

RÉGI ISMERŐS ÚJ SZEREPBEN

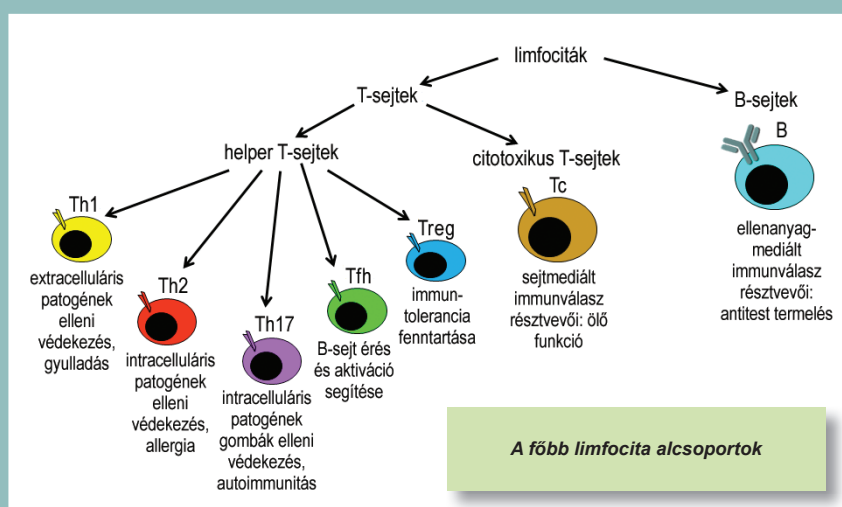
Az epigenetikai kutatások számának növekedésével egyre nagyobb érdeklődés övezi azokat a molekulákat, amelyek a környezeti hatásokat képesek szabályozott szignálútvonalakon keresztül közvetíteni a szervezetben. Az aromás szénhidrogén receptor egy olyan, többféle típusú sejten megtalálható szabályzófehérje, amelynek központi szerepe van nemcsak számos antropogén eredetű anyag, hanem több természetes, a szervezetben is megtalálható molekula metabolizmusá-

Annak ellenére, hogy a receptort már az 70-es évek óta ismerik, eddig főleg a toxikus anyagok metabolizmusában játszott szerepéről volt ismeretes. Az utóbbi évek kutatásai alapján kiderült, hogy nemcsak a toxikus anyagok, hanem például táplálékeredetű molekulák, és gyógyszerhatóanyagok is képesek a receptorhoz kapcsolódni és ezen keresztül részt venni bizonyos gének szabályzásában.

A gén eredete

Az aromás szénhidrogén receptor (AhR) fehérjét kódoló gén – amelyről feltételezik, hogy a gerincesekben jelent meg először – evolúciósan konzervált szerkezetű valamennyi fejlett gerinces osztályban. Szerepét tekintve ma már nem „csak” molekuláris bioszenzorként, hanem az egyes szervrendszerek (például keringési- és immunrendszer), szervek (például petefészek) és sejtek (például fehérvérsejtek) fejlődésében szerepet játszó kulcsfaktor-nak tartják az emlősökben. A legtöbb humán szövetben leírták az AhR jelenlétét, amely ugyan eltérő mennyiségben, de szinte valamennyi szervrendszerbe tartozó szövetben megtalálható (idegrendszer, keringési rendszer, emésztőrendszer, légző rendszer, reproduktív rendszer, retina, placenta stb.). Ezek közé sorolhatók újabban az elsődleges immunszervek (csecsemőmirigy, vörös csontvelő) és a fehérvérsejtek egy része, valamint a különböző immunológiai határfelületek (bélrendszer, tüdő és bőr).

Az AhR génje egy olyan szabályzófehérjét kódol, amely inaktív formában a sejték plazmájában található egy más fehérjéket is tartalmazó komplexben. Amennyiben ezen sejtekbe bejut egy olyan molekula, amely az AhR-fehérjéhez képes kapcsolódni (ligand), a



receptor aktiválódik és a korábban említett fehérjekomplexben található fehérjék segítségével a liganddal együtt a belép sejtbe, ahol a DNS megfelelő régióhoz kötődik és különféle célgének kifejeződését szabályozza.

Autoimmun betegségek

A gyulladás – amely alapesetben fiziológias folyamat – kialakulásában számos sejt és molekula összehangolt működése játszik szerepet. Az adaptív vagy szerzett immunválaszt olyan fehérvérsejtek (T- és B-sejtek) koordinálják, amelyek speciális receptorral rendelkeznek, melynek segítségével képesek elkülöníteni a veszélyes struktúrákat – mint például a vírus, illetve bakteriális patogének és tumorsejtek – a nem veszélyesektől. Abban az esetben, hogyha valamilyen hiba csúszik az immunsejt-receptor felismerési folyamatába (például a saját fehérjék szerkezete valamilyen hatás következtében megváltozik, vagy a sejtek érése zavart szenved) az különféle autoim-

mun betegségekhez vezet. Ezekben a betegségekben tulajdonképpen a szervezet saját fehérjeit tévesen idegenként azonosítják az immunsejtek, így ezek ellen a fehérjék ellen olyan jellegű immunreakció indul, mint a valódi veszélyes struktúrák ellen.

Az egyik speciális receptorral rendelkező sejtcsoport, amely rendkívül fontos szerepet játszik a gyulladásban az T-helper 17- (Th17-) sejtek. Ezt a sejtcsoportot a 2000-es évek elején írták le és a nevüket az általuk termelt gyulladásindukáló anyagról, az interleukin-17-ről (IL-17) kapták. A „Th” elnevezés arra utal, hogy ez a sejtcsoport a fehérvérsejtek közül is a T-sejtek egy olyan alcsoportjába tartozik, melyek legfontosabb feladata a többi immunsejt munkájának „segítése”, ennek angol megfelelőjéről kapta a „helper” jelzőt. Fontos megjegyezni, hogy ennek a sejtcsoportnak a munkája nélkülözhetetlen a bakteriális és gombafertőzések leküzdésében, ugyanakkor számos autoimmun betegség kialakulásában is.

Gyulladások

Körülbelül 8 évvel ezelőtt vált ismertté, hogy az AhR jelen van a Th17-sejtekben, és a sejtek érését indukáló körülmények között mennyisége megnő. Számos publikáció megerősítette, hogy a receptor nemcsak jelen van, hanem fiziológias funkcióval rendelkezik a Th17-sejtekben, és szükséges azok megfelelő éréséhez. Az IL-17-termelés szabályozása mellett, az AhR jelenléte elengedhetetlen a sejtek által termelt egyéb gyulladásos mediátor molekulák, citokinek, például az IL-22 termeléséhez, amely

játszanak szerepet, valamint a születést követően az ottani nyirokszövetek és nyirokszervek kialakulásában. Egérben végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy AhR hiányában bizonyos kórokozókkal szemben fogékonyabb lesz a szervezet, amely alátámasztja azt a feltételezést, hogy az ILC3-sejtek általi immunvédelem az AhR közreműködésével zajlik a bélben.

Összességében elmondható, hogy az AhR funkcionálisan jelen van mind a korábban említett adaptív immunválaszban, mind pedig a természetes immunválaszban közreműködő sejtekben.

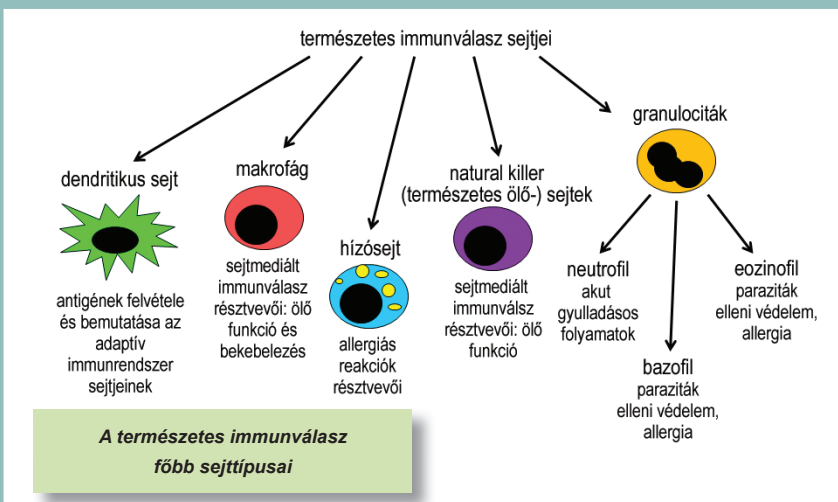
az influenza A vírus szaporodását, így védve a szervezetünket, bár ennek pontos mechanizmusa még nem ismert. A veleszületett immunitás egy másik sejtcsoportjára, a dendritikus sejtekre is hatással volt az AhR-aktiváció. Ezek a sejtek antigéneket (olyan különböző eredetű és típusú molekulák, melyek immunválaszt indukálnak) vesznek fel környezetükből, majd a nyirokcsomókba vándorolva bemutatják a T-sejteknek, ezzel aktiválva a vírusra specifikus limfocitákat. A vírussal fertőzött egyedekben csökkent a dendritikus sejtek T-sejt aktiváló képessége, az AhR-aktiváció tehát a szerzett immunitás sejteire, a limfocitákra is hatással volt. Gátolta az influenza A vírust felismerni képes citotoxikus T-sejtek felszaporodását és differenciálódását, így csökkentve számukat a tüdőben, ezzel szemben megnövelte a segítő T-sejtek számát, így elősegítve a B-sejtek vírussal szembeni ellenanyag-termelését.

Az AhR szerepét a tüdőgyulladásban *Streptococcus pneumoniae* baktériummal fertőzött egereken tanulmányozták. Kimutatták, hogy a receptor aktivációja megnövelte a túlélési esélyeiket, valamint csökkentette a gyulladás mértékét. A neutrofil granulociták száma esetben is jelentősen megnőtt a tüdőben, ám az AhR-aktiváció következtében pár napon belül szinte teljesen visszaesett, ezzel magyarázható a gyulladás csökkenése.

Bakteriális fertőzésekkel kapcsolatban olyan tanulmány is született, amely szerint az AhR felfogható egyfajta mintázatfelismerő receptorként is, ami képes felismerni különböző bakteriális festékanyagokat (például a *Pseudomonas aeruginosa* és a *Mycobacterium tuberculosis* baktériumokét) és ennek hatására beindítani az antibakteriális immunválaszt.

Az AhR-en keresztül ható molekulák

Lényeges megkülönböztetnünk a receptor-ligand kapcsolatban azokat a ligandokat, amelyek agonistái, illetve amelyek antagonistái a receptornak. Az agonista hatású ligandok a receptor természetes ligandjaihoz hasonló biológiai hatást váltanak ki a receptorhoz való kötődést követően, míg az antagonisták mintegy megakadályozva az agonisták által kiváltott hatást, azokkal ellentétes módon hatnak. Természetesen ma már



citokin rendkívül fontos szerepet játszik a bőr érintettségű autoimmun betegségeknél, amilyen például a pikkelysömör.

Érdekes módon az AhR nemcsak a Th17-sejtekben, de más olyan sejtcsoportokban is megtalálható, amelyek IL-22 citokint képesek termelni. Az egyik ilyen a Th17-sejtekhez nagyon hasonló, de specifikus receptorral nem rendelkező sejtek a 3-as típusú veleszületett limfoid sejtek (angol kifejezésből eredően: innate lymphoid cells 3 (ILC3)). Ez a sejtcsoport a Th17-sejtekhez nagyon hasonló funkcióval rendelkezik, azonban fontos különbség, hogy nincs olyan receptora, amellyel képes lenne specifikus módon felismerni a szervezetbe kerülő kórokozókat, így ezeknek a sejteknek az aktivációját főként a citokin-környezet határozza meg. A veleszületett vagy természetes immunválasz sejtjeire jellemző, hogy ugyan nem specifikusan, de sokkal gyorsabban képesek reagálni a szervezetbe kerülő veszélyes kórokozókra, mint az adaptív immunválasz sejtjei. Az ILC3-sejtek főleg a bél immunitásában

Az AhR génjének ősi, konzervált szerkezete és a fehérje immunrendszerben betöltött kulcsszerepe alapján fontos kérdés, hogy milyen anyagok képesek és milyen hatást közvetíteni az AhR-en keresztül a szervezetben.

Fertőzések

Az AhR fertőzésekben betöltött szerepe igen sokrétű, főleg a légúti megbetegedésekkel kapcsolatban vizsgálták vírusos és bakteriális modelleken keresztül. Influenza A vírussal fertőzött egerekben kimutatták, hogy az AhR közreműködésének köszönhetően jócskán megemelkedett a légutakban és a tüdőben a neutrofil granulociták száma, amelyek ennek hatására nagy mennyiségben kezdtek termelni egy antivirális citokint, az interferon gammát. Ezek a sejtek a veleszületett immunrendszer tagjai és fontosak a gyulladásos folyamatok kialakításában, valamint az elhalt sejtek, patogének eltakarításában. Több tanulmány kimutatta, hogy ezen sejtek megnövekedett száma valószínűleg gátolja

több, az emberi szervezetben megtalálható természetes AhR-ligandot ismerünk, mint például a bilirubin (a vörösvértestekben található, az oxigénszállító hemoglobin bomlásterméke), vagy az alacsony sűrűségű koleszterin. A környezetben található ismert AhR-ligandok száma még fokozottabb mértékben növekszik. Az a tény, hogy az emberi szervezetben is vannak receptornak természetes ligandjai, minimalizálja annak esélyét, hogy a környezetben lévő hasonló szerkezetű molekulák kapcsolódása a receptorhoz véletlenszerű és nem funkcionális.

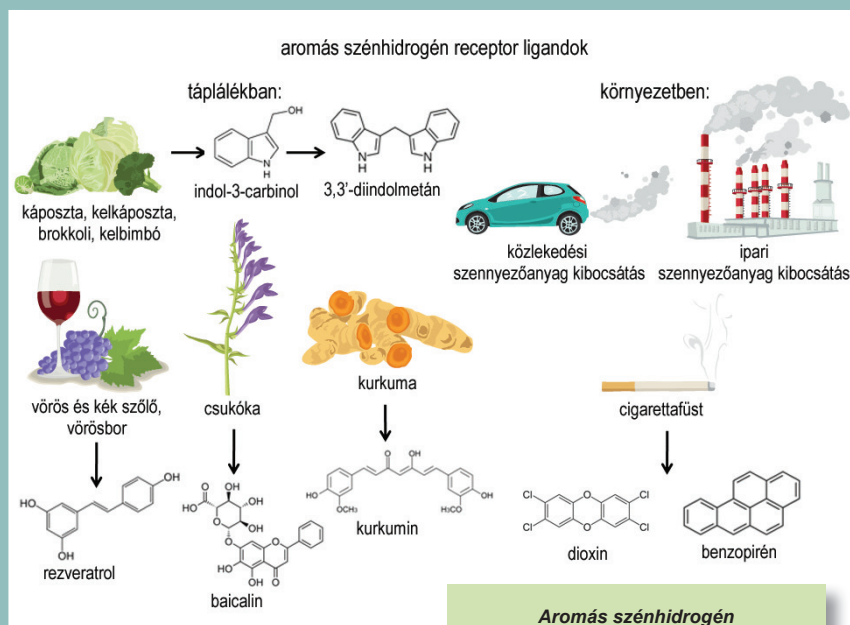
A táplálkozás szerepe

A táplálékból származó AhR-ligandok nagy része leggyakrabban különféle zöldségekből és gyümölcsökből származik. Ezeknek az anyagoknak az in vivo hatását érthető okok miatt csupán különböző egérmODELLEKben igazolták, azonban néhány esetben egyes betegcsoportokban történt megfigyelések is rendelkezésre állnak.

Az egyik nagy molekulacsoport a triptofán- (a 20 alapvető fehérjét felépítő aminosav egyike) származékok csoportja, amelyek különféle enzimek segítségével keletkeznek a szervezetben olyan triptofángazdag élelmiszerekből, mint például a keresztesvirágúak közé tartozó brokkoli, káposzta, kelbimbó, vagy kelkáposzta. Ezek egérikísérletekben csökkentették a Th17-sejtek számát. Egy másik anyag az indoxil 3-szulfát (I3S) a triptofán bomlástermékéből, az indolból keletkezik az emésztőrendszerben, bakteriális eredetű enzimek segítségével és szintén egérikísérletekben igazolódott, hogy serkenti a Th17-sejt érést.

Szintén L-triptofánból keletkező bomlástermékek az L-kinurenin és annak bomlásterméke a kinurénsav, amelyek endogén receptor agonisták. Egérikísérletekben megfigyelték, hogy az L-kinureninből kinurénsavat előállító kinurenin aminosztransferáz enzimek gátlása esetén a Th17-sejtek által indukált gyulladás erősödik a szervezetben.

A vörös és kék szőlő héjában és a vörösborsban nagy mennyiségben megtalálható rezveratrol fitoalexin típusú antioxidáns, amelyről több mint 10 éve ismert, hogy AhR-antagonista. A rezveratrol kompetitív antagonistaként kötődik a receptorhoz, de nagy kon-



Aromás szénhidrogén receptor ligandok a táplálékban és a környezetben
(KISS NEMESKÉRI ZSUZSANNA GRAFIKÁJA)

centrációban megakadályozza a receptoron keresztüli génaktivációt és gyulladáscsökkentő hatása van, amely részben a Th17-sejtek gátlásán keresztül valósul meg.

A kurkumában található polifenolról, a kurkuminról szintén ismert, hogy gátolja az AhR-en keresztüli jelátvitelt. Erről a gyulladásgátló és antioxidáns hatásáról is ismert anyagról kimutatták, hogy gátolja a Th17-sejtek érésehez szükséges citokinek termelődését.

A baicalin a nagylevelű csukókában (*Scutellaria baicalensis*) megtalálható gyógyhatású flavonoid, amelyről leírták, hogy AhR agonista, és gátolja a Th17-sejtek fokozott működésével járó gyulladásos folyamatokat eregekben.

A környezetből

A környezetből származó AhR-ligandok főleg az ember általi antropogén hatás (ipari termelés égéstermékei, közlekedésből származó kipufogógáz, erdőtüzek füstje), dohányzás, valamint a füstöléssel tartósított élelmiszerek útján kerülhetnek a szervezetünkbe. Ezeknek az anyagoknak egy része a policiklusos aromás szénhidrogének (PAH) és a halogénezett aromás szénhidrogének (HAH) közé tartozik, melyek rákkeltő hatásukról is ismert anyagok. Ezek közül ismert receptor agonisták a dioxin és a benzo(a)pirén. Kimutatták, hogy az AhR központi szerepet játszik ezeknek az anyagoknak a meta-

bolizmusában. Olyan genetikailag módosított egerekben, akiből hiányzik az AhR-fehérje, nem érvényesül a benzo(a)pirén toxikus hatása. A dioxin növeli az IL-22 termelő sejtek számát, ugyanakkor gátolja a Th17-sejteket, amely súlyosbíthatja az IL-22 által indukált gyulladásos folyamatokat a szervezetben.

A külső és belső környezet hatása tehát sok esetben számottevően befolyásolhatja, milyen betegségek alakulnak ki az emberi szervezetben. Létezésünk óta folyamatos kölcsönhatásban vagyunk ezzel a környezettel, annak jótékony és káros hatásaival egyaránt. Ahogy a genetica törvényszerűségeit megismertük, nem tulajdonítottunk akkora jelentőséget a környezeti tényezőknek, de ma már tudjuk, hogy legalább akkora szerepük van az egyes jellegek, egészség és betegség kialakulásában, mint az öröklött tulajdonságoknak. Az öröklődés a különféle valószínűségeken alapszik, ezt a valószínűséget pedig sok esetben az egyéni külső és belső környezeti hatások szabják meg.

**BARICZA ESZTER
KIRÁLYHIDI PANNA
MARTON NIKOLETT
KOVÁCS ORSOLYA TÜNDE**