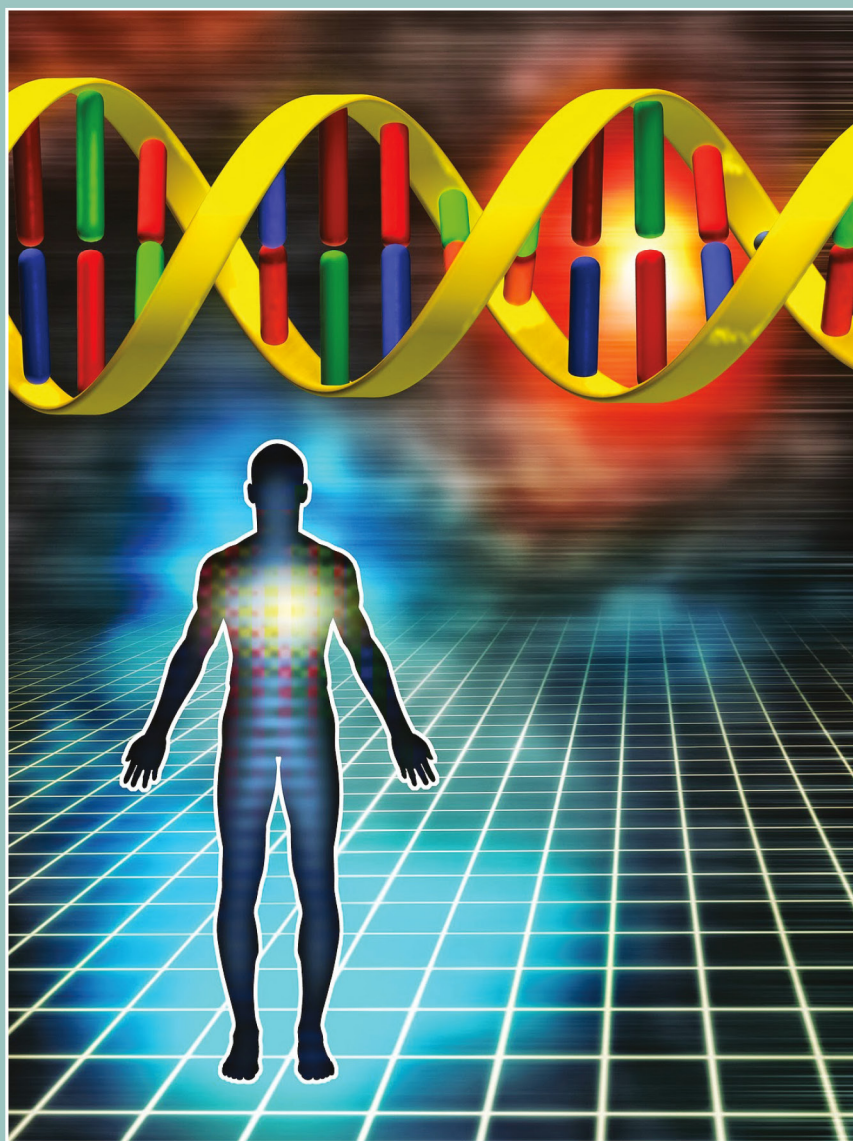


IMMUNVÁLASZ BIOLÓGIAI GYÓGYSZEREKRE

A gyógyszerek kétféle nemkívánatos hatását különböztetjük meg. Az „A” típusba tartozók a gyógyszermolekula farmakológiai sajtságából következnek, előre megjósolhatók, koncentrációfüggők és a gyógyszerzedők többségét érintik. A „B” típusú nemkívánatos reakciók azonban nem prediktálhatók, függetlenek a dózistól, és a gyógyszerzedők egy kis, arra fogékony hányadánál jelentkeznek. A „B” típusú reakciók közé tartoznak többek közt a különböző gyógyszer-túlérzékenységi reakciók is.

A farmakogenomika tudományterület eszköztárával lehetőségünk nyílik többek közt a gyógyszer-túlérzékenységre hajlamosító genetikai változatok azonosítására is. Ma már akár egyetlen sejtünk is elegendő a teljes genomunk, azaz a teljes örökítőanyagunk meghatározásához. Az eredményként kapott nagyszámú szekvenciaváltozat között azonban meg kell találni az adott körkép, állapot vagy jelleg kialakításában szerepet játszó variánsokat, illetve statisztikailag igazolni kell, hogy az érintettek körében ezek jelentősen többször fordulnak elő. A helyzetet tovább bonyolítja, hogy a túlérzékenységi reakciók – szerencsére – meglehetősen ritkán jönnek létre, és a kialakulásukért nem csak genetikai, hanem környezeti (ezen belül a beteg egyéni állapotát is értve, például gyulladással járó állapotokat) vagy akár epigenetikai tényezők is felelősek lehetnek. Ha csak a genetikai hajlamot tekintjük, ott is tovább színezi a képet, hogy a túlérzékenység hátterében – mint más komplex betegségek esetében is – különböző génavariánsok különböző együttállásai is állhatnak, tehát sok kis hatású variáns hozhatja létre a heterogén, de megjelenésében azonos (vagy nagyon hasonló) kórképeket.

Az biológiai gyógyszerek nagy molekulatömegű, biológiai forrásból származó, biotechnológiai úton előállított készítmények, amelyek ma a gyógyszerkutatás csúcsát képezik.



Legtöbbjük fehérjeszerkezetű, például rekombináns citokinek (géntechnológiai úton előállított, mesterségesen termeltetett, a szervezetünkben természetesen is jelenlévő, az immunrendszer működését moduláló jelzőmolekulák), enzimek (a szervezetben lejátszódó kémiai reakciók gyorsítását elősegítő makromolekulák), fúziós fehérjék (gének vagy génszakaszok megfelelő összekapcsolásával létrehozott fehérjeötvetetek), illetve monoklonális ellenanyagok (módosított immunsejtek által termelt, egy adott struktúrát specifikusan felismerő, és a megfelelő immunválaszt kiváltó molekulák).

A fehérjetermészetű gyógyszerek által kiváltott túlérzékenységi reakciók tipikusan két fő úton mehetnek végbe. Ezeknek az utaknak a közös jellemzője, hogy a manifesztálódott túlérzékenységi reakciót egy úgynevezett szenzitizációs fázis előzi meg, amelynek során a megfelelő immunsejtek „felfegyverkeznek” az antigén (ebben az esetben a szervezetbe bekerülő gyógyszer-molekula) ellen. Ebben a fázisban a B-sejtek specifikus receptoraikkal megkötik a szervezetbe bejuttatott gyógyszert, bekebelezik, feldolgozzák, majd egy bizonyos részletét a segítő T-sejtek számára felismerhető módon, megfelelő struktúrába ágyazva mutatják be. Ez a struktúra, vagyis molekulakomplex az MHC II (fő hisztokompatibilitási komplex II), molekuláris „zsebében” a gyógyszer-molekula egy kihajtogatott, megfelelő méretű darabkájával.

Az antigénbemutatás során a segítő T-sejtek aktiválódnak és jelzőmolekulákat, citokineket kezdenek termelni, amellyel a B-sejtek „kiképzését”, azaz érését segítik elő. Ennek folyamán a B-sejtek egyre inkább specializálódnak a gyógyszer-molekula eltüntetésére, érett plazmasejteké alakulnak, és a segítő T-sejtek által termelt citokinek milyenségétől függően „választanak fegyvernemet”, vagyis azt, hogy milyen típusú gyógyszer-specifikus ellenanyagot termeljenek.

Arra fogékony betegek esetében a gyógyszer újbóli beadását követően az immunválasz az effektor fázisba lép, és megjelenik a túlérzékenységi reakció. A klasszikus allergiás reakció esetén az ellenanyag az IgE (immunglobulin E) molekula. Ezek az ellenanyagok vagy más néven antitestek egyik végükön specifikusan felismerik az antigént, másik végükkel a hízósejteken és bazofil granulocitákon jelen lévő receptorokhoz képesek kötődni. A szenzitizációs fázist követően a termelődött IgE molekulák ki is kötődnek a sejtek felszínére, így azok „kiélesítve” várják az újonnan arra tévedő antigént. Ha létrejön a keresztkötés, azaz az antigén kettő vagy több IgE molekulához kötődik egyszerre, akkor a „szerkezet aktiválódik”, bekövetkezik a sejtek degranulációja, vagyis a sejten belüli, különböző anyagokat (hisztamin, leukotriéneket, prosztaglandinokat és citokineket) tartalmazó hólyagocskák kiürülése. A kiáramló anyagok a perifériás erek tágulását, az érfalak átteresztőképességének növekedését, fokozott nyáktermelést és a hörgők simaizmainak összehúzódását idézik elő. Percek alatt különféle tünetek – a lokális bőrpírtól a testszerte megjelenő csalánkiütésen át, egészen az életveszélyt jelentő anafilaxiás sokkig (vérnyomásesés, légszomj, fulladás és keringési összeomlás) – jelenhetnek meg.

A másik fő útvonalon IgG (immunglobulin G) típusú ellenanyagok közvetítik az immunválaszt. Magas szérumszintű koncentrációban alternatív úton, vérelezékre aktiváló faktor felszabadulás révén képesek allergiás reakciót kiváltani. Más típusú túlérzékenységet is előidézhetnek: egymással és a gyógyszer-molekulákkal hálózatos szerkezetet alkotva képesek összekapcsolódni; az így létrejövő immunkomplexek még nem tisztázott hatások következtében aktiválhatják az érbelhámot és az immunrendszer enzimatikus kaskádrendszerét, a komplement rendszert, valamint lerakódhatnak az apróbb erekben. A klinikai tünetek az allergiás reakciókhoz képest később jelennek meg, szérumbetegség, gyógyszer-okozta szisztémás lupus erythematosus (autoimmun betegség) vagy érgyulladások formájában.



A szenzitizációs fázis, vagyis az immunológiai „fegyverkezés” klinikailag láthatatlan. Sokszor a „fegyverek legyártása” nem is vezet végül „háborúhoz”, azaz az effektor fázis kialakulásához az antigénnel való többszöri találkozást követően sem. Bizonyos esetekben a vélt „ellenség” csendes „lefegyverzése” következik be úgynevezett neutralizáló ellenanyagok „bevetése” révén; ilyenkor tünetek megjelenése nélkül a gyógyszer hatástalanná válik.

Az eddigi vizsgálatok többnyire MHC-allélok (génváltozatok) szerepét igazolták genetikai hajlamosító tényezőként a gyógyszerek okozta túlérzékenységi reakciók kialakulásában, bár ezek az eredmények kis molekulású gyógyszerekre és más mechanizmusú túlérzékenységre vonatkoznak. A nagy molekulatömegű gyógyszerek esetében több leírt genetikai összefüggésre ma még nincs elég bizonyíték, az eddigi eredmények további megerősítő vizsgálatra várnak.

A lényeges genetikai variánsok vagy variáns panelek meghatározása nemcsak a genetikai fogékonysággal rendelkező betegek azonosítását teszi lehetővé (az ő esetükben az adott gyógyszer elkerülése, vagy eltérő szerkezetű, de hasonló hatású gyógyszer alkalmazása a megfontolandó), hanem a túlérzékenységi reakciók kialakulásában érintett molekuláris utak azonosításával korszerűbb, az adott betegcsoport számára jobban tolerálható gyógyszerek fejlesztése is lehetővé válik.

KUTSZEGI NÓRA