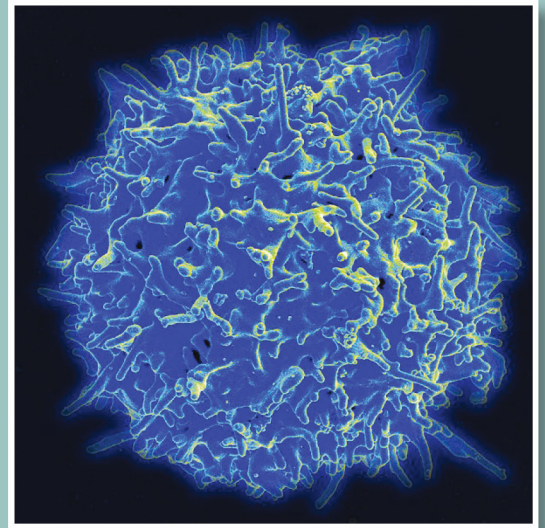


A T-LIMFOCITÁK ÉS A RÁK

A rák korunk egyik legnagyobb fenyegetése – nem csoda, hogy a kutatók régóta keresik a fegyvert ellene. Több lehetőséget is tesztelnek, amelyek nagyon különböző módokon lehetnek sikeresek. Az egyik egy hatékonynak vélt, bevezetés alatt álló biológiai terápia, amely a ráksejtek immunrendszer elleni védekezését veszi célba.



A T-limfociták érésük során a csontvelőből érkeznek a csecsemőmirigybe (timusz) és itt „tanulják meg” a saját-nem saját megkülönböztetést. A csecsemőmirigy „Waterloo”-ján átjutó T-sejtek között, egészséges körülmények között már alig vannak működésképtelen és önkárosító módon veszélyes limfociták.

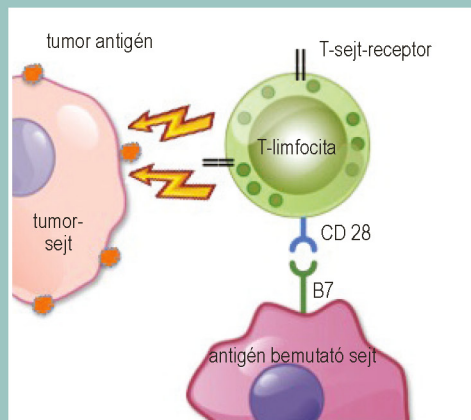
A perifériára kikerült T-sejtek felszíni antigén-receptorai (T-sejt receptor, röviden TCR) mellett jeltovábbító molekuláris komplexeket (CD3-komplex) is hordoznak. A T-sejtek a TCR révén az antigének fragmentjeit (peptidok) a genetikailag a szülőktől örökölt fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) láncával együtt ismerik fel az antigén bemutató sejtek felszínén.

Emellett a T-sejtek membránján számos járulékos felszíni komponens is található. Ezen nem polimorf, sejtmarkerként is használatos molekulák (például CD2, CD4, CD8, CD28, LFA-1 stb.) közös jellemzője, hogy más sejtek (például antigén bemutató sejtek, vírussfertőzött sejtek) felszíni molekuláival kapcsolódnak, „kostimulátorként” tovább fo-

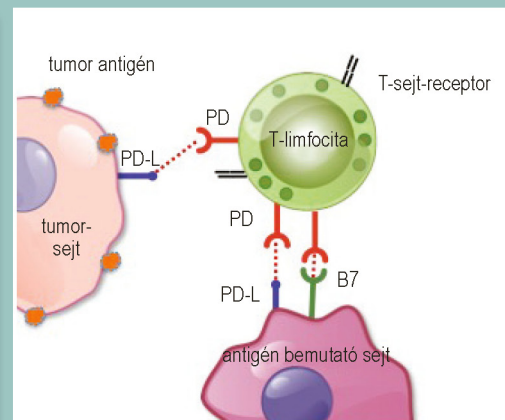
kozzák a sejtek közötti kölcsönhatások erősségét és jeleket továbbíthatnak a sejt belsejébe.

De hogyan működik a T-limfociták járulékos (ko)stimulációja? Mai elképzelések szerint az adott TCR-specifititású, antigénnel stimulálódó T-limfocita további „sorsa” szempontjából döntő a járulékos (kostimulációs) molekulamintázat,

tást fejtenek ki a segítő CD4-et hordozó T-sejtekre (Th-sejtek) majd ezt követően azok – többek között – az ellenanyag-termelő B-limfociták vagy a tömeges „takarítást” végző makrofágok működését fokozzák. A vírussal fertőzött vagy rosszindulatúvá váló (tumor) sejteket a CD8 molekulát hordozó citotoxikus T-sejtek (Tc) pusztítják el.



A pozitív kostimuláció (CD28) elindítja a citotoxikus T-limfocita tumorsejtre nézve pusztító hatását



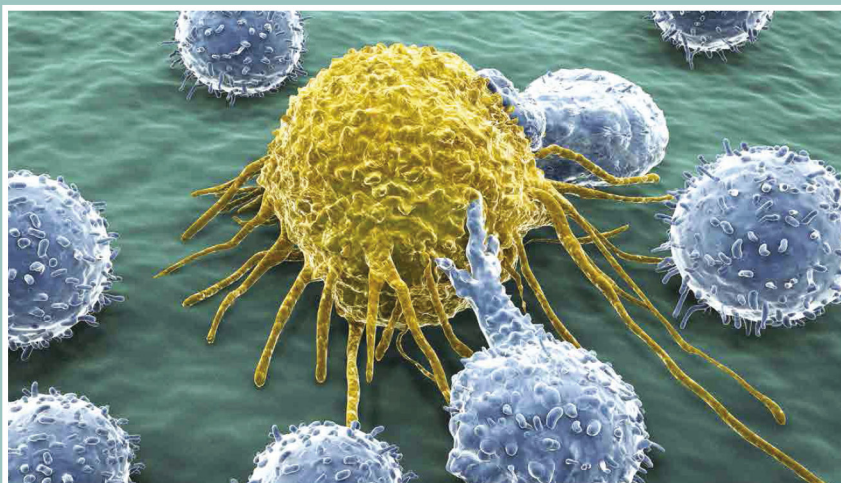
A tumorsejt PD-ligandot (PD-L) termel és ezzel gátolja a a citotoxikus T-limfocita működését, a tumorsejt „megmenekül”.

és ezek kölcsönhatásai a szomszédos sejtekkel. Ez az a mikrokörnyezet, amely aktuálisan jellemzi a sejtet. Amennyiben ez a kölcsönhatás megfelelően működik, az antigén bemutató sejtek aktiváló ha-

A közelmúlt eredményei arra is felhívták a figyelmet, hogy a CD4+ T-limfociták érésére jelentős plaszticitás jellemző, az egyes Th-sejt-típusok bizonyos molekulák (citokinek) hatásra más Th-típussá alakulhat-

nak át. A legjelentősebb plaszticitás, azaz átalakulási képesség azt jelenti, hogy a CD4+ sejtekből többek között gátló regulátoros (Treg), illetve gyulladást keltő és fenntartó TH17-sejtek alakulnak ki. Az átalakulás molekuláris alapját a fenotípus fenntartásában kulcsfontosságú, a sejtek DNS-hez kötődő transzkripciós faktorok, valamint epigenetikai (például hisztonmetilációs) módosulások képezik.

A T-sejtek és az antigén bemutató sejtek közötti kapcsolódás helye az immunológiai szinapszis. Ennek a két sejt közötti határfelületnek szerveződése sok molekula komplex, egyidejű kölcsönhatását foglalja magában. A T-sejt és az antigén bemutató sejt határán létrejön egy adhéziós komplex. A kapcsolódás középpontjában található a TCR-komplex, amely az MHC-peptid komplexhez kapcsolódik. Egyidejűleg a T-sejteken megjelenik a CD28 kostimulációs molekula, mely a B7-molekulával kapcsolódik az antigén bemutató sejten. A Th-sejtek esetében a B-sejtekkel alkotott immunológiai szinapszis ki-



kialakulásához, amely mindössze 5 percig marad fenn, ez az idő elegendő a „sejtmérgeket” (perforin, granzim enzim, granulolizin) tartalmazó granulomok tartalmának a kiürítésére. A citotoxikus sejt ezután tovább vándorol, a célsejt (például vírusfertőzött vagy tumorsejt) azonban a rövid idejű kapcsolódást követően elpusztul.

A T-sejtek aktiválódásához, majd felszaporodásához először tehát a CD28-B7 kostimuláció szükséges. Elengedhetetlen ugyanakkor, hogy miután a T-sejtek „elvégezték a dolgukat” (például molekuláris-celluláris segítséget adtak az ellenanyag termeléshez vagy a makrofágok működéséhez), „megnyugodjanak”, működésük visszatérjen a nyugalmi állapotba. Ez egészséges immunválasz esetében úgy valósul meg, hogy a stimuláló CD28 helyét olyan kostimulátor molekulák veszik át, amelyek már negatív hatásúak. Ilyen a folyamat elején a CTLA-4, illetve később a PD-receptor. Ezek lezorítják az antigénbemutató sejtek B7 molekuláiról a CD28-t, helyükre lépnek leállítják a T-sejtek további aktiválódását.

De hogyan lesz mindebből védekezés a ráksejtek ellen? Az egészséges immunrendszer számos stratégiát alkalmaz a ráksejtekkel szemben, ezek egyike a citotoxikus T-sejtek azonnali ölő hatása. Ebben az esetben is érvényesül az előbb említett kostimulációs mechanizmus a serkentő, majd gátló kostimuláció ré-

vén. A tumor eliminációjában döntő szerepet játszó CD8+ Tc-k mellett számos egyéb mechanizmus is működik, de ehelyütt erre nem térünk ki.

Mint említettük, a negatív kostimuláció leállítja a T-sejtek aktivációját. Ha ez a folyamat előbb valósul meg, mint hogy a T-limfociták megölték a tumort, az a tumorsejt túlélését majd elterjedését jelenti.

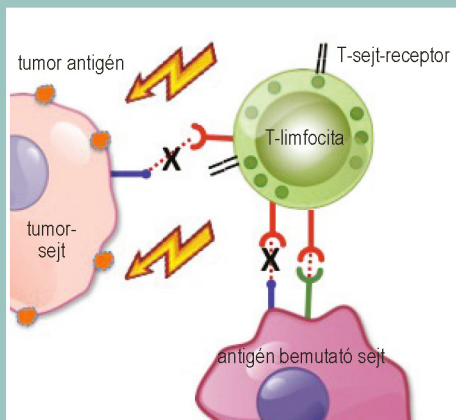
A ráksejt egyik „piszkos trükkje” éppen az, hogy olyan anyagokat bocsájt ki, amelyek a negatív kostimulátorokként hatva megakadályozzák a T-sejtek hatékony védekezését. Így például a tumorsejt képessé válhat a T-sejtekre negatív hatású PD-receptorhoz kötődő PD-ligand termelésére, még mielőtt a T-limfociták akcióba léphetnének.

Amennyiben a PD-receptorokat vagy a PD-hez kötődő ligandumot gátoljuk, a „gátlás gátlása” a T-sejtek serkentését idézi elő, és azok tumorelles működése hatékonyabbá vagy teljessé válik.

A mai biotechnológiai lehetőségek már képesek olyan terápiás antitesteket létrehozni, amelyek ilyen módon semlegesítve a PD-PD-ligand komplexet (anti-PD vagy anti-PD ligand ellenanyag) segítik a tumorelles immunválaszt.

Az első eredmények nagyon biztatók, reméljük a további kísérletek egyre hatékonyabb fegyvert adnak a rákellenes biológiai terápiák révén az orvostudomány kezébe.

FALUS ANDRÁS



A PD-PD-L rendszert blokkoló antitest (X) gátolja a gátlást, így a citotoxikus T-limfociták elvégzik ölő funkciójukat

alakulásához 5–30 perc szükséges, és az érett szinapszis 12–24 óráig fennmarad a két sejt között. Ezzel szemben a citotoxikus T-sejt és az általa felismert célsejt között 3–5perc szükséges érett szinapszis