

EGY SOKOLDALÚ CITOKIN

A szervezetünkbe bejutó kórokozókkal szemben az immunrendszerünk igyekszik megvédeni minket. Az elsődleges védelmi vonalat a természetes (más néven veleszületett) immunrendszer sejtjei, és az általuk létrehozott biokémiai reakciók alkotják. Ezek a mechanizmusok gyors, de nem specifikus választ biztosítanak a mikroorganizmusok ellen. A patogénspecifikus immunválaszért az adaptív (más néven szerzett) immunitás felelős, melynek sejtjei az antigénnel való találkozás során érnek meg aktív, funkcionálisan is működőképes immunsejteké és a későbbiekben képesek specifikusan felismerni azokat.

Akétféle immunválasz pontosan összehangolt működése révén tudunk túlélni patogénektől hemzsegő világunkban.

Az immunológia a molekuláris biológia egyik legdinamikusabban fejlődő tudományága. Az elmúlt évtizedben újabb és újabb eredmények láttak napvilágot, amelyek hozzájárulnak különböző betegségek hátterének megértéséhez, új kezelési stratégiák kialakításához és a gyógyulás lehetőségét biztosítják a betegek számára.

Az immunrendszer sejtjei olyan vegyületeket termelnek, melyek elősegítik a sejtek közötti kommunikációt és szabályozzák az immunválaszt, ezeket nevezzük citokineknek. Az utóbbi évtizedben az egyik legtöbbet vizsgált citokin az interleukin-1 β (IL-1 β), melyet főként a természetes immunrendszer sejtjei termelnek és a gyulladásos folyamatok kialakításában van szerepe. Sérülés, fertőzés esetén a makrofágok, a dendritikus- és az epitélisejtek IL-1 β -t termelnek, ami lokálisan serkenti saját maga és további citokinek termelődését, aktiválja mind a természetes, mind az adaptív immunrendszer sejtjeit, így kialakulhat a megfelelő immunválasz. Emellett az IL-1 β a keringés révén eljut az egész szervezetbe, és elősegíti a gyulladásserkentő akut fázis fehérjék szintézisét és a láz kialakulását.

Mint látható, az IL-1 β szerepe igen szerteágazó, számos más sejtípust és folyamatot aktivál, ezért termelődésének szabályozása nagyon pontos. Normális körülmények között az immunrendszer sejtjei nem termelnek IL-1 β -t, csak a kórokozók hatására beinduló jelátviteli folyamatok serkentik a citokin előformájának termelődését, amit az

inflammoszómák képesek aktiválni.

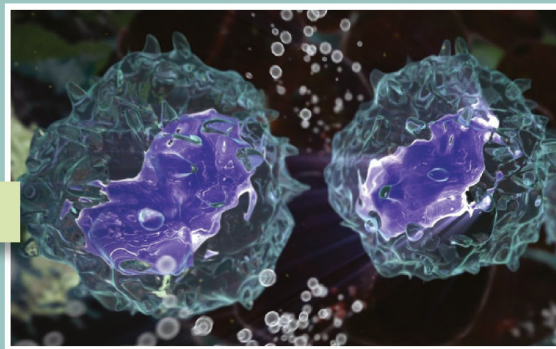
Az inflammoszómákat alig egy évtizeddel ezelőtt írták le, de azóta már számos típusukat

Az IL-1 β fő forrásai a makrofágok

azonosították. Felépítésükben háromféle fehérje vesz részt. Az IL-1 β aktiválását a kaspáz-1 enzim végzi, ami meghatározott helyen hasítja az előformát, így alakul ki az érett, működőképes citokin. A kaspáz-1 enzim egy adaptorfehérjén keresztül kapcsolódik a inflammoszóma harmadik alkotóeleméhez, a mintázatfelismerő receptorhoz, ami meghatározza, hogy milyen stimulus aktiválja az inflammoszómát. A receptorok három csoportja vesz részt az inflammoszómák kialakításában: a NOD-like receptorok (NLRP1, NLRP3, NLRP6 és NLRC4), a DNS-t érzékelő receptorok (AIM2), valamint az RNS-t érzékelő receptorok (RIG-1).

Legtöbbet az NLRP3-inflammoszómát vizsgálták, amelyet olyan stimulusok aktiválnak, amik az immunsejt környezetében lévő sejtek sérülésére utalnak. Ezek közé tartoznak többek között az ionkoncentráció-változások, a szabadgyökök felszabadulása, valamint a mikrobák, törmelékek, kristályok bekebelezése (fagocitózis) során felszabaduló molekulák is.

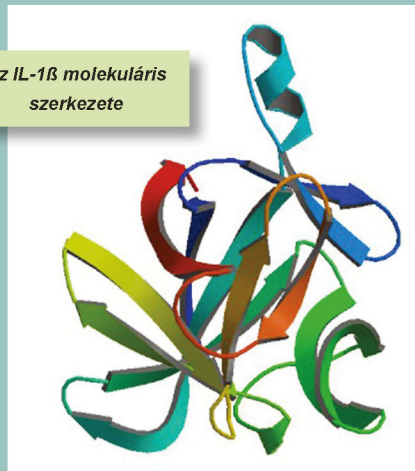
Egy egészséges egyénben érett IL-1 β csak akkor szabadul fel az immunsejtekből, ha mind a prekursor szintéziséhez szükséges, mind pedig az inflammoszóma aktivációját előidéző jel egyaránt je-



len van. Ez a többszintű szabályozás nagyon fontos, hiszen az IL-1 β sokféle regulációs funkciót lát el, túlermelődése pedig krónikus gyulladással járó betegségek kialakításában játszik szerepet. Ezek a körképek az inflammoszómák hibás működésére, folyamatos aktivitására vezethetők vissza.

Régóta ismert, hogy a fájdalmas ízületi tünetekkel járó köszvény kialakulásában az ízületekben lerakódó húgysavkristályoknak van szerepük. Azt azonban csak a közelmúltban fedezték fel, hogy a húgysavkristályokat a makrofágok bekebelezik, ez aktiválja az NLRP3-inflammoszómát, a keletkező IL-1 β pedig hozzájárul a fájdalmas gyulladással járó tünetek kialakulásához. Ehhez hasonlóan Alzheimer-kórban az idegrendszerben lerakódó β -amiloid plakkokat is vész-szignálként érzékelik a sejtek, ami által aktiválódik az NLRP3-inflammoszóma. A termelődő IL-1 β lokálisan gyulladást alakít ki, ami végül az idegsejtek pusztulásához vezethet, kialakítva az Alzheimer-kór tüneteit. Érelmeszesedés során az erek falában koleszterinkristályok rakódnak le, ami csökkenti az erek rugalmasságát, a kristályok pedig az inflammoszómát is aktiválják. A kiala-

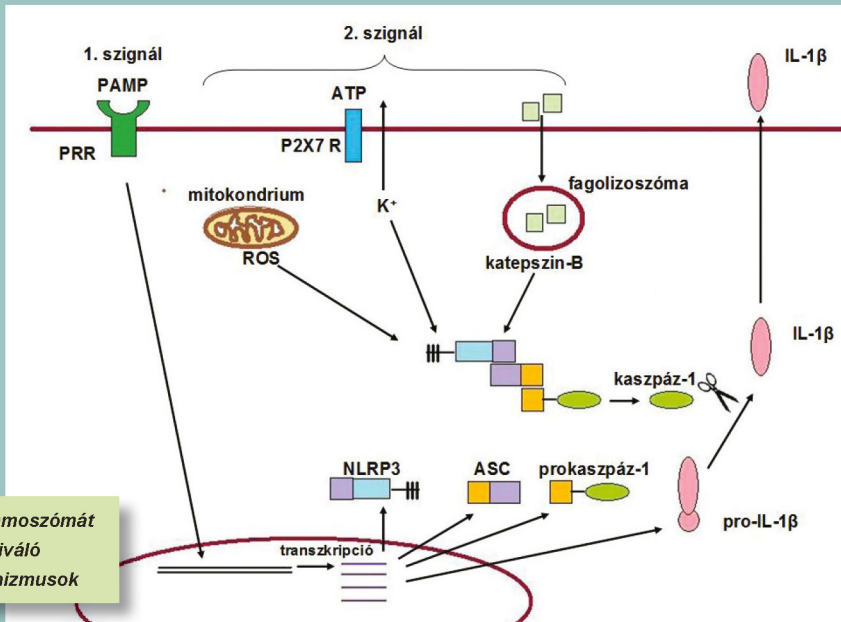
Az IL-1 β molekuláris szerkezete



kuló gyulladás tovább szűkíti az erek átmérőjét, súlyos esetben érelzáródás is kialakulhat.

Az inflammoszómák felfedezésével párhuzamosan leírtak egy új betegségek csoportot: az autoinflammatorikus betegségeket. Tüneteik hasonlóak lehetnek a klasszikus autoimmun betegségek tüneteivel, de nem figyelhető meg az utóbbiakra jellemző adaptív immunrendszer aktiváció, hanem a természetes immunrendszer aktiválódik fertőzés nélkül is. Az autoimmun betegségek egy részének tüneteit az inflammoszóma túlműködése okozhatja. Az NLRP3-fehérje funkcionyeréses mutációjakor az inflammoszóma folyamatosan aktív állapotban van, így lehetővé teszi a folyamatos IL-1 β termelést. Az ilyen mutációt hordozó betegben már csecsemőkorban ismétlődő lázrohamok jelentkeznek, amiket a mutáció típusától függően különböző gyulladásos tünetek is kísérhetnek, de fertőzés nem mutatható ki a szervezetben. Ezt a betegséget cryopyrin asszociált periodikus láz szindrómának (CAPS) nevezzük. Hasonló tünetekkel

Az inflammoszómát aktiváló mechanizmusok



jár, ha az inflammoszóma túlműködését gátló visszacsatolási mechanizmusok sérülnek egy sejtben, hiszen ilyenkor is megemelkedik az IL-1 β -szint. Utóbbi mutáció és az általa kiváltott betegség a Földközi-tenger közelében élő populációkban jóval gyakoribb, mint máshol, ezért a familiáris mediterrán láz (FMF) nevet kapta.

Az IL-1 β által okozott betegségek kezelését sokáig csak a tünetek enyhítése jelentette (lázcsillapító, gyul-

ladáscsökkentő szteroidok). Emellett kolchicinnel kezelték a betegeket, ami a sejtosztódást gátolva csökkenti a makrofágok számát, ezáltal a tünetek megjelenésének valószínűségét is. Mára a betegségek molekuláris hátterének jobb megismerése hozzájárult új kezelési formák kialakításához. CAPS-betegeknél jelentős javulás érhető el IL-1 β -antagonistával, illetve anti-IL-1 β antitesttel történő kezeléssel, és ugyanez a módszer csökkentheti a krónikus kösvény tüneteit is. Emellett fejlesztés alatt állnak olyan gyógyszerek is, amelyek specifikusan gátolják az inflammoszóma vagy az IL-1 β aktivációját.

Bár hatalmas ismeretanyag halmozódott fel az inflammoszómákról, még mindig számos kérdés merül fel működésükkel, aktivációjukkal, illetve betegségekkel való asszociációjukkal kapcsolatban. Eddigi ismereteink azonban szervesen beépülnek a betegségek kezelésébe, példázva a kutatás és a klinikai gyakorlat szoros együttműködésének szükségességét.

DANIS JUDIT

A kutatás a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 Nemzeti Kiválóság Program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

VIII. Henrik is kösvénytől szenvedett



KISLEXIKON

Mintázatfelismerő receptorok: mikrobiális molekulákat ismernek fel, melyek jellemzőek a kórokozókra, de az emberi szervezetben nem találhatóak meg. Aktivációjuk olyan jelátviteli kaskádokat indít be, amik a természetes immunválasz kialakulását segítik elő.

NOD-like receptorok: sejten belüli mintázatfelismerő receptorok, amelyek a patogénmintázatok és vész-szignálok széles skáláját ismerik fel.