthma bronchiale patofiziológiájának és alkalmazott terápia hatékonyságának lemérésére is alkalmasak (Nagy, 1980).

A kemotaxis vizsgálatok klinikai diagnosztikus értékéről még korai volna végleges véleményt mondani, ez csak további vizsgálatokat követően lesz lehetséges, bár az újszülött korban végzett vizsgálatoknak a veleszületett elváltozások felderítésében, a kemotaxis vizsgálat jelentősége vitathatatlan.

A következőkben áttekintjük a klinikai szempontból jelentősebb kemotaxis zavarokat.

Eltérések a kemotaktikus faktor képződésében:

1. Inhibitios rendszer zavarai:

1. Az inhibitor aktivitás csökkenése: az alfa₁-antitripszin hiányos állapotban figyelhető meg, és progresszív tüdő emfiséma is jellemzi. Ward és munkatársai (Ward, P. A., Talamo, R. C. 1973) mutatták ki, hogy alfa₁-antitripszin hiányos állapotban szenvedőknél az immunprecipitátummal indukált kemotaktikus faktor mennyisége nagyobb, mint az egészségeseknél, az inhibitiós rendszer csökkent működése következtében. Ez a jelenség az adott beteget illetően különösen gyulladásos megbetegedésnél válik fontossá.

2. Az inhibitiós rendszer fokozódása:

a) alkoholos máj cirózisban szenvedő egyének infekcióval szembeni ellenállóképessége csökkent, melynek hátterében a sok egyéb tényező mellett a celluláris kemotaxis inhibitió fokozódása is megtalálható (Pike, M. G., Kredich, N. M., Snyderman, R., 1979).

b) Hodgkin-kór. A normál szérum (Ward, P. A., Berenberg, J. L. 1974) kemotaktikus inaktivátor szintjéhez viszonyítva az inaktivátor szint 3—5-szöröse a normálisnak. Preparatív vizsgálatok szerint az inaktivátor minőségileg azonos az egészséges szérumban talált inaktivátorokkal.

c) Sarcoidosis: Mérsékelt emelkedett szérum inaktivátor szintet találtak ebben a kórformában is, amelynek szintje magasabb, mint egészségeseknél, de alacsonyabb, mint Hodgkin kóros betegeknél és minőségileg szintén azonos az egészségesekével (Maderazo, E. G., Ward, P. A. 1976).

d) Neoplazma. A rosszindulatú daganatos megbetegedésekben a sejtes és humorális kemotaxis zavara egyaránt megfigyelhető. Maderazo (Maderazo, E. G., Anton, T. F., Ward, P. A. 1978) munkacsoportja 24 különböző carcinomában szenvedő személyt vizsgált. A szérum inhibitor egyaránt gátolta a neutrofil granulocita és monocita kemotaxist, az inhibitió reverzibilis volt. Az izolált inhibitiós tényezők minőségileg azonosak voltak az egészségesek szérumából inhibitiós faktorokkal.

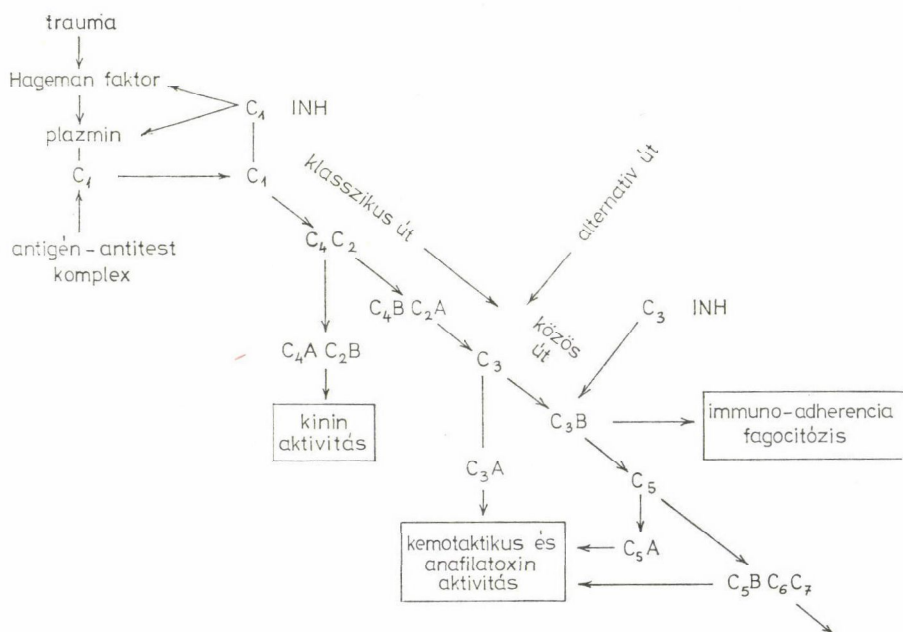
e) Glomerulonephritis. A szérumban alap kemotaktikus aktivitása fokozott, ennek oka a komplett rendszer *in vivo* aktivizálódása. Ez magyarázza az *in vitro* indukálható kemotaktikus aktivitás csökkenését (Norman, M. E., Miller, M. E. 1974). Az akut glomerulonephritis gyógyulását követően az említett eltérés megszűnik, idült glomerulonephritisben pedig fennmarad.

f) Uraemia. Normál szérumban adott urea ugyanolyan inhibíciós jelentőséget eredményezett, mint amilyen uraemiás egyénéknél volt megfigyelhető. (Clark, R. A., Hamory, B. H., Ford, G. H. 1972).

II. A complement rendszer zavarai adódó eltérések:

1. Clq-hiányt szerzett, illetve öröklött agammaglobulinaemiában írták le (Kohler, P. F., Müller-Eberhard, H. J. 1969), a kemotaxis defektusát csak *in vivo* igazolták, *in vitro* vizsgálatokból még nem számoltak be.

2. Clr-hiány. Gallin (Gallin, J. I., Wolff, S. M. 1975) munkacsoportja kimutatta, hogy ebben az esetben a neutrofil kemotaktikus faktor képződésének kinetikája zavart — az inkubáció első 10–20 percében nem figyelhető



Kemotaktikus faktorképződési helye a komplement-aktiválás során

4. ábra

meg kemotaktikus faktor képződés, szemben a normális szérummal, ahol már ekkor magas aktivitása van.

A különbség a 60. percre kiegyenlítődik. Ezek az eredmények hasonlóak a C4, illetve C2 hiányos állapotban találtakhoz.

3. C1 eszteráze inhibitor hiány van az öröklődő angioneurotikus oedémában (Rudy, S., Klemperer, M. R., Rosen, F. S., Austen, K. F. 1970).

4. C4 hiányos állapot. 42 ezer személy vizsgálata során (Torishu, M. és mtsai 1970) 3 felnőttél találtak erőteljes és szelektív C4 hiányos állapotot. Genetikailag HLA-hoz kötötten meghatározott. Lupus erythematosusban is megtalálták a fenti eltérést (Hauptman, G., Grosshaus, E., 1974; Clark, és mtsai, 1975).

5. C2 hiányos állapot. Autoszomálisan öröklődő megbetegedés. Heterozigotáknál a normális szint fele található. A C4 hiányos állapothoz hasonlóan gyakran jár együtt autoimmun megbetegedéssel.

A homozigóták klinikai képét néhány súlyos infekciós epizód jellemezte, de egyébként egészségesek voltak (Klemperer, M. R., Austen, K. F., Rosen, F. S. 1967).

6. C3 hiányos állapot. Autoszomálisan öröklődő elváltozás. A heterozigóta szülőknél a normális szint fele található (Alper, C. A., Colten, H. R., Rosen, F. S. 1972).

7. C5 hiányos állapot. SLE-ben szenvedő 20 éves nő esetében sikerült először igazolni izolált C5 hiányos állapotot (Rosenfeld, S. I., Kelly, M. E., 1975). A rokonságnál végzett vizsgálatok autoszomális recesszív öröklés-menetre utaltak.

8. C5 funkció zavara: Az alternatív komplement mechanizmus egy ma még nem tisztázott természetű definíciójával függ össze (Swothil, H., Harvey, S., 1977).

III. Immunglobulin hiányos állapotok:

A kemotaxis celluláris és humorális elégtelensége együttjárhat. Az elégtelenség oka ma még nem ismert. Steerman (Steerman, R. L., Suyderman, R., 1971) által közölt esetben a részletes immunológiai vizsgálatok csak az IgA, IgM és IgG jelentős csökkenését tudták kimutatni a kemotaxis és a fagocitózis defektusa mellett nemi kromoszómához kötötten öröklődő kongenitális agammaglobulinaemiában.

IV. Hyperszenzitív reakciókhoz társuló kemotaktikus faktor aktivitásbeli eltérései (Nagy L., 1980)

Hideg-urticariában és asthma bronchialében a hízósejtekből kiszabaduló hisztamin az eozinofil és neutrofil kemotaktikus faktorok rendelkeznek kemotaktikus aktivitással. Meg kívánjuk jegyezni, hogy az utóbbi két fehérje

hatását tekintve ellentétes: az egyik a reakció eliminálása (ECFA), a másik az állapot rosszabbodásának irányába hat (NCF-A).

A kemotaxis sejthez kötött zavarai:

1. Monocita kemotaxis zavarai:

1.1. Akut influenza infekció során csökken a monociták kemotaktikus érzékenysége (Kleinerman, E. S., Suyderman, R., Daniels, C. A. 1975). Szerologailag igazolt influenza infekció a monocita kemotaxis szignifikáns 40—70 %-os csökkenését eredményezte.

Ha izolált mononukleáris sejteket együtt inkubáltak influenza vírussal és ebben az esetben is 40—45 %-os inhibíciót kaptak. A monocita kemotaxis depressziója az influenza infekció során gyakran megfigyelt szuperinfekció kialakulásában játszik szerepet.

1.2. Atópiás megbetegedés során is csökken a monociták kemotaktikus érzékenysége (Furukawa, C. T., Altman, L. C., 1976). A vizsgált egyének nagyobbik hányada ekcémás volt, a kisebbik rész szenvedett légúti allergiában.

1.3. Neoplazma. A humorális kemotaxis zavara mellett a monocita kemotaxis zavara is megfigyelhető (Maderazo, E. G., Anton, T. F., Ward, P. A., 1978). A daganat eltávolítása után ez az eltérés rendeződött.

1.4. Wiskott—Aldrich szindróma. Nemhez kötötten recesszíve öröklődő megbetegedés, melyet ekcéma, visszatérő infekciók, vérzési zavarok jellemeznek. Ilyen egyének limfocitái in vivo is nagy mennyiségű kemotaktikus faktort termelnek, még antigén vagy mitogén jelenléte nélkül is (Altman, L. C., Snyderman, R., Blease, R. M., 1974).

2. A neutrofil granulociták kemotoxisának zavarai:

2.1. Chediak—Higashi szindróma ritka, öröklődő megbetegedés, amelyet visszatérő súlyos gennyes infekciók jellemeznek, ritkás részleges szem és bőr albinizmus kíséri (Blume, R. S., Wolff, S. M., 1972).

2.2. Diabetes mellitus. A leukocita kemotoxis zavara in vivo és vitro egyaránt igazolható (Mowat, A. G., Baum, J., 1971). A betegekből származó granulociták glukózzal és inzulinnal történő előinkubációja helyreállította a sejtek kemotaktikus érzékenységét.

2.3. Down-kóros betegek infekcióval szembeni fogékonysága jól ismert. Khan (Khan, A. J., Evans, H. E., Glass, L., 1975) és munkacsoportja mutatta ki először a kemotaxis zavarát, de a leukociták normál random migrációt mutattak.

2.4. Rheumatoid arthritisben szenvedő személyek granulocitáinak kemotaktikus aktivitása csak fele a normál egyénekének. A kemotaktikus defektus valószínű oka a rheumatoid faktor komplexek fagocitózisa (Mowat, A. G., Baum, J., 1971).

2.5. Wegener-féle granulomatozis esetében is a sejthez kötött kemotaxis zavarát igazolták, kizárva az inhibíciós rendszer és a kemotaktikus faktor szintéziséért felelős szisztéma zavarát (Toru, N., Okochi, T., 1977).

2.6. Lazy-leukocyte szindróma. A neutrofil granulociták random és kemotaktikus mozgása egyaránt zavart (Miller, M. E., Oshi, P. A., 1971). Klinikailag súlyos infekciók jellemzik.

2.7. Familiáris fehérvérsejt-kemotaxis zavar. Az előző pontban tárgyalt tünetegyüttesel szemben ebben az esetben a leukociták random mozgása nem szenved zavart (Miller, M. E., Norman, M. E., 1973). A klinikai kép nem különbözik az előzőtől.

2.8. Emelkedett IgE tünetegyüttes. A sejthez kötött kemotaxis jelentős defektusa figyelhető meg emelkedett szérumban IgE szint mellett. A kórképet gyakran visszatérő, súlyos staphylococcus infekciók, bőrfertőzések jellemzik (Van Scay, R. E., Hill, H. R., Quie, P. G., 1975).

IRODALOM

- Alper, C. A., Colten, H. R., és Rosen, F. S.: *Lancet* **11**, 1179 (1972).
 Altman, L. C., Snyderman, R., és Blease, R. M.: *J. Clin. Investig.* **54**, 486 (1974).
 Antoni, F., Staub, M., és Puskás, M.: *Orvostudomány* **25**, 107 (1974).
 Antoni, F.: *Orvostudomány* **28**, 427 (1977).
 Antoni, F., Nikolics, K., és Nagy, L.: *Proc. Hung. Met. Biochem* (1979).
 Antoni, F. Közlés alatt. (1980).
 Armstrong, D. B., és Lackie, J. M.: *J. Cell. Biol.* **65**, 439 (1975).
 Aswanikumar, S., Corcoran, B., Schiffmann, E., Day, A. R., Freer, R. J., Showell, H. J., és Becker, E.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **74**, 810 (1977).
 Becker, E. L.: *Am. J. Pathol.* **85**, 385 (1976).
 Berenberg, J. L., és Ward, P. A.: *J. Clin. Invest.* **52**, 1200 (1973).
 Blume, R. S., és Wolff, S. M.: *Medicine* **51**, 247 (1972).
 Bokoch, M. G., és Reed, P. W.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **90**, 481 (1979).
 Boswell, R. N., Austen, K. F., és Goetzel, E. J.: *J. Immunol.* **120**, 15 (1978).
 Boyden, S.: *J. Exp. Med.* **115**, 454 (1962).
 Bryant, R. E., Des Prez, R. M., Van Way, M., és Rogers, D. E.: *J. Exp. Med.* **124**, 483 (1966).
 Carruthers, B. M.: *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **45**, 269 (1967).
 Chenoweth, D. E., Erickson, B. W., és Hugli, T. E.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **86**, 227 (1979).
 Chiorazzi, N., Fu, M. S., és Kunkel, G. H.: *Immunological Reviews* **45**, 219 (1979).
 Clark, R. A., Hamory, B. H., és Ford, G. H.: *J. Infect. Dis.* **126**, 460 (1972).
 McCutcheon, M.: *Physiol. Rev.* **26**, 319 (1946).
 Day, A. R., Radding, J. A., Freer, R. J., Showell, H. J., Becker, E. L., Schiffmann, E., Corcoran, B., Aswanikumar, S., és Pert, C.: *Febs Letters* **77**, 291A (1977).
 Diener, E.: *Cellular Immunology* **48**, 427 (1979).
 Fantone, J., Senior, R. M., Kreutzer, D. L., Jones, M. L., és Ward, P. A.: *J. Lab. Clin. Med.* **93**, 17 (1979).
 Fernandez, H. N., Henson, P. M., Otani, A., és Hugli, T. E.: *J. Immunol.* **120**, 109 (1978).
 Furukawa, C. T., és Altman, L. C.: *J. Allergy Clin. Immunol.* **61**, 288 (1976).
 Gagnon, Ch., és Heisler, S.: *Life Sciences* **25**, 993 (1979).
 Gallin, J. I., Clark, R. A., és Kimball, H. R.: *J. Immunol.* **110**, 233A (1973).
 Gallin, J. I., és Wolf, S. M.: *Clinics Haemat.* **4**, 567 (1975).
 Gallin, J. I., Wright, D. C., és Schiffmann, E.: *J. Clin. Invest.* **62**, 1364 (1978).
 Goetzel, E. J., Austen, K. F.: *J. Exp. Med.* **144**, 1424 (1976).
 Granger, G. A., Daynes, R. A., Runge, P. E., Prieur, A. M., és Jeffes, W. B.: *Contemporary Topics in Molecular Immunology* **4**, 205 (1975).
 Hauptman, G., és Grosshaus, E.: *Nouv. Presse. Med.* **3**, 381 (1974).

- Higuchy, Y., Honda, M., és Hayashi, H.: *Cell. Immun.* **15**, 100 (1975).
Higuchy, Y., Ishida, M., és Hayashi, H.: *Cell. Immun.* **46**, 297 (1979).
Hirata, F., és Axelrod, I.: *Nature* **275**, 219 (1978).
Hirata, F., és Axelrod, I.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **75**, 2348 (1978).
Hirata, F., Corcoran, B. A., Venkatasabramanian, K., Schiffmann, E., és Axelrod, I.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **76**, 2640 (1979).
Hirata, F., Strittmatter, W. I., és Axelrod, I.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **76**, 386 (1979).
Holian, A., és Daniele, R. P.: *Febs. Letters* **108**, 47 (1979).
Hubdell, W. L., és Bownds, M. D. A.: *Rev. Neurosci* **2**, 17 (1979).
Kim, S., Wasserman, L., Lew, B., és Paik, W. K.: *J. Neurochem.* **24**, 625 (1975).
Kim, S., és Paik, W. K.: *J. Biol. Chem.* **245**, 1806 (1979).
Khan, A. J., Evans, H. E., és Glass, L.: *J. Pediat.* **87**, 87 (1975).
Klemperer, M. R., Austen, K. F., és Rosen, F. S.: *J. Immunol.* **98**, 72 (1967).
Kleinerman, E. S., Snyderman, R., és Daniels, C. A.: *Lancet* **II**, 1063 (1975).
Kohler, P. F., és Müller-Eberhard, H. J.: *Science* **163**, 477 (1969).
Kreutzer, D. L., Claypool, W. D., Jones, M. L., és Miller, C. A.: *Fed. Proc.* **36**, 1064 (1977).
Lazarides, E.: *Nature* **249**, 283 (1980).
Maderazo, E. G., és Ward, P. A.: *Ann. Intern. Med.* **84**, 414 (1976).
Maderazo, E. G., Anton, T. F., és Ward, P. A.: *Clin. Immunology and Immunopath.* **9**, 166 (1978).
Maródi, L., Csorba, S., és Karmazsin, L.: *Orvostudomány aktuális problémái*, **34**, 5 (1979).
Miller, M. E., és Oshi, P. A.: *Lancet* **I**, 665 (1971).
Miller, M. E., és Norman, M. E.: *J. Lab. Clin. Med.* **82**, 1 (1973).
Mowat, A. G., és Baum, J.: *New. Engl. J. Med.* **284**, 621 (1971).
Mowat, A. G., és Baum, J.: *J. Clin. Investig.* **50**, 2541 (1971).
McNab, R. M., és Koshland, D. E.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **69**, 2509 (1972).
Nahas, G. G., Tannieres, M. L., és Lennon, J. F.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **138**, 350 (1971).
Nagy, L.: *Magyar Belorv. Arch. Közlés alatt.*
Niedel, I., Wilkinson, S., és Cuatrecasas, P.: *J. Biol. Chem.* **254**, 10700 (1979).
Niedel, J. E., Kahane, J., és Cuatrecasas, P.: *Science* **205**, (1979).
Norman, M. E., és Miller, M. E.: *J. Pediat.* **85**, 20 (1974).
O'Dea, R. F., Viveros, O. H., Aswanikumar, S., Schiffmann, E., Concoran, B. A., és Axelrod, I.: *Nature* **272**, 462 (1968).
O'Dea, R. F., Schiffmann, E., és Corcoran, B. A.: *Nature*, **272**, 462 (1978).
O'Dea, R. F., Viveros, O. H., Aswanikumar, S., Schiffmann, E., Chiang, K. P., Cantoni, C. G., és Axelrod, I.: *Fed. Proc.* **37**, 1656A (1978).
Petroski, R. J., Naccache, P. H., Becker, E. L., és Shafi, R. I.: *Febs Letters* **100**, 161A (1979).
Pike, M. C., Kredich, N. M., és Snyderman, P.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **75**, 3928 (1978).
Pike, M. C., Kredich, N. M., és Snyderman, R.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **76**, 2922 (1979).
Polastro, E. T., Deconinck, M. M., Devogel, R. M., Mailier, L. E., Looza, B. Y., Schneek, G. A., és Leonis, I.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **81**, 920 (1978).
Ramsey, W., C.: *Exp. Cell. Res.* **80**, 184 (1972).
Rosenfeld, S. I., Kelly, M. E., és Leddy, J. P.: *J. Clin. Investig.* **57**, 1626 (1975).
Rudy, S., Klemperer, M. R., Rosen, F. S., és Austen, K. F.: *Immunology* **18**, 943 (1970).
Russel, R. I., Willkinson, P. C., Sless, F., és Parrott, D. M.: *Nature*, **256**, 646 (1975).
Rubin, R. P., Sink, L. E., Schrey, P. M., Day, R. A., Liao, S. C., és Freer, R. I.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **90**, 1364 (1979).
Schiffmann, E., Corcoran, B. A., és Wahl, S. M.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **72**, 1059 (1975).
Showell, H. J., Freer, R. J., Zigmond, S. H., Schiffmann, E., Aswanikumar, S., Corcoran, B. A., és Becker, E. L.: *J. Exp. Med.* **143**, 1151 (1976).
Siraginian, R. P., és Hook, W. A.: *J. Immunol.* **119**, 2878 (1977).
Soothil, H., és Harvey, S.: *Clin. Exp. Immunol.* **27**, 30 (1977).
Springer, M. S., Goy, F. M., és Adler, I.: *Nature* **280**, 279 (1979).
Stamworth, D. R., Kingy, M., Roy, P. D., Moran, J. M., és Moran, D. M.: *Biochem. J.* **180**, 665 (1979).
Steerman, R. L., Snyderman, R., Leiken, S. L., és Colten, H. R.: *Clin. Exp. Immunol.* **9**, 939 (1971).
Tanouell, K. A., és Lynn, S. W.: *Biochem. Biophys. Commun.* **90**, 911 (1979).
Till, G., és Ward, P. A.: *J. Immunol.* **114**, 843 (1975).
Torishu, M., Sonozaki, H., Inai, S., és Arata, M. J.: *Immunol.* **104**, 728 (1970).
Toru, N., Okochiyi, T.: *J. of Medicine* **8**, 161 (1977).
Zigmond, S. H., és Hirsch, J. G.: *Exp. Cell. Res.* **73**, 383 (1972).
Zigmond, S. H.: *Nature*, **249**, 450 (1974).
Zigmond, S. H.: *In Leukocyte Chemotaxis*, 57—64 (1978).

- Zigmond, S. H.: *J. Cell. Biol.* **77**, 269 p.p. (1978).
- Van Scay, R. E., Hill, H. R., és Quie, P. G.: *Ann. Intern. Med.* **82**, 766 (1975).
- Wilkinson, P. C.: *Chemotaxis and Inflammation*, Churchill Livingstone Edinburgh, London, (1974).
- Williams, L. T., Snyderman, R., Pike, M. C., Lefkowitz, R. J.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **74**, 1204 (1977).
- Ward, P. A., és Becker, E. L.: *J. Exp. Med.* **127**, 693 (1968).
- Ward, P. A., Offen, C. D., és Montgomery, I. R.: *Fred. Proc.* **30**, 1721 (1971).
- Ward, P. A., és Talamo, R. C.: *J. Clin. Investig.* **52**, 516 (1973).
- Ward, P. A.: *Progress in Immunology* (1974).
- Ward, P. A., és Berenberg, J. L.: *New. Eng. J. Med.* **290**, 76 (1974).
- Ward, P. A., és Ozols, J.: *J. Clin. Invest.* **58**, 123 (1976).
- Ward, P. A., Unanue, E. R., Goralnick, S. I. és Schreiner, G. F.: *Immunol.* **119**, 416 (1977).