

A VÉDŐOLTÁSOK IMMUNOLÓGIAI HÁTTERE: MODERN VÉDŐOLTÁSOK

A VAKCINÁK ÉLŐ MIKROORGANIZMUSOKAT VAGY AZOK FEHÉRJE-, SZÉNHYD-RÁT-, NUKLEINSAV-KOMPONENSEIT TARTALMAZÓ, IMMUNOGÉN HATÁSÚ KÉ-SZÍTMÉNYEK. A VAKCINÁCIÓ EREDMÉNYESSÉGÉHEZ ANTIGÉN-FELDOLGOZÁS ÉS PREZENTÁLÁS, KOMPETENS T- ÉS B-SEJT IMMUNITÁS, GERMINÁLIS CENTRUMREAKCIÓ, EZEN BELÜL PLAZMASEJT-DIFFERENCIÁLÓDÁS, IMMUN-GLOBULIN IZOTÍPUSVÁLTÁS, SZOMATIKUS HIPERMUTÁCIÓ ÉS IMMUNMEMÓRIA KIALAKULÁSA SZÜKSÉGESEK. IMMUNMEMÓRIA EGYSZERI OLTÁST KÖVETŐEN IS KIALAKULHAT, DE AZ ÚJRAOLTÁSOK TELJESEBB IMMUNMEMÓRIA KIALAKU-LÁSÁT EREDMÉNYEZIK. ÚJRAOLTÁSOKRA KÜLÖNÖSEN OLYAN VAKCINÁK ESE-TÉBEN VAN SZÜKSÉG, AMELYEK IMMUNOGENITÁSA GYENGE.

**MARÓDI
LÁSZLÓ DR.**

DEBRECENI ORVOSTUDO-
MÁNYI EGYETEM,
INFEKTOLÓGIAI ÉS
GYERMEKIMMUNOLÓGIAI
TANSZÉK, DEBRECEN

A folliculáris dentritikus sejtek által feldolgozott és prezentált vakcina-antigének aktiválják a naív B-sejteket, amelyek plazmablasztokká majd plazmasejttekké differenciálódnak. A nyirokcsomók germinális centrumaiból kijutó és plazmasejttekké differenciálódó plazmablasztok termelik a nagy affinitású antitesteket. A plazmasejt prekurzorok a csontvelőbe jutnak, itt történik meg a végleges plazmasejtté való differenciálódás. A plazmasejtek tartós túléléséhez elengedhetetlenek a csontvelői stromasejtek által közvetített jelek. A hosszú életű csontvelői plazmasejtek hónapokon át képesek antitestek termelésére újabb antigénstimulus és sejtproliferáció nélkül is. Az immunszérumban lévő specifikus antitestek több mint 80%-a ezen csontvelői plazmasejtekből származik.

Germinális centrumreakció

A centrum germinativumok sötét zónájában megy végbe az antigén prezentálást követő B-sejt-proliferáció és a szomatikus hipermutáció. A sötét zónában található centroblasztokban a szomatikus hipermutációt az immunglobulin-V régiógéneken bekövetkező pontmutációk eredményezik. Az aktivált, proliferálódó B-sej-

tekben ezen pontmutációk frekvenciája rendkívül magas. Az izotípusváltás a centrum germinativumok világos zónájában, a centrocitákban következik be. Az izotípusváltás régióspecifikus DNS rekombinációs mechanizmus, amely a nehézlánc konstans génszakasztól 5' irányban található, 1–10 Kb nagyságú, „switch régió” szekvenciákon történik. Az izotípusváltáshoz CD40 keresztkötés és aktiváció indukált citidin dezamináz (AID) szükséges. Az AID a szomatikus hipermutációban is szerepet játszik. Az immunglobulin izotípusváltásban fontos szerepe van a CD40-CD40 ligand kapcsolódásnak. Vele született CD40 vagy CD40 ligand defektusban a betegek B-sejtjei csak IgM immunglobulinokat termelnek, IgG, IgA és IgE nem termelődik. A CD40 az aktivált és a nem aktivált B-sejtek felszínén egyaránt jelen van, a CD40 ligand azonban csak átmenetileg expresszálódik az aktivált T-sejteken.

Folyamatos T-sejt és antigén szignálok biztosítják, hogy a centrociták életben maradjanak. A B-sejt-proliferáció és a szomatikus hipermutáció a centrum germinativumokban olyan B-sejt klónok kialakulásához vezetnek, amelyek nagy affinitású antitestekkel kötik a specifikus antigént. A germinális centrumreakció általában az immunizációt követő 10-12. napon tetőzik, és a folyamat eredményeképpen nagy affinitású, IgG pozitív, antitesteket nem termelő memória B-sejtek és antitesttermelő plazmasejtek keletkeznek. A CD40 ligand által közvetített jelek a memória B-sejt fenotípus kialakításához is szükségesek. Ezzel szemben az OX40 ligand felszíni expressziója a plazmasejtvonal kialakulásának kedvez. Ismételt antigénstimulusra a memória B-

sejtek plazmasejteké differenciálódnak. A CD40 a memória B-sejtek plazmasejteké való differenciálódásához már nem szükséges.

A germinális centrumokban tehát a B-sejtek három különböző irányba differenciálódhatnak:

- szomatikus hipermutációk révén nagyobb affinitású, IgG pozitív B-sejteké; memória B-sejteké;
- plazmasejteké.

A különböző irányban történő differenciálódást transzkripciós faktorok szabályozzák. A Bcl-6 és a Pax-5 transzkripciós faktorok a B-sejtes germinális centrumreakcióhoz szükségesek és blokkolják a B-sejtek plazmasejt irányú differenciálódását. A plazmasejtes differenciálódást a Blimp-1 és az XBP transzkripciós faktorok segítik elő, amelyek gátolják a Bcl-6 és a Pax-5 működését. A Blimp-1 és más transzkripciós faktorok (XBP, Irf-4) a plazmasejtekben felfüggesztik a sejtciklust, gátolják a B-sejt-receptor által közvetített jelátvitelt, az izotípusváltást, a szomatikus hipermutációt, immunglobulin szintézist és szekréciót indukálnak.

Hagyományos vakcinák

Inaktivált vakcinák

Az oltóanyagok előállítása hagyományosan inaktiválással vagy attenuálással történik. Az élő mikroorganizmusok vagy azok toxikus komponensei inaktiválása kémiai módszerekkel, hőkezeléssel vagy sugárkezeléssel érhető el. Az inaktivált patogéneket és patogén komponenseket tartalmazó oltóanyagok elsősorban immunglobulin termelést indukálnak és antitest-mediált immunitást biztosítanak, de a CD8 pozitív citotoxikus T-sejtválasz indukálásában hatásuk elmarad az attenuált vakcinákétól. Ahhoz ugyanis, hogy az antigén prezentáló sejtek a HLA-1 molekulákkal együtt mutassák be az antigént a citotoxikus T-sejteknek, endogén antigén szükséges.

Az inaktivált vakcinák immunogén hatását adjuvánsok hozzáadásával lehet fokozni. Inaktivált vakcinák beadását követően az antigén perzisztálás viszonylag rövid, ezért az oltás utáni immunitás idő-

tartama is korlátozott, rendszerint 10 évnél rövidebb. A megfelelő szintű antitest-mediált immunitás fenntartásához booster oltás szükséges. Az inaktivált vakcinák előállítása során fontos, hogy az inaktiváció ne károsítsa az antigén-molekula háromdimenziós szerkezetét, mert csak az ép szerkezetű antigénnel szemben termelődő antitestek rendelkeznek nagy affinitással a természetes antigénhez.

Attenuált vakcinák

Az attenuált vakcinák infektív képességüket megtartó, de nem patogén tulajdonságú, élő mikroorganizmusokat tartalmaznak. Az attenuációt az adott kórokozó populáción belül a természetes virulenciában meglévő különbségek biztosítják. Az attenuált vakcina előállítása során a kórokozó tenyésztése vagy nem természetes gazdaszervezetben, vagy in vitro történik, amelynek során a kevésbé adaptálódó patogén kórokozókat eliminálják. Az attenuált intracelluláris patogéneket tartalmazó vakcinák (vírusvakcinák, intracelluláris baktérium vakcinák) olyan mikroorganizmusokat tartalmaznak, amelyek képesek humán sejteket megfertőzni, azokba bejutni és ezáltal citotoxikus T-sejt választ és antitestválaszt egyaránt kiváltani. Az attenuált vakcina mikrobák hosszú ideig perzisztálnak a szervezetben, ezért a kiváltott immunválasz is tartósabb, mint inaktivált vakcinák adását követően. Adjuvánsok alkalmazására attenuált vakcinákban nincs szükség. Az attenuált vakcinák esetében jelentős kockázati tényező, hogy a maradék virulens kórokozók a sorozatos átoltáskor felpasszálódnak és dominanciába kerülnek.

Modern vakcinák

Az elmúlt másfél évtizedben a rekombináns DNS technológia jelentős változást eredményezett a vakcinológiában. A protektív antitestek termelődéséért felelős antigének génjeinek kódolásával előállított rekombináns vakcinák, a specifikus génterápiás módszerek alkalmazásával készített élő rekombináns mikroorganizmus vakcinák, az ismert génszekvencia

alapján előállított szintetikus peptidvakcinák és DNS-vakcinák új perspektívákat nyitottak a preventív infektológiában.

Rekombináns vakcinák

A rekombináns technológiával előállított vakcinákban az antigén-összetétel, az antigének immunológiai célba juttatása, az immunválasz (antitestválasz vagy citotoxikus T-sejt válasz) irányíthatósága jobban biztosítható, mint a hagyományos vakcinákban. Ezek a vakcinák biztonságosak, korlátlan mennyiségben állíthatók elő és olyan kórokozókkal szembeni immunitás kiváltására is alkalmasak, amelyekből attenuált vagy inaktivált vakcina nem készíthető. A rekombináns proteinek immunológiai tulajdonságai azonosak az inaktivált, hagyományos vakcina komponensek hatásával.

Adjuvánsokkal a rekombináns proteinek immunológiai hatása is fokozható, alkalmazásuk esetén a booster immunizáció ugyanúgy szükséges, mint hagyományos vakcinák esetében. Hatásukra elsősorban antitest válasz következik be, a citotoxikus T-sejt válasz indukciója gyenge. A rekombináns proteinek liposzómákban vagy lipidkomplex formában is bejuttathatók. Az ilyen készítmények az antitestválasz mellett citotoxikus T-sejt választ is indukálnak. A vakcinákban a lipidkomponens biztosítja az adjuváns hatást. A mucosalis immunitás kiváltására előállított rekombináns fehérje vakcinákban az antigénekhez adjuvánsként a *Vibrio cholerae* nemtoxikus B alegységét kapcsolják, amellyel jelentős szekretoros IgA válasz váltható ki. Az ilyen vakcinák ese-

tében nem érvényesül a mucosalis tolerancia.

Szintetikus peptidvakcinák

A fehérje antigén génszekvencia ismeretében a T-sejtek és a B-sejtek által felismert antigén epitopokat tartalmazó, szintetikus peptidek állíthatók elő.

Élő rekombináns mikro-organizmus vakcinák

Speciális géntechnológiai módszerekkel olyan attenuált vakcinák is előállíthatók, amelyek vektorként hordozzák más patogének fehérje antigénjeinek génjeit. Az ilyen vakcinával történő immunizáció során a rekombináns organizmus saját génjei és a beépített gének egyaránt átíródnak. Élő rekombináns organizmusként alkalmazható a vakciviavírus, az adenovírus, a herpes simplex vírus vagy a BCG.

Nukleinsav-vakcinák

A megfelelően tisztított plazmid DNS-vektor nélkül is alkalmas védőoltásra. A DNS-vakcina specifikus immunválaszt vált ki a kódolt antigénnel szemben. A humánsejtek a DNS-t kisebb hatékonysággal veszik fel, mint a vektorokat. Ennek ellenére a DNS-vakcinákkal szemben óriási az érdeklődés mert előállításuk egyszerű. Széles körű elterjedésük egyik kockázati tényezője az inszerciós mutagenézis. Olyan globális infektológiai problémák és potenciális katasztrófák megelőzésében, mint az AIDS, a SARS vagy a bioterrorizmus, a nukleinsav-vakcinák alkalmazása reális lehetőségnek tűnik.

Irodalom

1. McAlleer WJ, et al. Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. *Nature* 1984; 307: 178–180.
2. Zuckerman J. Vaccination against viral hepatitis. *Curr Opin Infect Dis* 1997; 10: 379–384.
3. Mowat AM, et al. Immune stimulating complexes as adjuvant for inducing local and systemic immunity after oral immunization with protein antigens. *Immunology* 1993; 82: 527–534.
4. Holmgren J, et al. Cholera toxin and cholera B subunit as oral mucosa adjuvant and antigen vector systems. *Vaccine* 1993; 11: 1179–1184.
5. Rotzschke O, Falk K. Origin, structure, and motifs of naturally processed MHC class-II ligands. *Curr Opin Immunol* 1994; 6: 45–51.
6. Kim TW, et al. Enhancing DNA vaccine potency by coadministration of DNA encoding antiapoptotic proteins. *J Clin Invest* 2003; 112: 109–117.
7. Durandy A, Honjo T. Human genetic defects in class switch recombination (hyper-IgM syndromes). *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 543–548.
8. Calame KL, et al. Regulatory mechanisms that determine the development and function of plasma cells. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 205–230.
9. Ada G, Ramsay A. Vaccines, vaccination and the immune response. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.