

AZ IMMUNVÁLASZ KÓROKOZÓ KÖVETKEZMÉNYEI*

KESZTYŰS LÓRÁND akadémikus

Közlésre érkezett: 1976. VII. 6.

5 évvel ezelőtt próbálták meg felmérni a világon megjelenő orvosi szaklapok számát. A *Pharmazeutische Zeitung* AD 1/74/2 jelzésű szerkesztőségi közleményének (1974) nem teljesen megbízható becslése mintegy 10 000—20 000 orvosi folyóirattal számolt, melyek évente 1 500 000 dolgozatot tettek közzé. *Martin* (1967) valamivel régebbi összeállítása úgy véli, hogy 10 év alatt — 1950—1960 között — az orvosi és biológiai nyomdatermékek oldalszáma valamivel meghaladja az időszámításunk kezdete óta 1950-ig megjelent összes ilyen tárgyú kiadványokét. A biológiai és az orvostudományi ismeretanyag e hallatlan bővülésében és fejlődésében a II. világháborút követő periódusban az élenjárók közé került az elméleti és klinikai immunológia, melynek rendkívüli mennyiségben felgyűlt új szempontjai és megállapításai elválaszthatatlanul összefonódnak a molekuláris biológia, a biokémia, a genetika, a pathologia és a pharmacologia különböző korszerű alapkérdéseivel. Az orvostudomány összes hagyományos szakterületeit penetrálják a fejlődésbe lendült immunológia új felismerései, s mindezeknek tagadhatatlan jelentőségük van a korszerű biológiában is. Tükrözik a fentiek realitását *Humphrey és mtsa* (1970), ill. *Waksman* (1971) becslései, melyek szerint a biológia, valamint az elméleti és klinikai orvostudomány területéről publikált nyomdatermékek 10—20%-a — tehát évente mintegy 100 000—300 000 közlemény — immunológiai tárgyú, vagy immunológiai módszereket alkalmaz.

Szaktudománya fejlődésének örül ugyan az immunológus, de ugyanakkor nyomasztónak érzi, hogy az információ-lavina eltemeti, képtelen elkülöníteni a valóban új felismeréseket a régiek reprodukálásától, az alapvetően értékeset a felesleges haszontalantól. Ez a szelektálás a jövőben egyre nehezebb lesz, mert egyfelől az elméleti felfedezések gyakorlati alkalmazása előreláthatóan tovább bővíti és finomítja az ismereteket, ezért az immunológia fejlődése még a görbe felszálló szárán tart csupán, a plátót nem érte el; másfelől a publikációs kereslet meghaladta a „kritikus tömeget”, így a legrangosabb

* Előadás. Elhangzott a Magyar Tudományos Akadémia 1976. május 4-i ülésén.

immunológiai folyóiratok közlési politikája financiális korlátozásokat vezetett be.

ANNOUNCEMENTS

1. Page Charges and Financial Responsibility. Beginning with the first issue of the *Journal of Immunology* in 1976, there will be a charge of \$30.00 per page for all regular articles and all Communications. There will be no free page allowance. Manuscripts accepted several months before, in 1975, that will appear in 1976 will be subject to the page charge. At the time of acceptance of a manuscript, the author(s) or the financial officer of their institution will commit themselves to pay this charge. No exceptions can be made.

1. ábra

Mint az 1. ábra mutatja, a *Journal of Immunology* 1976 januárjától kezdve a közlemények szerzőivel oldalanként 30 \$-t fizettet — kivétel nincs; ez az anyagi census csökkentheti ugyan az információ-áradatot, de veszélyei is kézenfekvők: pl. érthetetlenre rövidült közleményekkel, az etikailag eddig is kifogásolt hivatkozások továbbromlásával, a dollárfedezet hiányában nem közölt értékes eredményekkel stb. kell számolnunk a jövőben.

E helyzet megértéséhez tudnunk kell, hogy az immunológia tudományos kutatása későn, a XIX. század második felében indult meg. Ezt megelőzően csak sporadikus megfigyelésekkel — hogy ti. némely fertőző betegség átveszélése védettséget ad — és egy-egy empirikus — bár gyakorlatilag nagyjelentőségű — próbálkozással találkozunk (pl. oltások kidolgozásával és bevezetésével a himlő, a veszettség, a lépfene ellen). Ezek következtében és a későbbi eredmények alapján hosszú időn keresztül mindenki általánosan elfogadta, hogy a magasabb rendű állati élőlények: a gerincesek fajlagos immunfolyamatai a kórokozó mikroorganizmusokat a szervezetből kiküszöbölő, a különleges élő kórokozókkal és azok termékeivel szemben megnyilvánuló, célszerű biológiai alkalmazkodást képviselik. Ebből következett, hogy az immunológia a mikrobiológiai és epidemiológiai kutatásokkal szorosan összekapcsolódott, e diszciplínák segédtudományaként eredményeit a fejlett országok egészségügyi gyakorlata a fertőző, járványos állati és emberi betegségek megelőzésére és visszaszorítására alkalmazta. Nem is eredménytelenül, mert a védőoltások bevezetése után az ilyen kórfolyamatok zöme szórványbetegséggé változott; tömeges pusztító járványok nem fordultak elő, vagy jóval enyhébb következményekkel jelentkeztek. Nem vitatható, hogy az immunológia e kezdeti értelmezése és felismerései a civilizált emberi társadalomban oly nagy szerepet játszó százezres—milliók metropolisok létesülésében és fennmaradásában, azaz az urbanizációs tendenciában lényeges, sőt döntő jelentőségűek voltak, bár az immunológia és a társadalomtudományok ennek kritikai

elemzésével és megbízható értékelésével egyelőre még adósak. Hazánkban az elmúlt évtizedben a járványos gyermekbénulás és a kanyaró ellen szervezett kötelező oltások képviselik e régebbi, de ma is fontos immunológiai irányzatot.

Az immunfolyamatok most vázolt értelmezése azonban csak szélső határeset, már századunk elején kiderült, hogy a gerinces állatokban és az emberben nemcsak a kórokozó mikroorganizmusok és termékeik, hanem a szervezetet közvetlenül nem károsító — látszólag hatástalan, semleges, indifferensnek tűnő —, de nem-saját (idegen) makromolekulák is immunválaszt indukálnak; a kísérletes *anaphylaxia* és az emberi túlérzékenységek, *allergiás betegségek* pathogenesisében fajlagos immunfolyamatok szerepelnek. A teleologikus orvosi gondolkodásmód eleinte képtelen volt elfogadni, hogy az immunválasz egyszer kedvező hatású védettséget eredményez a kórokozóval szemben, máskor viszont súlyos túlérzékenységi tüneteket, sőt halált is okozhat ártalmatlannak látszó ételek, italok és más, a környezetből a szervezetbe kerülő anyagok alkotórészeivel kapcsolatban; ráadásul a kedvező védettség és az allergiás kórtünetek egymás mellett ugyanabban az egyedben párhuzamosan is jelentkezhetnek. Évtizedeken át meddő erőfeszítések folytak kiemelkedő tekintélyű kutatócsoportok részéről annak érdekében, hogy elvileg elkülöníthessék a védettséget eredményező immunválaszt a túlérzékenységet okozó allergiás folyamatoktól.

E próbálkozások során azonban egyre több betegség elemzése azt bizonyította, hogy nemcsak idegen sejtek és makromolekuláris komponenseik indítanak el fajlagos immunfolyamatokat, hanem bizonyos körülmények között a szervezet saját sejtjei és makromolekulái is idegenként viselkednek, „elidegenednek” és immunválaszt indukálhatnak, ami sejt- és szövetpusztulást okozhat. Ezekkel az ún. *autoimmun betegségekkel* kapcsolatban az immunológia vetette fel először az *önfelismerés* kérdését: a saját és a nem-saját makromolekulák, ill. sejtjeik eldifferenciálásának alapvető biológiai fontosságát. Az immunválasz leglényegesebb komponenseinek: az immunocytáknak és termékeiknek, az immunglobulinoknak a képződését kutatva — az immunológia a lymphocyták keletkezésének és fejlődésének, valamint a proteinek szintézisének, sorsának törvényszerűségeivel kapcsolatban olyan elvileg új megállapításokra jutott, amelyek a sejtanyagcsere, a reproduktív mechanizmusok szerkezeti és funkcionális részleteiben nélkülözhetetlenek; ezek révén az immunológia a biológiai kutatások centrumába került.

Így új szemlélet alakult ki nemcsak az immunológia, hanem az elméleti és gyakorlati orvostudományi ágazatok és a biológia számára is, e szerint az evolúció során kialakult immunfolyamatok a magasabb rendű gerincesek sejtjeinek, szöveteinek kémiai identitását, állandóságát biztosítják; megakadályozzák, ill. csökkentik a sejtek önreproduktív kódrendszerének makromolekulák által előidézett vagy az életfolyamatok során külső és belső okokból keletkező variációit, mutációját. Más szavakkal: az *immunfolyamatok védik*

a phylo- és ontogenetikus variációs lehetőségek közül kisselektálódott faji, nemi és egyedi kódrendszert.

A kódvédelmet biztosító immunitás szempontjából teljesen érdektelen: vajon a szervezetbe került vagy ott képződött nem-sajátnak, idegennek felismert sejt vagy makromolekula önmagában kórokozó-e vagy nem, a kódvédelmet az immunrendszer még azon az áron is biztosítja, ha a válasz miatt a szervezet károsodik, ill. esetleg el is pusztul.

Ez a felismerés elvileg új és a réginél jóval bonyolultabb feladatok megoldását állította az immunológiai kutatások gyűjtőpontjába. *Landsteiner* ugyan már 1930-ban megjósolta, hogy „az új kutatási irány mindjobban el fogja téríteni az immunológiát eredeti céljától — ti. a fertőző betegségek elleni védekezés mechanizmusának tanulmányozásától, és az élettan, a biokémia önálló fejezetévé fogja azt átformálni, mely azokkal a sajátosan fajlagos reakciókkal foglalkozik, melyek az életfolyamatok során a legkülönbözőbb formában nyilvánulnak meg”. De valószínűleg *Landsteiner* és hívei sem becsülhették meg reálisan 3—4 évtizeddel ezelőtt az immunológiai kutatások rendkívüli fejlődését.

Ezt próbálják érzékeltetni a következő táblázatok, melyek *Waksman* (1971) joggal kritizálható és több szempontból hiányos összeállítása nyomán „rendszerzik” az új immunológiai szemléletre alapuló legfontosabb kutatási irányokat. Az I. táblázat az immunokémiai kutatásokat foglalja össze.

A régebbi szemlélet alapján is kutatott témákat a szokásos szedés mutatja be, a vastagabb szedés jelzi az immunológia új értelmezése következtében elindult irányokat. Ebbe a csoportba tartoznak az immunogenitás és antigénitás elkülönítése, a carrier és adjuvans hatás, a szintetikus antigének, az immunogenitás genetikai alapja, a histocompatibilis antigének, autoantigének, tumorspecifikus antigének. Az ellenanyagok, a complement és az antigen-antitest reakciók korszerű immunokémiai kutatása majdnem teljes egészében az új szemléleten alapul.

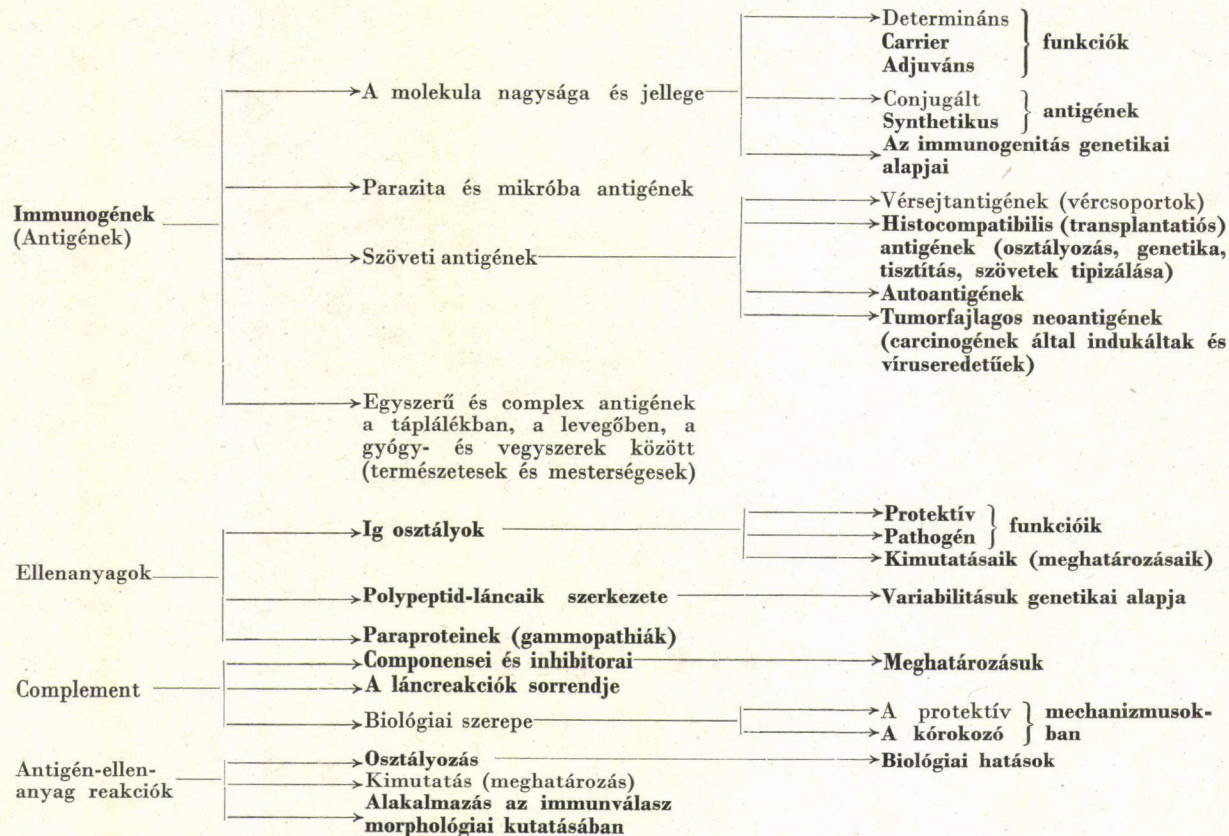
Az immunokémiában a régi szemlélet alapján is maradandó és tovább folytatásra alkalmas eredmények keletkeztek, de a cellularis immunitás kutatását zömében az új értelmezés inspirálta.

A II. táblázatban ennek megfelelően alig látunk szokásos (normál) szedést, a jelenlegi irányoknak alig néhány éves múltjuk van.

A III. táblázat már tulajdonképpen a tágabb értelemben vett immunopathologia részét képezi. Bemutatja, hogy a klasszikus védettséget is csak humoralis szinten kutatta a régi immunológia, az intracellularis fertőzések ellen működő cellularis immunitás és az immunhiányos állapotok korszerű tanulmányozása már az új immunológiai szemlélet eredménye.

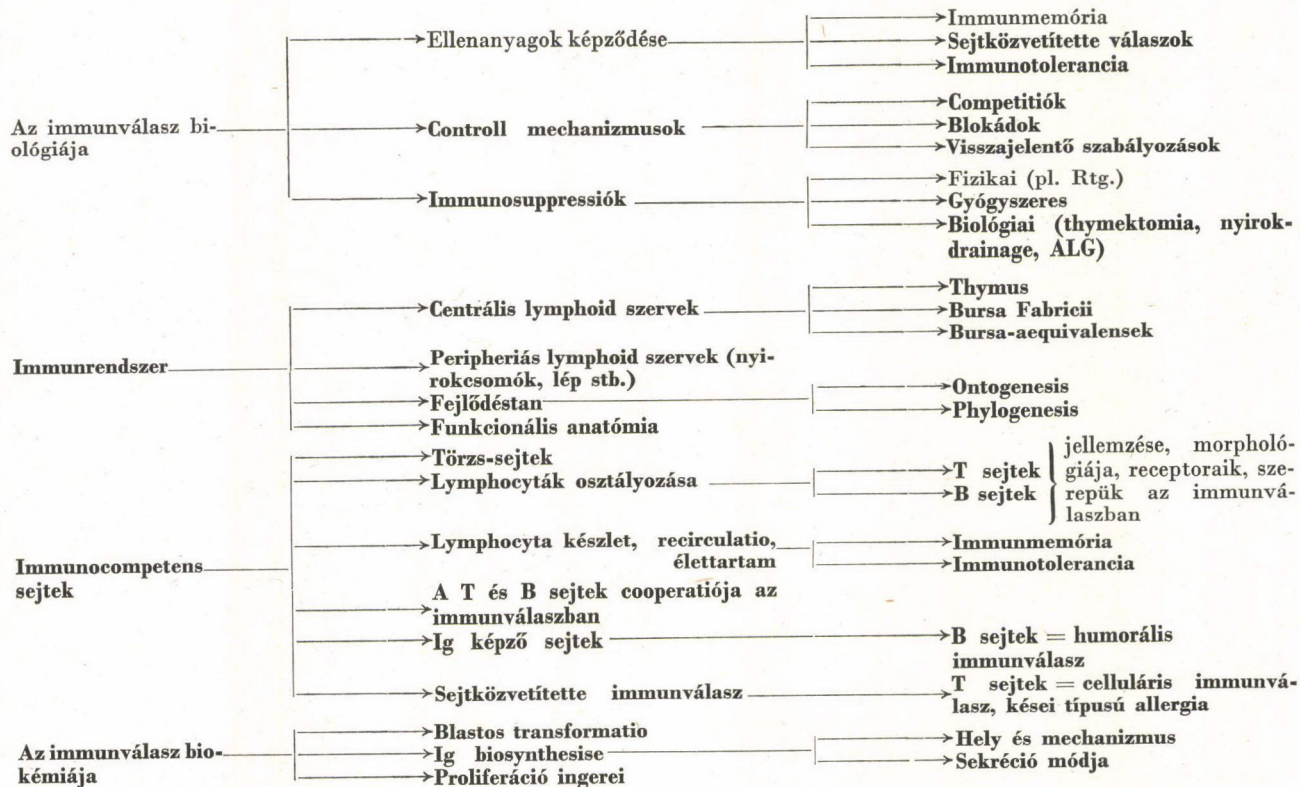
A IV. táblázat foglalja össze azokat a mechanizmusokat, melyek révén az immunválasz betegségeket okoz. A klinikai orvostudomány szempontjából az egészségügy gyakorlatában ma e kutatásoknak van közvetlen jelentősége.

I. Táblázat
IMMUNOKÉMIA



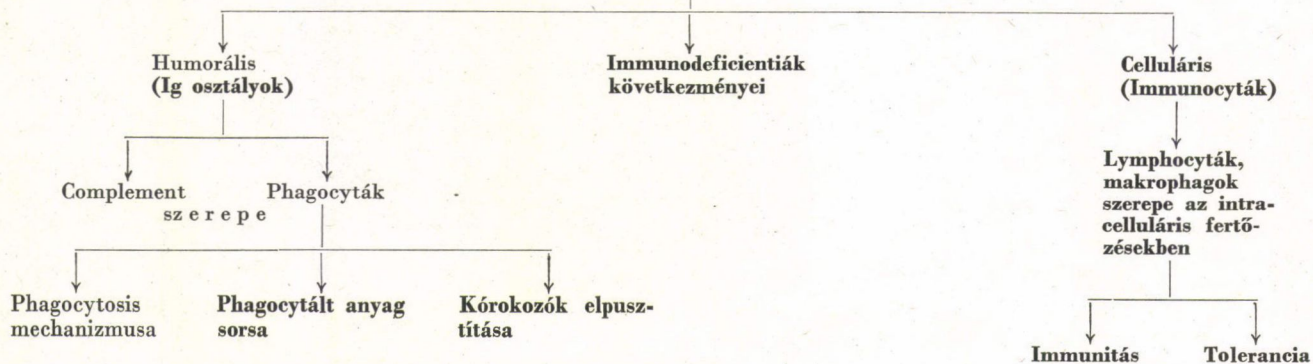
(fett szedés) = az immunológia új értelmezése nyomán elindult kutatási irány

**II. Táblázat
CELLULÁRIS IMMUNITÁS**



(fett szedés) = az immunológia új értelmezése nyomán elindult kutatási irány

III. Táblázat
AKTÍV ÉS PASSZÍV IMMUNITÁS



(fett szedés) = az immunológia új értelmezése nyomán elindult kutatási irány

Már századunk elején feltűnő volt, mennyire rövid időn belül értékesítették az elméleti immunológia eredményeit a kórházi és járványügyi gyakorlatban. Efontosság indokolja azt, hogy az V. táblázatban áttekintést adunk az immunopathologia legfontosabb módszereiről.

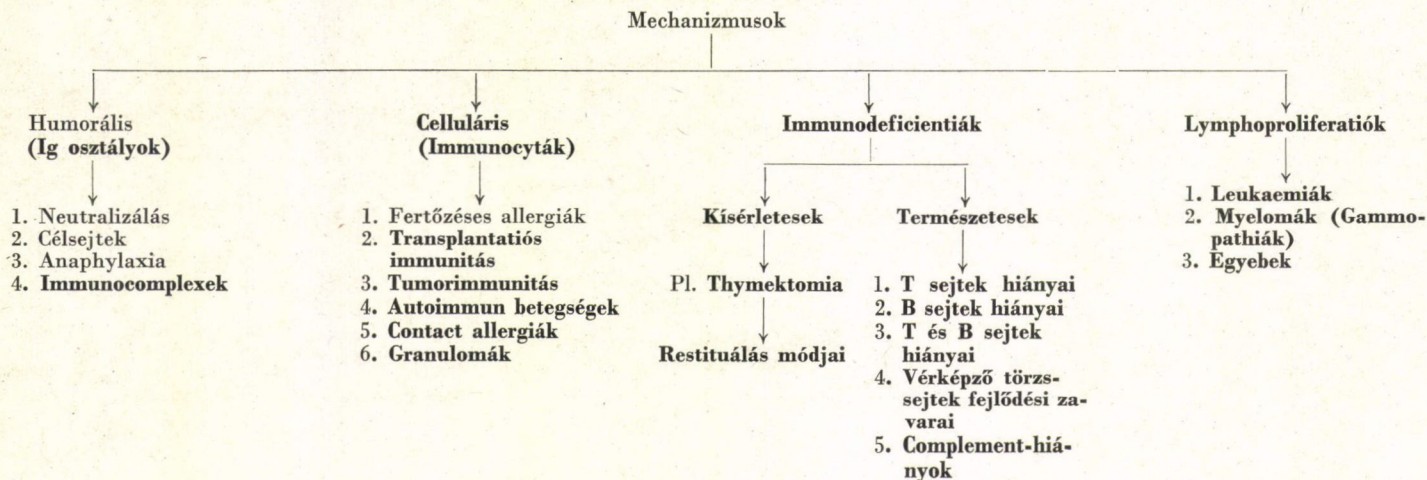
Itt a *klinikai immunológia* területe rendkívül nagy. A serumbetegségtől kezdve ide tartoznak a gyógyszerek, a vértransfúziók által előidézett reakciók, a transplantatumok kilökődése. Kóros immunválasz szerepel az immunodeficientiákban, myelomákban, lymphomákban, leukaemiákban, Hodgkin-kórban, sarcoidosisban. Allergia jelentkezik a fertőző agensek ellen streptococcusok után, tuberculosisban, leprában, brucellosisban, a tüdő és más szervek gombás betegségeiben, féreg-infestációkban, vírusfertőzésekben, syphilisben. Már régen ismertek az „atopiás” szénaláz és asthma, az izeltlábúak által okozott allergiák. A bőr urticariái és angiooedemája, a contact dermatitis, eczemák, anaphylactoid purpurák, erythema nodosum, multiforme háttérben ugyanúgy immunválasz áll, mint a fény, a meleg és a traumák által okozott egyes tünetek mögött. Az autoimmun betegségek közé sorolhatjuk a systemás lupus erythematosust, a periarteriitis nodosát, dermatomyositist, amyloidosist, immunhaemolysiseket, thrombocytopeniákat, glomerulonephritist, myasthenia gravist, a Grave- és a Hashimoto-betegséget, a hypoparathyroidismusok, anaemia perniciosaék jelentős részét. Immunválaszra utaló jellegzetességeket észlelhetünk egyes férfi és női meddőségekben, diabetes mellitusban, a demyelinisatiós folyamatokban, az uveitisekben, a máj különböző betegségeiben, a fekélyes colitisben, a myocardium károsodásaiban stb.

Még hosszan lehetne folytatni ezt a felsorolást: mely betegségek pathomechanismusában játszik elsődleges (domináns) vagy nagyobb, ill. kisebb következményes (másodlagos) szerepet a fiziologiás, esetleg a pathologiás fajlagos immunválasz. Ehelyett egyszerűbb és célravezetőbb, ha megfordítva arra utalunk, hogy csupán az akut halálos traumák és mérgezések pathogenesiséből zárhatjuk ki teljes biztonsággal az immunmechanismust.

Ez is világosan demonstrálja: mennyire nem üres frázis, hogy az immunológia új szempontjai penetrálták az orvostudomány minden ágazatát. Ez egyfelől előnyös, mert a klinikai medicina vagy az elméleti orvostudomány bármely részterületén eredményeket produkáló kutató bekapcsolódhat a régebbi témájával a korszerű immunológia művelésébe, ha vállalja az új immunológiai szemlélet, az új eredmények megismerését és elsajátítását, begyakorolja az adekvát methodikát. Másfelől azonban hátrány is, mert nehéz ma korszerű medicinális stúdiumokat folytatni immunológiai tudás nélkül: a valóban modern tanulmányok ugyanis törvényszerűen találkoznak az immunválasz ilyen vagy olyan formájával, következményeivel. Ezért mondhatjuk, hogy a *jelen orvostudományában az egyik vezérfonal a korszerű immunológia*.

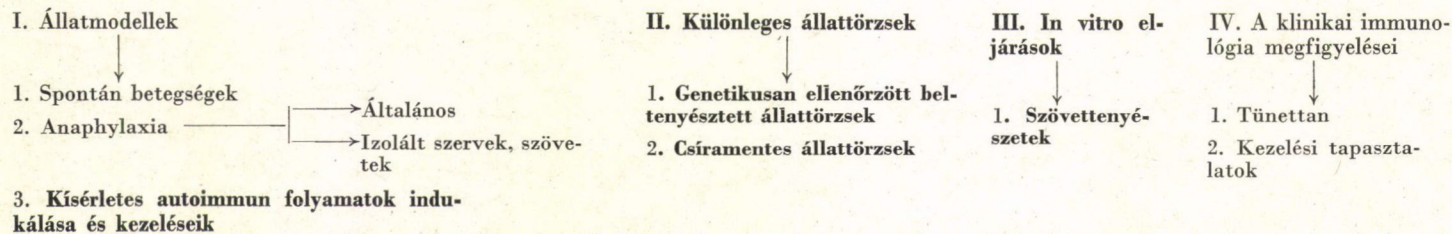
Szükséges ezt kiemelni, hangsúlyozni, mert a korszerű immunológia most vázolt fejlődése annyira gyorsan — néhány év alatt — következett be,

IV. Táblázat
IMMUNOPATHOLOGIA



(fett szedés) = az immunológia új értelmezése nyomán elindult kutatási irány

V. Táblázat
AZ IMMUNOPATHOLOGIA MÓDSZEREI



(fett szedés) = az immunológia új értelmezése nyomán elindult kutatási irány

hogy a felelős szervek világszerte megkésttek, és így az Egészségügyi Világszervezet ajánlásainak kellett figyelmeztetniük arra, hogy az egyetemi orvosképzésben sem nélkülözhető az immunológia egészének rendszeres oktatása. Jelenleg hazánkban immunológiát oktató önálló intézet csak az Eötvös Loránd Tudományegyetem TTK-án működik, kedvező kilátások körvonalazódnak az Állatorvosi Egyetemen is, de az orvostudományi egyetemeken a kórélettan, a mikrobiológia, a bel- és a bőrklinikák stb. működésével pótolgatják az önálló immunológiai intézeteket. A szükségmegoldásból származó hátrányok kézenfekvők: a hallgatók csak részleteket kapnak az ismeretekből; tanszéki iskolák nehezebben fejlődnek ki; ha mégis létrejön egy-egy, az monopol helyzetbe kerül stb. Ebből a teendőkre vonatkozó következtetések könnyen levonhatók.

II.

Az immunológia vázolt tárgyköréből, széles spektrumából az elméleti és a klinikai orvostudomány művelője érdeklődésének és előképzettségének megfelelő kutatásokat választhat magának a felszerelési lehetőségek korlátain belül. Ebből érthető, hogy az előbbi általános vázlat után a pathophysiológus a fajlagos immunválasz kórokozó hatásai közül igyekszik néhányat röviden elemezni.

Az alapvető szemléleti változás itt az, hogy mind a humoralis, mind a cellularis immunválasz lehet pathogen, egyes konkrét betegségekből pedig egymás mellett szerepelhetnek. A cellularis immunválaszért a thymuseredetű T sejtek a felelősek, a humoralis immunválasz viszont a B lymphocytákból származó plasmasejtek által termelt Ig-okon alapul. A T és B sejtek legfontosabb különbségeit összeállításom (1975) alapján a VI. táblázat mutatja be.

VI. Táblázat

ELTÉRÉSEK A T ÉS A B LYMPHOCYTÁK KÖZÖTT

T lymphocytá

1. Nagyon radiosenzitív
2. Thymektómia, ALG kezelés után számuk csökken
3. Kis immunogén-adagra proliferál
4. A sejtmembránba épült receptorai ismeretlen Ig-k; carrierspecifikusak
5. θ -alloantigént tartalmaz
6. Hosszú életű
7. Kései túlérzékenységet okoz

B lymphocytá

1. Kevésbé radiosenzitív
2. Thymektómia, ALG kezelés után számuk változatlan
3. Proliferálásához 10-szer több immunogén szükséges
4. A sejtmembránon ismert Ig osztályokba tartozó receptorok mutathatók ki; haptenspecifikusak
5. θ -alloantigenje nincs
6. Rövid életű
7. Korai túlérzékenységet okoz

A legrégebben ismert és kutatott immunopathogen mechanizmus: az *anaphylaxia*. Lényege, hogy az immunogén (*anaphylactogen*) hatására a B sejtek plasmocytás átalakulással — ehhez *Rajka* és *mtsa* (1974) irodalmi

összefoglalása szerint sokszor a T sejtek segítsége is szükséges — cytophil Ig-okat termelnek, melyek hízósejtekhez és basophil granulocytákhoz (továbbá vérlemezkékhez és eosinophilekhez) fixálódnak. Ez az ún. *sensibilizálás*.

Ezeknek a cytophil ellenanyagoknak a jellemző tulajdonságait mutatja be *Stanworth* (1973) nyomán a VII. táblázat.

VII. Táblázat

Anaphylaxiás Ig-k

1. A célsejtek (hízósejtek, basophilek stb.) receptoraihoz affinisek, fixálódnak
2. A homológ fajlagos immunogénnel reagálnak
3. Ezáltal mediatorok felszabadulását indukálják
4. A helyi reakció területére egyéb sejteket (pl. eosinophileket) akkumulálnak

Állatok vagy az ember *aktív* sensibilizálásakor az immunogen indukálta homocytotrop vagy anaphylaxiás ellenanyagok, a *reaginok* az IgE osztályba tartoznak. A human IgE formulája $\epsilon_2 \kappa_2$, ill. $\epsilon_2 \lambda_2$; molekulásúlya kb. 200 000, amit a nehéz ϵ -lánc feltűnően nagy, 72 500-ra becsült molekulásúlya magyaráz.

γ_1 -glycoproteid 11% szénhidrat tartalommal. Féléletideje: 2,3 nap. A savó magas IgE szintje (2000 ng, ill. 200 I.E./ml felett) valószínűsíti a betegség allergiás diagnózisát. Eredményes specifikus deszenzibilizálás esetén a serumban az IgE szint a kezdeti érték felére csökken. Egérkísérletek szerint az IgE-t más B-lymphocyták termelik, mint az IgG-t. Immunogen után adott ALS a reaginok képződését fokozza és prolongálja. Az IgE termelésének esetleges („feed back”) visszajelentő mechanizmusa eddig nem ismert, pedig a fajlagos deszenzibilizálás misztikus empíriáját ilyen kutatások tennék objektív, racionális therápiává.

Homocytotrop reagin az IgE mellett *Gergely* és *mtsai* (1974) szerint az IgG4 alosztály. Tengerimalachban és egérben az IgG1, patkányban és nyúlban az IgGa is kötődik a target-sejtekhez, de az IgE-nél kevésbé stabilan.

Szenzibilizálhatunk *passive* is heterocytotrop Ig-okkal. Így *Todorov* és *mtsai* (1968) szerint a human IgG, *White* és *mtsai* (1963) szerint a tengerimalac γ_2 -globulinja az egér nyelvének hízósejtjeihez kötődik. A szárnyasok IgG-je és IgM-je *Allan* és *mtsai* (1966) kísérleteiben szenzibilizálta az Ehrlich-ascites tumorsejteket és a HeLa sejteket. A nyúl IgG is heterocytotrop tengerimalacok peritonealis makrophangjain *Csaba* és *mtsai* (1973), továbbá *Kávai* és *mtsai* (1970), valamint *Kesztyűs* és *mtsai* (1972) szerint. Mint látható, a különböző gerincesek homo- és heterocytotrop Ig-jainak affinitása rendkívül variabilis.

A homo- és heterocytotrop Ig-ok Fc részekkel kötődnek a target-sejtek receptoraihoz. A hőmérséklet csökkentése, savanyítása pH 4 alá a kötődést csökkenti *Ishizaka* és *mtsai* (1974) szerint. A savanyítás nem károsítja a recep-

torok szerkezetét, növekvő pH mellett a disszociált IgE újra fixálódik a receptorokon. Ez nem covalens kötődésre utal. Egy human basophilen az Fc receptorok számát *Ishizaka* és *mtsai* (1973) 30 000—90 000-re teszik, így sejtenként 10 000—40 000 IgE molekula fixálódhat. A homo- és heterocytotrop Ig-ok biológiailag teljesen inaktív Fc fragmentumai is kötődnek a target-sejtek Fc receptoraihoz, így *Csaba* és *mtsai*-nak (1971a, 1973) vizsgálatai szerint hatásos antianaphylacticumok, melyek megfelelő mennyiségben competitive meggátolhatják a target-sejteken a reagin fixálódását, azaz a sensibilizálódást. A therapiás alkalmazást egyelőre nehezítik az Fc fragmentum tárolásának problémái, a mennyiségi arányok, mert *Csaba* és *mtsai* (1976), valamint *Schirrmacher* és *mtsai* (1975) kimutatták, hogy az Ig-ok Fc része nemcsak a hízósejtekhez és a basophilekhez kötődik, hanem a lymphocytákhoz, a polymorphonuclearis leukocytákhoz és a makrophagokhoz is.

A sensibilizálódás önmagában nem jár látható tünetekkel, feltűnő kóros jelenségekkel. Ha azonban a target-sejtekhez fixálódott cytophil ellenanyag találkozik homolog antigenjével, az antigen-antitest reactio *mediatorokat* szabadít fel. Maga a liberálódás folyamata igen sokrétű komplex folyamat, melyben a sejtmembrán reguláló enzimjei mellett ion-effectusok, a cyclicus AMP és GMP egyensúlya stb. is részt vesznek. A mediator felszabadulás morfológiájában *Krüger* és *mtsai* (1974) elektronmikroszkópia segítségével is kimutatta a sejtmembrán károsodását és az intracellularis granulomok kiürülését.

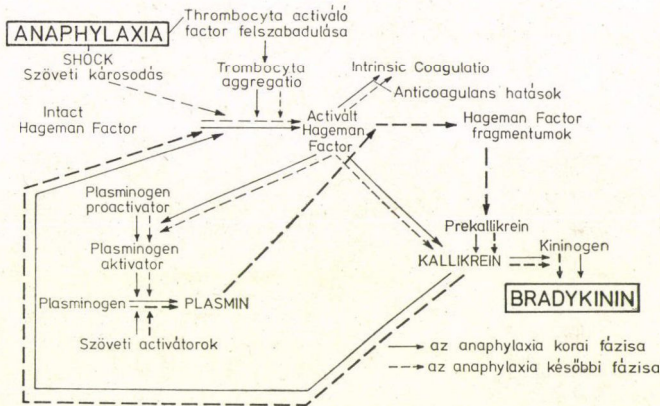
A részleteket mellőzve a VIII. táblázat mutatja, mennyire eltérőek az anaphylaxiában felszabaduló mediatorok állatfajonként. A táblázatban a vas-

VIII. Táblázat

	Shockmediatorok különböző speciekben
<i>Histamin:</i>	tengerimalac, ember, majom, kutya, macska, nyúl, egér, patkány
<i>Slow reacting substances in anaphylaxis (SRS-A):</i>	ember, majom, tengerimalac, egér, patkány
<i>5-Hydroxytryptamin (5-HT):</i>	kutya, nyúl, ember, tengerimalac, patkány
<i>Bradykinin:</i>	patkány, egér, kutya, béka, nyúl, tengerimalac, majom, egér
<i>Prostaglandinok:</i>	ember, tengerimalac, béka
<i>Acetylcholin:</i>	tengerimalac, ember
<i>Eosinophil leukocyte chemotactic factor of anaphylaxis (ECF-A):</i>	ember, tengerimalac
<i>Platelet aggregation factor (PAF):</i>	nyúl, ember, majom
<i>Nagymolekulasúlyú shockmediatorok:</i>	lysosomal is enzimiek, PMN kationos fehérjék, hyaluronsav, heparin, anaphylatoxinok (C'3a és C'5b), chemotaktikus és permeabilitási faktorok (β - és γ -globulinok, Menkin-féle tényezők)

(fett szedés) = domináló mediator az adott fajokban

tagabb szedés emeli ki, hogy egy adott mediator melyik speciesben tekinthető dominánsnak. Intézeti vizsgálataink (Csaba és mtsai 1963, 1968, 1971b, 1972a,b,c, 1974; Szilágyi és mtsai 1973) alapján úgy véljük, hogy a speciesek nagyon eltérő anaphylaxiás syntomatológiájában ugyanolyan mértékben tükröződnek a domináns mediátorok, mint a már régebben ismert shock-szervek, — szövetek különbözőségei. A faji különbségek mellett ugyancsak saját tapasztalataink alapján hangsúlyoznunk kell, hogy az anaphylaxiás shock egy és ugyanazon a vizsgálati objektumon is folyamat, így a shock kezdetén és végén — a szabályozások következtében eltérő mechanizmusokat észlelhetünk. Ezt mutatja be a 2. ábra a patkányok anaphylaxiás shockjában észlelt véralvadási zavarok elemzésével kapcsolatban.



2. ábra

Intézetünkben Fésűs és mtsai (1974, 1975a,b, 1976) kimutatták, hogy patkányokon a shock kezdetén a thrombocyt aggregatio a XII. factort aktiválja, Hageman factor dependens intrinsic coagulation indul meg. Később azonban aktiválódik a plasminogen-plasmin és a kallikrein-bradykinin rendszer, a fibrinolysis significansan nő, a neutralis proteasék olyan fibrinogen degradációs termékeket produkálnak, melyek a bélsatorna súlyos vérzéseit, heamorrhagiáját hozzák létre. Az elmondottak alapján az immunopathológiában rendkívül fontos, hogy a kutató kerülje az elhamarkodott általánosításokat, gondoljon a mediátorok specieskülönbségeire, a pathogen folyamat időtől függő, regulációkon alapuló változásaira.

Az emberi betegségek közül e csoportba tartoznak az általános anaphylaxiás shockok ismételt fajidegen savóbefecskendezésekre, egyes antibiotikumokra (pl. penicillinre), az urticariák, a szénaláz, az asthma és egyes tápszer-allergiák.

A humoralis immunválasz által okozott másik mechanizmusban, a *cytotoxikus reactióban*, az immunogen vagy hapteneje fixálódik a target-sejtekhez, esetleg maga a sejtalkatrész válik immunogénné, és a képződött Ig-okkal a sejt felületén egyesül. A kialakult *antigen-antitest complex* egyes esetekben complementet köt meg, ami ismert módon a sejtet elpusztítja. Ebbe a csoportba tartoznak a transfúziós reakciók, az autoimmun haemolysisek, gyógyszerallergiás purpurák stb.

Az antigen-antitest complex azonban complement fixálása nélkül is károsíthatja a sejteket. Különösen az antigen-túlsúlyban képződő, oldható, kisméretű complexek veszélyesek, melyek a szövetrésekben lerakódhatnak, majd a kiserekben vagy azok körül képződött ilyen depozitumok közvetlenül károsíthatják a sejteket. Érdekes, hogy állatkísérletekben az *in vitro* képzett és *i.v.* beadott complexek kevésbé hatásosak, mint az *in vivo* képződött complexek. Ebben a különbségben a complexek összetétele, nagysága, a különböző típusok eloszlása szerepelhet. Az eredmények reprodukálhatósága érdekében a korszerű kutatások megkövetelik a kísérletekben alkalmazott *in vitro* antigen-antitest complexek minél pontosabb jellemzését. A membrán-károsodást és a sejtpusztulást proteasák, phospholipasák képződése és aktiválása okozhatja, a kétségtelen bizonyítást nehezíti, hogy a mikropraecipitatumok a sejtmag és a cytoplasma egyéb alkotórészeinek károsodása nélkül is sérthetik a lysosomák membránját, és olyan degradáló lysosomalis enzymeeket szabadíthatnak fel, melyek nemcsak acut, hanem krónikusabb sejtpusztulásokra is vezetnek, és hatásaikban egymástól nem könnyen különíthetők el. Ilyen mechanizmus szerepel az ún. *Arthus típusú reakciók* csoportjához sorolt arthritisekben, glomerulonephritisekben, rheumás lázban, periarteriitisekben stb.

III.

Az Arthus-jelenség azonban complex, a folyamatban a T sejteken alapuló *cellularis immunválasz* is szerepel, mely kései típusú allergiát okoz. Mai ismereteink szerint a *cellularis immunválasz* indukálását elősegíti, ha az immunogen nem oldott fehérje, ill. haptene, hanem a sejthez fixálódott vagy a sejt *in vivo* módosult alkotórésze, és a *competens* immunsejtekkel: a T lymphocytákkal a nyirokrendszeren kívül vagy a nyirokesomók ún. *paracorticalis* areájában kerül *contactus*ba. Genetikus thymushiány vagy neonatalis thymectomia után *cellularis immunválasz* nincs. Az ilyen túlérzékenységet a savóval nem lehet *passive* egészséges állatra transferálni, hanem csak az aktíve immunizált szervezet lymphocytáival.

Cellularis immunválasz indukálása után a human lymphocytákból olyan anyag extrahálható, mely az egészséges egyénben kései típusú túlérzékenységet idéz elő. Ez az ún. *transfer factor*, melynek molekulásúlya 10 000-nél kisebb, dialyzálható, trypsin, ribo- és desoxyribonuclease resistens, fajspecifikus.

Therapiás alkalmazásával kapcsolatban az első megfigyelések már megvannak, de pontos értékeléséhez még további kísérletek szükségesek.

A cellularis immunválaszon alapuló kórfolyamatokra jellemző a helyi sejt-infiltratio, néhány sensibilizált immunocyta és az antigen találkozási helyén nagyszámú mononuclearis sejt halmozódik fel, melyek a csontvelő haematogen monocyta készletéből származnak. A thymuseredetű fajlagos immunocyták és a szöveti sejtekhez fixálódott antigen reakciója ugyanis olyan mediatorokat szabadít fel, melyek *in vitro* és *in vivo* a kezeletlen macrophagok tulajdonságait jellegzetesen megváltoztatják. E tényező (vagy tényezők) gátolják a normális makrophagok migrációját (*migration inhibitory factor* = *MIF*), nem Ig, hanem α -globulin motilitású, molekulasúlyát 65 000-re becsülik. Egészséges állat bőrén gyulladást vált ki, a vele inkubált sejtek szaporodását a homolog antigen gátolja, ill. complement jelenlétében feloldja (*cytotoxicitás* és *cytolysis*); a makrophagok chemotaktikus aggregálódását idézi elő; a vele inkubált normális lymphocyták fajlagos antigen hozzáadására blastosan transformálódnak stb.

Végeredményben a legutóbbi időkben felismert cellularis immunválaszon alapuló pathomechanismus lényege az, hogy a thymus dependens, immunológiaiailag competens és fajlagos aktivitású lymphocyták a homolog szöveti sejtekhez kötődött antigennel vagy haptennel egyesülve olyan oldható tényezőt vagy tényezőket szabadítanak fel, melyek a makrophagok különböző tulajdonságait befolyásolják. A kisszámú fajlagos lymphocyta és az antigen contactusa tehát mediátorokat szabadít fel, melyek révén sok mononuclearis sejt aktiválódik. Ehhez azonban időre van szükség, emiatt lesz a túlérzékenység kései típusú: a bőrpróba 48–72 óra alatt éri el maximumát. Ugyanakkor a T lymphocyták a sejtes infiltratio mellett *cytotoxikusak* a fajlagos antigent tartalmazó sejtekre; complement részvétele nélkül ezeket a target-sejteket elpusztítják, maguk életben maradnak, így egyetlen aggressív lymphocyta több target-sejtet ölhet meg. Az aggressív lymphocyták cytotoxicitásának mechanizmusát most kezdték meg elemezni. Cellularis immunválaszon alapuló pathomechanismus szerepel a contact dermatitisekben, a tuberculin-trychophytin típusú túlérzékenységekben, thyreoditisekben, parazitás infestációkban és a heterozygota homotransplantatumok lelöködésében.

A kutatónak és a klinikusnak végül tudnia kell, hogy ez a rövidre fogott theoretikus immunopathologia sematikus és dogmatikus. Igen szigorú kísérleti feltételek mellett lehet a fenti pathomechanizmusokat önállóan, tiszta alakban, komplikációmentesen tanulmányozni. Különösen emberi betegségekben a fajlagos immunválasz bonyolult, keverten, cellularis és humoralis típusban egymás mellett fordulhat elő. Keverednek az immunválasz következményei is, de a fenti elméleti megfontolások alapján a domináló pathomechanizmust általában meg lehet és meg is kell állapítani; az adott beteg ágya mellett ez az alapvető feltétel az eredményes, racionális therapiához.

IRODALOM

- Allan, D. és Mackinson, M.: *Nature* **211**, 493, (1966).
- Csaba, B., Jusupova, S. és Kassay, L.: *Acta Physiol. Hung.* **42**, 41, (1972. a.)
- Csaba, B., Jusupova, S. és Kesztyűs, L.: *Acta Physiol. Hung.* **39**, 21, (1971. a.)
- Csaba, B., Kávai, M., Jusupova, S. és Kesztyűs, L.: *Kísérletes Orvostudomány* **25**, 33, (1973). *Int. Arch. Allergy* **50**, 206, (1976).
- Csaba, B. és Muszbek, L.: *Acta Allergologica (Kbh)* **27**, 55, (1972. b.)
- Csaba, B. és Nilzén, A.: Chemical mediators of immediate hypersensitivity. The role of mast cells in the antigen-antibody reaction. (Ed.: Rajka, E. és Korossy, S.: *Immunological aspects of allergy and allergic diseases.*) Akadémiai Kiadó; Budapest I. pp. 385—413. (1974).
- Csaba, B., Szilágyi, T., Damjanovich, S. és Kövér, A.: *Acta Physiol. Hung.* **23**, 363, (1963).
- Csaba, B. és Went, M.: *Acta Physiol. Hung.* **39**, 369, (1971. b.)
- Int. Arch. Allergy* **43**, 29, (1972. c.)
- Csaba, B. és West, G. B.: *Int. Arch. Allergy* **33**, 99, (1968).
- Fésüs, L., és Muszbek, L.: *Haemostasis.* (Megjelenés alatt)
- Fésüs, L., Muszbek, L. és Csaba, B.: *Int. Arch. Allergy* **49**, 540, (1975. a.)
- Fésüs, L. és Ölveti, É.: *Experientia* **31**, 256, (1975. b.)
- Fésüs, L., Ölveti, É., Csaba, B. és Muszbek, L.: *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica (Stuttg.)* **32**, 341, (1974).
- Gergely, J. és Ott, H. H.: *Az elméleti és klinikai immunológia alapjai.* Medicina, Budapest. pp. 69. (1974).
- Humphrey, J. H. és White, R. G.: *Immunology for students of medicine.* 3. kiadás. Blackwell; Oxford, Edinburgh. pp. 33. (1970).
- Ishizaka, T. és Ishizaka, K.: *Immunol.* **112**, 1078, (1974).
- Ishizaka, T., Soto, C. S. és Ishizaka, K.: *J. Immunol.* **111**, 500, (1973).
- Kávai, M., Csaba, B. és Kesztyűs, L.: *Kísérletes Orvostudomány* **22**, 314, (1970).
- Kesztyűs, L.: *Kórélettan.* Medicina, Budapest. pp. 145—153. (1975).
- Kesztyűs, L., Kávai, M. és Csaba, B.: *Annales Immun. Hung.* **16**, 229, (1972).
- Krüger, P. G., Bloom, G. D.: *Int. Arch. Allergy* **46**, 740, (1974).
- Landsteiner, K.: *Naturwiss.* **18**, 653, (1930).
- Martin, E. W.: *Pharmazeut. Z.* **112**, 411, (1967).
- Rajka, E. és Kesztyűs, L.: Immediate-type and delayed-type allergy. (Ed.: Rajka, E. és Korossy, S.: *Immunological aspects of allergy and allergic diseases.*) Akadémiai Kiadó, Budapest. I. pp. 95—106. (1974).
- Schirmacher, V., Halloran, P. és David, C. S.: *J. Exp. Med.* **141**, 1201, (1975).
- Stanworth, D. R.: *Immediate hypersensitivity.* North-Holland Publ. Co.; Amsterdam, London. (1973).
- Szilágyi, T., Imre, S., Went, M. és Laczkó, J.: *Z. Immunforsch.* **145**, 201, (1973).
- Todorov, D. M., Wilkinson, P. C. és White, R. G.: *Immunology* **15**, 51, (1968).
- Waksman, B. H.: *J. Immunol.* **107**, 617, (1971).
- White, R. G., Jenkins, G. C. és Wilkinson, P. C.: *Int. Arch. Allergy* **22**, 156, (1963).