

A SZÖVETI INKOMPATIBILITÁS ÉS AZ IDEGEN SZÖVETEKSEL SZEMBEN SZERZETT TOLERANCIA KÉRDÉSEI*

HAŠEK MILAN

Ma már nyilvánvaló, hogy a szövetátültetésekkel jelentkező inkompatibilitás jelenségeiben az immunitási mechanizmus a döntő mozzanat. A bakteriológiai immunológia komoly eredményeket ért el az immunitás fokozásában; a szöveti inkompatibilitás leküzdésében azonban éppen a fordított cél áll előttünk, az immunitás nem kívánatos jelenségeinek a leküzdése. A transzplantációs immunitás, tehát a transzplantátummal szemben kialakuló immunitás koncepciója mindmáig az ortodox immunológia tételein épül fel. A szöveti inkompatibilitás vizsgálatával azonban az immunológia hatásköre erősen kibővül; kiterjed például az egyedfejlődés folyamataira és ily módon hozzájárul az immunológia biológiai alapjainak kibővítéséhez. Példaképünk a zoológus MECSNIKOV marad, aki megteremtette az immunológia általános biológiai alapjait.

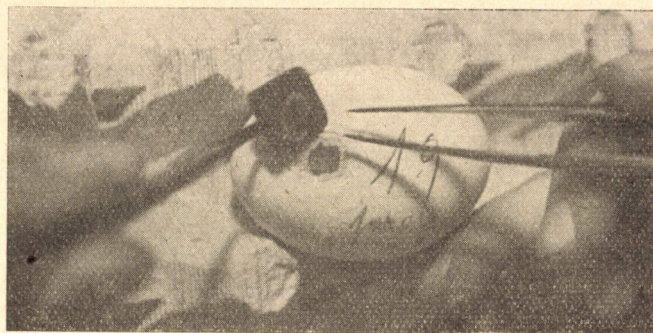
Először 1953-ban sikerült az immunitási mechanizmusokat leküzdeni oly módon, hogy a szervezet egyedfejlődésének korai periódusában találkozott bizonyos idegen antigénekkal és azokhoz adaptálódott. Ily módon az állatok immunológiai toleranciát szereznek olyan antigénekkal szemben, amelyekre normálisan immunreakcióval reagálnak. Ily módon leküzdhető melegvérű állatokban a szöveti inkompatibilitás és elérhető a homotranszplantátumok, sőt néha a heterotranszplantátumok életbenmaradása. A jelenséget kísérletes példákön világítjuk meg.

Mielőtt a szerzett transzplantációs tolerancia kérdéseire áttérnénk, első példaként egy ortodox antigén-antitest rendszert vizsgálunk meg (ezt ugyanis könnyebb az elfogadott immunológiai kifejezésekkel tárgyalni).

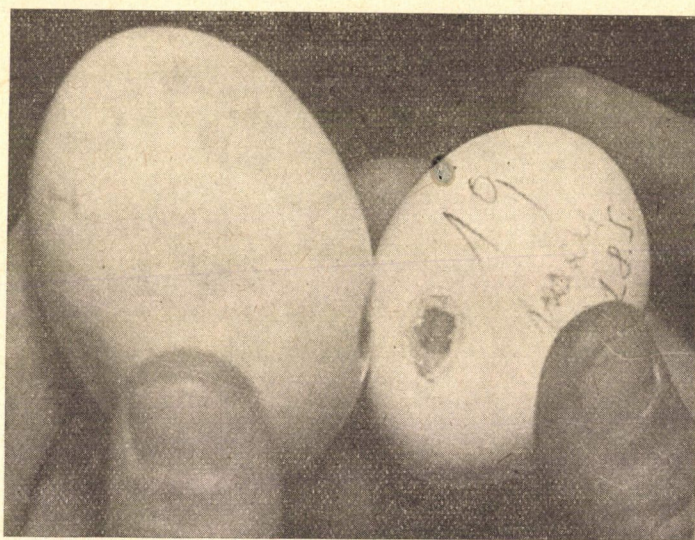
A tyúk kiváló antitesttermelő állat. Vérében ugyan nem keringenek az ember ABO rendszeréhez hasonló és más egyedek vörösvérsejtjeit agglutináló természetes agglutininek, de ha a tyúkot egy másik egyed vörösvértestjeivel immunizáljuk, az idegen vörösvértestek antigénjeivel szemben mindig keletkeznek agglutininek. A tyúkok vércsoportjainak egyedi különbségeit az okozza, hogy nagyszámú antigénből (legalább 30) minden egyed csak néhányat tar-

* A tihanyi Összehasonlító Élettani Tanfolyamon elhangzott két előadás szövege.

talmaz gyakorlatilag meg nem ismétlődő kombinációban. Immunizáláskor mindegyik állat azon antigének ellen termel antitesteket, amelyek benne nincsenek meg és így számára idegenek. Általában több agglutininból álló komplex jelenik meg, amelyet más egyedek vörösvértestjeivel való kimerítés útján lehet



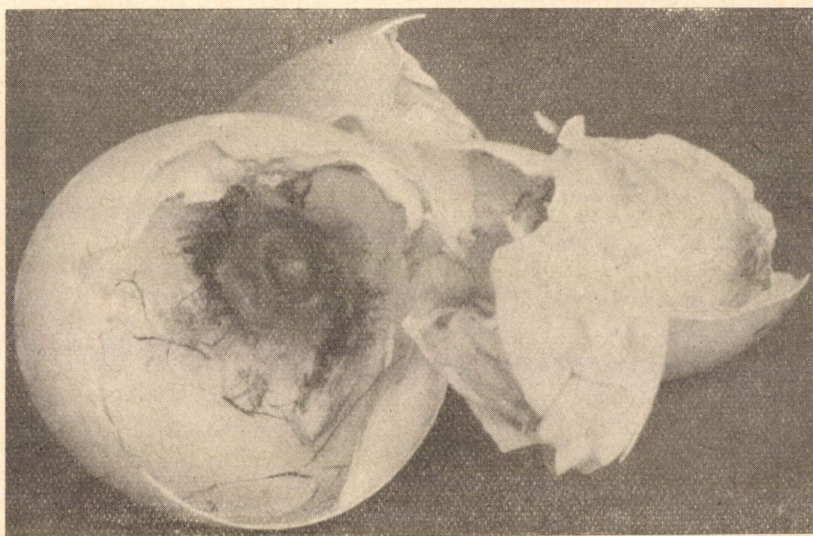
1. ábra. Az izolált blastodermát a szabaddá tett chorioallantoisra helyezik a nagy erek elágazódása mellett



2. ábra. A másik tojást nyílásával az előbbi mellé helyezik oly módon, hogy a két chorioallantois között legyen a transzplantált blastoderma. Az összeillesztett tojásokat paraffinnal egymáshoz rögzítik, majd normálisan keltetik

elemezni. Felvetettük a kérdést, hogy az „idegenség” megszüntetésére nem használhatnánk-e fel a fiatal, még éretlen antitestképző mechanizmussal rendelkező szervezetek adaptációját. Régóta ismeretes ugyanis, hogy az emlősök és madarak embriói antitesteket nem termelnek és rajtuk jól lehet tenyészteni homo- és heterotranszplantátumokat [1, 2].

Két csirkeembrió kísérletes parabiózisát alkalmaztuk abból a célból, hogy a vizsgált embrionális szervezetekbe nagyszámú idegen sejtet juttassunk [3]. A parabiózis során kialakuló synchoriális anasztomozison keresztül a vér sejtjes elemei masszív adagokban jutnak át a partner szervezetébe (1—4.



3. ábra. Üres tojáshéjak a parabionták kikelése után. A két tojás érintkezési területén feltűnő a két chorioallantois összeolvadása

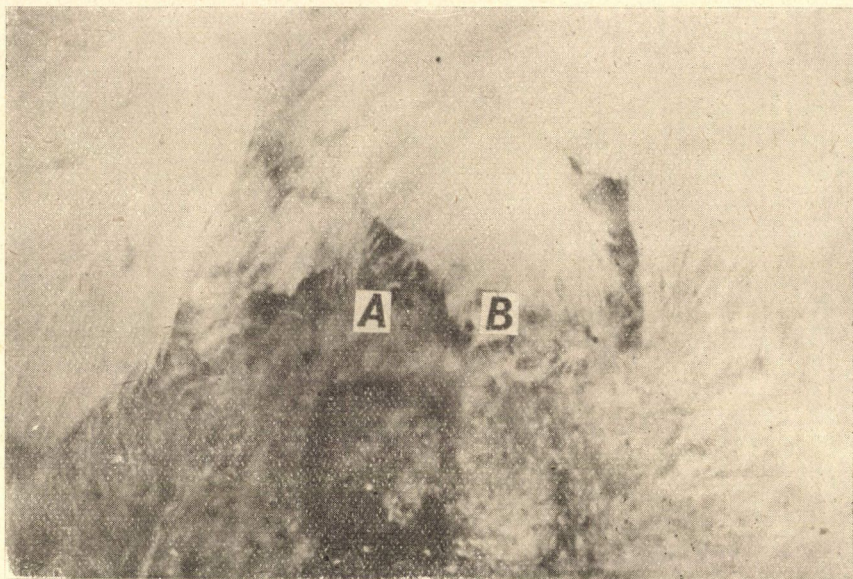


4. ábra. Egy parabionta pár összeolvadt chorioallantoisai (rögzítés izotoniás neutrális formolban, víztelenítés után metakrilátba ágyazva)

ábra). Kikelés után a parabiózis megszakad, de az állatokban az eritrociták szerológiai differenciálásával kimutathatók a partner sejtjei. Idegen sejtek

jelenléte a fejlődő embrióban arra vezet, hogy a kikelt állatok a postembrionális életben sem képesek a kérdéses idegen antigénekkal szemben antitesteket termelni [4], bár más egyedekkel szemben termelnek antitesteket.

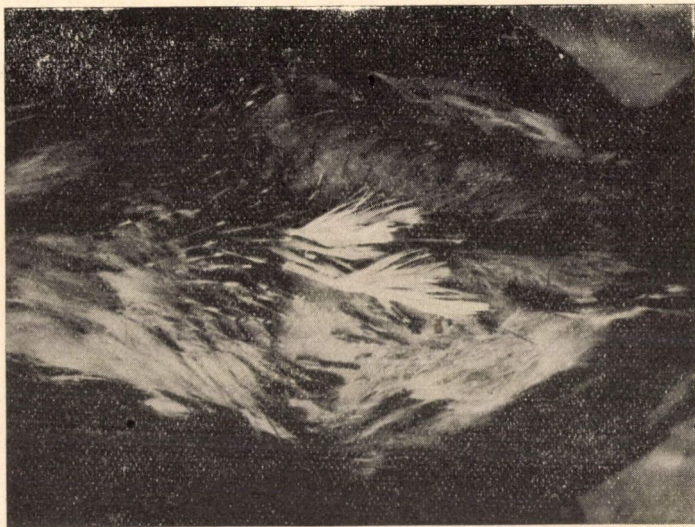
Az embrionális parabionták antitestképző reakciójának csökkenésén kívül a transzplantációkor fellépő immunreakció is csökken. A bőrhomo-



5. ábra. Fehér Leghorn tyúk, amelynek hátára kikelés után 40 nappal két barna Rhode Island fajtájú csirke bőrét transzplantáltuk. Az egyik donor vérkeringése az embrionális periódusban közös volt a recipiensével. A kép az átültetés után 10 nappal készült. Az A (kontroll) transzplantátum heves gyulladási reakcióban van (és másnapra elhal). A B (közelített) transzplantátum normálisan megtapadt és fejlődik

transzplantátumok, tehát egyik egyedről a másikra ültetett bőrtranszplantátumok tyúkokon és emlősökön 10–12 nap alatt elpusztulnak. Emberi bőrrel kapcsolatban ugyanezek a klinikai tapasztalatok. A parabionták között a postembrionális életben átültetett bőrhomotranszplantátumok normálisan megtapadnak és fejlődnek a recipiensen [5]. Ezek a tények egyben bizonyítják, hogy az átültetett szövetek inkompatibilitásában az immunmechanizmus játssza a döntő szerepet (5–7. ábra).

BILLINGHAM, BRENT és MEDAWAR [6, 7] más módszerrel (vér intraembrionális befecskendezése) ugyanilyen eredményeket kaptak. Beltenyésztett egértörzs embrióiba egy másik beltenyésztett törzs véresejtjeit fecskendezték és azt észlelték, hogy születés után a recipienseken életben marad a donortörzsből származó bőrhomotranszplantátum.



6. ábra. Fehér Leghorn parabiontáról a Rhode Island fajtájú partnerre átültetett, normálisan fejlődő tollakkal fedett transzplantátum. A fehér tollakkal borított rész mellett fekvő csupasz terület az elpusztult kontroll transzplantátum helye



7. ábra. Rhode Island fajtájú tyúk fehér Leghorn fajtájú parabionta partneréről származó, jól fejlődő transzplantátummal

Mindkét módszer sok munkát igényel és a viszonylag nagy embrionális halálozás megnehezíti a kísérletes munkát. Könnyebbé vált a helyzet, amikor megállapították, hogy újszülött állatokban is kifejlődhet tolerancia antigén befecskendezése után. Az adaptációs képesség gyakran néhány napig is megmarad a születés után, tehát az antigén bevitelének hatása lényegében ugyanolyan, mintha a befecskendezés az embriogenezis folyamán történt volna. Ezen fejlődési periódus — az „adaptív szak”, amikor homológ sejtek még létrehozhatnak immunológiai toleranciát — tartama különböző állatfajok esetében más és más. Nagyszámú idegen sejt intravénás befecskendezésével frissen kikelt csirkék több mint 50%-a még toleránssá tehető kísérleteink szerint. WOODRUFF és SIMPSON [9] szerint újszülött patkányokon 100%-ban fejlődik ki tolerancia befecskendezés után. HAŠKOVA [10] megfigyelése szerint kacsák adaptív periódusa igen hosszú, a kikelés után legalább 7 napig tart. BILLINGHAM és BRENT [11] adatai szerint újszülött egerek toleránsokká tehetőek lépsejtek intravénás vagy intraperitoneális befecskendezésével. PUZA és GOMBOŠ [12] újszülött kutyákat elvéreztettek és a donor vérével töltötték fel és ily módon indukált toleranciát kaptak. A közelített állatok létrehozásának kísérletes módszerei tehát lényegesen egyszerűsödtek. Lehetséges, hogy a sebészeten gyakorlati jelentőséget is nyerhet az ember adaptív periódusa tartamának kérdése, amelyet a mai napig még nem tisztáztak kielégítő mértékben.

Az immunológiai éretlen szervezet adaptációja idegen antigénekhez, az ún. immunológiai közelítés következtében tehát a szervezetben specifikus immunológiai areaktivitás alakul ki, illetőleg nem jelenik meg a reaktivitás az idegen antigénnel szemben. Ezt az állapotot klasszikus immunológiai technikával is ki lehet mutatni. Csökken például az agglutinintermelés az idegen agglutinogénnel szemben, vagy a homotranszplantátum specifikus tolerálásában megnyilvánul a transzplantációs immunreakció képességének gátlása. Az immunológiai közelítéssel tehát elérhetjük a homotranszplantátumok kompatibilitását és kísérletekben megszüntethetjük a melegvérű állatok idegen szöveteinek inkompatibilitását.

Ha igen fiatal állatokat idegen szövetekkel szemben toleránsakká teszünk, akkor lényegében kísérletesen hozunk létre olyan feltételeket, amelyek — bár igen ritkán — a természetben is létrejöhetnek. OWEN [13] mutatta ki, hogy az ikerborjak többségének vértesteiben azonos antigének találhatók. Ezt genetikailag nehezen lehetett volna magyarázni, mert az egyetűjű ikerborjak viszonylag ritkák, és az esetek többségében az ikerpár kétpetűjű. Két azonos vércsoportokkal rendelkező szarvasmarha előfordulásának valószínűsége ugyanolyan kicsiny, mint két tyúké. OWEN feltételezése szerint a vörösvérsejtekben levő antigének azért hasonlóak, mert a fejlődő ikerállatok hematopoetikus sejtjei a placentáris anastomosisokon keresztül kölcsönösen transzplantálódnak. LILLIE [14] és PETSZKOJ [15] kimutatták, hogy a legtöbb iker-

terhesség esetében a két borjú placentáját tág éranastomosisok kapcsolják össze. Ezek az ikrek tehát „természetes embrionális parabionták”. Később, az extrauterin élet folyamán a transzplantálódott primordiális hematopoetikus sejtek a partner típusának megfelelő vértesteket termelnek. Az állatokban a saját és a partnerből átjutott antigének mozaikot alkotnak.

Ennek a kísérletnek — melyet a természet „állított be” — immunológiai vonatkozásaira figyelt fel BURNET. Mivel ebben az esetben két különböző vércsoporthoz tartozó sejtek fordulnak együtt elő, 1949-ben kifejtette hipotézisét, amely szerint egy meghatározott kritikus időpont előtt — amely körülbelül a születéssel ill. kikeléssel esik egybe — a „sejttemetőkbe” (RES és hasonló sejtek) kerülő minden antigént a szervezet „sajátjaként” befogad és ellene akkor sem termel antigént, ha később újra bekerül a szervezetbe. BURNET és FENNER [16] antitestképződési elméletükben MECSNIKOV felfogásából indulnak ki, feltételezve, hogy a szervezet azon sejtjei szerepelnek itt, amelyek a szervezet elpusztult saját sejtjeit, valamint az idegen sejteket is fagocitálják. Az idegen szerves anyag azonban antitestképzést vált ki. BURNET feltételezi, hogy az embrió adaptív fermentumokat termel azokkal az antigénnel szemben, amelyekkel találkozik és sajátjaként befogad. Antitestképződési elmélete több vonatkozásában kétségtelenül inkább biológiai elmélet, mint HAUROWITZ [17] felfogása, bizonyos tekintetben azonban ma már alkalmazhatatlan.

Nem kevésbé figyelemre méltó LOPASOV és SZTROEVA [18] felfogása az immunrendszer ontogenezisééről. Ők is feltételezik, hogy az immunrendszer azért tolerálja a test többi részeinek termékeit, mert az ontogenezisben már találkozott azokkal.

BURNET, STONE és EDNEY [19] kísérelték meg először kísérletesen is alátámasztani azt az elképzelést, hogy az embrió képes oly módon adaptálódni idegen antigénekhez, hogy a szervezet később sem termel ellenük antitesteket. Csirkeembriókba intraembrionálisan fecskendeztek idegen antigént — vírust vagy emberi vörösvértesteket. A beoltott állatok extrauterin élete folyamán nem észleltek immunitási reakcióképeséget, tehát elméletüket nem sikerült alátámasztaniok.

Az immunológiai tolerancia kialakításával kapcsolatos saját kísérleteink éppúgy, mint BILLINGHAM, BRENT és MEDAWAR kísérletei, megerősítették ezt a hipotézist — megállapítottuk ugyanis, hogy idegen sejteknek az ontogenezis korai időpontjában történő bevitele elnyomhatja a szervezet specifikus immunológiai reakcióképességét ezekkel az antigénnel szemben. Ilyen gyengébb, erősebb kompatibilitást azonban csak egy fajhoz tartozó egyedek között lehet kialakítani. Bebizonyítottuk ezt a tényt, amikor intraspecifikus és interspecifikus kísérletes parabionták bőrtranszplantátumainak megmáradását vizsgáltuk [5]. Analóg eredményeket kaptunk interspecifikus parabionták heteroagglutininképzésének vizsgálata során [20].

Interspecifikus közelítések esetében egyes rendszertanilag közelálló fajok között kaphatunk jelentékeny toleranciát (1. táblázat).

1. táblázat

Áttekintés azokról a kísérletekről, amelyekben megkísérelték a homológ és heterológ sejtek elleni agglutininképződést gátolni (a teljesség kedvéért feltüntettük a bőrtranszplantációs kísérletek eredményeit is)

EP = embrionális parabiózis ; IE = intraembrionális injekció

Reaktivitás teljesen megszűnt intraspecifikus	Reaktivitás csökkent interspecifikus	Reaktivitás változatlan maradt
EP (Hašek 1953)	csirke — pulyka EP (Hašek 1954)	csirke — kacsa EP (Hašek et al. 1955)
IE (Billingham et al. 1953) interspecifikus	csirke — kacsa EP (Hašek 1954)	csirke : IE libavér (Simonsen 1955)
	csirke : IE pulykavér (Simonsen 1955)	csirke : IE marhavér (Hašková & Majer, unpubl.)
csirke — pulyka EP (Hraba 1956)	kacsa — csirke EP (Hašek et al. 1955)	csirke : IE kacsavér (Hraba et al. 1956)
	kacsa : IE libavér (Hašek 1956)	csirke : IE gyöngytyúkvér (Hraba et al. 1956)
	pulyka : IE tyúkvér (Simonsen 1955)	csirke : IE pulykavér (Hraba et al. 1956)
	fácán — csirke EP (Hašek 1954)	kacsa : IE tyúkvér (Hašková & Pokorná, unpubl.)
		liba : IE kacsavér (Hašek 1956)
		gyöngytyúk : IE tyúkvér (Hašek 1956)
		pulyka : IE tyúkvér (Švoboda & Hašek 1956)

Zoológiai szempontból homológ antigénekkal szemben tehát létrehozható szerzett tolerancia. A szervezet saját antigénjeihez viszonyítva távolabb álló antigénekkal szemben a tolerancia sokkal nehezebben, vagy egyáltalában nem hozható létre. Ezt a körülményt szem előtt kell tartani, ha a szerzett kompatibilitás létrejöttének mechanizmusát fejtegetjük. Ily módon tehetjük pontosabbá BURNET és LOPASOV kissé túl általános formában kifejtett fel-fogását az embrió idegen antigénekkal szembeni adaptációjáról. BURNET, STONE és EDNEY [19] szerzett tolerancia kialakítására irányuló kísérleteinek sikertelenségét részben a túlzottan idegen antigének alkalmazása is magyarázhatja.

Az adaptáció fokának és az antigén idegen voltának összefüggése az egyik igen fontos probléma, mely a szöveti kompatibilitás és inkompatibilitás ontogenezisével kapcsolatban magyarázhatja az immunológiai tolerancia létrejöttét. A vizsgálatok ezen a téren azonban még alig indultak meg. Minde-nekelőtt tisztázni kell az antigén idegen voltának jelentőségét olyan rendszer-ben, amelyben tiszta antigénnel szemben szerzett tolerancia mutatható ki.

Mind ez ideig ugyanis csupán sejtantigének komplexeit vizsgálták. A különböző fokú toleranciát ily módon az eltérő antigének számának eltérő volta is okozhatja. Nyitott kérdés maradt, hogy megfelelő dózisban bevitt különböző idegen antigének számára meddig tart az adaptív periódus és mennyi ideig kell a kérdéses antigénnek a szervezetben megmaradnia és hatnia. Sok kérdésre adhatnak feleletet izolált és filogenetikailag különböző távolságban álló, pontosan meghatározott antigénekkal végzett analitikai vizsgálatok.

Megjelenésükben az immunológiai toleranciával ekvivalens jelenségeket sikerült kimutatni viszonylag nagymértékben heterológ szérumfehérjékkel [21, 22, 23, 24, 25]. Bár sok kísérletben negatív eredményeket kaptak nagy fokban idegen (bakteriális) antigénekkal, BUXTONnak [26] mégis sikerült megfigyelnie, hogy az embriógenézis folyamán előlt *Salmonella pullorum*mal beoltott csirkék immunagglutinin titere kis fokban, de statisztikailag igazolható mértékben csökkent.

Vírusokkal szemben szerzett toleranciával kapcsolatban TRAUB [27] egerek choriomeningitisével végzett klasszikus kísérletét kell megemlítenünk. A lymphocytás choriomeningitis vírusa a vizsgált egértörzsből transzplacentárisan bejut az utódokba. A fertőzés bennük egész életük folyamán fennmarad, anélkül, hogy antitestek képződnének. Nem fertőzött törzs egyedei fertőzhetők az extrauterin élet folyamán, a vírus azonban csak rövid ideig marad meg bennük, majd a szervezet részlegesen vagy tökéletesen immunis lesz velük szemben. Lehetséges, hogy természetes körülmények között az ember ellenállásának konstitucionális csökkenése is bekövetkezhet hasonló módon az infektív ágenssel szemben.

Nem foglalkoztunk részletesebben a filogenetikailag távoli antigénekkal való immunológiai tolerancia létrehozásával, mert ez a kérdés tulajdonképpen gondolatmenetünktől már távolabb áll. Visszatérünk tehát a transzplantátumokkal és vörösvértestekkel szemben szerzett tolerancia mechanizmusának elemzésére.

Kiméra-esetek és a tolerancia állapota

A bőrtanszplantátummal szemben toleranciát szerzett, közelített állatok eddig még mind sejtkimérák voltak. A természetes és mesterséges embriónális parabionták szervezetében életben maradnak azok az idegen sejtgenerációk, amelyek az embriónális fejlődés folyamán létrehozták az adaptációt. Toleranciát a kísérletek szerint csak a recipiens szervezetben szaporodó sejtek képesek létrehozni. BILLINGHAM és BRENT [28] szerint a sejtek intravénás befecskendezésével közelített egerekben még felnőtt korban is életben vannak a donor sejtjei a nyirokesomókban és lépben. Az eredeti donortól származó bőr vagy más szövet homotranszplantátuma miatt ne maradna életben, ha a tolerancia létrehozására bejuttatott sejtek is életben vannak.

A „transzplantációs antigének” elemzése

Homotranszplantátumokkal szembeni tolerancia létrehozására irányuló kísérletek szerint a szervezet különféle sejtjeiben megtalálhatók azok az antigének, amelyek hatása megnyilvánul a transzplantációs inkompatibilitásban. Ezek az ún. „transzplantációs antigének”. Ezért a bőrtranszplantátum epidermális sejtjeivel szemben tolerancia létrehozására nem szükséges az embrióba epidermális sejteket fecskendeznünk. Bizonyos vérsejtek, vagy a lép és csontvelő bizonyos sejtjei mindenesetre tartalmazzák a transzplantációs antigéneket és az epidermis sejtekkel szemben is létrehozhatnak toleranciát. A homotranszplantációs immunitásban tehát a döntő szerepet azok az egyedre jellemző antigének játsszák, amelyek a szervezet sejtjeinek döntő többségében, talán az összes sejtekben megtalálhatók. Más immunreakciókkal kimutatható szervspecifikus antigének a transzplantációs immunitásban úgy látszik nem szerepelnek. A leukocitákban vagy lépsejtekben megtalálhatók mindazok az antigének, amelyeket a pajzsmirigyhám, a mellékvesekéreg vagy bőrepidermis tartalmaz — megtalálhatók tehát a homotranszplantációs immunitásban ható összes antigének.

„Transzplantációs antigének” jelenlétét sejtekben igen fiatal embriók alkalmazásával, a legjobban transzplantációs immunitási reakciókkal is ki lehet mutatni. A befecskendezett sejtek a recipiensben csak néhány napig maradnak életben. Az implantált sejtek izolált „antigénérése” nem következik be, ami a szerzett toleranciának igen fiatal embriók sejtjeivel történő vizsgálatakor előfordulhat. HAŠKOVÁ és CHUTNÁ beltenyésztett A egértörzs felnőtt egyedeibe C57 Black törzs 8—10 napos embrióinak sejtjeit fecskendezték be intraperitoneálisan. Az embrionális sejtek befecskendezése után 4—5 nappal átültetett bőrtranszplantátumok háma 6 nap alatt teljesen destruálódott, ami azt mutatja, hogy a bevitt embrionális sejtekben voltak „transzplantációs antigének”, amelyek immunitást idéztek elő a recipiensben. A vizsgált anyag antigéntulajdonságainak kimutatását célzó immunológiai test önmagában sajnos még nem bizonyítja, hogy a vizsgált anyag az összes „transzplantációs antigéneket” tartalmazza. Néhány, erősebb antigén ugyanis már elegendő lehet az immunitás létrehozására.

Homotranszplantátummal szemben mind ez ideig csak élő sejtek segítségével sikerült létrehozni immunológiai toleranciát. Az eddig alkalmazott nemsejtes anyagok kivétel nélkül hatástalanok voltak ebben a tekintetben.

HAŠKOVÁ csirke- és kacsambriókba lépsejtek vizes kivonatait fecskendezte. A sejteket steril körülmények között 0—5 °C hőmérsékleten pH-ju desztillált vízben mechanikusan ronsolta, 3—13 óráig tartó rázás után alacsony hőmérsékleten 15 000 g-vel centrifugálta és a kapott sejtmentes felülúszót injiciálta.

Immunológiai testtel — egerek transzplantációs immunitásával — kimutatta, hogy a sejtmentes vizes kivonatok antigénaktivitása megmarad. CBA törzs lépének kivonatát A törzs egyedeibe intraperitoneálisan fecskendezte, majd a 4. és 5. napon a recipiensekre a donortörzsből bőrt transzplantált. A 6. napon a mikroszkópos vizsgálat szerint a hám teljesen destruálódott, ellentétben az előzőleg nem immunizált állatokkal, amelyekben a hám a transzplantáció után 6. napon teljesen ép volt.

A vizes kivonatok tehát tartalmazzák a „transzplantációs antigéneket”, mégsem hoznak létre a bőrhomotranszplantátummal szemben immunológiai toleranciát. Ez még kacsák esetében sem sikerült, amelyekbe a kikelés után is hosszabb ideig tartó adaptációs szakaszban viszonylag nagy mennyiségű anyagot lehet fecskendezni. A negatív eredményeket természetesen még nem tekinthetjük véglegeseknek. A sikertelenség okát többek között ott is kereshetjük, hogy a preparálás során esetleg nem az összes antigén maradt aktív. Immunitást már néhány antigén is létrehozhat, de a tolerancia kialakításakor megmutatkozik a hiány.

• BILLINGHAM, BRENT és MEDAWAR [28] feltételezik, hogy a transzplantációs antigének magdeoxiribonukleoproteid jellegűek. Megállapításaik szerint ezek a magokat tartalmazó subcelluláris frakcióban foglalnak helyet, amit egereken végzett transzplantációs immunitási testtel mutattak ki. Az izolált sejtmagok antigénaktivitása ribonukleáz- és tripszinemésztés után megmaradt, deoxiribonukleáz hatására viszont eltűnt. Ezek a kísérletek természetesen nem bizonyítják véglegesen a „transzplantációs antigének” és a deoxiribonukleoproteid vagy deoxiribonukleinsav azonosságát. BILLINGHAM, BRENT és MEDAWAR preparátumaikat kémiaiilag nem határozták meg pontosan. Saját vizsgálatainkban is foglalkozunk ezekkel a problémákkal.

HÁSKOVÁ és HRUBEŠOVÁ [29] ZAMENHOF módszerével izoláltak deoxiribonukleinsavat CBA és C57 törzsbe tartozó egerek lépéből, veséjéből és timuszából. A DNS preparatív előállításának megkezdésekor az anyaghoz *Pneumococcus* transzformációs tényezőt adtak, hogy az előállított DNS biológiai aktivitását ellenőrizhessék. Bár a *Pneumococcus* DNS genetikai aktivitása megmaradt, az egér DNS transzplantációs antigén aktivitást nem adott; a vizsgálatokban a DNS befecskendezése utáni 4. vagy 5. napon ültették át a donortörzs bőrére.

A deoxiribonukleinsavnak magának homológ viszonyok között nincsen antigénaktivitása. Lépsejtek vizes kivonata aktív, sótartalmú izotoniás oldatokkal készített kivonatok viszont hatástalanok. Az igen labilis „transzplantációs antigének” izolálása nehéz feladat. Úgy látszik, hogy nehéz ezen anyagok destrukciója nélkül előlni a sejteket. A transzplantációs antigéneket tartalmazó kivonatok sem indukálnak azonban a homotranszplantátummal szemben toleranciát. Más tényező is szerepelhet itt. Nem sikerül például csirkéket tiszta, leukocitamentes eritrociták befecskendezésével toleránssá

tenni. Csirkeembriókba vagy naposesírkékbe fecskendezett teljes vér létrehozza, vérplazma és tiszta eritrociták nem hozzák létre a toleranciát. Vért centrifugálással és üveggyapoton keresztül többször szűrve leukocitamentessé tettünk, majd az eritrociták 50%-os szuszpenziójából 0,2 ml-t fecskendeztünk be. A csak vörösvérsejtekkel kezelt állatokon a donorból vett transzplantátumok nem maradtak életben, bár az állatok agglutinintermelő képessége csökkent [30]. Napos kacsákba háromszor fecskendeztünk 1—1 ml eritrocitát, anélkül, hogy toleranciát kaptunk volna.

Érdekes a transzplantátum és a vörösvértestek antigénjeivel szemben tanúsított tolerancia különbsége. Az eritrocitákban vagy nincsenek transzplantációs antigének, vagy azért nem fejlődik ki tolerancia a transzplantátummal szemben, mert a vörösvérsejtek a recipiens szervezetben nem képesek szaporodni.

Mind ez ideig nem bizonyították, hogy potenciálisan, tehát idegen sejtek jelenléte nélkül fennmaradhat-e az immunológiai tolerancia a transzplantációs antigénekkal szemben. Az összes ismertetett esetekben, amelyekben a szervezet tolerálta a transzplantátumot, fel kell tételeznünk, hogy a közelített állatok kimérák voltak. Feltételezhetjük, hogy a homotranszplantátummal szemben szerzett tolerancia fennmaradásához nemcsak az immunreakcióban szereplő sejtek immunológiai adaptációja szükséges, hanem az is, hogy az antigéninger az extrauterin élet folyamán is jelen legyen. Kimutattuk azonban, hogy az agglutinintermelő képesség csökkenése az eritrociták kimérizmusa nélkül is megmaradhat. Az embrionális csirkeparabiontáknak sikerült kimutatni, hogy az állatok nem képeztek a partner eritrocitái ellen specifikus agglutinineket, annak ellenére, hogy nem voltak eritrocitás kimérák [31]. Ezt az eritrocitaantigének esetében határozták meg és elvégezték az antitestképződési testet.

Sok figyelmet fordítottunk a transzplantáció esetén szereplő antigéninger jellegére. Ezek a problémák a szerzett immunológiai toleranciával kapcsolatos kísérleteinkben merültek fel. Jelentőségük és fontosságuk azonban igen nagy. A transzplantációs antigének vizsgálata során rendszeresen ki kell majd dolgozni a felmerülő kérdéseket. Mind ez ideig nem tudunk semmit arról, hogy az immunválaszok centrumai miképpen informálódnak az idegen transzplantátum jelenlétéről a szervezet távoli részeiben. A legvalószínűbb, hogy az idegen sejtek a transzplantátumból a nyirokcsomókba vándorolnak, vagy hogy az antigéntermészetű anyag az elhaló sejtekből szabadul fel. Lehetséges azonban az is, hogy a sejtekből állandóan kerülnek ki makromolekuláris vagy micelláris méretű antigénaktivitású anyagok. Az idegen szövetek transzplantációja mindenesetre nagymértékben mesterséges feltételeket teremt.

Az immunológiai tolerancia specifikitása

Az immunológiai tolerancia specifikus. Normális populációban a közelített recipiens csak annak a donornak szövete marad életben, amelynek sejtjeit a közelítésre felhasználtuk.

A transzplantációs immunitást létrehozó antigének genetikai vizsgálata néhány nagyon értékes eredményt adott. Kimutatták mindenekelőtt, hogy az antigéntulajdonságok csak dominánsan öröklődnek. Ezt közvetlenül bizonyítja az a tény, hogy két beltenyésztett törzs F_1 hibridjein mindkét szülőtörzs bőrtranszplantátumai életben maradnak. Az F_1 hibridek tehát mindkét szülő összes antigénjeit hordozzák. A transzplantációs antigének száma természetesen igen nagy. BARNES és KROHN [32] szerint a CBA és A beltenyésztett egértörzsek körülbelül 15 antigénben különböznek egymástól. Ha figyelembe vesszük, hogy ez a két törzs genetikailag nem nagyon távoli, feltételezhetjük, hogy antigénjeik szempontjából sem nagyon eltérőek és antigénjeik többsége közös.

A transzplantáció során megmutatkozó antigén individualitás alapja elsősorban a viszonylag nagy, bár véges számú antigének egyszeri kombinációja. Ebből kiindulva megkíséreltünk toleranciát kialakítani nagyobb számú donorral szemben. Frissen kikelt kacsákba három napon keresztül 20–60 frissen kikelt donor lép- és csontvelősejtjeinek keverékét fecskendeztük be. Egyetlen donorhoz közelített állat testén az összes többi donortól származó bőrtranszplantátumok 30 nap alatt tönkrementek. 20 donor sejtjeinek keverékével kezelt állatokon a tetszőlegesen választott donorokról vett transzplantátumok 50%-a 30 napnál és 20%-a 80 napnál tovább maradt életben. 60 donor sejtjeinek befecskendezése után az eredeti donorokról vett 12 bőrtranszplantátum közül 7, tetszőlegesen kiválasztott más állatokról vett 10 transzplantátum közül 6 maradt 80 napnál tovább életben. Az eredmények szerint tehát különböző egyedek antigénjeinek kombinációja jut itt kifejezésre. Normális populációban a transzplantációs antigénekkal szemben olyan széleskörű toleranciát is létrehozhatunk, hogy tetszőlegesen megválasztott donoroktól származó transzplantátumok jelentős százaléka is életben maradhat [33].

Heterológ közelítés esetében a szervezet már nem képes az idegen antigének egyedi specifikus megkülönböztetésére. Csirkével parabiózisban volt pulyka sok esetben erős toleranciát (néhány hónapos életbenmaradás) mutatott, de elsősorban más egyedekről (nem a parabionta partnerről) származó transzplantátumokkal szemben [34]. Hasonló eredményeket kaptunk, amikor közelített állatokon vizsgáltuk a heterológ vörösvérsejtek beadására jelentkező antitestképzési reakció gátlását [31, 35].

Más fajú partnerhez erősen közelített állatokon azonban nemcsak a másik faj különböző egyedeiről vett heterotranszplantátumok maradnak életben, hanem a homotranszplantátumok is. A pulyka normális bőrhomotransz-

plantátumai mindig felszívódnak és 15 nap alatt teljesen felszívódnak. Csirkével parabiózisban volt egyéves pulykán tetszetőlegesen választott tyúkok bőrheterotranszplantátumai életben maradtak. Ugyanakkor egy másik pulykáról származó bőrhomotranszplantátum is megtapadt és a megfigyelés tartama alatt (80 nap) jó állapotban volt [36 c]. A pulyka transzplantációs immunitási képessége azonban nem tűnt el, mert gyöngytyúkról vett heterotranszplantátum normális idő alatt lelekedött. Interspecifikus közelítés esetében tehát az állat nemcsak a donorfajon belüli egyedi különbségeket nem képes megkülönböztetni, de saját fáján belül sem. Idegen antigénekkal szemben azonban továbbra is képes immunreakcióra.

A toleranciajelenség további elemzése

A következőkben az immunológiai tolerancia mennyiségi vonatkozásaira kell áttérnünk. Elsősorban hangsúlyoznunk kell, hogy a szerzett immunológiai tolerancia foka a donor és recipiens közötti filogenetikai távolságon kívül függ a bevitt sejtek mennyiségétől és „nem szaporodó” antigén bevitele esetében a hatás tartamától.

Az experimentális parabiózis során nagy mennyiségű sejt cserélődik ki és így sokkal aktívabban hoz létre heterológ toleranciát, mint az embrió vénájába való befecskendezés. PUZA és GOMBOŠ [12] kutyákon idéztek elő igen kifejezett toleranciát elvéreztetés és teljes vérkicserélés segítségével, bár az állatok a születéskor már az adaptációs periódus végéhez értek.

Frissen kikelt kacákra elegendő másik kacsa bőrét transzplantálni [10] és az maga olyan immunológiai toleranciát vált ki, hogy véglegesen életben marad. A magyarázat a kacsa kikelés után több mint egy hétig tartó adaptációs periódusa, amely alatt a transzplantátum is elegendő antigénhatást fejt ki.

Szerzett tolerancia magyarázza DANFORTH [37] korábbi kísérleteit is, amelyekben megállapította, hogy bőrhomotranszplantátumok naposcsibéken véglegesen megmaradhatnak. CANNON és LONGMIRE [38] vizsgálták az utóbbi időben nagy anyagon a kérdést és megállapították, hogy a bőrtranszplantátum a frissen kikelt csirkék 4%-ában még kifejthet közelítő hatást.

Ha azonban a transzplantáció elvégzésén kívül az állatba a donor vérét is befecskendezték, akkor a transzplantátumoknak több mint 50%-a maradt életben. A magyarázat valószínűleg kettős; egyrészt gyorsabban jut az antigén az immunválasz központjába, másrészt a bevitt antigén mennyisége is nagyobb. A bevitt antigén mennyiségének és a tolerancia fokának összefüggését mutatják a heteroagglutininek képződésének gátlását vizsgáló kísérletek változó eredményei is [10]. Kimutatták azt is, hogy hatásosabb az antigént az adaptív periódusban frakcionáltan bevinni, mint ugyanezt a mennyiséget egyszerre befecskendezni.

Az immunológiai közelítésnek is vannak mennyiségi vonatkozásai. Az intraspecifikus szerzett tolerancia általában nagyfokú, a bőrhomotranszplantátumok jól megtapadnak, rajtuk kifejlődnek a bőrfüggelékek (szőr, toll), bár néhány hónap vagy év alatt teljesen el is tűnhetnek. Más esetekben viszont az egész élet folyamán megmaradnak. 4 éven keresztül észleltünk tyúkra oltott homotranszplantátumot, amely mindvégig a donor jellegzetes tollazatát mutatta. Nem tudjuk, hogy a késő eliminációnak minden esetben immunológiai okai vannak-e.

Interspecifikus közelítés esetén az immunológiai tolerancia foka igen változó. Az eddigi ismertetett heterológ toleranciák közül a legnagyobb mértékűek azok voltak, amelyekben pulykákat csirkeantigénnel közelítettünk; itt a teljes tolerancia egész évig megmaradt [36]. Néha a tolerancia gyengébb és kísérleti feltételeink között gyakran egyáltalában nem sikerült szerzett toleranciát kimutatnunk [20].

Másik fontos kérdés az a probléma, vajon a szerzett tolerancia magyarázata kizárólag csak a recipiens sejtjeinek adaptációjában rejlik-e? Feltételezhető lenne a transzplantátum antigénjeinek adaptációja is. CANNON és munkatársainak [39] adatai, bár nem meggyőzően, de azt látszanak bizonyítani, hogy szerzett tolerancia esetében a transzplantátumokat a donorra mindig, nem közelített recipiensre sohasem lehet transzplantálni. Ez cáfolja azt a feltevést, hogy a tolerált transzplantátum antigénjei megváltoznának.

A bőrtranszplantátumok bizonyos mértékben mégis megváltoznak. Ennek magyarázata valószínűleg a transzplantátum és recipiens sejtjeinek keveredése, amely az epidermisre nem terjed ki. Egy esetben megfigyeltük, hogy barna tollú csirkével parabiózisban fejlődött fehér pulykára transzplantált csirkeheterotranszplantátum tollainak pigmentációja megváltozott. A transzplantátumon kezdetben pigmentált tollak nőttek, majd hamarosan fehér tollak is megjelentek. A tollak eredetét könnyen tisztáztuk, mert a transzplantátumot 90 fokkal elforgatva helyeztük el és így tollai a recipiens tollaira merőleges irányban nőttek. Igen valószínű, hogy a heterotranszplantátummal szemben gyenge immunitás kezdett kialakulni (a transzplantátum általában 3 hónapig maradt a recipiensben életben) és a kezdődő immunitás először a pigmentsejteket pusztította el.

A transzplantátum immunitása a recipienssel szemben

A tolerancia vizsgálata során felmerült a nyirokszövet patogenetikus hatása a recipiens szervezetre. BILLINGHAM, BRENT és MEDAWAR lépsejteket alkalmaztak a mesterséges közelítésben és azt figyelték meg, hogy az injekciókat kapott embriók nagy számban pusztulnak el. Experimentális parabiózisban hasonló jelenséget nem észleltünk. Hosszú időn keresztül az állatok elpusztulását az injekciókor fellépő fertőzéssel magyarázták, azonban egymástól

függetlenül SIMONSON [40], valamint BILLINGHAM és BRENT [41] kimutatták, hogy az elpusztulás oka az érett limfoid szövet reakciója a recipiens antigénjeire. Csirkék és egerek, amelyekbe érett nyiroksejteket fecskendeznek, vagy elpusztulnak a születés ill. kikelés utáni első héten, vagy egész további fejlődésük zavart. Experimentális parabiózis esetében ez az „experimentális betegség” nem észlelhető. Az utóbbi esetben ugyanis az éretlen nyiroksejtek kicserélődnek és a közelítés kölcsönös. Hasonló jelenséget észleltünk azonban, ha frissen kikelt csirkékbe izolált leukocitákat fecskendeztünk.

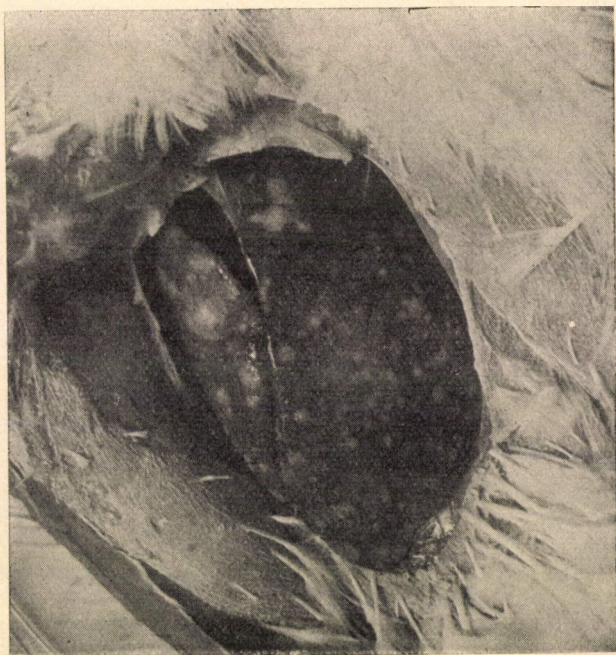
A limfoid szövet patogenetikus hatása nyilvánul meg valószínűleg azokban az esetekben is, amikor letális Röntgen-besugárzás után a szervezetbe lép- és csontvelősejteket visznek be. A letális sugárdózist (egerek esetén 950 r) kapott állatok már nem képesek elpusztítani egy más törzshöz tartozó donor intravénásan implantált csontvelő- és lépsejtjeit. Vérviméra jön létre és az állat tolerálja a donortörzsből vett bőrtranszplantátumot. A hasonlóság a közelített állatokkal azonban csak külsőleges, a letálisán besugárzott állatok már nem képesek a homotranszplantátum ellen védekezni, mert limfoid sejtjeik annyira károsodtak, hogy immunreakciót már nem adnak. A besugárzott állatok toleranciájának oka a limfoid sejtek elpusztulása és eliminációja, az immunológiailag közelített állatok pedig azért tolerálják a transzplantátumot, mert limfoid sejtjeik megfelelően átalakultak. Homológ sejtek befecskendezésével életben tartott letálisán besugárzott állatok általában két hónapon belül elpusztulnak, ha vérképzésük regenerálódik. Az elpusztulás oka már nem a sugárhatás, hanem a transzplantált sejtek immunreakciója a recipienssel szemben. Ha a letálisán besugárzott állatokba immunológiai közelítésre képes embrionális sejteket fecskendezünk, akkor az állatok később nem pusztulnak el [42].

A transzplantált érett limfoid szövet immunológiai reakciójával sikerült immunológiai alapon magyarázni azt az embriológusok által észlelt jelenséget, hogy az embrionális szerv fejlődését az érett szerv specifikusan serkenti [43]. SIMONSON [44] állapította meg, hogy csirkeembrió chorioallantoishártyájára transzplantált érett lép stimulálja az embrió lépének fejlődését, mert a transzplantátum sejtjei bejutnak az embrió lépébe és ott mint érett sejtek a recipiens elleni hatást fejtenek ki. Embrionális lép éppúgy nem stimulálja a növekedést, mint a besugárzott és immunológiai aktivitásától megfosztott lép [45].

Daganatszövetekkel szemben szerzett tolerancia

Igen érdekes probléma a szerzett tolerancia szerepe a daganatok homo- és heterotranszplantációjában. A transzplantációs immunitásra vonatkozó ismereteink nagy része éppen daganatokkal végzett vizsgálatokon nyugszik. JENSEN [46] munkája óta foglalkoznak rendszeresen a daganatok transzplantációjával, vizsgálják különböző egértörzseken a daganatokkal szembeni

fogékonyságot és ellenállást. Hosszú ideig nem értékelték azonban helyesen a daganatsejt normális transzplantációs antigénjeinek vizsgálatát, specifikus daganatelleni immunitás létezését tételezték fel. Mindmáig vitatott kérdés azonban, hogy kimutatható-e a daganatsejtben specifikus daganatantigén. Sokan gondolták, hogy a transzplantáció segítségével vizsgálják a daganatokat, holott tulajdonképpen a daganatok segítségével vizsgálták a transzplantá-



8. ábra. A 8/865. sz. pulyka mája a hasüreg megnyitása után. Jól látható metastasisok a szerv felszínén

ciót. Antigén tulajdonságait tekintve a daganatsejt elsősorban annak a szervezetnek a sejtje, amelyben létrejött.

Világosan mutatják ezt a daganatszövetekkel szemben kialakuló immunológiai toleranciára vonatkozó kísérletek. KOPROWSKI [47] megállapítása szerint a normális szövetek könnyen megszerezhetik a neoplasztikus szövet szuszeptibilitását. KOPROWSKI ICR törzsbe tartozó egerekbe, amelyek a C3H törzs ascitestumrával szemben rezisztensek — intraembrionálisan C3H egerek vérét fecskendezte. Az ascites tumor az így kezelt egerekben jól fejlődött, sőt az állatokat néha el is pusztította. Kiderült az is, hogy a daganatsejtek inkább képesek alkalmazkodni, mint a normális sejtek. A közelített ICR egereken kifejlődött tumorokat tovább passzálva egyre többször sikerült normális ICR egerekre és más törzsekbe tartozó egerekre oltani. A specifikus

A vírus a placentán keresztül kerül a magzatba és így megfosztja attól a képességtől, hogy életében bármikor a vírussal szemben ellenállást fejtsen ki. Szerencsére ilyen körülmények között a vírus ártalmatlan. Másik hasonló példa a melanóma pigmentsejtjeinek transzplantációja az anyából a magzatba emberben. Ilyen esetekről már a klinikusok tudnak beszámolni. Egyik emberről a másikkra transzplantált daganatok sejtjei sohasem maradnak életben, ebben az esetben a magzatba kerülve, közelítik azt és az újszülöttet elpusztítják.

Következtetések

A szerzett tolerancia igen érdekes immunológiai jelenség, amelyet mai tudásunkkal nem tudunk tökéletesen magyarázni. A szerzett tolerancia mechanizmusának tisztázásához mindenképp ismernünk kellene az antitestképződés mechanizmusának adaptív folyamatait. Sajnos ma még az antitestek képződésének mechanizmusát sem értjük. Legfontosabbnak azt a tényt tartjuk, hogy a *Pneumococcus* polisaccharidával kiváltott FELTON [51]-féle paralízistól és az allergia CHASE [52]-féle csökkentésétől eltérően a szerzett toleranciát csak a szervezet fejlődésének meghatározott szakaszán hozhatjuk létre. A később antitesteket termelő sejtekben bekövetkező változásokról csak hipotéziseket tudunk alkotni. Kétségtelen mindenesetre, hogy az adaptáció során ezek a sejtek átalakulnak; az átalakulás eredményeképpen a bejuttatott idegen antigénnel szemben nem, vagy csökkent mértékben termelnek antitesteket. Ezek a tartós változások öröklődnek a kérdéses sejtek utódaira is. tulajdonságaik elvesztésével egyidejűleg megváltozott a daganatsejtek kromoszomaszáma és érzékenységük bizonyos vírusok onkolitikus hatásával szemben. Bizonytalan azonban, hogy a jelenség a daganatsejtekből álló transzplantátum celluláris transzformációján alapul-e és milyen fokban vesz részt az adaptációban a szelekció. Fontos lenne pedig végleg eldönteni ezt a kérdést, mert az emlőssejtek irányított transzformációja mindmáig megoldatlan probléma.

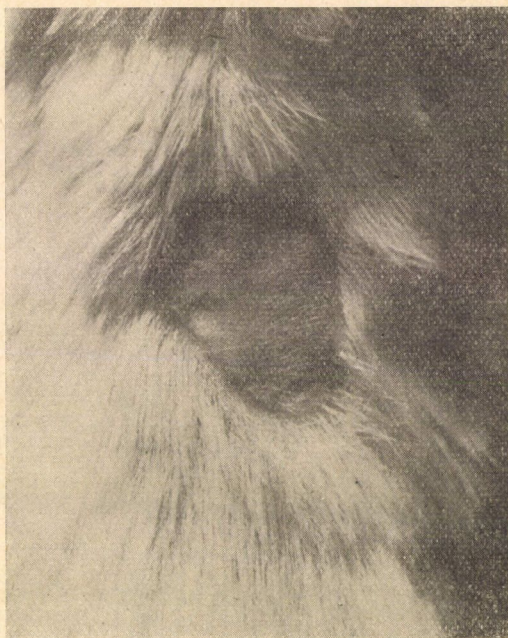
Laboratóriumunkban megállapítottuk, hogy intraembrionális injekciókkal indukált közelítés pulykában normális sejtekkel szemben csupán igen kisfokú toleranciát eredményez, de az állatok a Rous szarkómával szemben mégis fogékonyak lettek [48] (8. ábra). Hasonló módon sikerült a Rous tumort kacsákra is átvinnünk [49]. Az eredmények szerint a vírus antigénjeinek jelentős részét a tyúk antigénkomponensei teszik ki. Ha a normális komponenssel szemben toleranciát hozunk létre, akkor a Rous vírussal szemben is fogékonyá tehetjük az állatot.

Az anya és a magzat immunológiai kapcsolata

Érdekes biológiai kérdés az anya és a magzat immunológiai kapcsolata. Bennünket is foglalkoztatott az a kérdés, hogy az anya lehet-e antigénimpulzus a magzat számára. Ha ez lehetséges, akkor a magzatnak az anya antigénjeivel

szemben toleránssá kell válnia. Anyapatkány utódokra oltott transzplantátumai azonban nem tapadnak meg.

Ha a magzatot 200 r sugárdózissal besugározzuk oly módon, hogy az anyát ugyanakkor árnyékoljuk, akkor a bőrhomotranszplantátumok a besugárzott állatokon 68%-ban megtapadnak (9. ábra). A tolerancia ebben az esetben is specifikus — csupán az anyáról vett transzplantátumok maradnak meg. Az eredmények magyarázatára feltételezzük, hogy besugárzás után valószínűbb az anyai sejtek bejutása a magzat szervezetébe [50].



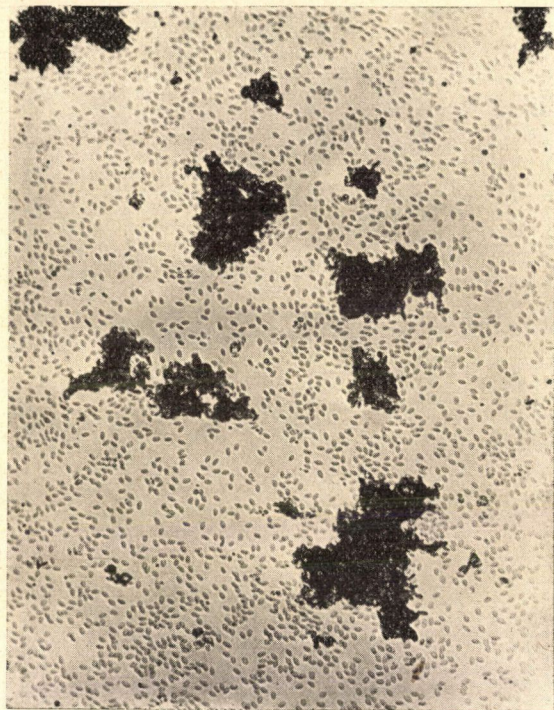
9. ábra. Az anya csüdjéről vett és az utód hátára ültetett életbenmaradt transzplantátum

Két okot is tudunk arra nézve, hogy miért szükséges a magzatnak az elkülönülése az anyai szervezettől a fejlődés folyamán. Mindkettő immunológiai ok. Az egyikről már néhány éve tudunk, amióta tisztáztuk az újszülöttek hemolitikus anémiájának (erythroblastosis foetalis) patogenezisét. Ebben az esetben az antigén a magzattól származik és az anyába kerülve hoz létre immunitást. A második a fordított irányú hatás, ha az anya az antigéninger és a magzat reagál. A reakció ebben az esetben immunológiai közelítés is lehet. Transzplantációs antigének szempontjából ez — különösen patkányok esetében — ritka jelenség, azonban valószínűsége besugárzás után fokozódik.

Más antigének inkább átkerülnek az anyából a magzatba. Példaképpen megemlíthetjük a Traub-féle choriomeningitis transzplacentáris átvitelét [27].

Elképzelhető, hogy az ellenanyagtermelésre képtelen szervezet az embrionális fejlődés idején saját antigénjeivel szemben adaptív enzimeket termel, amelyek metabolizálják ezeket az antigéneket, bár ellenanyagokat nem termelnek. Ha ez igaz, akkor az immunológiai közelítés esetén az idegen antigénekkal szemben is létrejöhetnek az azokat antigéntermelés nélkül metabolizáló adaptív enzimek. Közvetlen bizonyítékaink azonban még nincsenek arra vonatkozólag, hogy szerzett tolerancia esetén képződnek-e adaptív enzimek.

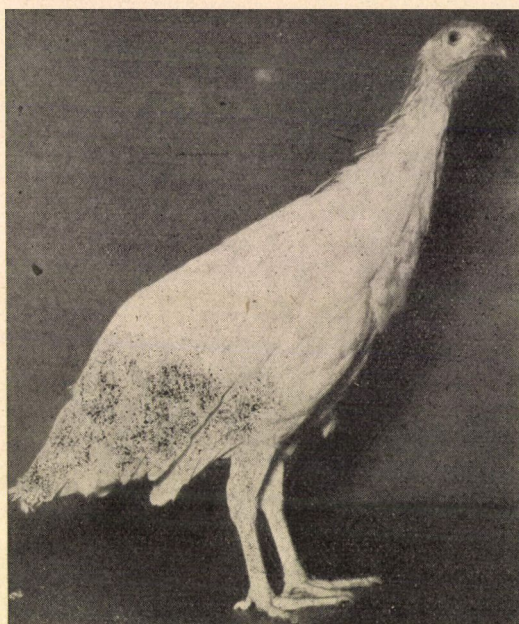
Szerzett tolerancia segítségével létrehozhatjuk a melegvérű állatok interspecifikus oltási hibridjeit, amelyek szervezete a genetikailag sajátjának tekint-



10. ábra. Nagyon specifikus savó segítségével kimutatott interspecifikus vérkiméra

hető sejtjein kívül idegen sejteket is tartalmaz. Tyúkok, gyöngytyúkok és pulykák interspecifikus parabiózisával már sikerült közeli fajok oltásos hibridjeit előállítanunk [36]. Csirkében két hónapig sikerült kimutatnunk a pulykavörösvérsejtek jelenlétét, gyöngytyúkban 3 hónapig találtunk csirkevörösvérsejteket. Egy esetben egy pulykában egy évnél tovább megvoltak a tyúk vörösvérsejtjei (10. ábra). Ebben a pulykában (10 hónapos korban) a vörösvérsejtek 82%-a származott a tyúkból és csak 12%-a nem volt idegen. A tyúkeritrociták jelenlétét oly módon is kimutattuk, hogy az oltásos hibrid vérsejtjeivel tyúkokat immunizáltunk.

A melegvérű állatok oltási hibridjeinek vizsgálata az újabban kidolgozott analitikai módszerek segítségével további adatokat szolgáltatathat a sejtek kölcsönhatásáról és kölcsönös antigén-átalakulásukról. Az ilyen irányú kísérletek többsége azonban mindeddig csak negatív eredményeket adott. KORROWSKI [47] érdekes munkájában daganatsejtek antigén-átalakulásának lehetőségére utal. Elképzelhető, hogy a daganatsejtek a normális sejteknél könnyebben alakulnak át. A melegvérű állatok genetikai átalakításának szempontjából érdekesek BENOIT [53] kacskákon végzett kísérletei. Munkáit azonban még



11. ábra. Kifejlett kakas $\times$ gyöngytyúk hibrid. ♂ fehér Leghorn, ♀ gyöngytyúk

nem ítéltük meg pontosan, mert a kontrollállatok minősége nem kifogástalan.

Érdekes eredményeket kaptunk laboratóriumunkban az utóbbi 4 évben ivaros interspecifikus keresztezésekkel [54]. Kiváncsiak voltunk, hogy befolyásolja-e a távoli ivaros keresztezések eredményét az immunológiai közelítés és „előzetes vegetatív közelítésként” hosszabb időn keresztül bejuttatott „antigén. Ha a szülőket előzetesen közelítettük és azok a partner vörösvértestjeivel szemben csak csökkent mennyiségben termeltek ellenanyagot, akkor a keresztezésükből származó hibridek közül 9 kelt ki és 4 az ivarérettséget is elérte (11. ábra), ugyanakkor a kontrollkeresztezésből származó állatok az 5. napon túl nem maradtak életben. Az „előzetes közelítés” tehát

bizonyos mértékben befolyásolja a keresztezést. Két lehetőséget kell feltételeznünk: a kísérletek vagy a megtermékenyítésben fontos szerepet játszó „fertilizációs immunitásra” utalnak, vagy a behatás közvetlen genetikai transzformációs hatását mutatják.

Végezetül szeretnék néhány szóban foglalkozni az immunológiai közelítésnek az ontogenezisben játszott fiziológiai szerepével. A fejlődés, a szervek differenciálódása, új, specializált sejtek és szövetek megjelenése természetesen azt jelenti, hogy az ontogenezisben minőségileg különböző új antigének jelennek meg. Ezt a tényt több szerző bizonyította [55, 56, 57]. Véleményünk szerint az új antigénekkal szemben tanúsított „fiziológiás” immunológiai tolerancia nem kizárólag genetikai alapokon nyugszik. Valószínűleg ezzel magyarázhatjuk, hogy miért lehetséges idegen antigénekkal szemben kísérletes úton szerzett toleranciát kialakítanunk.

Teóriánk mellett szól mindenekelőtt az a régóta ismeretes tény, hogy a szervezetben levő anyagokat nem tekinthetjük kivétel nélkül immunológiailag endogéneknek. Megemlíthetjük például a sperma szerv-specifikus antigénjeit. Már MECSNIKOV [58] kimutatta a saját spermával szemben kialakuló autoimmunitást. FREUND [59] szerint adjuvenssel bevitt saját sperma autoimmunizáció következtében sterilitást és a herék destrukcióját idézi elő. A sperma származás szerint saját antigénjei tehát immunológiai szempontból exogéneknek tekinthetők. A tej is kifejthet antigénhatást arra a szervezetre, amely termelte [60]. Az antitestképzés a mezodermális eredetű sejtek feladata; minden eddig ismert és kísérletesen vizsgált autoimmunitásos állapotot — kísérletes encephalomyelitis, neuritis, pajzsmirigy adenopathiája — ektodermális, entodermális vagy bizonytalan eredetű szövetekben keletkező anyagok idéznek elő. Feltételezhetjük, hogy immunológiailag endogéneknek azok az anyagok tekinthetők, amelyek az embrióban megvannak vagy megjelennek, mielőtt az embrió fejlődése egy bizonyos stádiumnak, a „fiziológiai adaptáció periódusának” végére érne. Ennek a periódusnak a végét idegen antigén segítségével kísérletesen is meghatározhatjuk. Így érthető lesz, hogy miért hozható létre autoimmunitás saját spermával szemben és miért nem hozható létre a saját petékkel szemben. A pete differenciálódása ui. még az adaptációs periódusban, a korai embrionális fejlődés idején következik be, míg a spermiumok később differenciálódnak. Ennek az embriológiai megfontolásnak nagy jelentősége lehet. Feltételezzük, hogy immunológiai szempontból exogének azok az anyagok is, amelyek normálisan megvannak ugyan a szervezetben, de az adaptációs periódus után jelennek meg a szervezetben, vagy korábban keletkeznek, de normálisan nem jutnak el az antitestképzés központjaiba. Ezek az antigének kóros esetekben vagy experimentális autoimmunizáció során eljutnak az antitestképzés központjaiba és autoimmunitási folyamatokat hoznak létre. Ma még nehéz lenne hipotézisünket közvetlen bizonyítékkal alátámasztanunk. Komoly bizonyíték lenne például, ha megfelelő antigének, pl. érett heresejtek

adaptív periódusban történő befecskendezésével sikerülne csökkenteni vagy megszüntetni a herével szemben létrejövő autoimmunitás kialakíthatóságát.

Előadásomban rövid áttekintést próbáltam adni munkánk irányairól. Gyakorlati célunk az emberi szervek és szövetek átültetésekor jelentkező inkompatibilitás leküzdése. Biztosan egyetértenek velem abban, hogy a kérdés megoldásának csupán az elején vagyunk, annak ellenére, hogy ismerjük az utat a homotranszplantátumok inkompatibilitásának megszüntetésére. Fontos, hogy kezdjük megérteni a kompatibilitás okait és a transzplantációs immunitás mechanizmusát. Ha ezekben a kérdésekben tisztán látunk már, akkor a sebészekkel közösen megkezdhetjük a homotranszplantátumok klinikai alkalmazására irányuló kísérleteinket.

A szöveti inkompatibilitás problémája, illetőleg az inkompatibilitással kapcsolatos problémák érintik az immunológiát, genetikát, embriológiát, onkológiát, radiobiológiát és más tudományágakat. Az immunológiai tolerancia vizsgálata során szembetalálkozunk az antitestképződés és általában a fehérjeszintézis kérdésével, az embriogenezisben szereplő fiziológiai folyamatok problémájával, az egész szervezet sejtjeinek és valószínűleg a szubcelluláris részecskéknél kölcsönhatásával, az állati sejtek transzformációjával és genetikai átalakulásokkal.

Kiderült, hogy az inkompatibilitási jelenségek a szervezetet az ontogenezis folyamán érő antigénstimulusokkal konkrét összefüggésben jelentkeznek. Ha nem ismerjük, hogy miképpen fejlődik ki a szöveti sejtekben az inkompatibilitás az ontogenezis folyamán, akkor a sejtek adaptációs képességeit csak önkényesen értelmezhetjük. Ezek lényegükben ugyanazok a folyamatok, amelyek az idegen szövetekkel szembeni transzplacentáris immunitást hozzák létre és az ontogenezis más fázisában adaptációt eredményeznek.

Végül bízom abban, hogy egy szép napon, bár nehéz lenne megmondani, mikor, egyik emberről a másikra élő szerveket ültethetünk át, hogy megmentsük a betegeket.

IRODALOM

1. WEISS, P., ANDRES, G.: J. Exp. Zool., 121, 449, (1952)
2. EASTLICK, H. L.: Physiol. Zool., 14, 136, (1941)
3. HAŠEK, M., Čs. biologie, 2, 25, (1953a)
4. HAŠEK, M., Čs. biologie, 2, 265, (1953b)
5. HAŠEK, M., Čs. biologie, 3, 327, (1954)
6. BILLINGHAM, R. E., BRENT, L., MEDAWAR, P. B.: Nature, 172, 603, 1953.
7. BILLINGHAM, R. E., BRENT, L., MEDAWAR, P. B.: Phil. Transactions Roy. Soc. London, B, 239, 357, 1956
8. HAŠEK, M.: Časopis lékařů českých, 94, 41, 1955
9. WOODRUFF, M. F. A., SIMPSON, L. O.: Brit. J. Exp. Pathol., 36, 494, 1955
10. HAŠKOVÁ, V.: Folia Biologica (Praha), 3, 129, 1957
11. BILLINGHAM, R. E., BRENT, L.: Proc. Roy. Soc., B. 146, 78, 1956
- 12a. PUZA A., GOMBOŠ, A.: Transpl. Bull., 5, 30, 1958
- 12b. PUZA, A., GOMBOŠ, A.: Čs. biologie, 7, 182, 1958
13. OWEN, R. D.: Science, 102, 400, 1945
14. LILLIE, F. R.: Science, 43, 611, 1916

- 15a. ПЕТСКОЙ, П. Г.: Труды Инст. Морф. Жив. Северьцова, 14, 44, 1955
15b. ПЕТСКОЙ, П. Г.: ДАН СССР, 89, 1953
16. BURNET, F. M., FENNER F.: The Production of Antibodies, Melbourne, Macmillan, 1949
17. HAUROWITZ F.: Biol. Rev., 27, 247, 1952
18. ЛОШАШОВ, Г. В., СТРОЕВА, О. Г.: Усп. совр. биол., 30, 234, 1950
19. BURNET, F. M., STONE, J. D., EDNEY, : M., Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci., 28, 291, 1950
20. HAŠEK, M.: Proc. Roy. Soc. B., 146, 67, 1956
21. HANAN, R. Q., OYAMA, J.: J. Immunol., 73, 49, 1954
22. DIXON, F. J., MAURER, P. H.: J. Exp. Med., 101, 245, 1955
23. CINADER, B., DUBERT, J. M.: Proc. Roy. Soc., B, 146, 18, 1956
24. DUBERT, J. M.: Compt. Rend., 244, 686, 1957
25. КРЮКОВА, И.: Усп. совр. биол. 44, 1957
26. BUXTON, A.: J. GEN. Microbiol., 10, 398, 1954
27a. TRAUB, E.: J. Exp. Med., 64, 183, 1936
27b. TRAUB, E.: J. Exp. Med., 68, 229, 1938
27c. TRAUB, E.: J. Exp. Med., 69, 801, 1939
28. BILLINGHAM, R. E., BRENT, L., MEDAWAR, P. B.: Nature, 178, 514, 1956.
29. HAŠKOVÁ V., HRUBEŠOVÁ, M.: Nature, 182, 61, 1958.
30. HAŠEK, M., LENGEROVÁ, A., MATERNOVÁ, E.: Čs. biologie, 4, 564, 1955.
31. HAŠEK, M., HRABA, T.: Folia Biologica, 1, 1, 1955.
32. BARNES, A. D., KRONH, P. L.: Proc. Roy. Soc., B, 146, 505, 1957.
33. HAŠEK, M., HAŠKOVÁ, V.: Čs. biologie, 7, 282, 1958.
34. HAŠEK, M., HRABA, T., HORT, J.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 1958 (sajtó alatt).
35. HAŠEK, M., HRABA T.: Nature, 175, 763, 1955
36a. HRABA, T., Folia Biologica, 2, 165, 1956.
36b. HORT, J.: Folia Biologica, 3, 286, 1957.
36c. HAŠEK, M., HRABA, T., HORT, J.: Nature, 1958 (sajtó alatt).
37. DANFORTH, C. H.: Roux'Archiv, 116, 1929.
38. CANNON, J. A., LONGMIRE, W. P.: Annals of Surgery, 135, 60, 1952 .
39. CANNON, J. A., WEBER, R. A., LONGMIRE, W. P.: Annals of Surgery, 139, 468, 1954.
40. SIMONSEN, M.: Acta path. et microbiol. Scand., 40, 480, 1957.
41. BILLINGHAM, R. E., BRENT, L.: Transpl. Bull., 4, 67, 1957.
42. LENGEROVÁ, A.: Čs. biologie, 7, 285, 1958.
43. EBERT, J. D.: Proc. Nat. Acad. Sci., 40, 337, 1954.
44. SIMONSEN, M.: Čs. biologie, 7, 269, 1958.
45. KRJUKOVA, I. N. : Folia Biologica, 5, 1959 (sajtó alatt).
46. JENSEN C. O.: Centr. Bakteriöl. Parasitenk., 34, 122, 1903.
47a. KOPROWSKI, H.: Nature, 175, 1087, 1955.
47b. KOPROWSKI, H.: Proc. Roy. Soc., B., 146, 37, 1956.
48. SVOBODA, J., HAŠEK, M.: Folia Biologica, 2, 256, 1956.
49. SVOBODA, J.: Folia Biologica, 4, 205, 1958.
50. LENGEROVÁ, A.: Folia Biologica, 3, 333, 1957.
51. FELTON, L. D.: J. Immunol., 61, 107, 1949.
52a. CHASE, M. W.: Proc. Soc. Exp. Biol., 59, 134, 1945.
52b. CHASE, M. W.: Fed. Proc., 10, 404, 1951.
53a. BENOIT, J., LEROY P., VENDRELY, C., VENDRELY, R.: Compt. rend., 244, 2320, 1957.
53b. BENOIT, J., LEROY P., VENDRELY, C., VENDRELY, R. Compt. rend., 245, 448, 1957.
54. VOJTIŠKOVÁ, M.: Nature, 181, 927, 1958.
55. ВЯЗОВ, О. Е.: Усп. совр. биол., 33, 1, 1952.
55b. VYAZOV, O. E., KONYUKHOV, B. V., AVERKINA, R. F., TITOVA, I. I.: Folia Biologica, 4, 1, 1958.
56. SCHECHTMAN, A. M.: In: Biological Specificity and Growth, Princetown, 1955.
57. HAŠEK, M., HAŠKOVÁ, V.: Čs. fysiologie, 1, 267, 1952.
58. Мечников, И. И.: Невосприимчивость в инфекционных болезнях. С.-Петербург, 1903.
59. FREUND, J., LIPTON, M. M., THOMPSON, G. E.: J. Exp. Med., 97, 711, 1953.
60. LEWIS, J. H.: J. Infectious Diseases, 55, 203, 1934.