

23. *Sergent G, Ernst O, Delemazure O, Paris J-C, L'Herminé C.* Résultats du TIPS sur une série de 132 patients. *JFR*, 1997, *Párizs*.
24. *LaBerge JM, Ferrell L, Ring EJ, Gordon RL.* Histopathologic study of occluded stenotic and occluded transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *JVIR* 1993;4:779-786.
25. *Saxon RR, Mendel-Hartvig J, Corless CL, Rabkin J, Uchida BT, Nishimine K, et al.* Bile duct injury as a major cause of stenosis and occlusion in transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparative histopathologic analysis in humans and swine. *JVIR* 1996;7:487-497.
26. *Nishimine K, Saxon R, Kichikawa K et al.* Improved TIPS patency using PTFE covered stent-grafts: experimental results in swine. *Radiology* 1995;196:341-347.
27. *Rosslé M, Haag K, Ochs A, et al.* The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 1994;330:165-171.
28. *Flora KD, Benner KG.* TIPS. A hepatologist's view. *Sem Intervent Radiol* 1995;12:389-395.
29. *Ring EJ.* The role of TIPS in variceal bleeding. *SCVIR 21st Congress* 1996, *Seattle, Washington*.
30. *Wong F, Sniderman K, Liu P, Alidina Y, Sherman M, Blendis L.* Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995;122:816-822.
31. *Somberg K.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) have a limited impact on the liver transplant operation. *Gastroenterology* 1994;106:A989.
32. *Wilson MW, Gordon RL, LaBerge JM, Kerlan RK, Radosevich PM, Roberts JP, et al.* Liver transplantation complicated by malpositioned transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *JVIR* 1996;6:695-699.
33. *Baudet JJ.* TIPS: Facteurs de risques occlusifs. Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Médecine. 1996. *Soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille*.
34. *Gofette PP, Sokal EM, Lerut JP, Hammer F, Clapuyt P, Mathurin P.* Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt in children. *SCVIR 22nd Congress*, 1997, *Washington, D.C.*
35. *Koslin DB, Mizutani PA.* Noninvasive evaluation of TIPS. *Sem Intervent Radiol* 1995;12:368-374.
36. *Lind CD, Malisch TW, Chong WK, Richards WO, Wright PC, Meranze SG, et al.* Incidence of shunt occlusion or stenosis following transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. *Gastroenterology* 1994;106:1277-1283.
37. *Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, et al.* The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1997;112:889-898.
38. *Haskal ZJ, LaBerge JM, Gordon RL, Gonzales J.* Response of Wallstents to dilatation: therapeutic implications. *JVIR* 1993;17:173-175.
39. *Sariéh IJ, Rypins EB, Conroy RM, Mason GR.* Portacaval H-graft: relationships of shunt diameter, portal flow patterns and encephalopathy. *Ann Surg* 1983;197:422-426.
40. *Haskal ZJ, Middlebrook MR.* Creation of a stenotic stent to reduce flow through a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *JVIR* 1994;5:827-830.

#### KÖZLEMÉNY

Az EGIS Gyógyszergyár Rt. a Viskaldix® kvízájáték keretében a helyes válaszokat visszaküldők között a meghirdetés szerint 3 fő részére a Magyar Hypertonia Társaság által rendezett kongresszusra részvételi támogatást és 5 fő részére értékes ajándékkosarakat sorsolt ki.  
A közjegyző előtt (közjegyzői okiratszám: 28/1998) 1998. szeptember 2-án megtartott sorsolás eredménye:

*A Magyar Hypertonia Társaság decemberi kongresszusán az EGIS Gyógyszergyár Rt. vendégeként vehet részt:*  
Dr. Kacsáncsi László, Sajószentpéter  
Dr. Barna Zoltán, Budapest  
Dr. Kormány Zsolt, Budapest

*Az egyenként 10 000 Ft értékű ajándékkosár nyertesei:*  
Dr. Oroszlány László, Sárbogárd  
Dr. Glávits István, Káloz  
Dr. Veidner Tibor, Balástya  
Dr. Szöllös Gizella, Salgótarján  
Dr. Hajnal Iván, Battonya

Az EGIS Gyógyszergyár Rt. a Colfarit® körlevél válasz-levelezőlapjának visszaküldői között a meghirdetés szerint, értékes ajándékkosarakat sorsolt ki.  
A közjegyző előtt (közjegyzői okiratszám: 29/1998) 1998. szeptember másodikán megtartott sorsolás eredménye:

*Az egyenként 20 000 Ft értékű ajándékkosár nyertesei:*  
dr. Kelemen Andor, Budapest XIII. kerület  
dr. Fábíán Mária, Balassagyarmat  
dr. Szabó Lilla Zsuzsa, Debrecen  
dr. Labann Klára, Tatabánya  
dr. Lakatos Aranka, Győr

A szerencsés nyerteseknek szívből gratulál az EGIS Gyógyszergyár Rt.!

# A humán Fc $\gamma$ -receptorok jellemzői, szerepük és klinikai jelentőségük

Szűcs Gabriella  
Kávai Mária  
Szegedi Gyula

## CHARACTERISTICS AND THE CLINICAL ROLE OF HUMAN Fc $\gamma$ RECEPTORS

Receptors for the Fc region of IgG (Fc $\gamma$ R) provide a significant role in the specific and aspecific responses of the immune system. When Fc $\gamma$ R interact with immunoglobulin, a variety of biological responses are triggered including phagocytosis, antibody-dependent cellular cytotoxicity, endocytosis of soluble immune complexes, enhancement of antigen presentation, release of different cytokines. Fc $\gamma$ Rs are members of the immunoglobulin superfamily and three main classes, Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RII and Fc $\gamma$ RIII are recognised in man in different isoforms. The various genetic polymorphism of the receptors provide the receptor heterogeneity in the different cellular functions and may influence the pathogenesis and process of different diseases involving the change of the immune system.

Correspondence:  
Gabriella Szűcs, MD  
University School of Debrecen  
3rd Department of Internal Medicine  
H-4004 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.

**Fc $\gamma$  receptor, soluble Fc $\gamma$  receptor, immunoglobulin, phagocytosis, antibody-dependent cellular cytotoxicity**

Az Fc-receptorok (FcR) az immunoglobulinok (Ig) Fc részével specifikus kölcsönhatásba lépő molekulák, amelyek kimutathatók számos, az immunrendszer részét képező sejt felszínén, illetve epithelialis és endothelialis sejt típusokon is (placenta-, endothel-, emlőmirigysejt stb.). A különböző immunoglobulint kötő Fc-receptorok specifikusak az egyes immunoglobulin-osztályokra, és ezen alcsoportjaik különböző kombinációkban jelennek meg a sejtek felszínén.

Az IgG Fc-részét kötő Fc $\gamma$ -receptorok (Fc $\gamma$ R) a hematopoetikus sejtek csaknem valamennyi típusán

Az IgG Fc-régióját kötő Fc $\gamma$ -receptorok (Fc $\gamma$ R) jelentős szerepet játszanak a szervezet aspecifikus és specifikus védelmi rendszerében. Az Fc $\gamma$ -receptorok immunoglobulinhoz való kötődése számtalan biológiai folyamatot indít el, úgymint a fagocitózist, az immun-komplexek endocitózist, az antitestfüggő celluláris citotoxikus reakciót, a különböző citokinek termelését, az antigén-bemutatós serkentését stb. Az Fc $\gamma$ -receptorok az immunoglobulin-szupercsalád tagjai, és humán sejteken három osztályuk ismert: Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RII és Fc $\gamma$ RIII, amelyeken belül több izoforma létezik. A nagyfokú genetikai polimorfizmus biztosítja a receptorok heterogenitását a különböző sejtek eltérő funkcióiban, így befolyásolhatják több, az immunrendszert érintő betegség kialakulását, lefolyását.

Levelezési cím:  
dr. Szűcs Gabriella  
Debreceni Orvostudományi Egyetem  
III. Sz. Belgyógyászati Klinika  
4004 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.

**Fc $\gamma$ -receptor, szolúbilis Fc $\gamma$ -receptor, immunoglobulin, fagocitózis, antitestfüggő celluláris citotoxikus reakció**

megtalálhatók; a receptorokat kódoló gének az 1. kromoszómán helyezkednek el. A sejt felszíni Fc $\gamma$ -receptorok aggregált IgG-vel való keresztkötése több sejt-folyamatot indukál, például proliferációt, differenciálódást, citotoxikus reakciót, citokinek, gyulladási mediátorok szekrécióját, endocitózist, fagocitózist. E rendkívül sokféle biológiai válaszreakció megvalósulását a sejt típus mellett feltételezhetően a receptorok nagyfokú heterogenitása teszi lehetővé.

Az évek óta több munkacsoport által végzett kutatások eredményei alapján az Fc $\gamma$ -receptoroknak három formáját különböztetjük meg (1, 2): Fc $\gamma$ RI,

Fc $\gamma$ RII, Fc $\gamma$ RIII, és mindhárom formán belül több különböző izoformát ismerünk. Az elkülönítés néhány alapvető kritérium alapján történt: szerkezet, molekulatömeg, megjelenés a különböző sejteken, monoklonális antitesttel (MoAb) való felismerés, genetikai kód, a ligandkötés típusa.

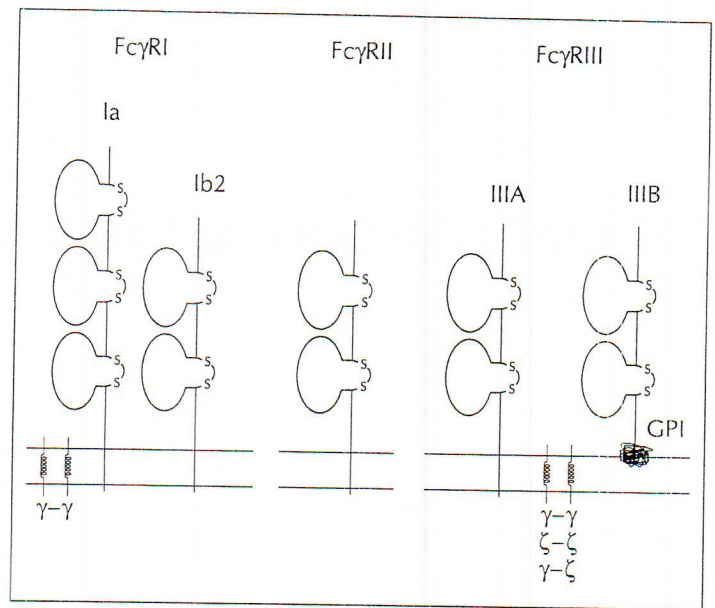
## Szerkezet, heterogenitás, genetikai polimorfizmus

Az Fc $\gamma$ -receptorok az immunglobulin-szupercsaládhoz tartozó úgynevezett transzmembrán fehérjék, amelyek a molekulán belül ismétlődő, diszulfidhidak által kialakított doménekből épülnek fel, és doménenként két-két glikozilációs helyet tartalmaznak (1. ábra) (3).

Az Fc $\gamma$ RI (CD64 – cluster differentiation, azaz differenciálódási antigén) egy 72 kD molekulatömegű molekula, monomer IgG kötésére képes, a monocyták felszínén jelenik meg, ugyanakkor csak kis százalékban található meg a macrophagok felszínén. Az eozinofil és neutrofil sejtek felszínén szintén ritka a megjelenése. Gyógyszerekkel vagy különböző ágensekkel, például  $\gamma$ -interferonnal (IFN $\gamma$ ) fokozható a receptor sejt felszíni expressziója. Az Fc $\gamma$ RI kódolásában három, nagy fokban homológ gén vesz részt, az 1A, az 1B és az 1C gének. A génekről négy transzkriptum termelődik, amelyek közül kettő olyan fehérjét kódol, amely nem tartalmaz transzmembrán részt (szolúbilis forma lehet). Az Fc $\gamma$ RIa és az Fc $\gamma$ RIb2 a sejt felszínén jelenik meg, és az extracelluláris rész mellett tartalmaz transzmembrán proteint is. Mindkét típusú molekula a CD64 elleni monoklonális antitesttel kimutatható.

Az Fc $\gamma$ RI számtalan különböző effektorfunkció közvetítésére képes, úgymint az antitestdependens celluláris citotoxicitás (ADCC), a fagocitózis, a légzési robbanás (metabolikus burst), a citokinszekréció stb. Ezen folyamatokban az Fc $\gamma$ RI asszociációja szükséges a sejtmembránban található gamma-lánc-dimerrel, amelynek asszociációját az Fc $\gamma$ RI mellett az Fc $\gamma$ RIIIA-val is igazolták (4-7) (1. ábra), és ez szükséges a receptoron keresztüli válasz létrejöttéhez. Ezen gamma-lánccal való asszociáció nem szükséges az Fc $\gamma$ RI expressziójához, de esszenciális a szignáltranszdukció mechanizmusához (7), amely foszforilációs folyamatok beindításával jön létre. Más eredmények azt mutatják, hogy az Fc $\gamma$ RI citoplazmatikus része nem szükséges a fagocitózis létrejöttéhez (8, 9). Maga a receptor nem rendelkezik intracelluláris raktárral, és nem recirkulál a sejt belsőjébe.

Az Fc $\gamma$ RII (CD32) egy 40 kD molekulatömegű transzmembrán glikoprotein, ami az IgG-t immun-



1. ábra. A humán IgG Fc $\gamma$ R-család sematikus ábrázolása (3). Valamennyi receptor az immunglobulin szupercsalád tagja, amelyek extracelluláris doménjeit diszulfidhidak kapcsolják össze. A felszíni receptorok mellett az együttműködéshez szükséges membránmolekulák láthatók (ez lehet 2  $\gamma$ , 2  $\xi$  vagy 1 $\gamma$ -1 $\xi$  láncból álló dimer)

GPI: glikozilfoszfatidilinozít

komplex, aggregált IgG vagy IgG-vel fedett partikulumok formájában köti. A receptor az Fc $\gamma$ RI-hez viszonyítva szélesebb körben expresszálódik. Megjelenik a monocyták, a granulocyták (neutrophil, eosinophil, basophil), a thrombocyták, a B-sejtek felszínén [nem található meg az NK- (természetes killer) és T-sejteken] (1). A receptor recirkulál a plazmamembrán és az endocytoticus vesicularis elemek között, ami alapvető különbség az Fc $\gamma$ RI-hez viszonyítva. Három meglehetősen homológ gén kódolja (FcRIIA, -IIB, -IIC), amelyek hat különböző fehérjemolekula termelődését eredményezik: a1, a2, b1, b2, b3 és c. Ez a heterogenitás a receptor citoplazmatikus régiójában jelentkezik, míg az extracelluláris domének homológok, ami magyarázza, hogy a receptor képes azonos ligandot és monoklonális antitestet megkötni.

Az Fc $\gamma$ RII izoformái, amelyek a transzmembrán és a citoplazmatikus részben különböznek, különböző sejt típusokon jelennek meg: a megakaryocytákon Fc $\gamma$ RIIa, a B-sejteken csak Fc $\gamma$ RIIb1, Fc $\gamma$ RIIb2 és Fc $\gamma$ RIIc. A myelomonocyta sejtek valamennyi izoforma mRNS-ét tartalmazzák (10).

Az Fc $\gamma$ RIII (CD16) egy 50-70 kD molekulatömegű glikoproteinmolekula, amely a neutrophil és eosinophil granulocyták, valamint a mac-

dr. Szűcs Gabriella  
dr. Kávai Mária  
dr. Szegedi Gyula  
Debreceni Orvostudományi  
Egyetem  
III. Sz. Belgyógyászati Klinika,  
Debrecen  
Érkezett: 1998. június 6.  
Elfogadva: 1998. szeptember 9.

1. táblázat. Az Fc $\gamma$ -receptorok megoszlása, a ligand specificitása

Humán Fc $\gamma$ R-alsosztályok	Expresszió		Ligandspecificitás (humán IgG-izotípus)
	állandó	indukálható	
Fc $\gamma$ RI	monocyta-macrophag	PMN-sejt, eozinofil sejt	3>1>4>>>2
Fc $\gamma$ RII	monocyta PMN-sejt macrophag bazofil sejt eozinofil sejt Langerhans-sejt B-sejt thrombocyta endothelsejt		IIa <sup>HR</sup> : 3>1>>>2,4 IIa <sup>LR</sup> : 3>1=2>>>4 IIb1: 3≥1>4>>2
Fc $\gamma$ RIIIA	monocyta (szubpopuláció) macrophag, LGL/NK-sejt, T-sejt (szubpopuláció)	monocyta	1=3>>>2,4
Fc $\gamma$ RIIIB	PMN-sejt	eozinofil sejt	
Fc $\gamma$ Rn	epithelsejt, neonatalis bélsejt, placentasejt		1

HR: IgG-vel jól reagáló allotípus, LR: IgG-vel gyengén reagáló allotípus

rophagok elsődleges Fc $\gamma$ -receptora, megtalálható még az NK-, a K- (killer), az LGL- (large granule lymphocyte, azaz nagy granulomokat tartalmazó lymphocytá) és a T-sejtek felszínén. A monocytáknak csak egy kis százalékán jelenik meg. Az Fc $\gamma$ RII-höz hasonlóan ez a receptor sem képes monomer IgG kötésére, csak immunkomplexet, aggregált IgG-t köt alacsony affinitással. A humán Fc $\gamma$ RIIIA-nak két izoformája ismert: az Fc $\gamma$ RIIIA és az Fc $\gamma$ RIIIB, amelyeket két gén kódol.

Az Fc $\gamma$ RIIIA elsődlegesen a macrophagok és az NK-sejtek felszínén jelenik meg (11). IFN $\gamma$ -val indukálható a monocyták felszínén aktiváció során. Ezen sejteken a receptor egy transzmembrán és egy intracitoplazmatikus doménnel rendelkezik, a sejtfelszínen egy  $\zeta$ - és  $\gamma$ -lánc homo- vagy heterodimerrel asszociációban jelenik meg, amely polipeptidláncokat eredendően a T-sejt-receptor (TCR) alegységeként írták le, és amely láncok a szignáltranszdukció mechanizmusában játszanak alapvető szerepet (12).

A humán Fc $\gamma$ RIIIB ezzel szemben elsősorban a neutrofil sejteken expresszálódik, és a membránhoz – eltérően az előző izoformától – glikozilfoszfatidilinozit révén kapcsolódik.

Az IgG ligand Fc $\gamma$ -receptorhoz való kötése függ az IgG-alsosztálytól. A humán IgG<sub>1</sub> és IgG<sub>3</sub> az Fc $\gamma$ RI-hez jól kötődik, míg az IgG<sub>4</sub> alig. A kötést befolyásolja a fehérje struktúrája, szénhidrátartalma. Az Fc $\gamma$ RII-höz hasonló humán alsosztályok kötődnek

Az Fc $\gamma$ RIII a humán IgG<sub>1</sub>-t köti, de az IgG<sub>3</sub>-t nem. Az Fc $\gamma$ RI, -II és -III sejtfelszíni expresszióját (azon sejtek típusát, amelyeken a receptorok állandó jelleggel jelennek meg, illetve azon sejteket, amelyek indukálható ágensek hatására – például  $\gamma$ IFN – jelennek meg, vagy ahol expressziójuk fokozódik) és humánimmunglobulin-kötését foglalja össze az 1. táblázat.

A három típusú Fc $\gamma$ -receptor ontogenezisére vonatkozó kutatások azt mutatják, hogy az Fc $\gamma$ RIII a myeloid differenciálódás késői stádiumában jelenik meg, először a metamyelocytá állapotban, így nem található meg a promyelocytá típusú HL-60 sejtvonalon, de stimulálással differenciálódást indukálva megjelenik a sejteken. Az Fc $\gamma$ RI ugyanakkor a nem stimulált HL-60 sejtvonalon is megtalálható, megjelenik a promyelocytákon, de már hiányzik a neutrofil sejtekről. Ez a tény a receptor progresszív vesztését igazolja az érés során, amely történhet a sejtfelszínről való leválással, a pótlás hiányával vagy aktív degradációval (13). Az Fc $\gamma$ RII expresszálódik a HL-60, az U937, a K562 és a Daudi-sejteken is (14).

## Biológiai funkciók

Annak ellenére, hogy egyre többet tudunk az Fc $\gamma$ -receptorok molekuláris struktúrájáról, genetikai hátteréről, még nagyrészt nem tisztázott a receptorok heterogenitásának funkcionális és biológiai jelentősége. A heterogenitás elsősorban a receptor transzmembrán és citoplazmatikus régiójának különbözőségéből adódik. Lehetséges, hogy ezek a receptorok különböző erősséggel szerepelnek az eltérő effektormechanizmusokban, például a különböző típusú targetsejtek destruktívában, az antitestfüggő celluláris citotoxikus reakcióban, a fagocitózisban, az immunkomplexek eliminálásában, a reaktív oxigénmetabolitok termelésében.

Az antitestfüggő celluláris citotoxikus reakció lényeges szerepet játszik a szervezet védekezésében. A reakció végbemegy mind az Fc $\gamma$ RI-en, -II-ön [monocytákon (15)] és -III-on [neutrofil sejteken (16)] keresztül, a különbség a hatékonyságban mutatkozik. Emellett a részt vevő recep-

tor típusa a targetsejt minőségétől is függ (17, 18). A macrophagok és NK-sejtek antitestfüggő celluláris citotoxikus reakciójában az Fc $\gamma$ RIIIA vesz részt, ahol a receptor elengedhetetlen a szignál-transzdukció folyamatához (19). Ugyanakkor a neutrofil sejtek Fc $\gamma$ RIII-ja nem képes a tumorsejtek elölését, a vörösvérsejtek fagocitózisát és lízisét elősegíteni.

Az Fc $\gamma$ RII közvetíti a monocytákban és a macrophagokban a fagocitózist, az antigén-antitest komplexek endocitózisát. A fagocitózis mértéke függ a sejt és a particula arányától (20), valamint a szenzitizálás mértékétől (21). A monocyták fagocitafunkciójában döntő az Fc $\gamma$ RII, míg az Fc $\gamma$ RI a kötésben vesz részt, de nem indítja el hatékonyan a fagocitózist (22–24). További kísérletek azt igazolták, hogy a humán neutrofil sejtek fagocitózisában és a szuperoxid-anion-termelésében mediátorként együttesen vesz részt az Fc $\gamma$ RII és -III (25).

A fagocitasejteken lévő Fc $\gamma$ -receptorok lényeges szerepe az *immunkomplexek eliminálása*, ami elsősorban az Fc $\gamma$ RII-nek és -III-nak tulajdonítható (1, 26), a folyamat csak úgynevezett dimer vagy multimer komplexek (egy antigénhez két vagy több antitest-molekula kapcsolódik) kötődésével jön létre, de monomer komplexek (egy antigén+egy antitest) hatására nem.

A kutatások eredményei szerint alapvető szerepe van az Fc $\gamma$ -receptorok a B-sejtek aktiválódási folyamatában és így az *immunglobulin-termelés szabályozásában* az Fc $\gamma$ RIIb1 és -b2 izoformák révén. A B-sejtekben az Fc $\gamma$ RIIb kereszt kötése a B-sejt-receptorral (BCR) különböző BCR-szignálokat indít el. A receptor megjelenése korrelál a korai aktivációs markerek megjelenésével (CD69-, HLA-Dr-expresszió). Az antitesttermelés regulációjában azáltal vesz részt, hogy a sIgM és az Fc $\gamma$ RII kereszt kötése a B-sejtek membránján gátolja az antitestszintézist. A sejtaktiválódás során észlelhető receptorleválás ezen gátló szignál elleni mechanizmus lehet (27–29).

A három alapvető Fc $\gamma$ -receptor mellett az utóbbi évek igazolták a placenta és a neonatalis bél epithel-sejtjeinek felszínén megtalálható FcRn-t, amely monomer az IgG<sub>1</sub> kötésére képes és protektív szerepe van, növeli az IgG félélet-idejét.

Az Fc $\gamma$ -receptorok alosztályainak működése az egyes funkciók tekintetében nem önálló, hanem igazolt, hogy a különböző Fc $\gamma$ -receptorok egymás hatását is befolyásolják a sejt felszínén kialakult receptor-kölcsönhatás révén. Ez a kapcsolat nemcsak az Fc-receptorok között, hanem az Fc $\gamma$ -receptorok és egyéb felszíni receptorok, például a komplementreceptorok között is létrejön (30–32). (Az Fc $\gamma$ -receptorok által elindított biológiai funkciókat a 2. táblázat mutatja.)

2. táblázat. Az Fc $\gamma$ -receptorok biológiai funkciói

Funkció	Fc $\gamma$ RI	Fc $\gamma$ RII	Fc $\gamma$ RIIIA	Fc $\gamma$ RIIIB
Fagocitózis	+	+++	++	-/+
Szuperoxid-termelés	+	+	+	-/+
Citotoxicitás (ADCC)				
– tumorellenes	+	+	+	-/+
– vörösvérsejt-ellenes	+	+	+	+
Antigén-bemutató serkentése	+	+	+	?
Ig-termelés szabályozása	-	+	-	-

## A szolúbilis Fc $\gamma$ -receptorok

A sejt felszínén megjelenő fagocitareceptorokról kimutatták, hogy valamennyi receptor szolúbilis formában megjelenik a szérumban is. A folyamat hátterében több mechanizmus valószínűsíthető. Az egyik, hogy a receptormolekula alternatív splicing révén szintetizálódik a sejtben belül (ahol a mRNS nem tartalmazza a membránhoz való kötődést biztosító molekulaszakasz kódját), és közvetlenül kerül ki a szérumba; a másik, hogy a sejt felszínén már megjelent receptor enzimatisz uton válik le a felszínről és kerül szolúbilis formában a szérumba (33). Valószínűleg a különböző receptoroknál különböző mechanizmusok szerepelnek. Humán szérumban magas sFc $\gamma$ RIIIB-szint észlelhető, amely nagy valószínűséggel a PMN-sejtek felszínéről válik le a szerinproteáz enzim működése révén (34). A szolúbilis Fc $\gamma$ -receptorok fiziológiai szerepe nem tisztázott, de feltehetően szerepet játszanak különböző immunológiai betegségek patomechanizmusában. Érdekes megfigyelés, hogy neutropeniás betegek szérumának sFc $\gamma$ RIIIB-szintje szoros korrelációt mutat a szerzett fertőzések rizikójával. Magasabb sFc $\gamma$ RIIIB-szint mellett szignifikánsan kisebb volt az infekciók kockázata (34). A harmadik mechanizmus a sFc $\gamma$ RI keletkezésében játszik szerepet, ahol a gén egy translációstop-kodont tartalmaz, így a teljes transzkriptummolekula nem íródik át, és szolúbilis formájú receptormolekula képződik (35). Bár a szolúbilis Fc-receptorok biológiai szerepe nem tisztázott, feltételezhető az immunfolyamatokban levő immunregulatorikus szerepük, és igazolt az IgG-termelésre gyakorolt hatásuk.

## Klinikai aspektusok

Az Fc $\gamma$ -receptoroknak strukturális heterogenitásuk, a sejt felszínén való megjelenésük különbözősége révén részük lehet különböző betegségek kialakulásában, elsősorban az *immunrendszer vál-*

tozásaival járó betegségekben, infekciókban, autoimmun betegségekben.

Az Fc $\gamma$ RI fokozott expressziója figyelhető meg *Streptococcus*-infekció során (36), valamint krónikus granulomatosis betegségben hatékony  $\gamma$ -interferon ( $\gamma$ IFN)-kezelés során, ami arra utal, hogy az Fc $\gamma$ RI-nek fontos szerepe van a szervezet infekciókkal szembeni ellenállásában. A szakirodalomban fellelhető adatok arra utalnak, hogy az Fc $\gamma$ RI aktívan közreműködik az antigén-prezentálás serkentésében, aminek nemcsak fiziológiai jelentősége van, hanem a vakcinák hatékonyságának fokozásában is felhasználható lehet (37). Emellett feltételezhető az Fc $\gamma$ RI védő szerepe a humán tumorsejtek elleni antitestfüggő celluláris citotoxikus reakcióban polimorfonukleáris sejtekkel végzett kísérletek alapján, ahol a PMN-sejteket in vivo aktiválták G-CSF-ral (38).

Az Fc $\gamma$ RIIa IgG<sub>2</sub>-tartalmú immunkomplexet kötő képessége genetikai tényezőktől függ. Két allotípus ismert: a jól és a gyengén reagáló (high és low responder – HR, LR), ahol az Fc $\gamma$ RIIa<sup>HR</sup> hatékonyabban reagál IgG<sub>2</sub>-komplexekkel (39, 40). Mivel bizonyos, sokkal nem rendelkező baktériumok (például *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) ellen, illetve bakteriális szepszisben (41) az elsődlegesen termelt immunglobulin az IgG<sub>2</sub>, látható, hogy az Fc $\gamma$ RIIa allotípusa jelentősen befolyásolja a fertőzéssel szembeni védekezőképességet.

A fertőző betegségek mellett a fagocitareceptorok jelentősége egyéb gyulladásos folyamatban is feltételezhető, így a különböző autoimmun betegségekben is. Rheumatoid arthritisben szenvedő betegek monocytái és granulocytái a vizsgálatok szerint aktivált állapotban vannak, amelyben a sejtfelszíni Fc $\gamma$ RI magasabb expresszióját észlelték az egészséges kontrollszemélyekéhez képest (42), és a receptorszám gyenge korrelációt mutatott az immunkomplexszinttel. Magasabb Fc $\gamma$ RI-megjelenést észleltek autoimmun haemolyticus anaemiában, illetve egyéb haemolyticus állapotokban szenvedő betegek monocytái esetében is. E betegségekben a szisztémásan alkalmazott kortikoszteroid-terápia csökkentette az Fc $\gamma$ -receptorok megjelenésének mértékét és az Fc $\gamma$ -receptor által közvetített fagocitózist (43). Szisztémás lupus erythematosusban (SLE) szenvedő betegektől származó monocyták monomer IgG-t kötő Fc-receptorának expressziója magasabb a kontrollsejtekhez képest (44), és a receptorexpresszió emelkedése korrelál a szérumban szolúbilis immunkomplexeinek koncentrációjával. Ugyanakkor maga a fagocitózis elmaradt a kontrollcsoporthoz képest (33, 44, 45), és párhuzamosan, az SLE-s betegek monocytáinak Fc $\gamma$ RII-expressziója csökkent a normális sejtekhez képest (46), ami ugyancsak arra utal, hogy a fagocitózisban

az Fc $\gamma$ RII-nek van döntő szerepe. A monocyták mellett a granulocyták Fc $\gamma$ R-expresszióját is vizsgálva SLE-s betegeknél az igazolható, hogy a beteg-től származó granulocyták felszínén csökkent mind az Fc $\gamma$ RII, mind az Fc $\gamma$ RIII expressziója, és ez a csökkenés fordítottan arányos volt a szérumban immunkomplex-koncentrációjával. Ezek alapján feltételezhető, hogy a csökkent immunkomplex-clearance hátterében részben a csökkent Fc $\gamma$ RII- és -III-szintnek van szerepe (47), aminek következtében a keringésben nagy mennyiségben szaporodnak fel immunkomplexek, amelyek a szövetekben lerakódva a komplementrendszerrel aktiválva indukálnak gyulladást előidéző folyamatokat. Más betegségekben szenvedőket vizsgálva is csökkentnek, illetve elnyújtottak bizonyult az antigén-antitest komplex clearance-e, például Sjögren-szindrómában (48) vagy dermatitis herpetiformisban szenvedő és normális HLA-B8/DRw3-t hordozó egyéneknél (49).

Az Fc $\gamma$ RIIa genetikai polimorfizmusa szintén jelentőséggel bír SLE-s betegek esetében. *Duits* és munkatársai igazolták, hogy az említett allotípusok közül szignifikánsan magasabb az alacsony affinitású receptorforma előfordulása lupusnephritisben (50). Ugyancsak szerepe van az Fc $\gamma$ RII-fenotípusnak a heparin indukálta thrombocytopeniában is (51).

Az Fc $\gamma$ -receptorok sejtfelszíni megjelenése mellett valószínűleg lényeges szerepet töltenek be a szérumban normálisan is megtalálható szolúbilis Fc $\gamma$ -receptorok, illetve a receptorok ellen termelődő ellenanyagok. *Hutin* és munkatársai SLE-s betegek szérumban bizonyos százalékban magasabb szolúbilis Fc $\gamma$ RIII-t mutattak ki. A betegek között különbséget észleltek a szolúbilis receptorok szintjében attól függően, hogy milyen szervi manifesztációk voltak (veseérintettség, sicca szindrómával és leukopeniával járó esetekben például szignifikánsan alacsonyabb értékeket kaptak) (52). Elképzelhető, hogy a szolúbilis Fc $\gamma$ -receptorok valamilyen mechanizmus, például a keringő immunkomplexek in vivo leköttetése útján védő hatásúak, és eddig nem ismert módon gátolhatják az immunkomplexek lerakódását a különböző szövetekben, és ezáltal akadályozhatják a gyulladásos folyamat kialakulását vagy erősödését.

Igazolt az Fc-receptor-elleni antitestek szerepe is a plazmában, amelyek a receptorokhoz való kötődéssel befolyásolják az adott receptor működését. SLE-ben (53), szisztémás sclerosisban (54, 55) és Sjögren-szindrómában szenvedő (56) betegeknél kimutatták az Fc $\gamma$ -receptor-elleni antitestek jelenlétét, ugyanakkor nem volt kimutatható összefüggés az antitest jelenlétével, valamint a klinikai és laboratóriumi paraméterek között, ám szerepük lehet ezeknek az ellenanyagoknak a patomechanizmusban. Rheumatoid arthritises beteg esetében anti-Fc $\gamma$ RIII-t mutattak ki párhuzamosan szolúbilis

Fc $\gamma$ RIII-mal a szérumban és a synovialis folyadékban, amelyek szintje a PMN-sejtek aktivált állapotával mutatott párhuzamot (57).

A terápiában már eddig is alkalmaztuk az Fc-receptorokkal összefüggő funkciók befolyásolását nagy dóziszú immunglobulin adásával, ahol az Fc $\gamma$ -receptorok gátló regulációjának következménye a

fagocitarendszer inhibíciója, például idiopathiás thrombocytopeniában, myasthenia gravisban stb. Az Fc $\gamma$ -receptorok részletesebb megismerése lehetővé teszi a különböző betegségek patomechanizmusának jobb megértését, ezáltal befolyásolhatóvá válhat a betegség kialakulásának folyamata, illetve új terápiás lehetőségekre nyílnak módok.

## IRODALOM

- Anderson CL, Looney RJ. Human leukocyte IgG receptors. *Immunology Today* 1986;7:264-266.
- Mellman I. Relationships between structure and function in the Fc receptor family. *Current Opinion in Immunol* 1988;1:16-25.
- van de Winkel JGJ, Capel PJA. Human IgG Fc receptor heterogeneity: molecular aspects and clinical implications. *Immunology Today* 1993;14:215-221.
- Ernst LK, Duchemin AM, Anderson CL. Association of the high affinity receptor for IgG (Fc $\gamma$ RI) with the gamma-subunit of the IgE receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:6023-6027.
- Scholl PR, Geha RS. Physical association between the high affinity IgG receptor (Fc $\gamma$ RI) and the subunit of the IgE receptor. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1993;90:8847-8850.
- Masuda M, Roos D. Association of all three types Fc $\gamma$ R (CD64, CD32 and CD16) with a gamma-chain homodimer in cultured human monocytes. *J Immunol* 1993;151:7188-7195.
- Durden DL, Rosen H, Cooper JA. Serine/threonine phosphorylation of the gamma-subunit after activation of the high affinity Fc receptor for immunoglobulin G. *Biochem J* 1994;299:569-577.
- Indik ZK, Hunter S, Huang MM, Pan XQ, Chien P, Kelly C, et al. The high affinity of Fc $\gamma$  receptor (CD64) induces phagocytosis in the absence of its cytoplasmic domain: the gamma-subunit of Fc $\gamma$ RIIIA imparts phagocytic function to Fc $\gamma$ RI. *Exp Hematol* 1994;22:599-606.
- Davis W, Harrison PT, Hutchinson MJ, Allen JM. Two distinct regions of Fc $\gamma$ RI initiate separate signaling pathways involved in endocytosis and phagocytosis. *Eur Mol Biol Org J* 1995;14:423-441.
- Cassel DL, Keller MA, Surrey S, Schwartz E, Schreiber AD, Rappaport EF, et al. Differential expression of Fc $\gamma$ RIIIA, Fc $\gamma$ RIIA, and Fc $\gamma$ RIIC in hematopoietic cells: analysis of transcripts. *Mol Immunol* 1993;30:451-460.
- Vivier E, Morin P, O'Brien C, Druker B, Schlossmann FS, Anderson P. Tyrosine phosphorylation of the Fc $\gamma$ RIII (CD16): zeta complex in human natural killer cells. *J Immunol* 1991;146:206-210.
- Kinet JP. The gamma-zeta dimers of Fc receptors as connectors to signal transduction. *Curr Op Immunol* 1992;4:43-48.
- Fleit HB, Wright SD, Durie CJ, Valinsky JE, Unkeless JC. Ontogeny of Fc $\gamma$  receptors and complement receptor (CR3) during human myeloid differentiation. *J Clin Invest* 1984;73:516-525.
- Frey J, Engelhardt W. Characterisation and structural analysis of Fc $\gamma$  receptors of human monocytes, a monoblast cell line (U937) and a myeloblast cell line (HL-60) by monoclonal antibody. *Eur J Immunol* 1987;17:583-591.
- Van de Winkel JGJ, Boonen GJJC, Janssen PLW, Vlug A, Hogg N, Tax WJM. Fc $\gamma$ RI, in human monocytes cytotoxicity to sensitized erythrocytes. *Scand J Immunol* 1989;29:23-31.
- Shen L, Graziano RF, Fanger MW. The functional properties of Fc $\gamma$ RI, II and III on myeloid cells: A comparative study of killing of erythrocytes and tumor cells mediated through the different Fc receptors. *Molec Immunol* 1989;26:959-969.
- Rüegg SJ, Jungi TW. Antibody-mediated erythrolysis and erythrophagocytosis by human monocytes, macrophages and activated macrophages. Evidence for distinction between involvement of high-affinity and low-affinity receptors for IgG by using different erythroid target cells. *Immunol* 1988;63:513-520.
- Jungi TW, Haefner S. Quantitative assesment of Fc $\gamma$  receptor expression and function during in vitro differentiation of human monocytes to macrophages. *Immunol* 1986;58:131-137.
- Ting AT, Einspahr KJ, Abraham RT, Leibson PJ. Fc $\gamma$  receptor transduction in natural killer cells. *J Immunol* 1991;147:3122-3127.
- Maródi L, Leijh PC, Van-Furth R. A micromethod for separate evaluation of phagocytosis and intracellular killing of *Staphylococcus aureus* by human monocytes and granulocytes. *J Immunol Methods* 1983;57:353-361.
- Kávai M, Gyimesi E, Szűcs G, Szegedi Gy. Binding and endocytosis of erythrocytes sensitized with rabbit IgG via Fc gamma receptors of human monocytes. *Immunology* 1991;74:657-660.
- Jones DH, Nusbacher J, Anderson CL. Fc-receptor mediated binding and endocytosis by human mononuclear phagocytes: monomeric IgG is not endocytosed by U937 cells and monocytes. *J Cell Biol* 1985;100:558-567.
- Mellman IS, Plutner H. Internalization and recycling of macrophage Fc $\gamma$  receptors during pinocytosis. *J Cell Biol* 1982;95:434a (abstract).
- Morland B, Morland H. The interaction of ethanol with human monocyte IgG-Fc $\gamma$  receptors, characterized by monoclonal antibodies raised against two distinct receptors subpopulations. *Scan J Immunol* 1989;29:573-577.
- Durden DL, Rosen H, Michel BR, Cooper JA. Protein tyrosine phosphatase inhibitors block myeloid signal transduction through the Fc $\gamma$ RI receptor. *Exp Cell Res* 1994;211:150-162.
- Ceuppens JL, Van Vaecck E. Human T-cell activation induced by a monoclonal mouse IgG<sub>2</sub> anti-CD3 antibody (RIV9) requires binding of the Fc part of the antibody to the monocytic 72-kDa high affinity Fc-receptor (Fc $\gamma$ RI). *Cell Immunol* 1989;118:136-146.
- Sármay G, Rozsnyai Z, Koncz G, Gergely J. Interaction of signaling molecules with human Fc gamma RIIb1 and the role of various Fc gamma RIIb isoforms in B-cell regulation. *Immunol Letters* 1995;44:125-131.
- Sármay G, Rozsnyai Z, Szabó I, Biró A, Gergely J. Modulation of type II Fc $\gamma$  receptor expression on activated human B lymphocytes. *Eur J Immunol* 1991;21:541-549.
- Sinclair StC NR, Panoskaltis A. Immunoregulation by Fc $\gamma$  signals. *Immunology Today* 1987;8:76.
- Vossebeld PJ, Homburg CH, Roos D, Verhoeven AJ. The anti-Fc gamma RIII mAb 3G8 induces neutrophil activation via cooperative action of Fc gamma RIIb and Fc gamma RIIa. *Int J Biochem Cell Biol* 1997;29:465-473.
- Flesch BK, Achtert G, Neppert J. Inhibition of monocyte and polymorphonuclear granulocyte immune phagocytosis by monoclonal antibodies specific for Fc gamma RI, II and III. *Ann Hematol* 1997;74:15-22.
- Brown EJ. Complement receptors and phagocytosis. *Curr Opin Immunol* 1991;3:76-82.
- Kávai M, Lukács K, Sonkoly I, Jókay JR, Berndt A, Szegedi Gy. Loss of monocyte membrane receptors in patients with SLE. *Clin Exp Immunol* 1980;40:66-71.
- Huizinga TW, De Haas M, Kleijer M, Nuijens JH, Roos D, Von dem Borne AE. Soluble Fc gamma receptor III in human plasma originates from release by neutrophils. *J Clin Invest* 1990;86:416-423.
- Ernst LK, van de Winkel JGJ, Chiu I-M, Anderson CL. Three genes for the human high affinity Fc receptor for IgG (Fc gamma RI) encode four distinct transcription products. *J Biol Chem* 1992;267:15692-15700.
- Guyre PM, Campbell AS, Kniffin WD, Fanger MW. Monocytes and polymorphonuclear neutrophils of patients with streptococcal pharyngitis express increased numbers of type I IgG Fc receptors. *J Clin Invest* 1990;86:1892-1896.
- Gosselin EJ, Wardwell K, Gosselin DR. Enhanced antigen presentation using human Fc gamma receptor (monocyte/macrophage) - specific immunogenes. *J Immunol* 1992;149:3477-3481.

38. Valerius T, Repp R, de Wit APM. Involvement of the high-affinity receptor for IgG (Fc gamma RI; CD64) in enhanced tumor cell cytotoxicity of neutrophils during granulocyte colony-stimulating factor therapy. *Blood* 1993;82:931-939.
39. Warmerdam PAM, van de Winkel JGJ, Vlug A, Westerdaal NAC, Capel PJA. A single amino acid in the second Ig-like domain of the human Fc gamma receptor II is critical for human IgG<sub>2</sub> binding. *J Immunol* 1991;147:1338-1343.
40. Parren PWHI, Warmerdam PAM, Boeije LCM, Arts J, Westerdaal NA, Vlug A, et al. On the interaction of IgG subclasses with the low affinity Fc gamma RIIa (CD32) on the human monocytes, neutrophils and platelets. Analysis of a functional polymorphism to human IgG<sub>2</sub>. *J Clin Invest* 1992;90:1537-1546.
41. Jefféris R, Kumararatne DS. Selective IgG subclasses deficiency: quantification and clinical relevance. *Clin Exp Immunol* 1990;81:357-367.
42. Rasmussen JM, Brandslund I, Rasmussen GG, Svehag SE. Increased number of IgG Fcγ receptors on monocyte-enriched peripheral blood leukocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* 1982;16:279-287.
43. Fries IF, Brickman CM, Frank MM. Monocyte receptors for the Fcγ portion of IgG increase in number in autoimmune hemolytic anaemia and other hemolytic states and are decreased by glucocorticoid therapy. *J Immunol* 1983;131:1240-1245.
44. Fries LF, Mullins WW, Cho KR, Plotz PH, Frank MM. Monocyte receptors for the Fcγ portion of IgG are increased in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1984;132:695-700.
45. Kávai M, Csípő I, Sonkoly I, Csongor J, Szegedi Gy. Defective immune complex degradation by monocytes in patient with systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 1986;24:527-532.
46. Szűcs G, Kávai M, Surányi P, Kiss E, Csípő I, Szegedi Gy. Correlation of monocyte phagocytic receptor expressions with serum immune complex level in systemic lupus erythematosus. *Scan J Immunol* 1994;40:481-484.
47. Szűcs G, Kávai M, Kiss E, Csípő I, Szegedi Gy. Correlation of IgG receptors on granulocytes with serum immune complex level in systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 1995;42:577-580.
48. Hamburger MI, Moutsopoulos HM, Lawley TJ, Frank MM. Sjögrens syndrome: a defect in reticuloendothelial system Fcγ-receptor-specific clearance. *Ann Intern Med* 1979;91:534-538.
49. Lawley TJ, Hall RP, Fauci AS, Katz SI, Hamburger MI, Frank MM. Defective Fc-receptor functions associated with the HLA-B8/DRw3 haplotype. Studies in patients with dermatitis herpetiformis and normal subjects. *N Eng J Med* 1979;304:185-192.
50. Duits AJ, Bootsma H, Derksen RH, Spronk PE, Kater L, Kallenberg CG, et al. Skewed distribution of IgG Fcγ receptor IIa (CD32) polymorphism is associated with renal disease in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 1995;38:1832-1836.
51. Arepally G, McKenzie SE, Jiang XM, Poncz M, Cines DB. Fc gamma RIIA H/R 131 polymorphism, subclass-specific IgG anti-heparin/platelet factor 4 antibodies and clinical course in patients with heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Blood* 1991;89:370-375.
52. Hutin P, Lamour A, Pennec YL, Soubrane C, Dien G, Khayat D, et al. Cell-free Fc-gamma receptor III in sera from patients with systemic lupus erythematosus: Correlation with clinical and biological features. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;103:23-27.
53. Sipos A, Seres T, Szegedi Gy. The antigen/receptor specificity of antigranulocyte antibodies in patients with SLE. *Immunol Letters* 1988;19:329-334.
54. Szegedi A, Czirjak L, Unkeless JC, Boros P. Serum cytokine and anti-Fc gamma R autoantibody measurements in patients with systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol* 1996;76:21-23.
55. Davis K, Boros P, Keltz M, Unkeless JC, Fleischmajer R. Circulating Fc gamma receptor-specific autoantibodies in localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:612-616.
56. Lamour A, Le-Corre R, Soubrane C, Khayat D, Youinou P. Anti-Fc gamma receptor autoantibodies from patients with Sjögren's syndrome do not react with native receptor on human polymorphonuclear leukocytes. *J Autoimmun* 1996;9:181-191.
57. Lamour A, Baron D, Soubrane C, Cartron J, Khayat D, Adler Y, et al. Anti-Fc gamma receptor III autoantibody is associated with soluble receptor in rheumatoid arthritis serum and synovial fluid. *J Autoimmun* 1995;8:249-265.

A MAGYAR NEPHROLOGIAI TÁRSASÁG  
1998. október 14-16. között rendezi Nagygyűlést

*Helyszín:* Liget Kongresszusi Központ

*A kongresszus elnöke:* dr. Kiss István

*Fő tudományos témák:*

Vesebetegségek a hypertonia és az arteriosclerosis tükrében

A vesebeteg gondozásának aktuális kérdései

Renalis molekuláris biológia

A nagygyűlés keretében kerül sor a „Quo vadis nephrologia” fórum megtartására és a vezetőségválasztó közgyűlésre. A rendezvényhez kiállítás csatlakozik.

*További információ:* MOTESZ Kongresszusi és Kiállításszervező Iroda, 1051 Budapest, Nádor u. 36.

Tel: 312-3807, 311-6687, Fax: 383-7918. E-mail: motesz@elender.hu