

Új tudományterület születik

I. Nemzetközi Immungenomikai Kongresszus, Budapest

A mikor először hallunk egy olyan bonyolult és új kifejezést, mint az immungenomika, felmerül a kérdés: mi köze van egymáshoz az immunológiának és a genomikának? A világ vezető kutatólaboratóriumai – mint azt a 2004. októberben tartott I. Nemzetközi Immungenomikai Kongresszus tapasztalatai mutatják – a genomika mára már az immunológia egyféle kiszolgáló háttértudományává vált. A legfontosabb immunológiai kérdések megválaszolása alig-alig képzelhető el a genomika módszerei és gondolkodásmódja nélkül. Ha azt állítanánk, hogy a genomika egyenlő a biocsip-technológiával, valószínűleg nagy hibát követnének el. Többről van szó – egy újfajta gondolkodásmódról. Manapság már az egyes gének, fehérjék viselkedését nem egymástól szeparáltan próbáljuk vizsgálni, hanem úgy tekintjük őket, mint egy integrált hálózat szereplőit. Az azonban kétségtelen, hogy a genomika egyik központi módszere a microarray- (csip-) technológia. Ennek során több tízezer génnek megfelelő nukleotidszekvenciát vagy fehérjét rögzítenek egy üveglap felszínére rendezetten, pöttyök formájában, majd azt elemzik, hogy a vizsgálati minta melyik pöttyel mennyire „reagál”, azaz a csip típusától függően milyen fehérjékből, mRNS-ből stb. mennyit tartalmaz. A végeredmény pedig egy jellegzetes mintázat, profil lesz. S hogy ez mire jó? Például – amint azt az onkoimmungenomikai szekcióból is megtudhattuk – a jövő klinikai gyakorlatában: predikcióra. *Anne-Lise Borresen-Dale* Norvégiából érkezett, hogy beszámolhasson a több száz emlőtumorból származó mintán elvégzett cDNS-microarray kísérleteiről. Ennek során a jellegzetes génexpressziós profilok alapján a mintákat különböző alcsoportokba tudták besorolni, s ezeket különböző klinikai kimenetel jellemezte. Emellett bizonyították, hogy a perifériás vérből nyert fehérvérsejtek génexpressziós vizsgálatával a tumor kialakulásának már a korai stádiumai is detektálhatók. A végső cél tehát világos: ha ismerjük, hogy melyik tumoralcsoport-hoz milyen génexpressziós mintázat tartozik, akkor a

jövőbeli betegek esetében ki tudjuk majd választani a nagy valószínűséggel hatásos kezelési stratégiát, illetve meg tudjuk jósolni a metasztázis kockázatát.

A tumorimmunológia másik nagy, régóta tisztázatlan enigmája a daganatok környezetében a T-lymphocyták daganatellenes választ elbuktató mechanizmusok rejtélye. Miután e folyamatok sikeres manipulációja nyilvánvaló terápiás haszonnal kecsegtet, *Francesco M. Marincola* (USA) előadásában kísérletet tett a kurrens daganatellenes immunterápiás stratégiák még meglévő gyenge pontjainak azonosítására. Rámutatott arra, hogy a jelenlegi immunterápiák megtervezésénél gyakran figyelmen kívül hagyják azt a tényt, hogy a tumorspecifikus ölösejtek kialakulása egy térben és időben széttagolt, számos, egymást kölcsönösen feltételező esemény láncából álló, komplex immunológiai „rituálé” eredménye, s a daganat ennek gyakran több független lépését is manipulálja. Ennélfogva a megfelelő daganatellenes immunterápia nemcsak a jó tumorspecifikus antigének bevitelében, az antigén-bemutatásban, az érett effektor T-sejtek kiképzésében hatékony: a jövő terápiáinak kézben kell tudni tartania az aktivált T-sejteknek a célterületre vándorlását is, és fel kell őket készítenie azokra a gátlóhatásokra is, amelyekkel a tumor mikrokörnyezetében konfrontálódhatnak. A mikrokörnyezetben zajló folyamatok elgondolkodtató tisztázatlanságát illusztráló *Marincola* bemutatta, hogy milyen meglepőek a hatásai egy tumor környezetében a hagyományosan T-sejt-aktiváló hatásúnak gondolt interleukin-2-terápiának. Több ezer gén párhuzamos vizsgálata alapján úgy tűnik, hogy az interleukin-2 elsősorban nem T-lymphocytá-géneket, hanem az infiltráló macrophagok

Ha ismerjük, hogy melyik tumoralcsoport-hoz milyen génexpressziós mintázat tartozik, ki tudjuk majd választani a hatásos kezelési stratégiát, meg tudjuk jósolni a metasztázis kockázatát.

Levelezési cím: Pósz Zoltán, Magyar Honvédség, Egészségvédelmi Intézet, Kórélettani Kutatóosztály, MTA-Semmelweis Egyetem, Molekuláris Immunológiai Kutatócsoport; 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. E-mail: poszol@dgci.sote.hu
Wiener Zoltán: Semmelweis Egyetem, Genetikai Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest

gyulladás jelátvivő molekuláinak termelését serkenti, ami bizony komoly meglepetés.

Ezt követően *Michael I. Nishimura* (USA) a daganatellenes immunterápia egy klinikai körülményekhez

Az 1-es típusú cukorbetegségben a predikcióhoz és a diagnózishoz felhasználható ellenanyagok mintázata nem esik egybe.

is adaptálható, és mégis betege szabott változatát mutatta be, a fenti nehézségek egy részét egy ügyes húzással egyszerűen átugorva. Nishimura stratégiájának lényege, hogy azzal dolgozik, ami már eleve a kezében van: a daganatos beteg véréből izolálható, rendszerint igen kisszámú, de tumorspecifikus T-sejttel. A rendszer a cirkuláló lymphocyták közül először kiválogatja a tumorspecifikusakat, majd szelektálja a különösen nagy affinitású T-sejt-változatokat. Ez után a legnagyobb reaktivitást mutató T-sejtek antigén-felismerő

receptorainak génjeit retrovírusokba építi, majd ezekkel a vektorokkal megfertőzi a perifériás vér számos T-lymphocytáját, így számtalan T-sejtet hozzájuttatva „a piacon kapható legjobb” T-sejt-receptorok génjeihez. Nishimura bizonyította, hogy ily módon nemcsak nagy mennyiségű, hatékony daganatellenes választ kiváltani képes T-lymphocytá generálható igen rövid időn belül, hanem multispecifikus, akár számos tumorantigént egyszerre felismerni képes T-sejtek is létrehozhatók. Végül annak sincs akadálya, hogy az öltető- és a segítő T-sejtek szellemes ötvözeteit, azaz MHC I-reaktív segítő T-sejteket konstruáljunk, ezek a daganatellenes immunválasz különösen pusztító eszközeivé válnak.

A konferencián természetesen nemcsak onkoimmunológiai témák kerültek terítékre. *Sándor Mátyás* (Medison, USA) kutatási területe például a mycobacterialis fertőzések során kialakuló granulomák tanulmányozása. A baktériumok a kórokozók felvételében és az immunrendszer aktiválásában központi szerepet betöltő macrophagokat is megfertőzik; a folyamat közben – amint arra a DNS-microarray-kísérletek is felhívták a figyelmet – jelentősen változik mind a baktérium, mind pedig a macrophagok génexpressziós mintázata is. A fertőzött macrophagok ez után egymással összeolvadnak, majd granuloma képződik a sejtek körül, szabályozva a baktériumok szaporodását, és minimálisra csökkentve a szöveti károsodást azáltal, hogy mintegy elszigeteli az intenzív gyulladásos reakciók elől. Sándor Mátyás és munkatársai kimutatták, hogy a granuloma kialakulásában fontos szerep jut a CD4+ T-sejteknek, és – igencsak meglepő módon – elengedhetetlen a folyamatban a nemcsak a *Mycobacterium* felismerésére képes, hanem más antigénre nézve specifikus

Az immun-genomika ígéretes alkalmazási területe a kórokozók elleni vakcina-tervezés is.

T-sejtek részvétele is. Az odaérkező, nem a *Mycobacterium* specifikus lymphocyták befolyásolják a specifikus T-sejtek génexpresszióját. A granulomák kialakulásának jobb megismerése felveti a kórokozók el-

leni hatékonyabb védőoltások tervezésének lehetőségét.

A genomika természetesen nemcsak a granulomák és a tumorok területén járulhat hozzá az immunológia fejlődéséhez. A konferencia nyitóelőadásában *Michael Neuberger* (Nagy-Britannia) az immunológia egy másik régi, sok fejlődésre okot adó nagy rejtélyét, az immunológiai sokféleség kialakulásának mechanizmusát vette górcső alá. Az érett B-lymphocyták első közelítésben körülbelül 10^9 -féle antitestet képesek létrehozni. Ezt a sokféleséget megfelelő az antitestek izotípusváltása, amelynek következtében az elsődleges IgM-ellenanyagok mellett megjelennek a „szakosodott” IgG-, IgA-, IgE-izotípusú antitestek. Ezt tovább növeli a szomatikus hipermutáció: a nyirokcsomók germinális centrumaiban a B-lymphocyták valamilyen módon addig mutáltatják az antigénreceptorok génjeit, amíg ennek a másodlagos sokféleségnek a talaján újabb, még reaktívabb antitesteket termelő B-sejtek kohorszai állnak fel. Ez utóbbi két folyamat pontos részleteiről mindaddig erőteljesen megoszottak a vélemények, Michael Neuberger azonban elegáns előadásában, meggyőző érveléssel alapos lomtalanítást végzett a kérdésben. Génkiütött egérmodellekkel végzett vizsgálatok tanúsága szerint az izotípusváltás és a szomatikus hipermutáció folyamatának alapmechanizmusa meglepő módon teljesen ugyanaz. A kulcslépés mindkét esetben az AID nevű protein (aktivációindukált deamináz) bekapcsolása, ez a fehérje egyes citozinbázisokat uridinné alakítva kijelöli azokat a génszakaszokat, amelyek majd a genom átalakításának kulcspontjai lesznek. Kiderült továbbá az is, hogy az AID-vel rokon fehérjék más védelmi rendszerek számára is létfontosságúak lehetnek. A HIV-fertőzött emberi sejtekben tömegével termelődő, AID-szerű APOBEC3G fehérje például mutációk sorát kiváltva állandóan megpróbálja szétzilálni a vírus genomjának integritását. Nem világos, hogy ez a mechanizmus mennyiben járul hozzá a HIV-vírus közismerten gyors mutációs rátájához, mindenesetre úgy látszik, hogy a vírus a Vif vírusprotein termelésével kénytelen valamelyest kordában tartani ezt a hatást.

A genomika egy másik, intenzíven fejlődő területe a fehérje-microarray-k előállítás és alkalmazása. Idetartozik egy speciális csoport, az antigén-csip: az üveglap felszínéhez apró pöttyök formájában antigéneket rögzítenek, majd azt vizsgálják, hogy a vérben melyik antigén elleni ellenanyagból mennyi található. Az izraeli *Irun Cohen* és munkatársai ezt a technikát használták fel annak vizsgálatára, hogy az autoellenanyag-repertoár pillanatnyi állapota alapján vajon megjósolható-e egy későbbi autoimmun betegség kialakulása. Vizsgálataikhoz az 1-es típusú cukorbetegséget választották modellnek. A kutatók érdekes eredményre jutottak; bizonyos specifikus ellenanyagok jelenlétének és szintjének mintázata predikciós értékű lehet a jövőbeli betegségek valószínűségi meghatározásában. Legalább ennyire váratlan volt az a felfedezés, miszerint a predikcióhoz és a diagnózishoz felhasználható ellenanyagok mintázata nem esik egybe, másképpen megfogalmazva: nem azon ellenanyagok „beszélnek” a jövő-

beli betegségekről, mint amelyek magára a betegségre jellemzőek.

Az immungenomika további ígéretes alkalmazási területe a kórokozók elleni vakcinatervezés. *Vega Maignani* (Olaszország) előadásában a genomikai alapú, úgynevezett reverz vakcinációs stratégia átütő erejét demonstrálta. A reverz vakcináció a hagyományos vakcinációs gondolkodásmódot a feje tetejére állítva, a kórokozó genomi szekvenciájából kiindulva kezd bele az optimális vakcinapeptid megkeresésébe. *Bartocciék* vakcinációs programjának célpontja a szepszis és a meningitis egyik fő kórokozója, a *Meningococcus B* volt; ez ellen eddig még nem sikerült hatékony vakcinát kifejleszteni, ismert sejtfelszíni antigénjeinek egyes emberi proteinekkel való nagyfokú hasonlósága miatt. A *Meningococcus B* teljes genomi szekvenciája birtokában a csoport leírta a baktérium valamennyi génjét, majd ezek szekvenciáját elemezve azonosította azokat a proteineket, amelyek a baktériumok felszínén is megjelennek, és így jól támadható célpontot jelentenek az immunrendszer számára. Elő is állítottak 350 vakcinajelölt fehérjét *E. coli* gazdabaktériumokban, majd egerket immunizáltak velük. Releváns mértékű antitestképződést 29 protein esetében tapasztaltak, ezeket az antigéneket azután tovább rangsorolták az ellenük képződött antitestek baktériumölő és immunprotektív hatásának nagysága szerint. A program utolsó fázisában a még állva maradt vakcinajelöltekben megkeresték a leginkább immunogén részleteket – ezeknek a fehérjeszleteknek már a klinikai vizsgálatokban való tesztelése is javában zajlik.

Napjaink népbetegségei között előkelő helyet foglalnak el az autoimmun betegségek. Közéjük tartozik például a gyulladással, valamint az ízületben található sejtek aktiválódásával, és végül az ízületi porc károsodásával jellemezhető rheumatoid arthritis. Nem meglepő tehát, hogy ez a betegség a modern kutatásoknak is a középpontjában áll. A konferencián a svájci *Steffen Gay* a rheumatoid arthritis kialakulásának lehetséges mechanizmusairól számolt be. Az e betegségben létrejövő gyulladásban számtalan citokinnek tulajdonítottak már eddig is szerepet; a „rossz fiúk” közé sorolták például az interleukin-15-öt, az interleukin-6 receptort vagy a

TNF- α -t. Úgy tűnik azonban, hogy a betegség indukciójában kulcsfontosságú szerepet játszhat a 2-es Toll-like receptor is. Ennek a fehérjecsaldának fontos a szerepe a szervezetbe behatoló kórokozók megkötésében. Nos, a 2-es Toll-like receptor aktiválását a más sejtek odavonzásáért felelős molekulák, a kemokinek termelődése követi, és az ízületi károsodás ez után két úton is létrejöhet. Az egyik útvonalban gyulladáshoz vezető folyamatok szerepelnek, így citokinek szabadulnak fel az ízületi fibroblastokból. Ennél több újdonságot rejt a másik útvonal. Genomunkban nagy számban található meg olyan beépült DNS-szakaszok, amelyek működő, vagy már működésre képtelen retrovírusokat kódolnak; ezek terjedésük során az mRNS-t DNS-sé írják vissza. A kutatók azt találták, hogy az endogén retrovirális szekvenciák közé tartozó, úgynevezett L1 elem képes az ízületi fibroblastok aktivációjára, így a sejtek olyan proteázokat kezdenek termelni, amelyek szerepet játszanak a porcszövet lebontásában. De vajon mi köze van ennek az immunológiai kérdésnek a genomikához? Nos, a felfedezésekhez a microarray-k világán át vezetett az út; ez jól mutatja, hogy az olyan betegségek kutatásában, mint például a rheumatoid arthritis – ahol számtalan gén sokféle mutációja állhat a háttérben – csak akkor juthatunk egyről a kettőre, ha a gének viselkedését nem izoláltan, egyesével vizsgáljuk.

Az első immungenomikai világkongresszus tanulmányainak esszenciája talán pontosan ez: a jövő immunológia kutatásának, immunterápiás fejlesztéseinek már nem szabad elsiklania a fölött a mind nyilvánvalóbbá váló tény fölött, hogy az immunrendszert működtető gének nem magányos számítógépes terminálok, hanem egyfajta „genominternet” tagjai, ennél fogva pedig a működésük vizsgálata, funkcióik leírása sem képzelhető el többé a hálózat kábelrendszerének, vagyis a teljes genomnak a párhuzamos elemzése nélkül.

Pós Zoltán
Wiener Zoltán

Az immunrendszert működtető gének nem magányos számítógépes terminálok, hanem egyfajta „genominternet” tagjai



APRÓHIRDETÉS

DOKTOROK HÁZA – BÉRBE ADÓ RENDELŐK
Budapest, XIV. kerület, Szabó József utca 6.

A Thököly út és a Dózsa György út kereszteződésénél, a Récsey üzletház és az épülő, közel 300 lakásos István Park mellett *bérbe adó* 712 m² alapterületű, felújított irodaház. Az épületben minimum 26–30 m² nagyságú irodák, illetve orvosi rendelőnek alkalmas helyiségek kiadók.

Havi bérleti díj: 10–11 euró/m² + áfa. Havi üzemeltetési díj: 3 euró/m².

További információ: Hungavent Kft., telefon: (1) 266-8513, (1) 266-8514 vagy (30) 406-4821.