

A REAKTÍV OXIGÉNGYÖKÖK SZEREPE AZ ALLERGIÁS FOLYAMATOK KIALAKULÁSÁBAN

Résztevők: Csillag Anikó, Pázmándi Kitti, Magyarics Zoltán, Asztalos Zoltán, Debreczeni Zsuzsa

Kollaborációs partnerek: Boldogh István, University of Texas Medical Branch, Galveston, USA

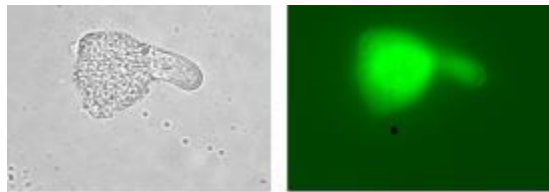
Sipka Sándor, III. sz. Belgyógyászati Klinika

Szilasi Mária, Tüdőgyógyászati Klinika

Kemény-Beke Ádám, Szemklinika

A pollenszemek által okozott allergiás kórképek napjainkban már népbetegségnek számítanak. Az intenzíven folyó kutatások eredményeként ma már sokat tudunk arról, hogy az érzékenyített egyénekbe bejutó pollen eredetű allergének hogyan váltják ki a hízósejtek degranulációját és az allergiás tüneteket. Ismertek a hízósejtekből felszabaduló korai és késői mediátorok, és részletesen feltárták már azt is, hogy ezek a mediátorok milyen szerepet játszanak az azonnali allergiás tünetek, valamint az allergiás gyulladás kialakulásában. Számos alapkérdés azonban még mindig megválaszolásra vár. Nem ismert, hogy az egyébként ártalmatlannak tűnő pollen eredetű fehérjékkel, glikoproteinekkal szemben egyáltalán miért alakul ki immunválasz, hiszen az immunválasz kialakulását magyarázó „veszély” elmélet szerint csak azok a struktúrák váltanak ki adaptív immunválaszt, amelyek valamilyen kárt okoznak, illetve vész-szignálokat indukálnak a szervezetben. Az eddig megismert pollen eredetű allergének azonban az allergiás reakciók kiváltásán kívül semmilyen károsodást nem okoznak a szövetekben. Az adaptív immunválasz elsődleges aktiválásában meghatározó szerepe van a hivatásos antigén prezentáló sejteknek (APS), így a dendritikus sejteknek (DS) is. A DS-ek csak aktiválódás után képesek bevándorolni a környéki nyirokcsomókba, és ott a T-limfocitákkal kölcsönhatásba lépve elindítani az adaptív immunválaszt. A DS-ek aktiválódását különböző eredetű vész-szignálok válthatják ki. Egy nemrég lezárult kísérletsorozatban kimutattuk, hogy a hidratálódott pollenszemek NAD(P)H oxidázaik révén reaktív oxigéngyökök képzésére képesek (1. ábra). A pollenszemek által termelt reaktív gyökök percekben belül oxidatív stresszt okoznak az egerek légúti és konjunktivális hámsejtjeiben. Hízósejt-, T-sejt-, illetve B-sejt-deficiens egereken végzett kísérletekkel igazoltuk, hogy ez a hatás független az adaptív immunválasztól. Az előzetesen parlagfű (*Ambrosia artemisiifolia*) pollen kivonattal érzékenyített egerekben a parlagfű pollen expozíciót követően allergiás légúti gyulladás alakul ki. Ha gátoljuk a pollen eredetű reaktív oxigéngyökök termelődését, drámai módon csökken az eozinofil granulociták által közvetített gyulladás. Ez arra utal, hogy a pollen eredetű NAD(P)H oxidázoknak alapvető szerepe lehet az allergiás reakciók kialakulásában. Eredményeink alapján a pollen eredetű allergiás gyulladások kialakulásához a pollen eredetű antigének és a pollen NAD(P)H oxidázok által a hámsejtben kiváltott oxidatív stressz egyidejű jelenléte szükséges. Korábbi megfigyeléseinket megerősítik azok az új eredmények, miszerint laktoferrin (vaskötő antioxidáns) jelenlétében a parlagfű pollen kivonat nem képes allergiás gyulladást kiváltani a szenzibilizált egerekben. Fontos hangsúlyozni, hogy eddigi kísérleteinket, amelyekben a pollen NAD(P)H oxidázok hatását vizsgáltuk az allergiás reakciók kialakulásában, előzetesen szenzibilizált egereken végeztük. További kísérleteinkben azt tanulmányozzuk, hogy a hidratálódott pollenszemek által termelt reaktív oxigéngyököknek van-e szerepe az érzékenyítés folyamatában, azaz hozzájárulnak-e a DS-ek, és ez által az allergén-specifikus T-sejtek elsődleges aktiválásához és allergiás irányú polarizációjához. Vizsgálatainkban arra is kíváncsiak vagyunk, hogy különböző antioxidánsok milyen mértékben

képesek semlegesíteni a pollen NADPH oxidázok által termelt reaktív oxigéngyököket. Eredményeink szerint az egerek tüdejében az aszkorbinsav + N-acetil-cisztein kezelést követően már 15 perccel jelentősen megemelkedik a teljes antioxidáns kapacitás, de 2 óra alatt visszatér a kiindulási szintre. Ezen megfigyelés alapján olyan antioxidánsnak, vagy olyan beviteli módnak lehet terápiás jelentősége a pollenek által indukált allergiás betegségekben, amely tartósabb védelmet biztosít a légúti hámsejtek számára. Ebből kiindulva vizsgáltuk, hogy ciklodextrin nanopartikulákba csomagolt tocopherol (CNT) képes e kivédeni a pollenkivonat kezelés hatására létrejövő oxidatív stresszt a humán tüdőhám eredetű sejtekben. Kísérleti rendszerünkben a CNT hatásosabbnak bizonyult, mint a tocopherol vizes oldata. Vizsgálatainkban azt is kimutattuk, hogy a lokálisan alkalmazott CNT tartósabban emeli meg a légutak antioxidáns kapacitását az egerekben, mint a vízben oldott antioxidánsok. A csecsemőkori immunrendszer működésének szabályozásában döntő szerepet játszik a leghatásosabb antigén prezentációt végző sejttypusnak, a DS-eknek a fejlődése. Míg a mieloid DS-ek mennyiségében a csecsemők életének első nyolc hónapjában nincs lényeges változás, addig a plazmacitoid dendritikus sejtek száma és az általuk termelt IFN- γ mennyisége közel harmadára csökken. Az is ismeretes, hogy az IFN- γ gátolja a Th2 típusú, allergiára hajlamosító állapot létrejöttét. Az anyatejben többféle citokin, többek között IFN- γ is detektálható, de annak mennyiségét még nem hasonlították össze atópiás és nem atópiás anyák tejében. Vizsgálatainkban azt szeretnénk tisztázni, hogy van-e összefüggés az egészséges és az atópiás anyák anyatejében levő IFN- γ mennyisége, és a gyermekekben kialakuló atópiás hajlam között. Az allergiás légúti gyulladás egér modelljében azt is megvizsgáljuk, hogy az itatóvízbe hosszú időn át (6 hét) adagolt IFN- γ és laktoferrin képesek-e befolyásolni a parlagfű pollennel szembeni érzékenyítés folyamatát, valamint nazális pollen expozíciót követően megváltoztatják-e az allergiás gyulladás intenzitását.



1. ábra. Hidratálódott pollenszem reaktív oxigéngyök termelése (DCF fluoreszcencia).